UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CARRERA DE FARMACIA

"Supervivencia a resultados de 4 años en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadios tempranos, atendidas en el Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga, 2012".

Monografía para optar al título de Licenciado Químico-Farmacéutico

Autores:

Br. Valeska Mercedes Sequeira Alvarado.

Br. Marybeth Marielo Sequeira Tablada.

Br. Roberto Ariel Trujillo Juárez.

Tutor: M.Sc. Saura L. Mendoza Marín.

Asesor: Dr. Mario José Vicente González
Oncólogo Radioterapeuta

León, Noviembre 2016

"A La Libertad Por La Universidad"

DEDICATORIA

A Dios, primeramente por darnos el maravilloso regalo de la vida, salud, fortaleza y sabiduría necesaria para superar cada obstáculo que se presentó a lo largo de nuestros estudios, alcanzando todas las metas propuestas hasta el día de hoy.

A Nuestros padres:

Por su esfuerzo, amor, confianza y apoyo incondicional durante nuestra formación tanto personal como profesional. Influyéndonos a ser personas de bien, con valores morales útiles en la sociedad.

Francis Elena Juárez Blanco – Ariel Trujillo Morán.
Andrea Iveth Tablada Calero – Mario Sequeira Suazo.
Rosa María Alvarado Ulloa – Carlos Alberto Sequeira Donaire.

A Nuestra Tutora **M.Sc. Saura Mendoza Marín** profesora a la que admiramos, respetamos y queremos, que nos tuvo paciencia, dedicación guiándonos durante todo el proceso de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos en primer lugar a **Dios** todopoderoso, por darnos fuerza y perseverancia para culminar esta importante fase de nuestra formación.

A Nuestros padres por brindarnos la oportunidad de estudiar una carrera universitaria, darnos su amor sincero e incondicional y apoyarnos en nuestras decisiones.

A cada uno de los profesores en especial a Nuestra **Tutora M.Sc. Saura Mendoza Marín**, porque día a día nos trasmitieron sus conocimientos a fin de que pudiéramos ser grandes profesionales.

Al Centro Nacional De Radioterapia Nora Astorga, por abrirnos las puertas y poder llevar a cabo nuestro trabajo Monográfico.

A cada una de las mujeres que formaron parte de nuestro estudio, quienes en medio de sus problemas de salud nos proporcionaron la información requerida.

ÍNDICE

Páginas

INTRODUCCIÓN……...……..**1**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA……**6**

OBJETIVOS……..**7**

MARCO TEÓRICO……**8**

MATERIAL Y MÉTODO……..**40**

RESULTADOS……....**45**

DISCUSIÓN……**81**

CONCLUSIONES……...**86**

RECOMENDACIONES……..…**87**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……..……..**88**

ANEXOS……..……..**97**

CLAVES DE ABREVIATURAS

AC: Adriamicina - Ciclofosfamida.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ALND: Disección de los ganglios linfáticos axilares.

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela.

BMI: Índice de Masa Corporal.

BCT: Terapia conservadora del seno.

BI-RADS: Imágenes de mama e informe de Datos.

CM: Cáncer de mama.

CMI: cáncer de mama invasivo.

cTNM: Estadio clínico TNM.

CNR: Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga".

DCIS: Carcinoma intraductal in situ.

ECM: Examen clínico de la mama.

ER: Receptor de estrógeno.

ERT: Terapia de sustitución de estrógenos.

ERBB2: Subtipo HER2 Sobreexpresado.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

FAC: Ciclofosfamida – Adriamicina – 5 Fluoroacilo

FNA: Aspiración con aguja fina.

FISH: Hibridación in Situcon fluorescencia

G: Grado.

HD: Enfermedad de Hodkin.

HER2/neu: Receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano.

HR: Hazard ratio.

In situ: No invasor.

IRMN: Imágenes por resonancia magnética nuclear.

IRM: Imágenes por resonancia magnética.

IHQ: Análisis de inmunohistoquimica.

IC: Intervalo de Confianza.

MSRE: Moduladores selectivos del receptor de estrógenos.

OC: Anticonceptivos orales.

OR: La razón de probabilidad o momios.

PBI: Producto interno bruto.

PR: Material tumoral

pTNM: Estadio patológico TNM.

RT: Radioterapia**.**

RR: Riesgo relativo.

SG: Supervivencia Global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SLNB: Biopsia del ganglio centinela.

TNM: T: Tamaño del tumor primario.

N: Ausencia o presencia de Ganglios o Nódulos Linfáticos Regionales.

M: Ausencia o presencia de Metástasis a Distancia.

TC: Tomografía computarizada.

TDLU: Unidad Terminal del Ductus Lobular.

Tis: Carcinoma In situ

UICC: Unión Internacional para el control del cáncer.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM), con más de 408.200 nuevos casos y más de 92 000 muertes, es el primer cáncer en las Américas en cuanto a casos nuevos y el segundo en cuanto a muertes por cáncer en mujeres[1]. De acuerdo a predicciones del año 2012, basadas en el crecimiento poblacional, se estima que en el año 2030 se presentarán más de 596 000 nuevos casos y más de 142 100 muertes por CM[1]. El incremento en número de nuevos casos y muertes será casi el doble en América Latina y el Caribe en comparación con Norte América[1].

En algunos de los países con menor producto interno bruto (PBI) de la región, como son Haití, Nicaragua y Honduras, por cada 2.5 casos nuevos de CM, se produce una muerte por esta causa. En cambio, en los países con mayor PBI de la región como son Estados Unidos y Canadá, por cada 5 casos de CM se produce una muerte[1].

Así mismo, se calcula que en el continente americano una de cada 300 mujeres es diagnosticada con carcinoma invasivo de la mama antes de los 40 años de edad[2]. Las neoplasias de senos en mujeres muy jóvenes suelen ser agresivos[2]. La edad de aparición muy temprana también se correlaciona fuertemente con el riesgo de recidiva local y con las probabilidades de cáncer de seno contralateral[2]. Dado el alto riesgo de recurrencia local y a distancia en las mujeres jóvenes con adenocarcinoma de la mama, la mayoría (si no todas) de las pacientes jóvenes son candidatas para la quimioterapia[2].

Se espera que mediante las campañas impulsadas por los organismos sanitarios, en la promoción de la salud y prevención de las enfermedades, sobre la realización del auto-examen de mama, las mujeres sean capaces de detectar la enfermedad en etapa precoz y esto conduzca a una reducción de las tasas de mortalidad.

Según datos provistos por el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga” (CNR), ubicado en la ciudad de Managua; en el año 2012 se atendieron 14 mujeres menores de 40 años, con neoplasia maligna de seno en etapa precoz correspondiente al 7.3% del total de las pacientes tratadas en este lapso. Dada la relevancia estadística de aparición temprana de

esta enfermedad oncológica en mujeres nicaragüenses hemos decidido ejecutar un estudio de supervivencia utilizando el record clínico de las pacientes a resultados de 4 años (2012-2015), en este Centro de Referencia Nacional.

Además, el diseño y alcance de esta investigación pone de manifiesto los tipos de tratamientos que ofrecen una mejoría en la supervivencia global (SG) y en la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Aunado a esto, se escrudiñaron los factores que están asociados con el riego de cáncer de mama de aparición temprana en las damas nicaragüenses. De igual modo, se estudiaron aquellos factores que están vinculados con la reducción del desarrollo del carcinoma de seno.

Los hallazgos generados por este documento pretenden aportar al Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga", la información sobre los tratamientos que ofrecen la mejor respuesta terapéutica en las mujeres jóvenes, alargando el tiempo hasta la recaída por la enfermedad y la muerte. De igual importancia, se esclarecerán los factores que tuvieron un impacto negativo y positivo en la evolución clínica de las pacientes. Así mismo, esta gama de resultados permitirá a la comunidad oncológica del Centro de Referencia Nacional, movilizar a las autoridades competentes para mejorar los esquemas de tratamientos establecidos, coordinar mejor el monitoreo o el seguimiento fármaco-terapéutico de las pacientes con neoplasia de seno de aparición temprana; produciendo de esta forma un mejoramiento en la supervivencia de las convalecientes con carcinoma de seno.

Un estudio reciente realizado por Lee M-Y y colaboradores (2016), llevado a cabalidad en el Centro Médico Samsung en Seoul, Korea, estudiaron el tiempo de recaídas utilizando el record clínico de 104 pacientes con CM, encontrándose que las pacientes menores de 35 años experimentaron recaídas a los 24 meses después de instaurarse el tratamiento oncológico. Los tipos de eventualidades más frecuentes fueron las recidivas a los ganglios linfáticos; siendo el subtipo molecular el cáncer de mama triple negativo (TNBC) el que presentó el peor pronóstico[3].

Así mismo, en China, los autores Chen, Y., Jiang, L., Gao, B., Cheng, Z., Jin, J. & Yang, K. (2016), elaboraron un meta-análisis en el cual se estimó la magnitud del beneficio de la mastectomía y la terapia conservadora del seno (BCT) en pacientes con cáncer de mama precoz. El estudio reportó que la mastectomía provee un beneficio superior en la supervivencia global (SG) en comparación con la BCT (HR = 1.09, IC 95% 1.01 – 1.19; p = 0.03)[4].

Mientras tanto en Nicaragua, un estudio de cohortes, realizado en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales, evaluó a más de 40 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, en el cual se determinó la supervivencia global a 5 años reportándose la mayor supervivencia en estadios clínicos tempranos: E-0 (100%), 2-A (100%), 2-B (75%), con un valor de p=0.0279. La supervivencia fue ligeramente superior en los tumores menores de 2 cm (85.7%) y de 2 a 5cm (72.4%). (Rivera Torres, 2014)[5].

En cuanto a los factores de protección para disminuir el riesgo por CM, describimos los siguientes; Bernstein y colaboradores (1994), realizaron un estudio de casos y controles en que reportaron que el número promedio de horas de ejercicio físico se asoció con una reducción en el riesgo de CM. La razón de probabilidad o momios (OR) de reducir el riesgo de CM entre las mujeres que dedican un promedio de 3.8 o más horas de ejercicio físico por semana fue 0.42 (IC del 95%: 0.27 – 0.64) en comparación con las mujeres inactivas[6].

Por otra parte, Clavel-Chapelon, F. & Gerber, M (2002), señalaron que la multiparidad protege contra el CM a las mujeres de todas las edades, pero en las mujeres diagnosticadas con carcinoma de seno antes de los 40 años estos efectos protectores se ven disminuidos por el nacimiento prematuro y la paridad. En contraste, hay un aumento transitorio en el riesgo de CM después del alumbramiento. Esto se cree que es debido al efecto mitogénico de altos niveles de estrógeno durante el embarazo[7].

Por otro lado, El Colectivo de Trabajo sobre Factores Hormonales en el CM (2002), diseñaron un meta-análisis con la información de 30 países, donde se estimó que el riesgo de desarrollar CM antes de la menopausia se ve reducido en un 4.3% por cada año de

lactancia, por lo tanto se concluyó que el amamantamiento se considera como un factor protector moderado[8].

En contraste con lo anterior, existen múltiples estudios asociados con los factores que contribuyen al desarrollo de las neoplasias de senos entre ellos citamos los más apropiados con nuestra línea de investigación; En 1996, El Colectivo de Trabajo sobre Factores Hormonales en el CM, realizaron un estudio de casos y controles; encontrando que las mujeres que usaban anticonceptivos orales estaban en mayor riesgo de desarrollar CM (riesgo relativo [RR] = 1.24; 95% IC: 1,15 – 1,33), pero el riesgo disminuye después de suspender el uso de la píldora, y 10 años después del último uso no hubo riesgo residual aparente[9].

De la misma forma, en Noruega, Gram, I. T., Little, M. A., Lund, E., and Braaten T. (2016), ejecutaron un análisis de cohorte prospectivo (1991-2012), donde se comparó a las mujeres que no implementaban el hábito de fumar, aquellas que nunca inhalaron el humo del tabaco y aquellas que alguna vez fumaron (antiguas y actuales); donde se reportó que estas últimas tuvieron un riesgo superior de desarrollar CM que fue del 21% (HR = 1.21; IC 95% = 1.08 – 1.34)[10].

Siguiendo la misma línea investigativa; un estudio de perspectiva mundial elaborado por Bandera, E. V, Maskarinec, G., Romieu, I., & John, E. M (2016), incluyeron las diferentes razas de mujeres y el impacto que tenía la obesidad en aumentar el riesgo de desarrollar CM y su supervivencia. Se revisaron los datos publicados para la mujer africana, hispana, y de ascendencia asiática que residen en los Estados Unidos y sus países de origen. Teniendo un peor pronóstico las mujeres de ascendencia asiática, para las afroamericanas y las hispanas, la asociación entre la obesidad y la progresión del cáncer parece ser más comparables a las de las blancas no hispanas[11].

De igual modo, en Holanda, van Leeuwen, F. E. et al. (2003), diseñaron un estudio de casos-controles con los datos de 770 pacientes obtenidos del Hospital Catharina Eindhoven, los autores investigaron los efectos de las radiaciones dirigidas al seno en mujeres que

habían sido diagnosticadas con la enfermedad de Hodkin (HD) antes de la edad de 25 años, 5 años después del diagnósticos los investigadores concluyen; que el riesgo de desarrollar CM aumentó significativamente con la dosis de radiación de 38,5 Gy o más (Ptrend = 0.01); (intervalo de confianza del 95% [IC] = 1,3 a 16) estas pacientes tenían un riesgo relativo de 4,5 veces mayor que las mujeres que recibieron una dosis menor de 4 Gy. Así mismo, se determina que el riesgo de desarrollar CM a la edad de 45 años es de aproximadamente el 10% y puede llegar tan alto como al 29% a la edad de 55 años[12].

El riesgo que presentan las mujeres de padecer cáncer de mama por debajo de la edad de 40 años es inferior al 1% en todos los países, y este riesgo es demasiado bajo para movilizar a la comunidad académica científica de la UNAN-León en búsquedas de respuestas.
Asimismo, las características de las neoplasias de senos en mujeres jóvenes lo hacen difíciles de tratar, esto debido a una alta proporción de canceres de mama triple negativo y un alto riesgo de recaída y la muerte precoz por la enfermedad.

Es en base a lo anterior planteado, que resulta trascendente confeccionar un estudio de supervivencia en mujeres jóvenes nicaragüenses que han sido diagnosticadas con cáncer de mama en etapa temprana, dilucidando si los tratamientos empleados tienen relación significativa en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. De igual forma, indagar los factores de riesgo y factores de protección presentes en las pacientes del estudio que puedan estar vinculados con el riesgo y la reducción del desarrollo de la neoplasia de senos de aparición temprana.

A partir, de los resultados que se obtengan de esta investigación pretendemos aportar al Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga” datos relacionados con la supervivencia en las pacientes con carcinoma de seno y el impacto que tendrían el incluir esta información en el abordaje terapéutico de las mujeres jóvenes. La disposición de la información generada demostrará la relación existente entre las variables propuestas y su correlación implicada en la neoplasia mamaria precoz. Por otro lado, el diseño de esta investigación podrá tener aplicaciones en el estudio de la sobrevida, pero adaptados a otros ámbitos patológicos que son interés de la salud pública.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama, uno de los mayores problemas que actualmente enfrenta la salud pública, problema que no discrimina sexo, edad y etnia.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a medida que la mujer envejece y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de más de 50 años. No obstante, una minoría de la población femenina nicaragüense desarrolla la enfermedad a edad temprana.

En Nicaragua, son pocas las mujeres por debajo de la edad de 40 años que se detectan la enfermedad en estadio precoz, esto resulta probable a la falta de un cribado mamográfico regular en las mujeres antes de 40 años.

La corta edad al momento del diagnóstico es un factor determinante para la recidiva local y a distancia y posterior a estas eventualidades, la muerte.

Donde probablemente las jóvenes nicaragüenses con esta afección tenga dudas en cuanto a: ¿Valdrá la pena iniciar una terapia sistémica y radioterápica?, ¿El mutilar mi mama me salvará la vida?, ¿Toda esta tortura terapéutica tiene resultados gratificantes?.

Es por todo lo antes señalado, que surge el siguiente cuestionamiento: **¿Cuál es el porcentaje de supervivencia a resultados de 4 años en relación al tratamiento empleado, en mujeres menores de 40 años diagnosticadas con cáncer de mama en estadios tempranos, atendidas en el Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga", en el año 2012?**

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la supervivencia a resultados de 4 años, en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadios tempranos, atendidas en el Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga", Managua 2012.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer los tratamientos empleados en las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadios tempranos atendidas en el CNR.

2. Destacar los factores de riesgo que influyeron en el desarrollo del cáncer de mama en las mujeres en estudio.

3. Señalar los factores protectores evidenciados en las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama precoz.

4. Determinar supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, durante el período de estudio 2012-2015.

5. Demostrar la relación entre los tratamientos utilizados en las pacientes jóvenes con cáncer de mama temprano y las tasas de supervivencia.

4. MARCO TEÓRICO

La mama, en términos sencillos, es una glándula sudorípara modificada, situada sobre la aponeurosis pectoral y la musculatura de la pared torácica sobre la jaula costal anterior alta, rodeada de una capa de grasa e incluida en una cubierta de piel[11]. El tejido mamario se extiende hacia la axila formando la llamada cola axilar de Spence. La unidad monofuncional del órgano es una estructura compleja, compuesta de dos partes principales: la Unidad Terminal del Ductus Lobular (TDLU) y el Sistema Ductal Principal[13]. El tejido de la mama responde a estímulos hormonales durante toda la vida y por ende está expuesta a constantes cambios[13].

En el interior de los senos de la mujer hay 15 o 20 secciones llamadas lóbulos. Cada lóbulo está formado de muchas partes más pequeñas llamadas lobulillos. Los lobulillos contienen grupos de glándulas diminutas que pueden producir leche[14]. Después del nacimiento del bebé, leche fluye del seno de la mujer desde los lobulillos al pezón por unos tubos delgados llamados conductos. El espacio entre los lobulillos y los conductos está lleno de grasa y de tejido fibroso[14].

Los senos tienen también vasos linfáticos[14]. Estos vasos están conectados a masas de tejido pequeñas y redondas llamadas ganglios linfáticos[14]. Hay grupos de ganglios linfáticos cerca del seno en la axila (sobaco), arriba de la clavícula y en el pecho detrás del esternón[14].

4.1 PROCESO DEL CÁNCER

Es en estas estructuras donde inicia el proceso del cáncer específicamente en las células, las cuales son las unidades básicas que forman los tejidos[14]. Los tejidos forman los senos y otras partes del cuerpo[14]. Las células normales crecen y se dividen para formar nuevas células a medidas que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y son reemplazadas por células nuevas[14].

Algunas veces este proceso ordenado se descontrola. Células nuevas se siguen formando cuando el cuerpo no las necesita, y las células viejas o dañadas no mueren cuando deberían morir[14]. Esta acumulación de células que no son necesarias forma, con frecuencia, una masa de tejido, que es lo que se llama tumor[14].

4.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

En la Tabla 1 se describe la clasificación histológica del CM con base en la ubicación del tumor[15]. El CM ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico de CM más frecuente y representa 70 a 80 % de todos los casos. El segundo tipo histológico en frecuencia es el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que representa hasta el 10% de los CM y es uno de los tipos especiales de CM[16].

Tabla 1. Clasificación histológica del CM

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	
UBICACIÓN DEL TUMOR	**SUBTIPO HISTOLÓGICO**
Carcinoma, SAI	
Ductal	Intraductal (In situ)
	Invasivo con componentes predominantes
	Invasivo, SAI
	Comedón
	Inflamatorio
	Medular con infiltrado linfocítico
	Mucinoso (coloide)
	Papilar
	Cirroso
	Tubular
	Otro
Lobulillar	Invasivo con componente predominante in situ
	Invasivo
Pezón	Enfermedad de Paget, SAI
	Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
	Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo
Otro	Carcinoma indiferenciado
	Metaplásico

SAI: Sin otra especificación (Recopilado del Instituto Nacional del Cáncer, 2010)

Los siguientes subtipos de tumores se presentan en la mama, pero no se consideran CM típicos:

- Tumor filoides[16,17].

- Angiosarcoma.

- Linfoma primario.

4.3. GRADO HISTOLÓGICO

Así mismo, a la clasificación morfohistológica se adiciona el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elstón-Ellis del sistema de clasificación de Scarff-Bloom-Richardson) que tiene en cuenta el grado de formaciones tubulares, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico (cuantificación de mitosis en 10 campos de gran aumento 40x). A cada una de las características valoradas se le adjudica una puntuación de 1 a 3 y la sumatoria de estas puntuaciones (puntuación máxima de 9) se clasifica en tres grados histológicos denominados I, II y III o bajo, moderado y alto grado respectivamente[18].

El grado histológico se ha relacionado con el comportamiento biológico intrínseco del tumor, mostrando que a mayor grado, la progresión local y a distancia de la enfermedad es más temprana y su valor pronóstico ha sido reconocido en estudios previos[19,20,21]. Así mismo, se correlaciona con los subtipos moleculares, observándose que el grupo de tumores con expresión de receptor de estrógenos (RE) y baja expresión de marcadores de proliferación celular presentan mayor proporción de tumores grado I, al contrario que aquellos grupos con comportamiento biológico más agresivo (HER2 Sobreexpresado y similar a células basales), que se asocian en su mayoría a grados histológicos altos. Existen algunas excepciones, particularmente en el grupo de células basales donde encontramos algunos tipos histológicos especiales con grados histológicos bajos y por lo tanto mejor pronóstico[22].

4.4. FACTORES DE RIESGOS

De lo anteriormente citado, se presume que las neoplasias en los senos pueden desencadenarse en las pacientes por algún mecanismo de susceptibilidad, que aumenta la probabilidad en las mujeres de desarrollar cáncer a esto se le conoce como Factor de Riesgo. Tener un factor de riesgo, o varios, no significa que vaya a aparecer la enfermedad. Además, muchas mujeres que tienen CM no tienen factores de riesgo aparente o conocidos[14].

Poseer un riesgo mayor para el CM no implica la certeza de que se vaya a padecer la enfermedad en algún momento de la vida, sólo indica cierta predisposición[23].

Se han identificado una serie de factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar un CM a lo largo de la vida. Algunos factores son más importantes que otros y pueden variar con el tiempo[23]. En el 50% de los casos no se observa ningún factor de riesgo[23].

Dentro de estos factores encontramos la exposición a estrógenos endógenos/factores reproductivos. Se cree que el cáncer de mama es hormonodependiente, con concentraciones incrementadas y duración de la exposición a estrógenos relacionados con riesgos aumentados[23]. En las mujeres posmenopáusicas, por ejemplo, las concentraciones séricas elevadas de estrógenos se correlacionan con riesgo aumentado[23]. Se sabe que ciertos factores hormonales y reproductivos confieren también aumento en el riesgo. Éstos incluyen menarca temprana, menopausia y nuliparidad tardías o mayor de 30 años de edad al nacimiento del primer hijo[23]. La densidad mineral ósea alta y la densidad mamográfica aumentada, quizás por la exposición a estrógenos endógenos a largo término, se asocian también con aumento en el riesgo. Se cree que la alimentación al seno materno protege del riesgo de CM[23].

- Exposición a estrógenos exógenos. El papel de los estrógenos exógenos en el riesgo para padecer CM es complicado y ha sido ampliamente estudiado[23]. Por lo general se acepta que el uso pasado de anticonceptivos orales (OC) no resulta en ningún aumento

significativo en el riesgo del CM en mujeres sobre 40 años de edad. Esta es una sugerencia, sin embargo, el uso común de OC confiere un incremento ligero en el riesgo[23]. Ya que las usuarias actuales de OC tienden a ser jóvenes, el incremento en el riesgo absoluto es muy pequeño[23].

- Los estudios sobre terapia de sustitución de estrógenos (ERT) en mujeres posmenopáusicas apoyan un modesto incremento en el riesgo de padecer cáncer de la mama[23]. El riesgo parece aumentar con la duración del uso[23]. El uso corto de ERT (menos de 4 a 5 años), sin embargo, no se relaciona con riesgo aumentado para padecer CM[17]. Además, las mujeres que detuvieron su uso por más de 5 años parecen no estar en riesgo aumentado, en comparación con las que nunca la han usado[23]. El riesgo parece ser más alto con la terapia de combinación de estrógenos más progestina en comparación con sólo estrógenos[23].

- Estilo de vida. La obesidad afecta el riesgo para padecer CM en forma diferente en mujeres pre y posmenopáusicas[23]. En las premenopáusicas, la obesidad está relacionada con ciclos menstruales más largos e incremento de los ciclos anovulatorios, resultando en menos exposición total a los estrógenos y riesgo más bajo de padecer CM[23]. En las posmenopáusicas, en las cuales la fuente principal de los estrógenos es el metabolismo en tejidos periféricos, la obesidad se asocia con concentraciones séricas más altas de estrógenos disponibles, y en consecuencia hay riesgo aumentado[23]. La relación entre el ejercicio y riesgo para el CM permanece no aclarada[23]. Algunos datos sugieren que el nivel de actividad aumentada entre mujeres posmenopáusicas confiere reducción del riesgo de padecer esta neoplasia[23]. Esto puede deberse a la reducción en el índice de masa corporal (BMI) o las concentraciones de estrógenos séricos reducidos relacionados con el ejercicio[23].

- Dieta. El alcohol es quizás el factor de riesgo dietético más importante[23]. La ingesta moderada de alcohol aumenta las concentraciones endógenas de estrógenos, que se relacionan con riesgo aumentado de esta neoplasia[23]. Los estudios que examinan consumo de grasa y riesgo han arrojado resultados mixtos, con algunos casos control y

estudios cohorte sugiriendo un incremento moderado en el riesgo con aumento en el consumo de grasa dietética[23].

- Ambiente**.** El factor ambiental más fuerte para el cáncer es la radiación ionizante[23]. Dosis moderadas a elevadas de radiación ionizante al tórax a una edad temprana como la que se aplica para el tratamiento de la enfermedad de HD es un factor de riesgo importante. El riesgo más alto parece ser en los individuos expuestos durante los años prepuberales y puberales[23].

- Enfermedad benigna de la mama. Las enfermedades benignas de la mama se clasifican como proliferativas y no proliferativas[23]. Las no proliferativas se relacionan con incremento en el riesgo de cáncer mamario[23]. Las proliferativas sin atipia como la hiperplasia, adenosis esclerosante, papilomatosis difusa, cicatrices radiales y fibroadenomas complejos resultan en un pequeño incremento en el riesgo relativo calculado entre 1.5 y 2.0[23]. Las lesiones proliferativas con atipia, ya sea ductales o lobulares, confieren aumento en el riesgo de cáncer invasor de la mama en alrededor de cuatro veces[23].

- Deducen cálculos de riesgo de CM específicos de la edad, según la edad de la menarca, edad al primer nacimiento vivo, cantidad de biopsias mamarias previas, presencia de hiperplasia atípica en la última y cantidad de parientes de primer grado con CM[23]. Por la inclusión de sólo parientes de primer grado, el modelo de Gail tiende a menospreciar el riesgo en mujeres con antecedentes familiares fuertes para esta neoplasia[23].

4.5. FACTORES DE PROTECCIÓN

También resulta evidente encontrar factores que tienen la capacidad de reducir el riesgo de cáncer de seno (*factores de protección*), aunque esto no significa que las mujeres no enfermarán de cáncer. Dentro los factores de protección enunciamos los más importantes para nuestro estudio:

Recibir cualquiera de los siguientes:

- Terapia hormonal de remplazo con estrógeno solo después de una histerectomía.

- Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE).

- Inhibidores de la aromatasa.

- Menor exposición del tejido de la mama a los estrógenos que produce el cuerpo. Esto se puede lograr mediante el:

- Embarazo temprano.

- Lactancia materna.
- Suficiente ejercicio físico.

- Someterse a cualquiera de los procedimientos siguientes:

- Mastectomía para disminuir el riesgo de cáncer.
- Ooforectomía para disminuir el riesgo de cáncer.
- Ablación ovárica.[24]

4.6. SÍNTOMAS

El cáncer de seno al principio generalmente no causa *síntomas*[25]. Pero a medida que el tumor crece, puede cambiar la forma como se ve y se siente el seno[25]. Cuando la enfermedad progresa pueden existir otros signos que pueden ser visibles más fácilmente para la paciente y mucho más para el médico como son: la retracción espontánea o provocada de la piel que cubre dicha tumoración así como la retracción del pezón o cambios propios del mismo (reacciones eccematosas) que simulan una enfermedad dermatológica[25].

A medida que la enfermedad progresa se pueden asociar otros signos que son inequívocos de la enfermedad tales como los cambios en la piel que simula un aspecto de naranja (piel de naranja) así como la presencia de tumoraciones en la región axilar (ganglios axilares) [25].

En ocasiones, no muy frecuentes, pequeños tumores aún no palpable se pueden manifestar inicialmente con la presencia de ganglios axilares estos son: duros, pueden ser móviles o estar unidos entre sí[25].

La enfermedad avanzada puede llegar a ulcerar la piel[25]. Otros síntomas que se deben tener en cuenta como la secreción por el pezón sobre todo hemática y los cambios a nivel del mismo y la areola de larga evolución que lo destruye y que simulan un eccema inespecífico[25].

4.7. DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar el cáncer de seno es necesario, primero pensar en él y saber que cualquier mujer puede ser portadora de la enfermedad y si no lo buscamos no podremos diagnosticarlo[25]. Las características físicas de una neoplasia son fundamentalmente en etapas tempranas la palpación de una masa dura y prácticamente asintomática, que por lo general en las primeras fases no se acompaña de ningún otro signo local y solo es percibido por la mujer cuando alcanza un volumen por lo general mayor de 2 cm y esto en ocasiones no ocurre si las glándulas mamarias son voluminosas[25]. Algunos clínicos son capaces de detectar estos tumores cuando apenas llegan a medir 1 cm y generalmente es la experiencia del médico lo que lo determina[25].

Es el examen físico el método más importante para el diagnóstico del cáncer mamario y el acierto dependerá de la experiencia del médico, los errores más comunes ocurren en glándulas mamarias voluminosas y por supuesto con tumores menores de 1 cm[25]. Pero el diagnóstico definitivo de un CM siempre es histopatológico y se debe efectuar con una biopsia que puede ser: *aspiración con aguja fina*[25]. Esta biopsia cuando es interpretada por citopatólogos con experiencia y tomada adecuadamente por el médico tiene un alto

porcentaje de efectividad pero pueden ocurrir falsos positivos y falsos negativos por lo que en general no debe ser tomada como definitiva para efectuar cualquier tratamiento[25].

El cáncer mamario se diagnostica con más frecuencia por biopsia de una masa palpable o una anomalía por medio de mamografía[25]. Se debe iniciar pronto el trabajo diagnóstico definitivo para cualquier anomalía mamaria y seguirse hasta su resolución[25]. Es importante recordar que las masas en una mujer embarazada o lactante no deben atribuirse automáticamente a cambios hormonales y debe recibir pronta valoración diagnóstica[25]. En presencia de un ganglio mamario persistente, la exploración física sola o una mamografía normal no pueden excluir una enfermedad tumoral[25]. Se recomienda por lo general la inclusión de una mamografía como parte de la valoración de una masa palpable en la mama de cualquier mujer de 30 años de edad o más para valorar además otras lesiones clínicamente ocultas en la mama[25].

En las mujeres de 30 años de edad o mayores, la mayoría de expertos está de acuerdo que cualquier masa debe valorarse por exploración física, mamografía y ultrasonido[25]. Se puede hacer biopsia con aguja guiada con imagen si la lesión es sospechosa y visible en dichos estudios[25]. Si no se descubre con facilidad, entonces debe referirse a un cirujano para diagnóstico definitivo[25]. La valoración quirúrgica, por lo general comprende aspiración con aguja fina (FNA), biopsia con aguja o biopsia escisional de la lesión sospechosa. Es importante recalcar que la mamografía negativa no excluye al cáncer mamario[23]. Para cualquier mujer menor de 30 años de edad, la valoración inicial se hace por exploración física y ultrasonido, seguida por biopsia guiada por ultrasonido o referencia quirúrgica para el diagnóstico definitivo[25]. Aunque algunos creen que las masas sólidas benignas pueden distinguirse de las tumorales con el uso de ultrasonido, muchos sienten que esto debe ser evaluado con biopsia por aguja o escisional[23].

Las lesiones palpables pueden aspirarse bajo guía clínica y si se drena líquido y la masa desaparece ésta es buena evidencia de que se trata de un quiste simple[23]. Si el ultrasonido demuestra un quiste simple, no es necesario hacer más intervenciones[23]. Los quistes sintomáticos pueden aspirarse para proveer alivio aunque recurren a menudo[23]. Los quistes

no simples (complejos) que parecen contener líquido y tejido sólido se tratan con biopsia escisional, después de localización con aguja para evaluar su totalidad[23]. De manera alternativa, se puede considerar la biopsia guiada por ultrasonido, pero si ésta se lleva a cabo se debe colocar una guía metálica por si se necesita valoración adicional[23]. En casos donde el examen físico y la imagenología sean consistentes con enfermedad fibroquística, se puede considerar FNA[23]. Si se realiza o no este último procedimiento, todas las pacientes deben seguirse cada dos meses para asegurar su estabilidad[23].

Las mujeres que se presentan con una mamografía anormal en ausencia de una masa mamaria palpable también requieren valoración rápida[23]. El trabajo diagnóstico depende por lo general de las recomendaciones del radiólogo que interpretó dicho estudio[23]. Se categoriza el grado de anomalía usando el sistema Breast Imaging and Reporting Data (BI-RADS) [23].

4.8. PARA DETECTAR Y DIAGNOSTICAR EL CÁNCER DE MAMA, SE UTILIZAN PRUEBAS QUE EXAMINAN LAS MAMAS.

Examen físico y **antecedentes** : examen del cuerpo para revisar los signos generales de salud, incluso verificar si hay signos de enfermedad, como masas o cualquier otra cosa que parezca anormal. También se anotan los antecedentes de los hábitos de salud del paciente y los antecedentes médicos de sus enfermedades y tratamientos anteriores[26].

Examen clínico de la mama (ECM): examen de la mama realizado por un médico u otro profesional de la salud. El médico palpará cuidadosamente las mamas y el área de las axilas para detectar masas o cualquier otra cosa que parezca poco habitual[26].

Mamograma: radiografía de la mama.

- **Ecografía** : procedimiento para el que se hacen rebotar ondas de sonido de alta energía (ultrasonido) en los tejidos u órganos internos para producir ecos[26]. Los ecos forman

una imagen de los tejidos del cuerpo llamada ecograma. La imagen se puede imprimir para observar más tarde[26].

- **IRM (imágenes por resonancia magnética)**: procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora para crear una serie de imágenes detalladas de ambas mamas[26]. Este procedimiento también se llama imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN) [26].

- **Estudios bioquímicos de la sangre** : procedimiento por el que se examina una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias que los órganos y tejidos del cuerpo liberan en esta[26]. Una cantidad no habitual (mayor o menor que la normal) de una sustancia puede ser signo de enfermedad[26].

Biopsia : extracción de células o tejidos en las que un patólogo las observa al microscopio y verifica si hay signos de cáncer[26]. Si se encuentra un bulto en la mama, se puede realizar una biopsia[26].

4.9. TIPOS DE BIOPSIAS QUE SE USAN PARA EXAMINAR EL CÁNCER DE MAMA:

- **Biopsia por escisión** : extracción completa de una masa de tejido[26].

- **Biopsia por incisión** : extracción de una parte de una masa o de una muestra de tejido[26].

- **Biopsia con aguja gruesa** : extracción de tejido con una aguja ancha[26].

- **Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF)**: extracción de tejido o líquido con una aguja fina[26].

Si se encuentra cáncer, se llevan a cabo pruebas para estudiar las células cancerosas.

Las decisiones sobre cuál es el mejor tratamiento se toman de acuerdo con el resultado de estas pruebas. Las pruebas proveen información sobre los siguientes aspectos:

- La rapidez con que crece el cáncer.
- La probabilidad de que el cáncer se disemine por todo el cuerpo.
- La eficacia de ciertos tratamientos.
- La probabilidad de que el cáncer recidive (vuelva).

Las pruebas son las siguientes:

- **Prueba de receptores de estrógeno** y **progesterona** : prueba que se usa para medir la cantidad de receptores de estrógeno y progesterona (hormonas) en el tejido canceroso[26]. Si se encuentra más receptores de estrógeno y progesterona de lo normal, el cáncer se conoce como receptor de estrógeno positivo o receptor de progesterona positivo, o ambos[26]. Este tipo de cáncer crece más rápido. Los resultados de las pruebas indican si el tratamiento que impide la acción de estrógeno y progesterona puede detener el crecimiento del cáncer[26].

- **Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu)**: prueba de laboratorio para medir cuántos genes HER2/neu hay y cuánta proteína HER2/neu se elabora en una muestra de tejido[26]. Si hay más genes HER2/neu o concentraciones más elevadas de proteína HER2/neu que lo normal, el cáncer se conoce como positivo al HER2. Este tipo de cáncer puede crecer más rápido y es más probable que se disemine hasta otras partes del cuerpo[26]. El cáncer se puede tratar con medicamentos dirigidos a la proteína HER2/neu como el trastuzumab y el pertuzumab[26].

- **Pruebas multigénicas**: pruebas en las que se estudian muestras de tejidos para observar la actividad de varios genes a la vez[26]. Estas pruebas pueden ayudar a pronosticar si el cáncer se va a diseminar a otras partes del cuerpo o si va a recidivar (volver) [26].

- **Oncotype DX** : esta prueba ayuda a predecir si el cáncer de mama en estadio I o el cáncer de mama en estadio II que tiene receptores de estrógeno positivos y ganglios linfáticos negativos se diseminarán hasta otras partes del cuerpo[26]. Si el riesgo de diseminación futura del cáncer es alto, se puede administrar quimioterapia para reducir el riesgo[26].

- **MammaPrint** : esta prueba ayuda a predecir si un cáncer de mama en estadio I o en estadio II con ganglios negativos, se diseminará hasta otras partes del cuerpo[26]. Si el riesgo de diseminación futura es alto, se puede administrar quimioterapia para reducir el riesgo[26].

Según estas pruebas, el cáncer de mama se describe de la siguiente forma:

Receptor hormonal positivo (receptor de estrógeno o receptor de progesterona positivo) o receptor hormonal negativo (receptor de estrógeno o receptor de progesterona negativo).

Positivo al HER2/neu o negativo al HER2/neu.

Triple negativo (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2/neu negativos).
Si la biopsia muestra tejido canceroso de seno, es necesario saber la extensión *(estadio o etapa)* de la enfermedad para instaurar el mejor tratamiento. El estadio se determina por el tamaño del tumor, si el cáncer ha invadido tejidos cercanos y si se ha diseminado a otras partes del cuerpo[14].

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de cáncer, sigue la etapa de estadificación[14]. Éste es un sistema de clasificación basado en la extensión anatómica

aparente del carcinoma; un sistema universal de estadificación permite comparar los tipos de cáncer de origen celular similar[14]. Esta clasificación ayuda a determinar el plan de tratamiento y pronóstico para cada paciente; evaluar y comparar resultados de los tratamientos de forma multicéntrico[14].

La estadificación puede incluir análisis de sangre y otras pruebas:

Gammagrafía ósea: El médico inyecta una pequeña cantidad de sustancia radiactiva en un vaso sanguíneo[14]. Esta sustancia viaja por el torrente sanguíneo y se acumula en los huesos. Una máquina llamada escáner detecta y mide la radiación[14]. El escáner crea imágenes de los huesos. Las imágenes pueden mostrar el cáncer que se ha diseminado a los huesos[14].

Tomografía computarizada (TC): Se usan tomografías computarizadas para ver si el cáncer de seno se ha diseminado al hígado o a los pulmones[14]. Un equipo de rayos X conectado a una computadora toma una serie de imágenes del pecho o abdomen de la paciente[14]. Inyectándole material de contraste en un vaso sanguíneo del brazo o de la mano. El material de contraste hace que sea más fácil ver las zonas anormales[14].

Biopsia de ganglios linfáticos: Por lo general, el estadio del cáncer se desconoce hasta después de la cirugía para extirpar el tumor del seno y uno o más ganglios linfáticos debajo del brazo[14]. Los cirujanos usan un método llamado biopsia de ganglio linfático centinela para extirpar el ganglio más probable de tener células cancerosas[14]. El cirujano inyecta un tinte azul, una sustancia radiactiva o ambos cerca del tumor, o inyecta una sustancia radiactiva debajo del pezón[14]. Luego, el cirujano usa un escáner para encontrar el ganglio linfático centinela que contiene la sustancia radiactiva o busca el ganglio linfático que tiene el color del tinte[14]. Se extirpa el ganglio centinela y se examina para ver si hay células cancerosas[14]. Las células cancerosas pueden aparecer primero en el ganglio centinela antes de diseminarse a otros ganglios linfáticos y a otras partes del cuerpo[14].

4.10. ESTADIFICACIÓN

La Unión Internacional para el control del cáncer (UICC) desarrolló un sistema de clasificación de los tumores adoptados posteriormente por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)[27]. Este sistema es el TNM y está basado en la valoración de 3 componentes básicos: el TAMAÑO del tumor primario (T), la ausencia o presencia de GANGLIOS o NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) y la ausencia o presencia de METÁSTASIS A DISTANCIA (M) [27].

La información proveniente de la clasificación TNM se combina para definir el estadio del tumor[27]. El estadio se determina antes de comenzar el tratamiento y es fundamental para la toma de decisiones[27]. El estadio cambia con frecuencia después de una cirugía, cuando el estudio patológico determina con mayor precisión el tamaño del tumor y la extensión ganglionar[27]. El estadio determinado antes del tratamiento se conoce como estadio clínico (cTNM), y cuando se modifica después de cirugía se denomina estadio patológico (pTNM) [27]. En algunos tipos de cáncer se realizó un ajuste respecto a la clasificación TNM; tal es el caso de los tumores del SNC, donde los indicadores más importantes son el comportamiento biológico o la tasa de crecimiento, la localización y el tamaño del tumor; por consiguiente, toma en consideración el grado (G) y el tamaño y ubicación del tumor (T) [27].

Tabla 2. Clasificación TNM del CM

Clasificación TNM del CM	
T	DEFINICIÓN
0	NO EVIDENCIA DE TUMOR
1mic	Tumor infiltrante ≤ 1mm en su diámetro mayor
1ª	Tumor infiltrante > 1mm y ≤ 5mm en su diámetro mayor
1b	Tumor infiltrante > 5mm y ≤ 10mm en su diámetro mayor
1c	Tumor infiltrante > 10mm y ≤ 20mm en su diámetro mayor
2	Tumor infiltrante > 20mm y ≤ 50mm en su diámetro mayor
3	Tumor infiltrante > 50mm en su diámetro mayor
4ª	Tumor que infiltra la pared torácica
4b	Ulceración y/o edema de la piel sin criterios de CM inflamatorio
4c	4a + 4b
4d	Carcinoma inflamatorio

N	
0	NO EVIDENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONAR
0 (ITC)	Presencia de células tumorales aisladas
1mic	Microinvasión ganglionar (depósito > 0,2mm y ≤ 2mm) en 1 - 3 ganglios linfáticos
1ª	Metástasis ganglionar en 1 - 3 ganglios linfáticos
2ª	Metástasis ganglionar en 4 - 9 ganglios linfáticos
3ª	Metástasis ganglionar en 10 o más ganglios linfáticos y/o afectación ganglio supraclavicular ipsilateral
M	
0	NO EVIDENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA
1	Evidencia de metástasis a distancia

T: Tumoración. N: Afectación ganglionar. M: Metástasis a distancia. mic: microinvasión. ITC: agrupaciones de células tumorales aisladas, tomado de su abreviatura en inglés (Isolated tumor cell clusters)[28].

La estadificación que se realiza de los tumores de mama mediante el sistema TNM (Tabla 2) nos sirve para realizar una clasificación en estadios clínicos y tiene en cuenta el tamaño tumoral, las metástasis a ganglios linfáticos y las metástasis a distancia (Tabla 3). Múltiples estudios han valorado el tamaño tumoral y la afectación ganglionar como factores pronósticos. Se considera que los tumores con mayor tamaño tienen mayor riesgo de presentar recurrencias o metástasis a distancia, al igual que los tumores que se presentan con afectación ganglionar en el momento del diagnóstico[29].

Tabla 3. Estadios clínico-patológicos del CM

ESTADIFICACIÓN DEL CM			
ESTADIO	**DEFINICIÓN**		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0

IIIB	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

is: *in situ.* mic: micrometástasis. M: metástasis a distancia[28].

La afectación ganglionar es el factor pronóstico clínico más consistente en el CIM temprano. Su valor pronóstico se relaciona con el número de ganglios con metástasis obteniéndose recurrencias a más corto plazo en pacientes con mayor número de ganglios afectos[29]. No obstante, la estadificación ganglionar hoy en día se realiza mediante biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El concepto del ganglio centinela, aplicado al CM, se basa en la hipótesis de la diseminación secuencial. Esta hipótesis concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente hacia un determinado ganglio linfático, ubicado en un grupo ganglionar regional. El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor primario. La BSGC limita el estudio histológico a la valoración microscópica de un sólo ganglio linfático inicialmente. Si el ganglio centinela resulta negativo para la afectación metastásica no hay indicación de realizar una linfadenectomía axilar, por el contrario si es positivo se realiza una linfadenectomía reglada para proceder a la valoración histológica de todos los ganglios regionales. La linfadenectomía se continúa realizando de rutina en el caso de pacientes con axila clínicamente positiva[30].

A pesar de la limitación numérica del estudio, la BSGC ha demostrado ser eficaz en la confirmación de ausencia de afectación ganglionar con una tasa de detecciones mayores del 95%[29]. Las determinaciones realizadas sobre la valoración de un único ganglio linfático ya se encuentran incluidas dentro de los actuales protocolos de estadificación, manteniendo un importante valor pronóstico en el CIM[30].

4.11. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Con el advenimiento de la era molecular, el estudio del CM se ha centrado en la expresión génica y mutacional de los tumores de la mama. Los primeros estudios basados en la realización de técnicas de microarrays de ADNc, identificaron cuatro grupos de tumores que se clasificaron según sus perfiles de expresión génica. A un grupo de especímenes de tejido mamario, que se agrupaban por tener genes relacionados con los receptores hormonales y que además expresaban genes relacionados con las células luminales del tejido mamario normal se les denominó RE+ luminal like. Los otros tres subtipos de agrupaciones genéticas eran independientes de los receptores hormonales y se clasificaron según tuvieran expresión del gen ERBB2 (subtipo HER2 Sobreexpresado), no tuvieran expresión de HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, siglas tomadas de su nombre en anglosajón) pero que expresaran genes de proliferación (basal-like), o un grupo de genes relacionados con las células basales pero sin las dos características previamente mencionadas (HER2+ ni proliferación), a los que nombraron como patrón similar al de la mama normal[31]. En estudios posteriores del mismo grupo se realizó la subdivisión del grupo Luminal en al menos dos subtipos, Luminal A y Luminal B, caracterizados por presentar un pronóstico y patrón de expresión génica diferente[32] (Figura 1).

Actualmente se reconocen al menos cinco subtipos moleculares de CM que se denominan: Luminal A, Luminal B, HER2 Sobreexpresado, similar a las células basales y similar a la mama normal. Estos subtipos además de tener un perfil de expresión génica diferente son también distintos en el pronóstico, respuesta al tratamiento, patrones de recurrencia y metástasis[33].

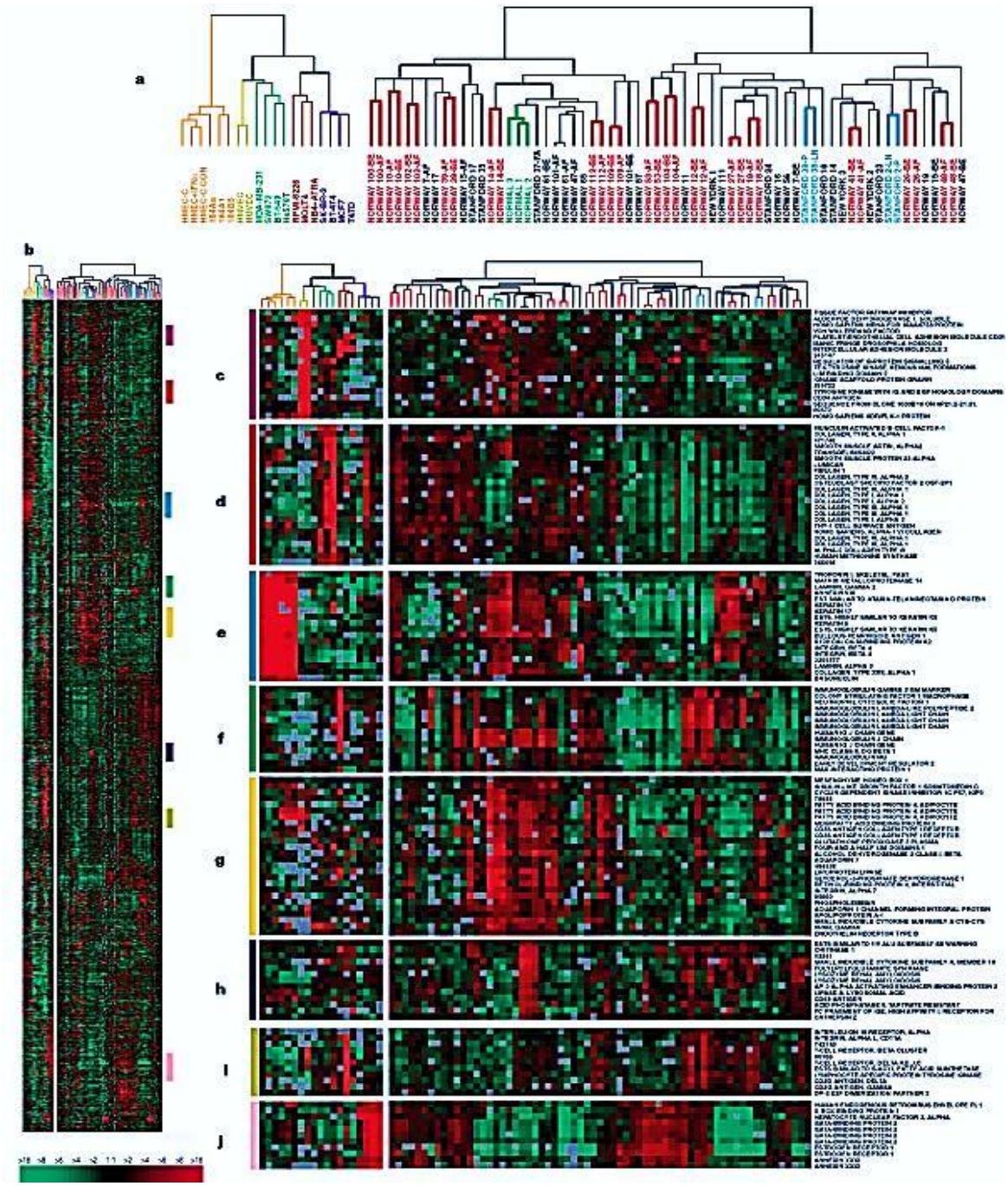


Figura 1. *Microarray* de ADNc utilizado por el grupo de Stanford para la clasificación molecular de los tumores de mama (Perou *et a*l, 2000). **a**: Dendrograma de la muestra experimental **b:** representación a pequeña escala de la agrupación en *cluster* jerárquico. **c**: agrupación de genes característicos de células epiteliales luminales/*RE*. **d**: agrupación de genes asociados a sobreexpresión de *ERBB2 o HER2/neu.* **e**: agrupación de genes asociados a células basales epiteliales. **f**: un segundo grupo rico en células basales epiteliales. En la parte superior del dendrograma los arcos según su color se corresponden con: similar a células basales - naranja; *ERBB2+* - rosa; similar a la mama normal - verde claro; epitelial luminal/*ER+* - azul oscuro.

A partir de esta clasificación y con la tipificación molecular del CM se han desarrollado fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas específicas con mejoría de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de algunos de estos grupos tumorales. Sin embargo, el uso generalizado de perfiles de expresión génica en la clínica habitual es restringido, existiendo un gran interés en la utilización de marcadores de IHQ para clasificar los tumores en subgrupos que tengan las mismas características que los subtipos identificados en los estudios de expresión génica[34].

La técnica de tinción IHQ ha permitido la valoración de la expresión de múltiples marcadores celulares que identifican los diferentes subtipos moleculares del CM, demostrando ser una herramienta eficaz y reproducible para el diagnóstico[35], aunque la correlación no es totalmente precisa (Figura 2).

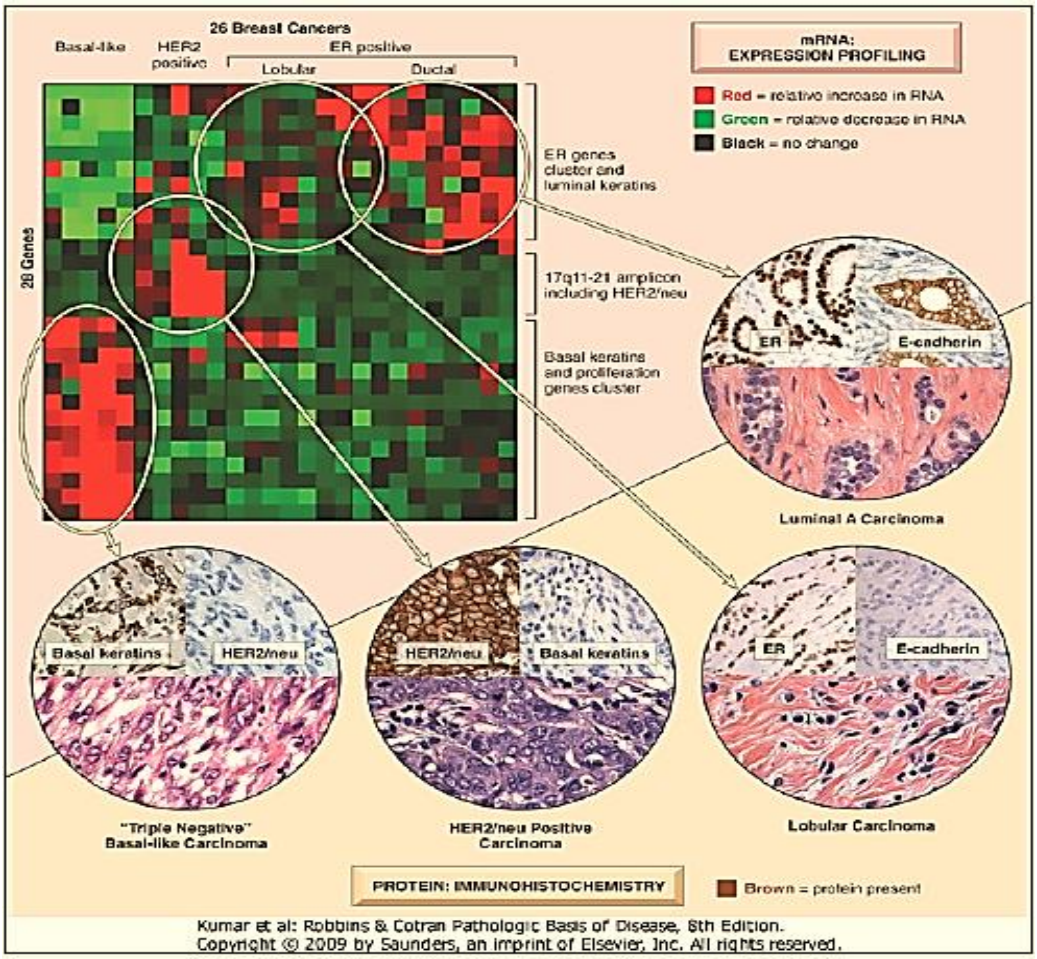


Figura 2. Correlación de la localización de los subtipos moleculares de CM en el *microarray* y los marcadores IHQ específicos de cada grupo[36].

De acuerdo a la integración de la valoración molecular e IHQ se definen los subtipos de CM como (Tabla 4):

- Luminal A: Los tumores que expresan citoqueratinas (CK) luminales (CK8/18), presentan alta expresión de receptores hormonales (RE y/o receptor de progesterona (RP)), ausencia de sobreexpresión de HER2 y baja expresión de marcadores de proliferación celular (Ki67)[37].

- Luminal B: Tumores con expresión de CK8/18, expresión de RE y/o RP, y alta expresión de Ki67[39]. Este grupo de tumores no suele presentar amplificaciones de HER2 asociadas (Perou et al, 2000), sin embargo existe un grupo de tumores luminales RE+ que expresan HER2 y portan la amplificación del gen. Estos tumores se caracterizan por tener un comportamiento biológico más agresivo y peor pronóstico que los tumores Luminales A, por lo cual se han clasificado por algunos autores dentro del subtipo Luminal B y comprenden aproximadamente el 30% de estos tumores[38,39,40].

- El grupo HER2 Sobreexpresado se define por la sobreexpresión de la proteína HER2 que se considera positiva cuando la valoración IHQ es igual a 3+ y por la presencia de la amplificación del gen HER2 que se evalúa mediante técnica de Hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en todos los casos con determinación IHQ igual a 2+[41]. Además, este grupo presenta ausencia de expresión de receptores hormonales y mayoritariamente alta expresión de marcadores de proliferación celular[33,31,42,43].

- En cuanto al grupo de tumores similares a las células basales, son tumores que no expresan receptores hormonales ni HER2 y se caracterizan por la expresión de marcadores de células basales (citoqueratina 5/6, CK17 y/o CK14 y/o p63). Además estos carcinomas expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que en los grupos anteriores raramente se expresa[44].Tradicionalmente se les ha denominado según su expresión IHQ como "Triple Negativos" pero esta denominación es imprecisa debido a que se ha demostrado que no todos los tumores con perfil molecular basal son Triple Negativos y viceversa[44].

Tabla 4. Relación de los subtipos moleculares de CM y la expresión de marcadores IHQ.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA MAMARIO					
SUBTIPO	**RE/RP**	**HER2**	**Ki67**	**CK BASALES**	**EGFR**
LUMINAL A	++	-	<14%	-	-/+
LUMINAL B	+	-/+	>14%	-	-/+
HER2 SOBRE-EXPRESADO	-	2+ Ampl o 3+	Bajo/Alto	-	-/+
SIMILAR A CÉLULAS BASALES	-	-	Bajo/Alto	++	+
SIMILAR A LA MAMA NORMAL	-	-	Normal/Bajo	-	-

RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor progesterona; Ki67: Proteína nuclear que se asocia a la proliferación celular y esta codificada por el gen MKI67 localizado en el cromosoma 10q25-ter (Yerushalmi et al, 2010); CK: Citoqueratinas; EGFR: Receptor del factor del crecimiento epidérmico humano; HER2: Receptor del factor del crecimiento epidérmico tipo II; Ampl: Amplificado

– El quinto subtipo de tumores descrito por el grupo de Perou et al denominado similar a la mama normal, se caracteriza por no presentar inmunorreactividad para RE/RP, HER2, CK5/6 o CK17 ni EGFR. Se trata por lo tanto de tumores triple negativos que no expresan citoqueratinas basales (triple negativos no basales) y que presentan diferente comportamiento biológico con un pronóstico diverso (en general se catalogan como de pronóstico intermedio)[45]. Algunos autores los denominan como inclasificables, indeterminados o de fenotipo nulo[46], debido a que los estudios iniciales incluían tumores con alto contenido de tejido estromal o adiposo y muestras de tejido mamario normal, por lo tanto se ha considerado que pueden corresponderse con un artefacto de la

técnica molecular, o un probable nuevo subtipo de tumor que no se ha logrado determinar con exactitud su perfil génico[44].

Múltiples estudios han demostrado que los tumores del subtipo Luminal A, que representa el 50-70% de los CIM[47], en general son tumores con mayor grado de diferenciación, de crecimiento lento, que se presentan en grupos de edad más avanzada y tienen mejor pronóstico comparado con los otros subtipos moleculares[48]. Debido a su alta expresión de RE/RP las respuestas al tratamiento hormonal son óptimas, mostrando una tasa de SLE muy superior al resto de los grupos.

Los tumores del subtipo Luminal B tienen un comportamiento biológico más agresivo que los Luminales A. Este rasgo de progresión se ha atribuido a que son carcinomas de mayor grado histológico, con alto índice de proliferación celular, que presentan peor respuesta a la hormonoterapia y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad[39]. Así mismo, se relacionan con mayor riesgo de compromiso ganglionar regional[34]. Otro hallazgo que les confiere mayor agresividad es la asociación a mutaciones de *p53* en un porcentaje mucho mayor que el presentado por el subtipo Luminal A[49].

Además, dentro de este subtipo molecular (Luminal B) encontramos todos aquellos tumores que expresan genes de tipo luminal con rasgos poco comunes como: ausencia o baja expresión de RE con coexpresión de RP, y los tumores con baja expresión de receptores hormonales y coexpresión de HER2[31]. Los carcinomas Luminales B que expresan HER2 son los de peor pronóstico asemejándose más al comportamiento clínico de los tumores del subtipo HER2 Sobreexpresado, por lo tanto la línea terapéutica usada en estos Luminales B HER2+ es la dirigida al bloqueo del HER2[39].

El subtipo HER2 Sobreexpresado representa aproximadamente el 15% de los CIM[50], suelen ser tumores poco diferenciados con alto índice de proliferación y se asocia frecuentemente con metástasis ganglionares, metástasis al sistema nervioso central y viscerales[51,52,53,54,55]. Presentan alta tasa de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos, sin embargo hoy en día cuentan con un tratamiento específico con trastuzumab (Herceptin®), anticuerpo

monoclonal que reconoce y se une selectivamente a la molécula HER2, bloqueando la acción del receptor y por lo tanto actuando directamente sobre la vía molecular de la sobreexpresión de la proteína[52,56]. El curso de la enfermedad de las pacientes con CM pertenecientes a este subtipo tumoral ha mejorado sustancialmente, como consecuencia del uso de trastuzumab como primera línea de tratamiento[54], mostrando un aumento de las tasas de SG y SLE en este grupo de pacientes[52].

Los tumores similares a las células basales (basal like/Triple Negativos) son los de peor pronóstico con un curso clínico más agresivo. Usualmente son de alto grado histológico, con altos índices mitóticos, suelen presentar rasgos histológicos metaplásicos y medulares y se asocian con metástasis a distancia[57]. Además son el subtipo molecular de CIM con SG más cortas[58]. Se ha encontrado una fuerte relación de este subgrupo de carcinoma de mama en mujeres portadoras de la mutación BRCA1[59] así como mayor proporción de mutaciones de p53 de alta complejidad[49].

Debido a la ausencia de dianas terapéuticas dirigidas a tumores Triple Negativos y subtipo molecular similar a las células basales, se siguen utilizando pautas de quimioterapia sistémica convencional en el tratamiento de estos carcinomas con altas tasas de recaídas y quimioresistencias[60,61].

4.12. CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO

Se considera por lo general cáncer de mama “localizado” si es técnicamente posible remover todo el tejido canceroso, si el tumor no afecta la piel ni estructuras profundas de la mama y si no hay metástasis más allá de los ganglios linfáticos axilares o mamarios internos[23].

Diversos factores pronósticos y predictivos influyen en el tratamiento del cáncer de mama localizado porque intervienen en la selección del tratamiento adyuvante[23]. Los factores más importantes son la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios linfáticos axilares,

tamaño del tumor, estado de los receptores hormonales, estado HER2/neu y edad o estado menopáusico de la mujer[23].

4.13. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

– **Afección de los ganglios linfáticos**

Los líquidos del tejido mamario drenan por lo regular a los ganglios linfáticos localizados en la axila, y la infiltración cancerosa de estos órganos es una indicación de la probabilidad de diseminación del cáncer de mama y que pudiera crecer en otros órganos[23]. A las mujeres con cáncer de mama y ganglios linfáticos infiltrados (positivos) se les ofrece por lo general quimioterapia, terapia hormonal o ambas, después del tratamiento local, aun si el tumor fue removido por completo[23]. El tipo de tratamiento sistémico recomendado depende de la expresión por el tumor de los receptores hormonales y/o proteína HER2/neu[23].

– **Tamaño y extensión del tumor**

Además del estado de los ganglios linfáticos, el pronóstico depende de su tamaño, ya que los tumores grandes recurren más a menudo[23]. En algunos casos, puede administrarse quimioterapia antes de la cirugía para reducir de tamaño al tumor o para uno que infiltró la pared del tórax[23].

– **Histología**

Existen varios tipos de cáncer de mama. Sin embargo, desde el punto de vista del tratamiento, la diferencia más importante es entre el cáncer invasor y no invasor (in situ) [23]. El tratamiento quirúrgico de los cánceres in situ es similar al de los invasores, pero por lo general no se recomienda la disección ganglionar axilar[23].

– **Receptores hormonales**

Los patólogos realizan de manera sistemática el estudio de receptores estrogénicos (ER) y de progesterona (PR) en el material tumoral[23]. Las mujeres con tumores con receptores positivos se benefician con tratamientos endocrinos posoperatorios como el tamoxifeno, o en posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa (anastrazol, letrozol o exemestano) [23]. Para las premenopáusicas, se puede considerar la ablación o supresión ovárica, pero se considera controversial[23]. La terapia no es benéfica en mujeres con tumores con receptores negativos[23].

– **HER2/neu**

Se realizan de manera sistemática estudios sobre el HER2/neu en el material tumoral[23]. Estudios recientes muestran que las mujeres con tumores invasores que sobreexpresan HER2/neu se benefician del trastuzumab posoperatorio, un anticuerpo monoclonal dirigido contra éste[23].

– **Edad y/o estado menopáusico**

– Las mujeres menores de 50 años de edad o premenopáusicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama obtienen más beneficio de la quimioterapia adyuvante sistémica en comparación con las posmenopáusicas[23]. Éstas tienen menos beneficios en la reducción del riesgo de recurrencia que las premenopáusicas, pero aún pueden obtener algo de mejora con la quimioterapia adyuvante[23].

Por lo general, las opciones quirúrgicas para las mujeres con cáncer de mama localizado incluyen tratamiento conservador de la mama (BCT) y mastectomía[23].

El BCT ofrece a las mujeres la opción de preservar la mama sin comprometer la supervivencia[23]. Se quita el tumor quirúrgicamente sin remover cantidades excesivas de tejido mamario normal. Al BCT le sigue la radioterapia (RT), ya sea a toda la mama o sólo

al sitio original del tumor (radiación mamaria parcial) para erradicar la enfermedad residual. El BCT, más la radiación provee una cirugía equivalente a la mastectomía, pero permite la conservación de la mama[23]. La revisión de varios estudios muestra supervivencia equivalente con el BCT en comparación con la mastectomía[23].

La mastectomía se refiere a la remoción quirúrgica de la mama. Hay varios tipos diferentes de esta cirugía[23].

La mastectomía radical es el procedimiento quirúrgico más extenso y ya no está más indicada[23]. La mama se remueve junto a los músculos pectoral mayor y menor y algo de piel suprayacente (cuando menos 4 cm a cada lado del sitio de biopsia) y se hace resección en bloque de todo el contenido axilar, incluyendo los ganglios linfáticos más allá de la vena subclavia[23].

En la mastectomía radical modificada se remueve toda la mama e incluye disección axilar, en la cual se incluyen los ganglios linfáticos axilares niveles I y II[23]. A la mayoría de las mujeres con CMI se le hace mastectomía radical modificada[23].

En la mastectomía simple o total se remueve toda la mama y una pequeña cantidad de piel, pero no se quitan los ganglios linfáticos axilares[23]. La mastectomía total es apropiada para las mujeres con carcinoma ductal in situ (DCIS) y para mujeres que buscan mastectomía profiláctica, esto es, remoción de la mama para evitar cualquier posibilidad de aparición de cáncer mamario[23].

4.14. TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

– **Disección de los ganglios linfáticos axilares (ALND)**

La ALND se usa para tratar al cáncer de mama localizado para evitar recurrencia axilar y proveer información pronóstica[23]. Las metástasis axilares son un indicador importante de la necesidad para terapia adyuvante sistémica y RT posmastectomía[23]. La ALND está

indicada para pacientes con linfadenopatías axilares palpables[23]. Las complicaciones de la ALND incluyen:

- Lesión o trombosis de la vena axilar
- Lesión de los nervios motores
- Linfedema grave
- Formación de seromas
- Disfunción del hombro
- Pérdida de sensación
- Edema leve del brazo y mama.

– **Biopsia del ganglio centinela (SLNB)**

La SLNB se usa en mujeres con cáncer de mama sin linfadenopatía axilar palpable[23]. Es posible la SLNB ya que células tumorales de la mama que migran de un tumor primario drenan a uno o pocos ganglios linfáticos antes de afectar otros ganglios axilares[23]. La inyección de tintura azul y/o coloide radiactivo en el área de la mama permite la identificación transoperatoria del ganglio centinela[23]. El estado de la SLN predice con seguridad el estado de los ganglios restantes[23].

Radioterapia (RT) para CM localizado

La RT se administra después de la BCT y puede también estar indicada luego de la mastectomía[23]. La intención de la RT es erradicar la enfermedad residual subclínica y minimizar las tasas de recurrencia locales[23]. Está indicada en todos los subgrupos de mujeres con CM aun en la enfermedad de riesgo más bajo con las características más favorables (p. ej., tumores de bajo grado, ER+, tamaño pequeño), la radiación a toda la mama produce reducción significativa (alrededor de 75%) en la tasa de recurrencia local independientemente del uso de terapia adyuvante[23]. Los efectos colaterales comunes incluyen fatiga y efectos tóxicos en la piel[23]. Los efectos colaterales raros incluyen pulmonares, cardiacos, riesgo aumentado de enfermedad coronaria y para desarrollar una

segunda enfermedad maligna primaria, como el sarcoma inducido por radiación[23]. La RT después de la BCT se podría evitar en dos circunstancias:

- Mujeres añosas que toman terapia hormonal por CM y ER+[23]. En mujeres mayores de 70 años con tumores ER+ no mayores de 2 cm, la RT disminuye la tasa de recurrencia local en 75%, pero la tasa general de recurrencia local en estas mujeres que toman tamoxifeno es tan baja que muy pocas se benefician por la RT[23].

- DCIS bien diferenciado, si los márgenes de resección son adecuados, es posible que la RT pueda evitarse, pero esto es muy controversial[23]. La RT posmastectomía en mujeres con tumores grandes (≥5 cm) o ganglios linfáticos axilares positivos reduce el riesgo de recurrencia locorregional, aumenta la supervivencia libre de enfermedad y reduce el riesgo de morir por CM[23]. A las mujeres con tumores ≥5 cm o ≥4 ganglios axilares positivos se les ofrece de forma sistemática RT posmastectomía[23]. Son inciertos los beneficios de la RT para mujeres con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos[23]. El campo de tratamiento por lo general incluye la pared del tórax y las regiones supra e infraclavicular[23].

- **Terapia sistémica adyuvante**

La terapia sistémica adyuvante es la administración de tratamiento hormonal, quimioterapia y/o trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra HER2/neu) después de la terapia local definitiva para el CM[23]. La terapia adyuvante reduce de manera significativa el riesgo de recurrencia y muerte por CM[23].

- **Terapia hormonal**

La terapia hormonal se dirige a evitar que los estrógenos estimulen el crecimiento de células malignas para proliferar[23]. El CM con receptores hormonales positivos (ER y/o PR) requiere estrógenos para crecer, mientras que los que son negativos para estos receptores no

dependen de ellos para crecer[23]. Por lo tanto, la terapia hormonal sólo es eficaz en CM con receptores positivos[23].

– **Las terapias hormonales incluyen:**

- Tamoxifeno: es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno[17].

- Inhibidores de la aromatasa: sólo se usa en mujeres posmenopáusicas. En las premenopáusicas, la inhibición de la aromatasa resulta en retroalimentación reducida de estrógenos al hipotálamo y pituitaria, lo que conduce a secreción aumentada de gonadotropina, que estimula al ovario[23].

- Fulvestranto: es un antiestrógeno puro inyectable por vía intramuscular[23].

- Supresión o ablación de la función ovárica: vía remoción quirúrgica de los ovarios, radiación, o uso de análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (p. ej., goserelina o leuprolida) [23].

– **Quimioterapia**

La quimioterapia adyuvante beneficia a las mujeres pre y posmenopáusicas, aunque el beneficio es mayor en las más jóvenes[23]. La administración adyuvante de dos o más agentes quimioterápicos:

- En las mujeres menores de 50 años de edad, la quimioterapia reduce el riesgo de recaída por 37% y la muerte 30%. Esto resulta en 10% de mejoría absoluta en 15 años de supervivencia[23].

- En mujeres de 50 a 69 años de edad, la quimioterapia reduce el riesgo de recurrencia en 19% y la muerte en 12%. Esto resulta en mejoría absoluta en supervivencia de 3% a 15 años[23].

- En mayores de 70 años, son inciertos los beneficios de la quimioterapia porque pocos estudios incluyen a mujeres de esta edad[23].

En EUA y otras partes del mundo, se recomienda por lo general la quimioterapia adyuvante para mujeres CM y receptores hormonales negativos, en especial si tienen ganglios linfáticos positivos, tumores grandes u otros factores adversos[23]. También se recomienda la quimioterapia adyuvante en mujeres con CM y ganglios positivos, independientemente del estado de los receptores hormonales[23]. Es dudoso el beneficio por agregar quimioterapia a la terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y ganglios linfáticos negativos[23].

Hay muchos esquemas para elegir entre la quimioterapia adyuvante[23]. Hay un beneficio modesto, pero significativo para los que contienen antraciclinas en comparación con los que no las contienen (como ciclofosfamida, metotrexato, más fluorouracilo o CMF) [23]. A menudo se considera un esquema de quimioterapia conteniendo un taxano en mujeres pre y posmenopáusicas con cáncer de mama y ganglios positivos[23].

Efectos colaterales de la quimioterapia

Los efectos colaterales agudos incluyen pérdida temporal del pelo, náuseas, vómito, fatiga, mucositis y diarrea[23]. Las cardiomiopatías causadas por las antraciclinas son raras y son más frecuentes con dosis acumulativas altas del fármaco[23]. Todos los agentes quimioterapéuticos son carcinógenos potenciales y rara vez pueden causar leucemias secundarias[23].

Trastuzumab

Alrededor de 20% de los CM sobre expresa la proteína HER2/neu[23]. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti HER2/neu humanizado que mejora la tasa de respuesta y supervivencia en mujeres con CM metastásico y sobreexpresión de HER2/neu[23]. La adición

de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante mejora de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad y general en mujeres con cáncer de mama localizado y sobreexpresión de HER2/neu[23]. Sin embargo, la combinación de quimioterapia y trastuzumab se relaciona con un incremento pequeño, pero significativo de cardiotoxicidad[23]. Por lo general se recomienda trastuzumab con una antraciclina y un esquema basado en taxanos para mujeres con CM con ganglios positivos[23]. Es más controversial el beneficio de este fármaco en mujeres con cáncer de mama de riesgo alto y ganglios negativos, pero por lo general se recomienda[17]. No debe darse al mismo tiempo trastuzumab con una antraciclina fuera de un estudio clínico debido a la cardiotoxicidad excesiva[23].

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Tipo de Estudio: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo.

5.2. Área de Estudio: El estudio se llevó a cabalidad en el Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga, ubicado en la ciudad de Managua.

5.3. Período de Estudio: 2012-2015.

5.4. Población de Estudio: 14 pacientes menores de 40 años diagnosticadas con cáncer de mama en estadios tempranos atendidas en el Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga en el año 2012.

La información sobre la población de estudio la proporcionó el CNR, a través de su departamento de estadística.

5.5. Criterios de Inclusión

- Mujeres
- menores de 40 años
- Cáncer de mama
- Estadios tempranos (I y II)
- Diagnosticadas en el año 2012
- Atendidas en el CNR

5.6. Criterios de Exclusión

- Hombres de cualquier edad.
- Mujeres mayores de 40 años.
- Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (III).
- Pacientes con cáncer de mama metastásico distante (IV)

- Pacientes con estadio clínico no confirmado
- Pacientes con patología oncológica diferente al cáncer de mama.
- Diagnosticadas en otros años que no sea el 2012.

5.7. Declaración de Confidencialidad

Los autores del presente estudio se comprometieron a garantizar la confidencialidad de la información obtenida y el anonimato de las mujeres partícipe del mismo.

5.8. Variables de Estudio

- Características Sociodemográficas de las mujeres en estudio
- Características Clínico-patológicas de las mujeres sujetas a estudio
- Estadios Tempranos para el cáncer de mama según clasificación TNM
- Tratamientos
- Tipos de Tratamientos
- Factores de Riesgo
- Factores de Protección
- Supervivencia Global (SG)
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

5.9. Cruce de Variables:

- Supervivencia Global vs Tratamientos
- Supervivencia Libre de Enfermedad vs Tratamientos

5.10. En nuestro estudio, nos planteamos hacer la prueba de hipótesis estadística siguiente:

H_o: La Supervivencia de las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadio temprano es independiente del tratamiento aplicado, es decir, a través del estadístico Log Rank, se probó la relación entre dichas variables a un nivel de significancia de α-0.05.

7.11. Operacionalización de las Variables

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Indicador	Escala/ Valores
Características Sociodemográficas	Conjunto de características biológicas, socioculturales que están presentes en las pacientes sujetas a estudio.	**Edad** **Nivel Académico** **Ocupación Laboral** **Lugar Procedencia**	Referencia del paciente	**%**
Características Clínico-Patológicas	Descripción de las alteraciones funcionales de las pacientes en estudio.	**Histología del tumor** **Grado Histológico** **Tamaño del tumor** **Subtipo molecular** **Comorbilidades**	Confirmación histopatológicas, pruebas inmunohistoquímicas y exámenes diferenciales diagnósticos.	%
Estadios Tempranos (Clasificación TNM para el cáncer de mama)	Describe la extensión y gravedad del cáncer de mama que aqueja a las pacientes en estudio. Considerándose estadios tempranos las fases del cáncer en que se puede extraer el tumor quirúrgicamente.	**(T)** Tamaño o extensión del tumor primario **(N)** Diseminación de células cancerosas a ganglios linfáticos cercanos	Confirmación histopatológica de pacientes en **estadio IA:** T1N0M0 Pacientes con confirmación histopatológicas en **estadio IB:** T0N1micM0 y T1N1micM0 Confirmación histopatológica de pacientes en **estadio IIA:** T0N1M0; T1N0M0 y T2N0M0 Confirmación histopatológica de pacientes en **estadio IIB** : T2N1M0 y T3N0M0	**%**

Tratamientos	Medidas Farmacológicas y no farmacológicas empleadas en cada una las pacientes con cáncer de mama precoz.	**Farmacológicos**	Prescripción del médico o en su defecto esquema de tratamiento utilizado por el CNR.	**%**
		Radioterápicos		
		Quirúrgicos	Evaluación del cirujano oncológico.	
Factores de Riesgo	Atributo y/o característica individual y/o contexto ambiental que incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en las mujeres sujetas a estudio.	**Modificables**	Referencia del paciente	**%**
		No Modificables		
Factores de Protección	Atributo y/o característica individual y/o contexto ambiental que disminuye la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en las mujeres sujetas a estudio.	**Paridad**	Referencia por parte del paciente	**%**
		Lactancia Materna		
		Ejercicios moderados		
Supervivencia	Porcentajes de mujeres en estudio que viven después del diagnóstico del carcinoma de seno en los estadios I y II por un período de 4 años.	**Supervivencia Global**	Mediante el cálculo estadístico de la prueba no paramétrica Kaplan-Meier.	**%**
		Supervivencia Libre de Enfermedad		

5.12. Fuente de información e Instrumento de Recolección:

5.12.1. Fuente primaria: Pacientes sujetas a estudios. Se utilizó un cuestionario aplicado vía telefónica como instrumento de recolección de la información. Ver Anexos.

5.12.2. Fuente Secundaria: Expedientes clínicos. Se utilizó una ficha como instrumento de recolección de la información. Ver Anexos.

5.12.3. Procedimiento de Recolección de Información: Para la obtención de la información de interés de nuestro estudio, se solicitó por escrito al Director del Centro Nacional de Radioterapia, Dr. Alfredo Borge Palacios, la autorización para revisar los expedientes clínicos de las 14 pacientes en estudios. Posteriormente se contactó vía telefónica a cada una de las pacientes sobrevivientes aplicándoles el instrumento antes mencionado.

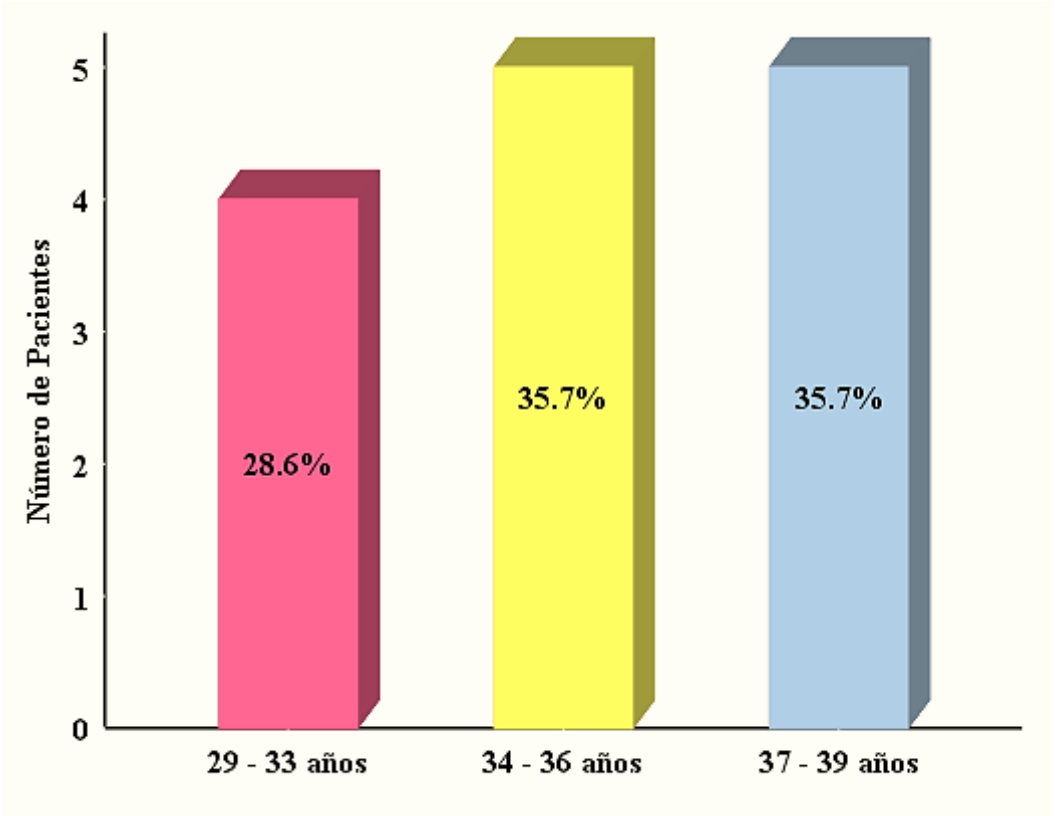
7.13. Plan de Análisis Estadístico: La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se calculó con el método Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba estadística Log Rank para determinar las relaciones entre las variables supervivencias y tratamientos. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS versión 22.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERIZACIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LAS PACIENTES DE ESTUDIO

8.1.1. EDAD

Gráfico 1.

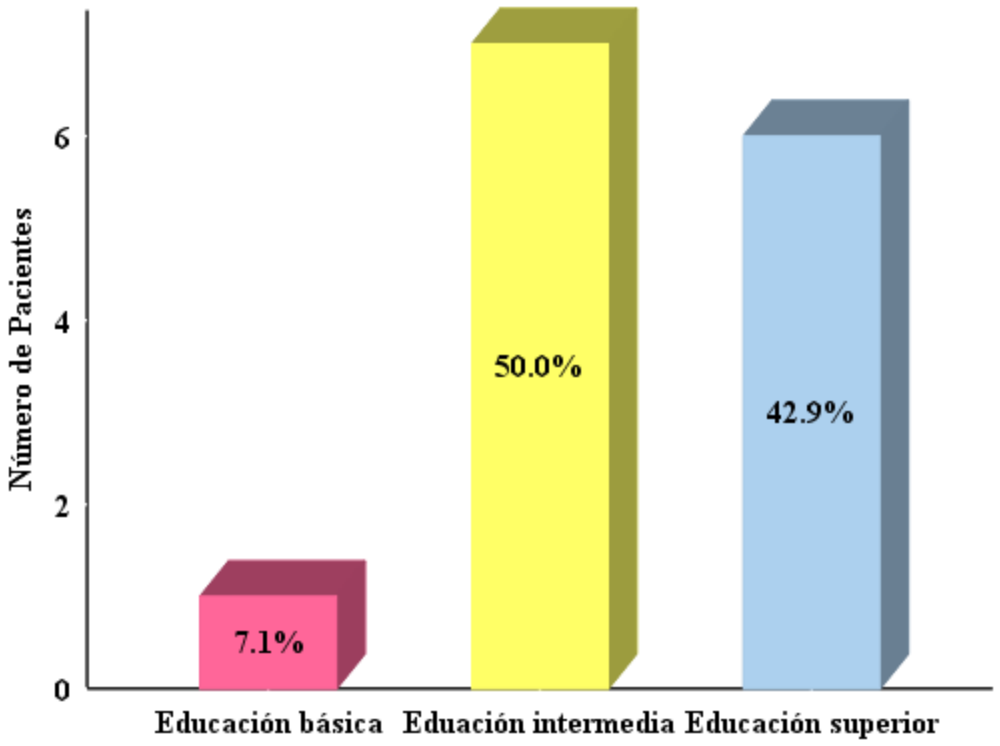


La población de estudio incluyó **14 pacientes**, con una media de edad al momento del diagnóstico de **34.9 años**. Siendo la edad mínima de **29** y la máxima de **39** años. **(Ver anexos: Tabla 1)**

El **28.6%** de las pacientes entre las edades de **29 - 33 años** representan el grupo de menor edad; y el mayor rango con **71.4%** corresponde al de las mujeres entre las edades de **34 – 39 años.**

6.1.2. NIVEL EDUCATIVO

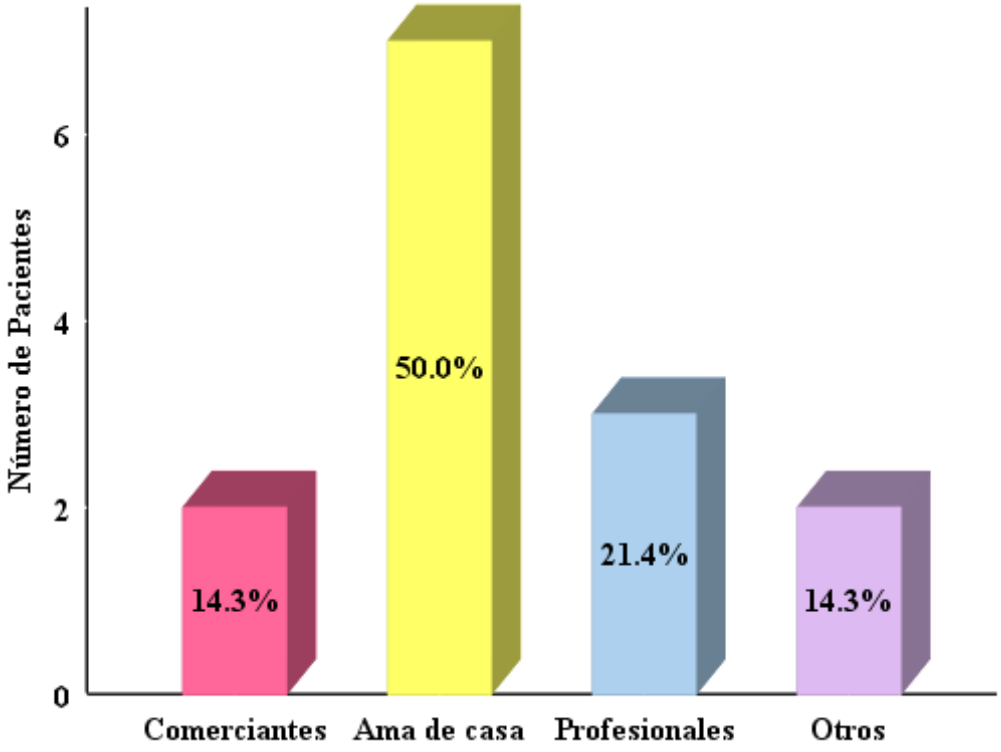
Grafico 2.



Solamente una de las mujeres **(7.1%)** tenía un nivel educativo básico, siete de las pacientes **(50%)** contaban con una educación intermedia, es decir, alcanzaron el bachillerato y las seis restantes **(42.9%)** con formación superior.

6.1.3. OCUPACIÓN LABORAL

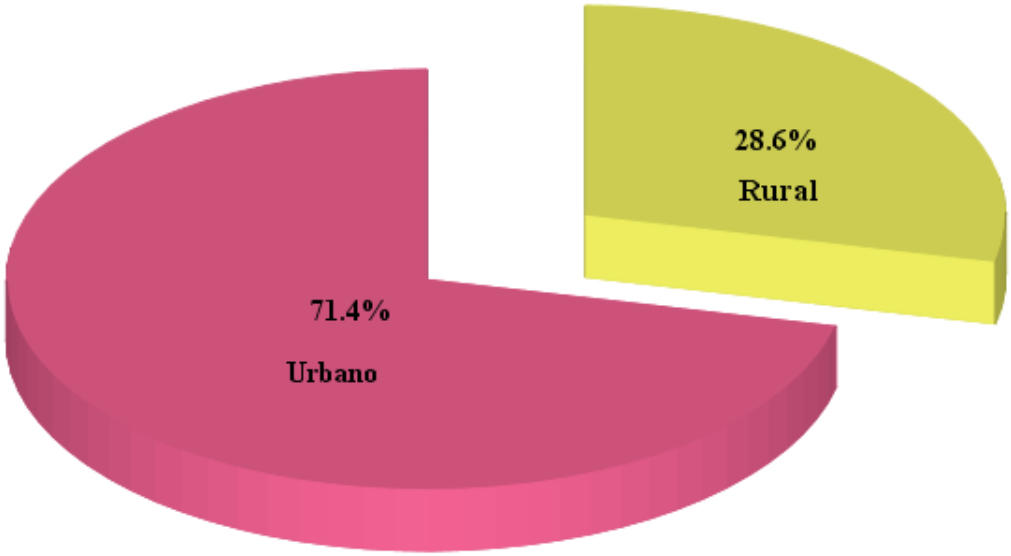
Gráfico 3.



En la población de estudio, dos de las pacientes se desempeñaban como comerciantes **(14.2 %),** siete de las mujeres eran ama de casas **(50 %)**, tres ejercían labores profesionales, es decir, su labor era acorde a su preparación académica, y el resto de ellas tenían un trabajo al que hemos caracterizado como otros **(14.2%)**.

6.1.4. PROCEDENCIA

Gráfico 4.

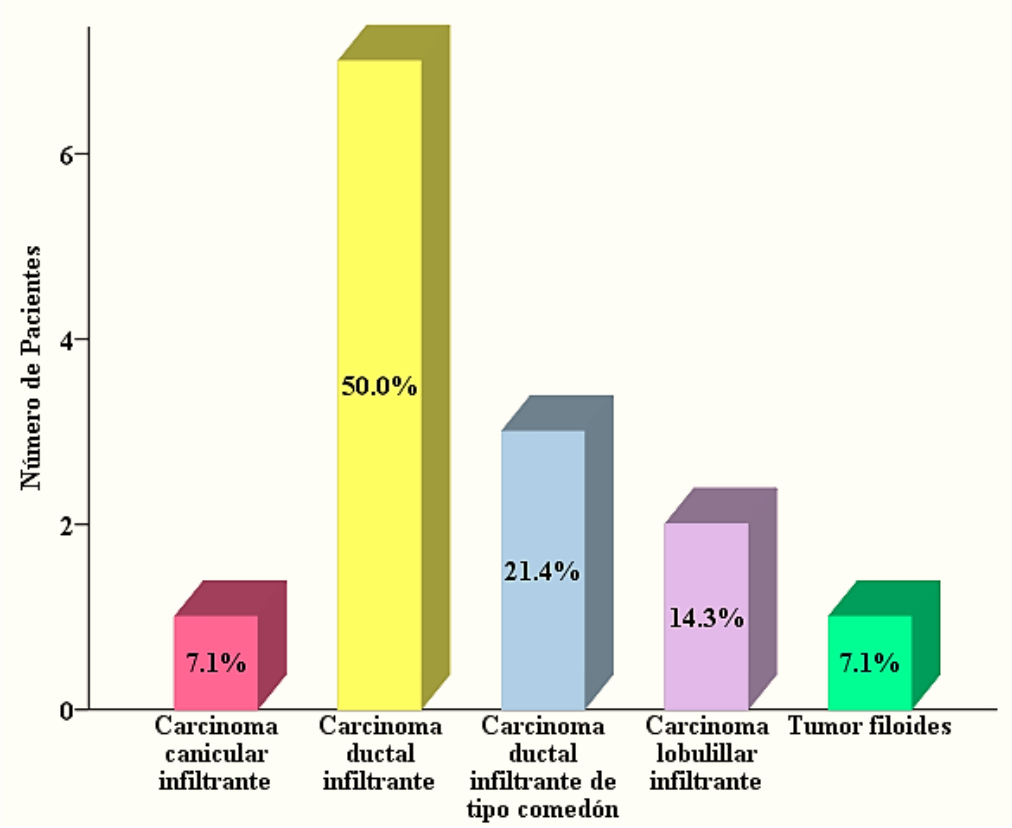


El **71.4%** de las pacientes en estudio, provienen del casco urbano o sectores urbanizados. Siendo entonces, el restante **28.6%** procedente de zonas rurales.

6.2. PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

6.2.1. CLASIFICIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

Gráfico 5.



El subtipo histológico de cáncer que predominó en las pacientes jóvenes al diagnóstico patológico fue el **carcinoma ductal infiltrante** con **7 casos** equivalentes al **50%** del total estudiado.

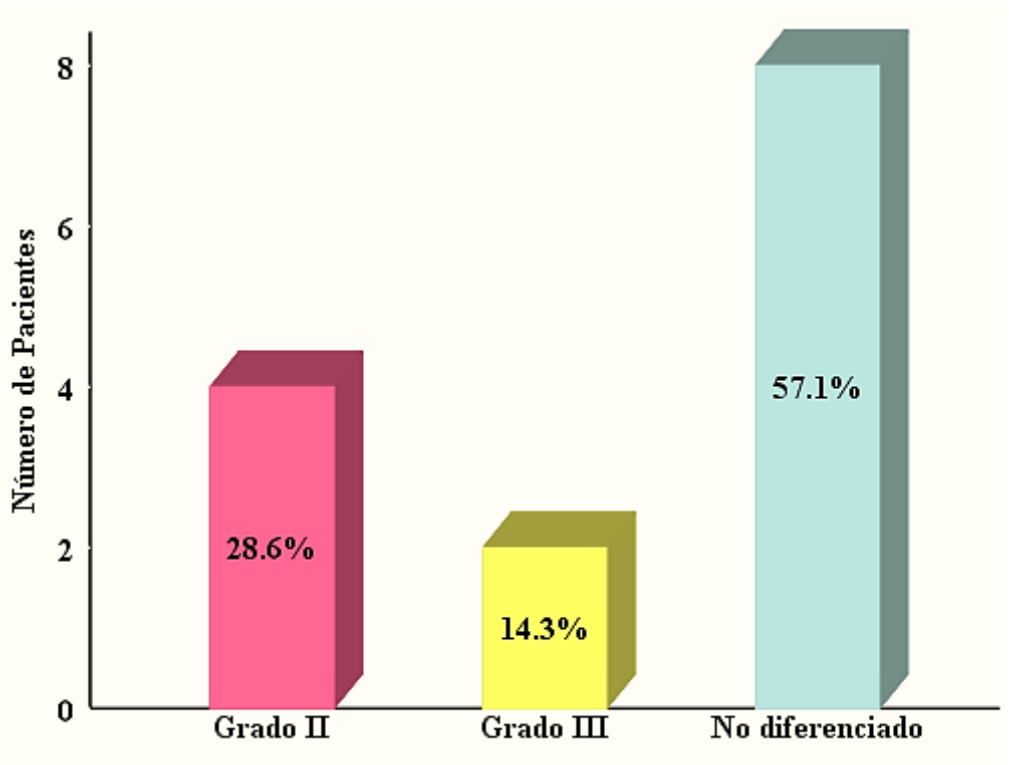
El carcinoma ductal infiltrante de tipo comedón con **21.4%**

El carcinoma lobulillar infiltrante con un porcentaje de aparición de 14.3%

El carcinoma canicular infiltrante y el **tumor filoides, subtipo infrecuente** (Carter, B.A., 2009), tuvieron confirmación histológica en 1 de las pacientes (7.1%) respectivamente.

6.2.2. GRADO HISTOLÓGICO

Gráfico 6.

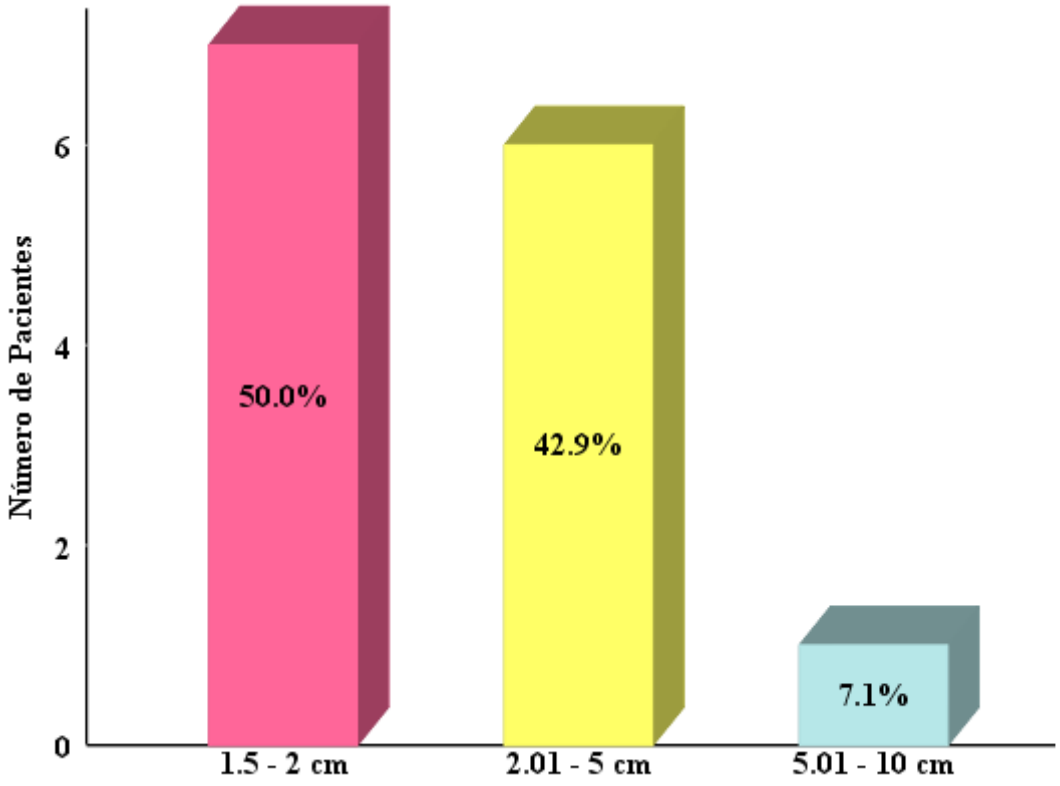


El **57.1%** de las pacientes **no contaban con diferenciación morfo-histológica**, es decir, no han sido esclarecidos los grado de formaciones tubulares, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico del tumor.

De las convalecientes que se sometieron al estudio patológico, el **28.6%** respondieron al grado II o moderadamente diferenciado y solamente el **14.3%** de las pacientes tuvieron una diferenciación patológica alta (grado III).

6.2.3. TAMAÑO DEL TUMOR

Gráfico 7.

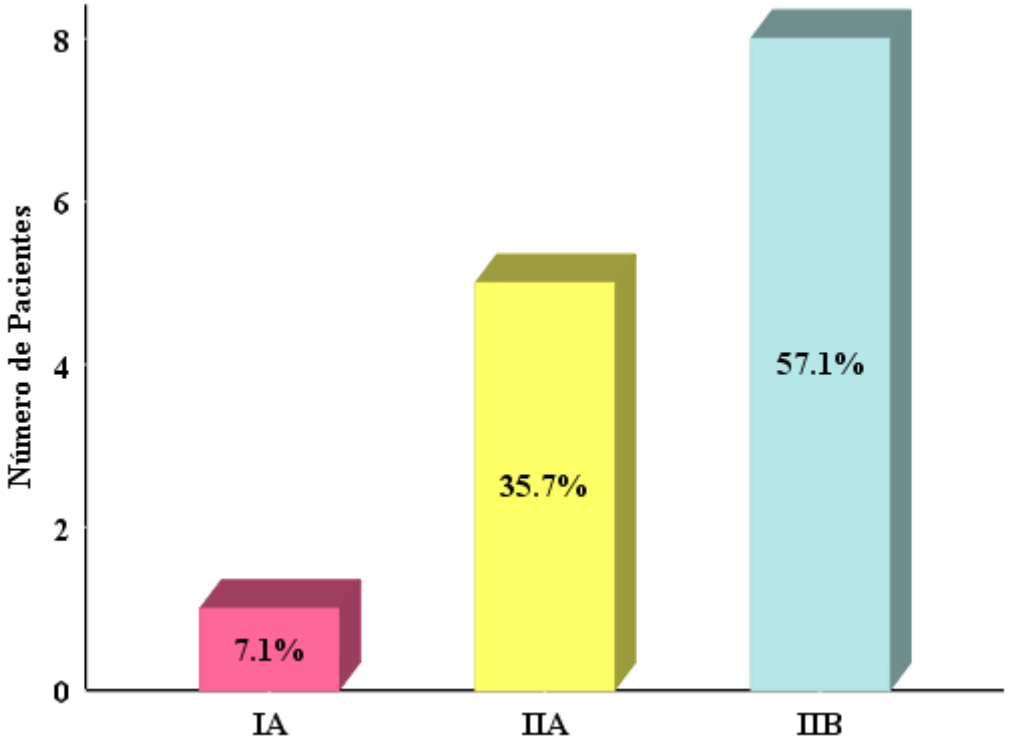


El tamaño tumoral medio al diagnóstico fue de **3.1 ± 8.5cm**, con un tamaño mínimo de 1.5 y máximo de 10cm**. (Ver anexos: Tabla 2)**

La mayor proporción de las pacientes el **50%**, presentaron tumores con extensiones de 1.5 - 2cm. Así mismo, otro gran porcentaje de las jóvenes el **42.9%,** mostraron tumores con dimensiones comprendidas en 2.01 – 5cm, y sólo el **7.1%** de los casos, tuvieron tumores con longitudes de 5.01 – 10cm.

6.2.4. ESTADIOS CLÍNICOS (TNM 7th Ed)

Gráfico 8.



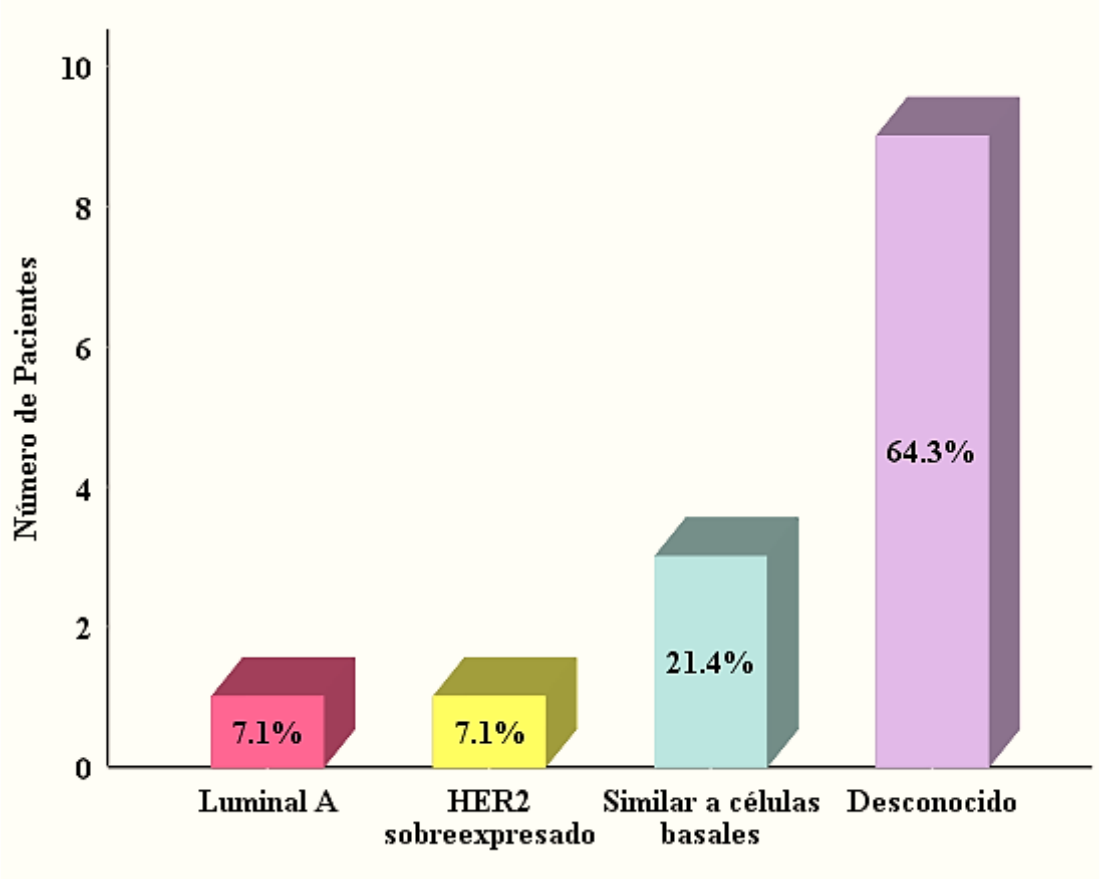
Al diagnóstico patológico la mayor proporción de pacientes, el **57.1** % de los casos respondió a la tipificación **IIB**, es decir, pacientes con un tamaño de tumor infiltrante mayor a los 2 y menor o igual a los 5cm con afectación ganglionar a 1-3 ganglios regionales **(T2N1),** y tumores invasivos mayores a los 5cm en su dimensión mayor sin evidencia de ganglios afectados **(T3N0).**

El **35.7%** de los casos, tuvieron confirmación patológica para el estadio clínico **IIA**, en otros términos, tumores invasivos ≥ 0.1cm y < a los 0.5cm con evidencia de 1-3 ganglios linfáticos afectados **(T1N1),** y tumores menores o iguales a los 5cm sin daño ganglionar.

La menor proporción el **7.1%**, correspondió para el estadio **IA** (T1N0), dicho de otro modo, tumores menores o iguales a los 2cm sin evidencia de afectación ganglionar.

6.2.5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Gráfico 9.



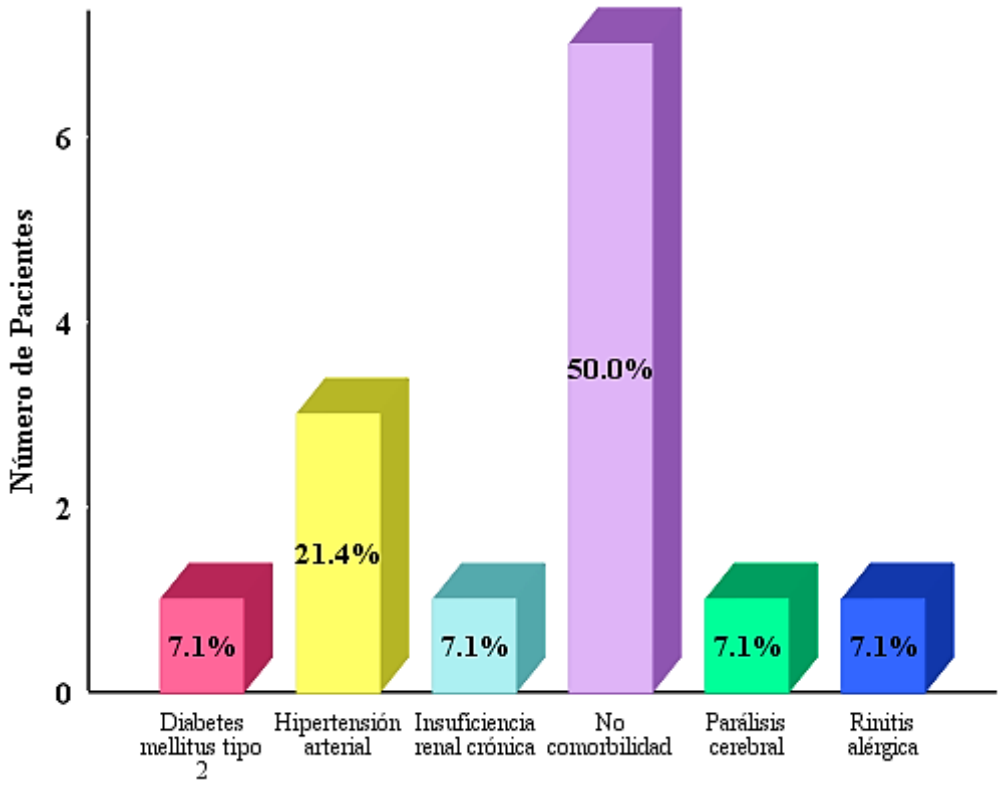
En cuanto a la nomenclatura molecular para la clasificación del carcinoma de seno, se encontró que la mayor proporción de las pacientes el **64.3%,** no se realizaron la prueba inmunohistoquímica (IHQ). Por lo tanto, se desconocen las dianas terapéuticas para la instauración de un tratamiento efectivo.

El **21.4%** de los casos, correspondió al subtipo similar a células basales o Triple Negativo.

De las jóvenes en riesgo, los subtipos moleculares HER2 sobreexpresado y Luminal A, tuvieron un porcentaje de confirmación del **7.1%**, respectivamente.

6.2.6. TIPOS DE COMORBILIDAD

Gráfico 10.



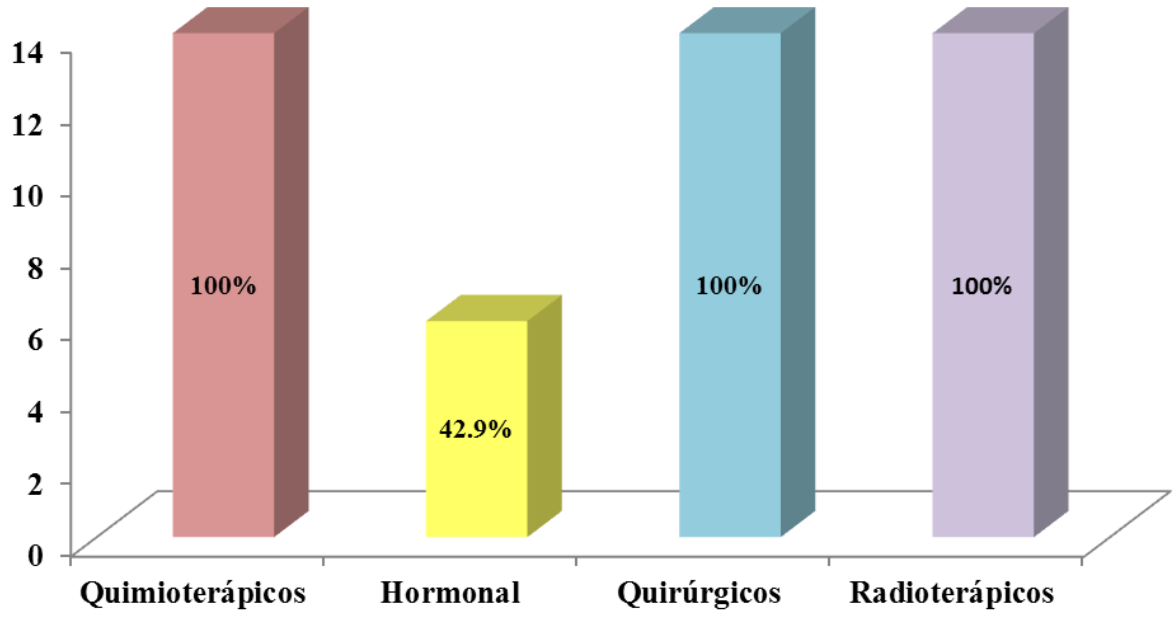
El **50%** de los casos estudiados, refirieron no presentar una enfermedad secundaria.

De los casos que reportaron tener una enfermedad, la Hipertensión arterial tuvo la mayor prevalencia el **21.4%**. En contraste, enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica, parálisis cerebral, y rinitis alérgica tuvieron la menor incidencia, **7.1%** respectivamente.

6.3. TRATAMIENTOS

6.3.1. TIPOS DE TRATAMIENTOS EMPLEADOS

Gráfico 11.



El **100%** de las pacientes bajo estudio, **14 casos**, fueron sometidas a tratamientos quirúrgicos, sistémico (quimioterapia) y local (radioterapia).

Habiendo recibido la terapia hormonal solamente 6 de las 14 mujeres en estudio (**42.9%).**

6.3.2. QUIMIOTERAPIA

Tabla 1.

QUIMIOTERAPIA		
ESQUEMAS	**FRECUENCIA (n)**	**PORCENTAJE (%)**
FAC †	8	57.1
AC*	3	21.4
DOCETAXEL 175mg/m^2	6	42.8
PACLITAXEL 175 mg/m^2	1	7.1
BISFOSFONATO 5 mg	1	7.1

†FAC: 5-Fluoroacilo400 mg/m^2, Adriamicina (Doxorrubicina) 400 mg/m2, Ciclofosfamida mg/m^2.
* AC: Adriamicina 60 mg/m^2 (Doxorrubicina), Ciclofosfamida 600 mg/m^2.

En cuanto a los citotóxicos apreciados en la **Tabla 1**, el esquema terapéutico mayormente prescrito fue **FAC** con **57.1%**.

Docetaxel fue indicado en **42.8%** de las pacientes, siguiendo el mismo orden decreciente de uso, encontramos que el esquema **AC** fue administrado en el **21.4%** de los casos.

Tanto el Paclitaxel como Bisfosfonato tuvieron un uso de 7.1%, respectivamente.

6.3.3. CICLOS DE QUIMIOTERAPIA

Tabla 2.

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA		
NÚMERO DE CICLOS	**FRECUENCIA (N)**	**PORCENTAJE (%)**
2	1	7.1
4	7	50.0
6	2	14.3
8	3	21.4
10	1	7.1
Total	**14**	**100**

La media de los ciclos de quimioterapia prescritos para las pacientes del estudio, fue **5.4 ± 8** ciclos, siendo así, **2** el mínimo de ciclos utilizados y **10** el máximo. **(Ver anexos: Tabla 3)**

Conforme a lo interpretado en la **Tabla 2**, la mayor cantidad de pacientes el **50%** recibieron **4 ciclos** de quimioterapia. Así mismo, el otro lineamiento terapéutico con alto porcentaje de indicación **21.4%,** fue el de **8 ciclos**.

Por el contrario, los perfiles terapéuticos de **6 ciclos** fueron utilizados en una minoría de las jóvenes **14.3%**. De igual modo, los esquemas de 2 y 10 ciclos fueron indicados en un **7.1%**, respectivamente.

Se obtuvo casi un **93%** de cumplimientos de los ciclos de quimioterapia prescritos. No obstante, se reportó un abandono equivalente al **7.3%**. **(Ver anexos: Tabla 4)**

La quimioterapia adyuvante fue empleada al **71.4%** de las pacientes del estudio y la quimioterapia neoadyuvante se utilizó en el **57.1%. (Ver anexos: Tabla 5 y 6)**

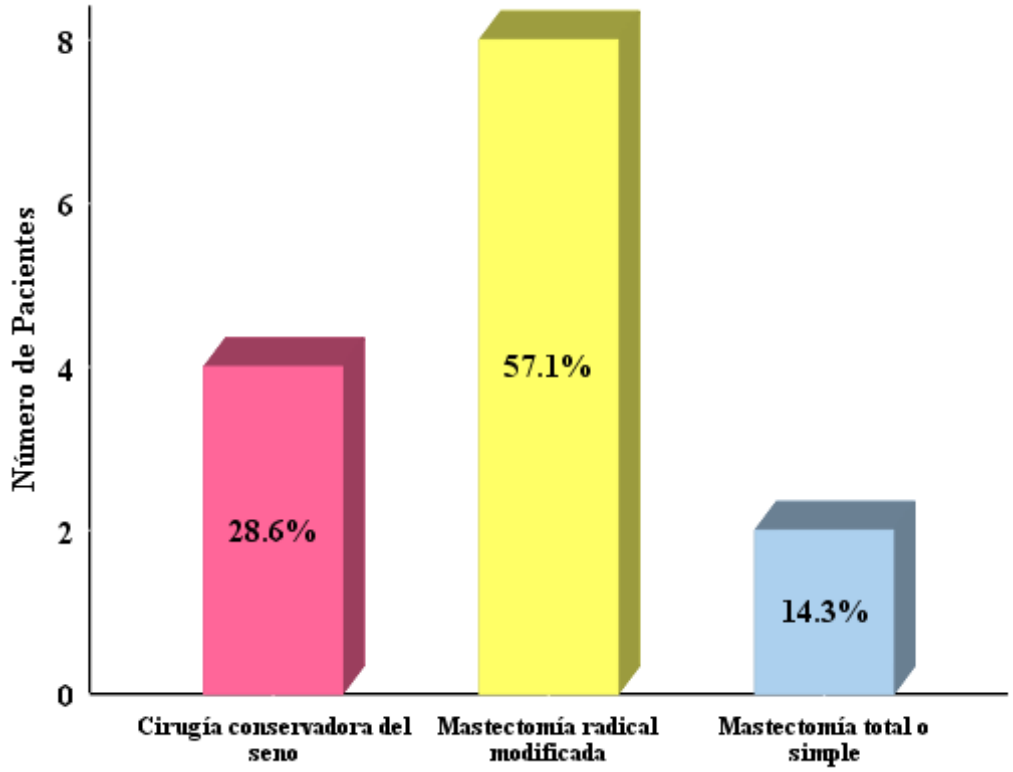
6.3.4. TERAPIA HORMONAL

En cuanto a la terapia hormonal, esta fue prescrita al **42.8%** de las pacientes. Siendo el Tamoxifeno, el modulador selectivo de los receptores de estrógenos, el indicado con una posología de 20 mg al día por vía oral. Todas las pacientes con este tratamiento, reportaron haber cumplido con las dosis. **(Ver anexos: Tablas 7 y 8)**

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

6.3.5. TIPO DE CIRUGÍA DE SENO

Gráfico 12.



A todas las pacientes en estudio, se les practicó cirugía de mama.

En el mayor número de las pacientes el **57.1%,** se les practicó la **mastectomía radical modificada**, procedimiento que consiste en extirpar todo el seno, varios ganglios linfáticos y el revestimiento que está sobre los músculos del pecho.

En menores medidas, se realizaron las **cirugías conservadoras del seno** en el **28.6%** de los casos, es decir, técnica quirúrgica que consiste en extraer únicamente el tejido maligno y algo de tejido normal de alrededor y 1-2 ganglios linfáticos debajo del brazo, preservándose así el seno, y la **mastectomía total o simple** efectuada en el **14.3%** de las mujeres, dicho de otra manera, cirugía que consiste en la remoción de todo el seno y uno o varios ganglios linfáticos.

6.3.6. CIRUGÍA OVÁRICA

Uno de los hallazgos de este estudio, fue que al **21.4%** de las pacientes con cáncer de mama, se les realizó cirugía ovárica conocida como Ooferectomía, para extraer los ovarios, este método terapéutico sólo se justifica en un caso, debido a que una de las pacientes al realizarse el ensayo inmunohistoquímico en el tejido tumoral (biopsia), el inmunofenotipo expresado fueron los receptores de estrógeno (+) y progesterona (+), según la clasificación molecular es un tipo de cáncer **Luminal A**, lo cual se realiza como una medida terapéutica, ya que el tumor responde a los estrógenos endógenos del cuerpo de la mujer. Las otras indicaciones fueron al criterio del médico. **(Ver anexos: Tabla 9)**

6.3.7. TERAPIA DE RADIACIÓN

Aproximadamente al **93%** de las pacientes en estudio, se les aplicó la radioterapia convencional (**2Gy**) y la radioterapia Hipofraccionada (**8 Gy**) en menor proporción solamente a una paciente (**7.1%**).

La dosis media diaria de fraccionamiento utilizado fue de 2.4 ± 6Gy, con una fracción mínima de 2 y una máxima de 8 Gy.

La dosis total media de radioterapia prescrita por paciente fue de 54.1 ± 36 Gy, con una dosis mínima de 50 y máxima de 86 Gy aplicada por paciente.

La duración media del tratamiento fue de 6.3 ± 3 semanas, esta duración tuvo un mínimo de 5 y una máxima de 8 semanas aplicada por pacientes. La mayor proporción de duración **(71.4%)** de la radioterapia fue de 6 semanas, seguido de 8 semanas en 2 pacientes **(14.3%),** 5 y 7 semanas fueron utilizada en un caso **(7.14%)** respectivamente.

La radioterapia neoadyuvante no fue indicada para ninguno de los casos de estudio, en cambio, la radioterapia adyuvante fue utilizada en **100%** de las pacientes de estudio.

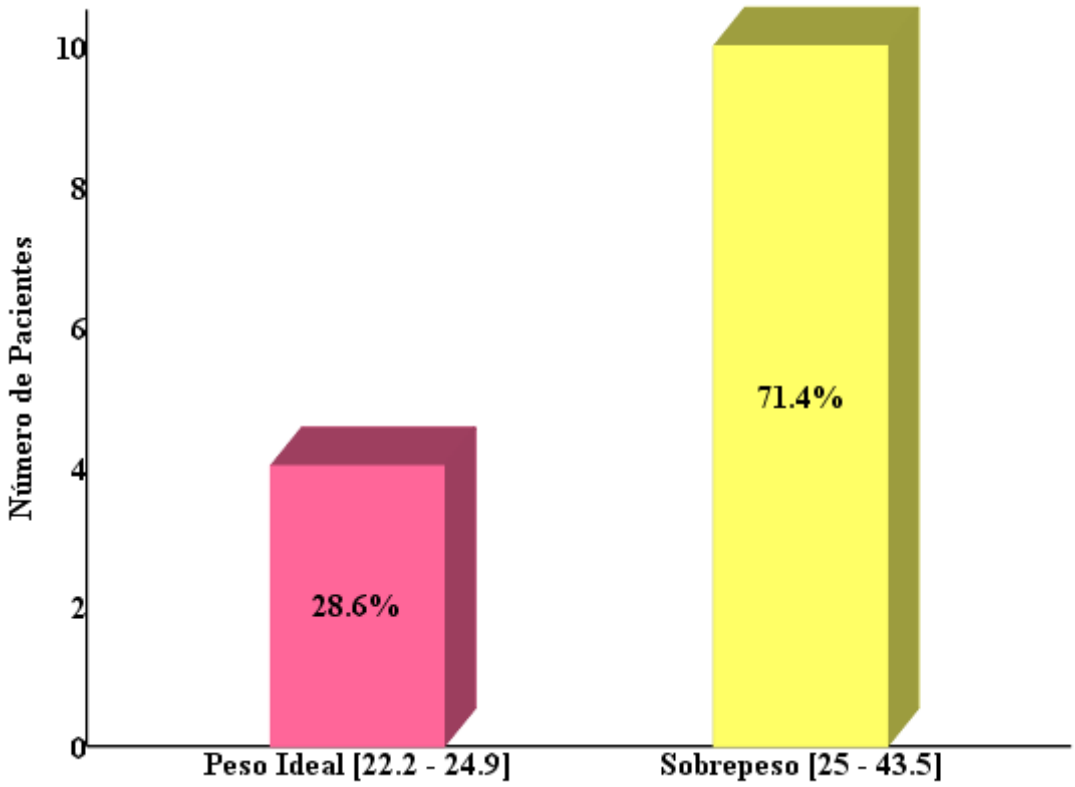
Todas las pacientes, el **100%,** cumplieron con la dosimetría indicada. **(Ver anexos: Tablas 10-18)**

6.4. FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

6.4.1. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Gráfico 13.



Uno de los factores de riesgo modificable del cáncer de mama es la obesidad. Para evaluarla se calcula el índice de masa corporal (IMC), tomando en cuenta las medidas antropométricas, tales como la talla y el peso del individuo.

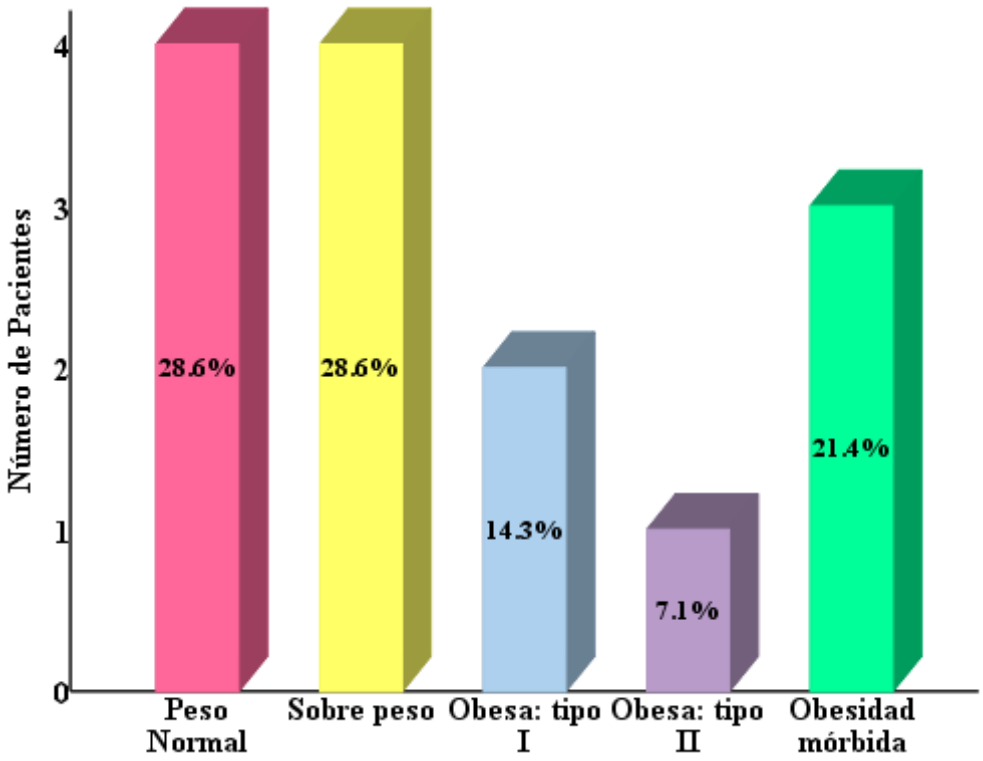
La media del IMC en las mujeres en estudio, fue 30.1±21.3, con un IMC mínimo calculado de 22.2 y un máximo de 43.5. **(Ver anexos: Tabla 18)**

El Peso ideal se encuentra en el intervalo de 22.2 a 24.9 del índice de masa corporal según la OMS. En las pacientes de estudio únicamente el **28.6%** se hallaban dentro de este rango, y la mayoría (**71.4%**) de las mujeres al momento del diagnóstico contaban con sobrepeso;

lo que nos indicaría que la obesidad es uno de los factores de riesgo modificable posiblemente involucrado en la aparición temprana del cáncer de mama.

6.4.1.1. CLASIFICACIÓN DEL IMC SEGÚN LA OMS

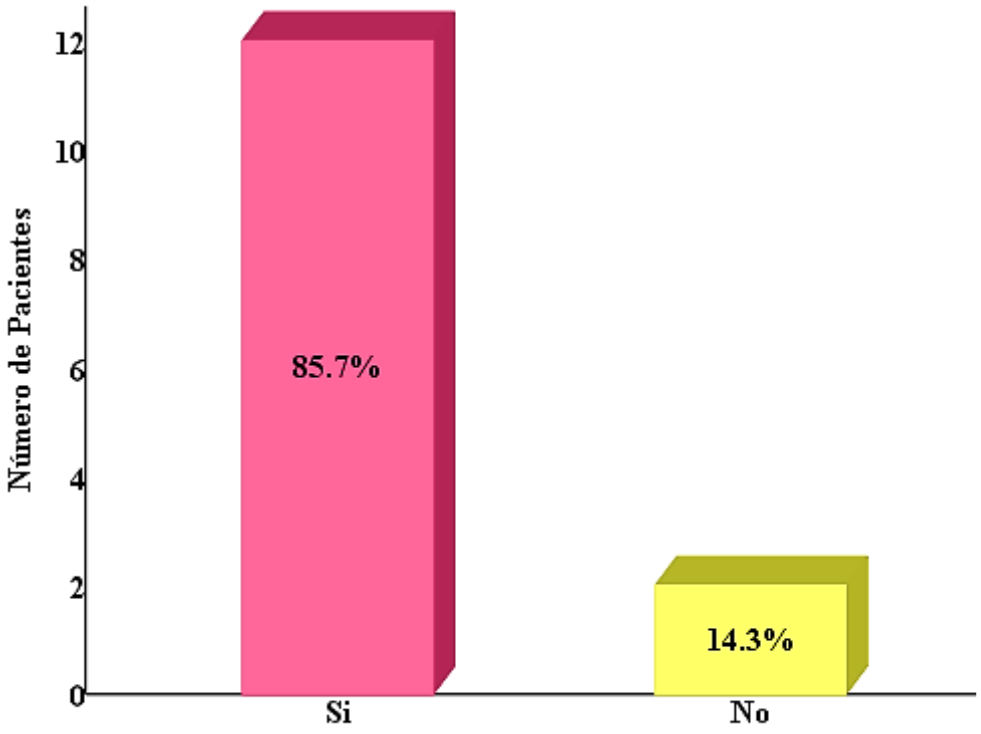
Gráfico 14.



En cuanto a la evaluación del estado nutricional de las mujeres con cáncer de mama que conforman nuestro estudio, utilizamos los criterios de la OMS en relación con IMC para clasificarlas en las categorías que se definen a continuación: Peso normal y Sobrepeso un **28.6%** respectivamente, las obesas Mórbidas con **21.4%,** Obesas tipo I, **14.3%** y en menor medida las Obesa tipo II con solo el **7.1%**.

6.4.2. CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS

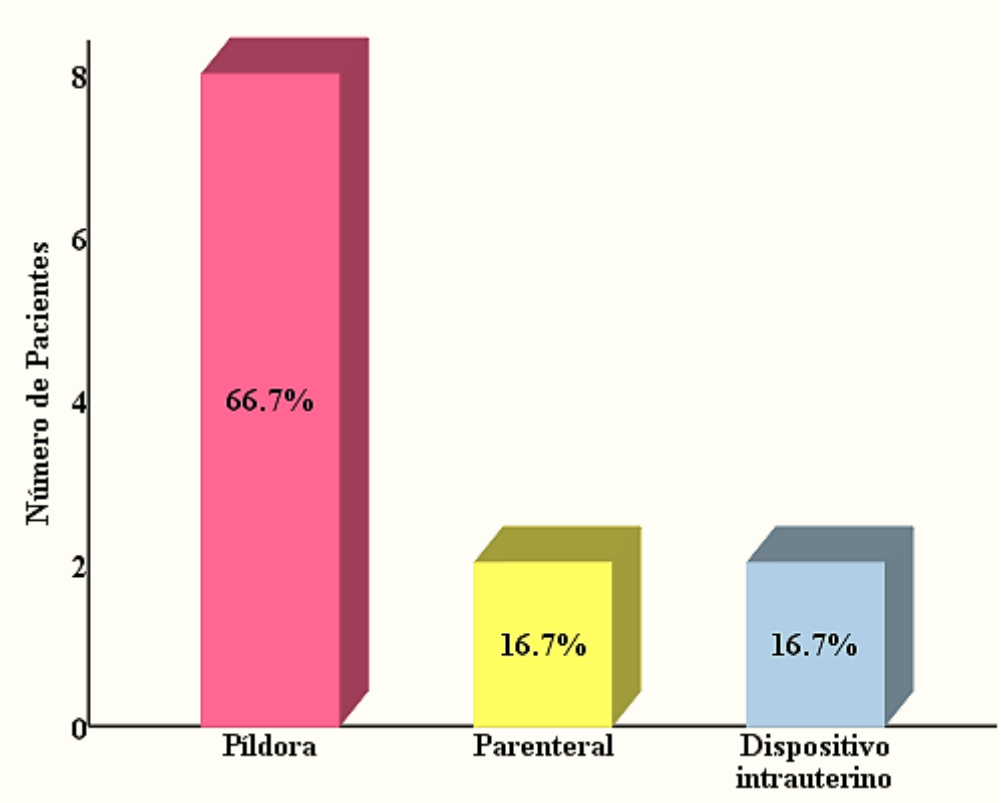
Gráfico 15.



De las 14 pacientes del estudio, el **85.7%** refirieron haber consumido contraceptivos y solamente 2 de ellas **(14.3%),** indicaron no haberse administrado anticonceptivos.

6.4.2.1. FORMA FARMACÉUTICA UTILIZADA

Gráfico 16

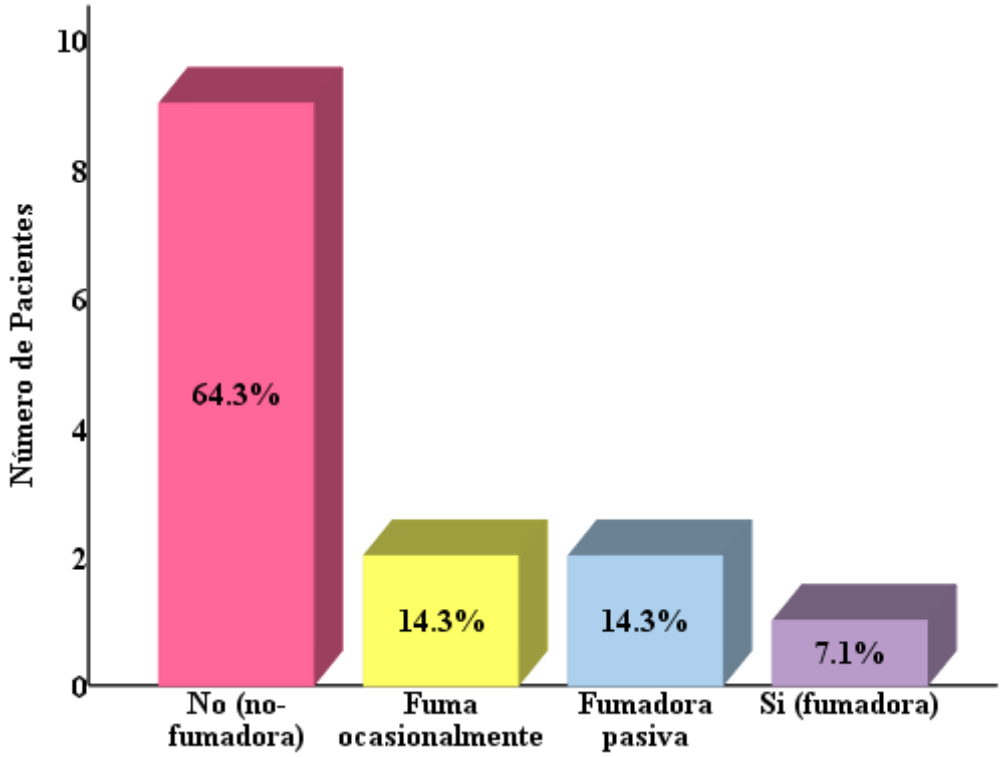


Alrededor del **67%** de las pacientes emplearon la píldora como método de planificación familiar. Tanto los diseños farmacéuticos parenteral como intrauterino, se correspondieron con el **16.7%** de empleo.

La media del tiempo de consumo de los anticonceptivos fue de **6.25 ±16 años**, con un mínimo de uso de 1 y un máximo de 17 años por pacientes. **(Ver anexos: Tabla 19)**

6.4.3. CONSUMO DE TABACO

Gráfico 17.

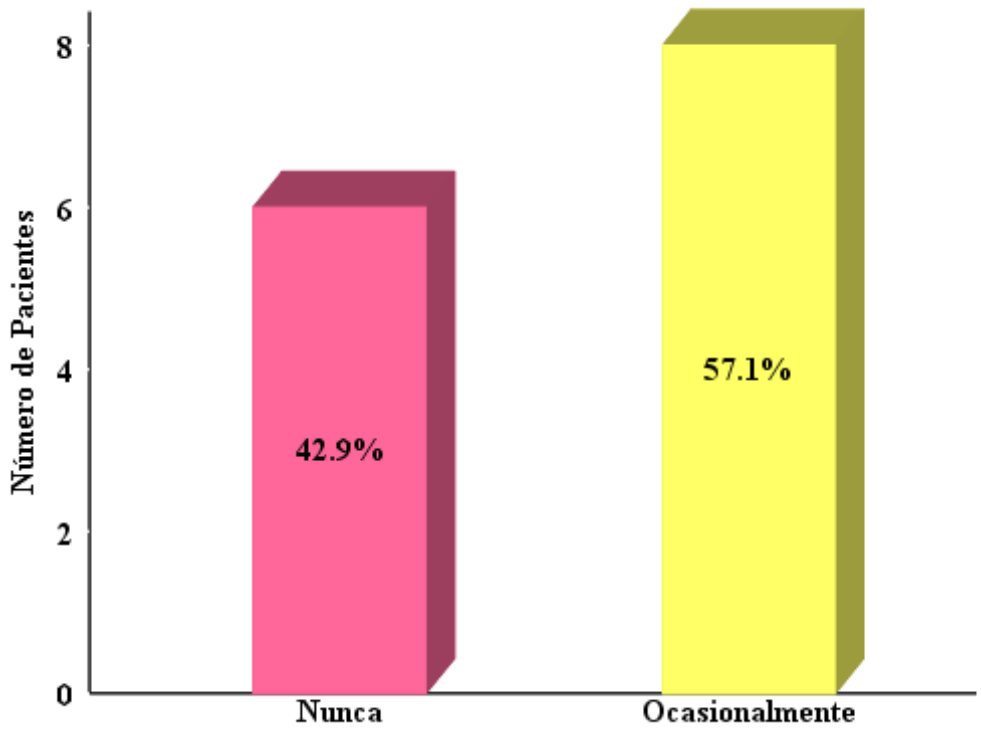


El consumo de tabaco fue otros de los factores de riesgo modificables que hemos estudiado, la mayor proporción de las pacientes respondió no haber fumado en su vida **64.3%,** en las fumadoras ocasionales se ubicaron 2 casos (**14.3%),** fumadoras pasivas se encuentran 2 pacientes (**14.3%)** y las que realmente fuman activamente sólo se correspondió con 1 casos **(7.14%).** El consumo de tabaco aparentemente no es uno de los factores de riesgo asociado a la neoplasia de seno.

La media de uso fue **7** años, con una duración mínima de 2 y máxima de uso de 12 años. **(Ver anexos: Tabla 20)**

6.4.4. CONSUMO DE ALCOHOL

Gráfico 18.



En cuanto a otros de los factores de riesgo modificable del cáncer de mama, como es el consumo del alcohol (clasificada como sustancia toxicomanígena) no aparenta ser un factor de riesgo predominante, en vista que la mayor proporción de las pacientes **57.1%,** indicaron solo consumirlo de forma ocasional y el resto **42.9%** indicaron nunca haber ingerido alcohol.

La media estimada en años de la ingesta de alcohol de forma ocasional en nuestras pacientes fue de **3.6** años, con un tiempo mínimo de 2 y máximo de 6 años. **(Ver anexos: Tabla 20)**

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

6.4.5. MENARCA

Tabla 3.

MENARCA	**Frecuencia (n)**	**Porcentaje (%)**
Menarca precoz < 12 años	6	42.9
Menarca Normal > 12 años	8	57.1

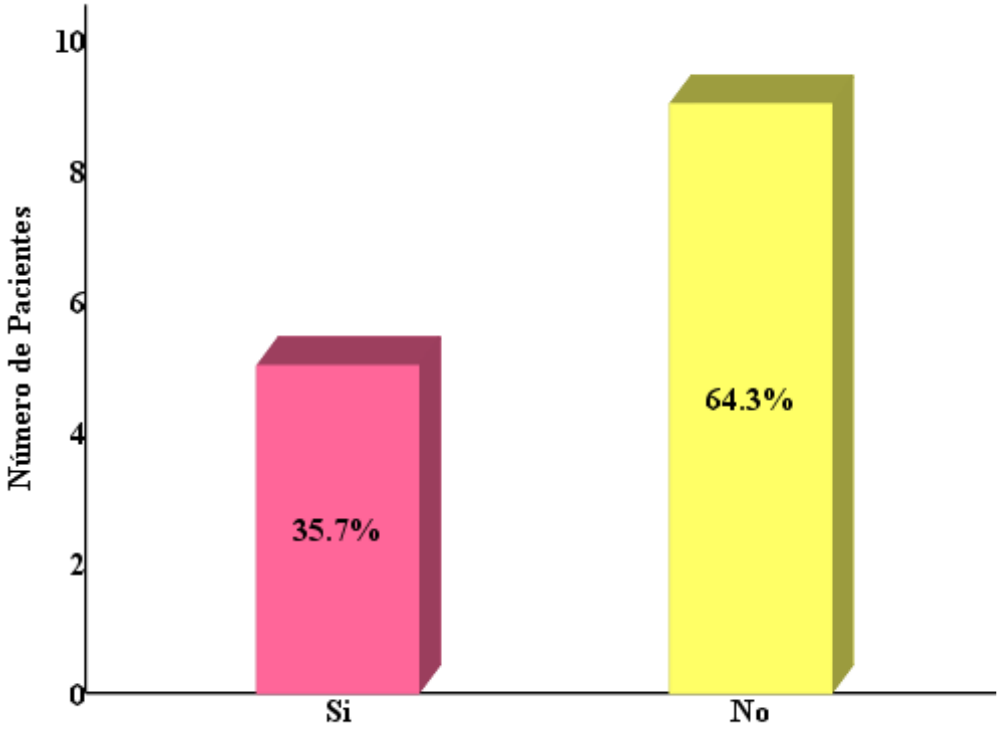
La primera menstruación precoz, antes de los 12 años, es uno de los factores de riesgos no modificables que tiene implicaciones importantes en la aparición de la neoplasia de seno.

Encontramos que **menos del 50%** de las mujeres del estudio, **presentaron menarquia precoz,** lo cual, nos indicaría que en esta población estudiada no se observa lo que la literatura implica sobre este factor de riesgo no modificable.

La edad media de la primera menstruación en estas pacientes, fue 12 años. Siendo la edad más joven 10 años (3 mujeres) y la mayor 15 años (2 mujeres). **(Ver anexos: Tabla 21)**

6.4.6. ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA EN PRIEMER GRADO

Gráfico 19.

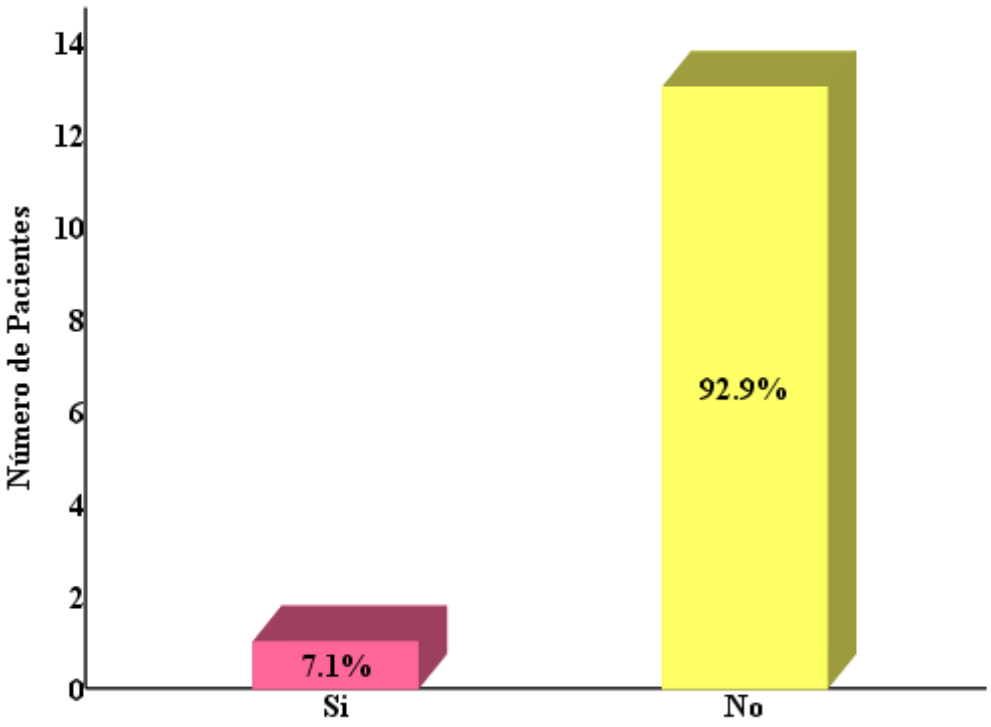


Los antecedentes de adenocarcinoma de mama en la familia, sobre todo del lado materno; tiene mayor impacto en cuanto al riesgo que presenta una mujer de padecer cáncer de mama, si su mamá o hermana, han padecido este tipo de neoplasia. Por ende, es considerado como uno de los factores no modificables que presenta una gran (incidencia sobre este flagelo) significancia. Pero, en nuestro estudio encontramos que únicamente el **35.7%** de las pacientes, presentaban el antecedente familiar materno en primer grado, donde tres de ella señalaron que su mama había sido diagnosticada con esta enfermedad y las otras dos fueron sus hermanas las que presentaron la patología en cuestión.

En cambio, más del 60% de las mujeres con cáncer de mama estudiadas, no tenían familiares en primer grado con esta patología. Siendo un hallazgo interesante, que implica que para nuestra población de estudio este factor de riesgo no modificable no presenta el peso que reporta la literatura y por tal razón, es catalogada por algunos investigadores, como una neoplasia de aparición esporádica.

6.4.7. ENFERMEDAD BENIGNA DE MAMA PREVIO AL DIGNÓSTICO DEL CANCER DE SENO

Gráfico 20.



Algunas enfermedades de la mama diagnosticadas como benignas están asociadas como factores desencadenante del cáncer de mama invasivo. En nuestra población de estudio, se encontró que solamente una paciente **(7.1%),** tuvo un diagnóstico previo por afección benigna al seno y en la mayor proporción de ellas **(92.9%),** no tuvieron ningún diagnóstico por este tipo de afección.

De igual manera, se encontró que ninguna de las pacientes de estudio recibió radioterapia dirigida al pecho por alguna afección benigna del seno, por tanto, se concluye que la afección benigna y la radiación al seno no es uno de los factores de riesgo presente en nuestra población de estudio.

6.5. FACTORES DE PROTECCIÓN

6.5.1. NÚMERO DE HIJOS NACIDOS VIVOS

Tabla 4.

Paridad		
Número de hijos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Unípara (1 hijo)	4	28.6
Multípara (> 1 hijo)	10	71.4

Uno de los factores que ofrece protección en la reducción del riesgo del cáncer de seno es la paridad, lo cual implicaría que el hecho de no tener hijos, ser nulípara, predispondría a las mujeres al desarrollo de esta neoplasia.

Todas las mujeres partícipes del estudio eran madres de al menos un hijo, es decir, que el 100% contaban con este factor de protección.

El **71.4%** de las mujeres de este estudio eran multíparas.

El número medio de hijos nacidos vivos fue de 2.1 hijos, siendo el número mínimo y máximo de 1 y 4 respectivamente. **(Ver anexos: Tabla 24)**

6.5.2. LACTANCIA MATERNA

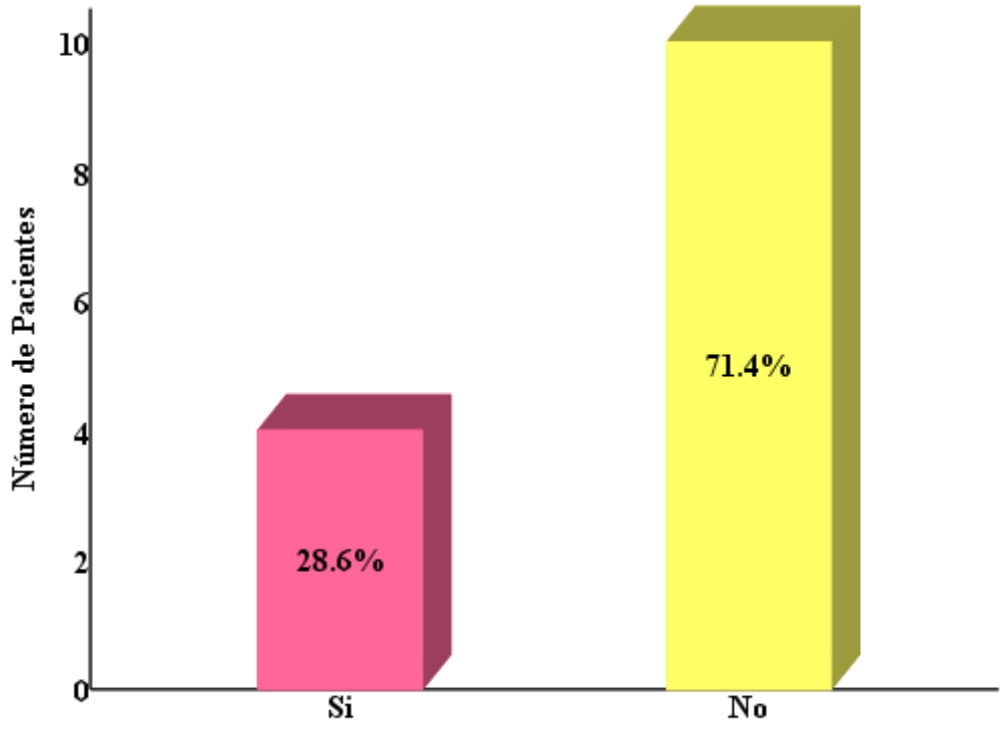
La lactancia materna se considera como otro factor de protección cuando es igual o superior a los 6 meses.

Todas las pacientes del estudio dieron de amamantar. El tiempo medio de lactancia fue de 11.1 meses, con un tiempo mínimo de 3 y un máximo de 24 meses. (Ver anexos: Tabla 22)

La proporción de mujeres que dieron de lactar en un tiempo menor de 6 meses correspondió con 5 casos **(35.7%)** y las que dedicaron un tiempo mayor de 6 meses de amamantamiento fueron 9 pacientes **(64.3%). (Ver anexos: Tabla 21 y 23)**

6.5.3. REALIZAN EJERCICIOS FÍSICOS

Gráfico 21.



La actividad físico-motora se ha asociado con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de seno. En nuestro estudio encontramos que el **71.4%** de las mujeres no llevan a cabo ningún tipo de actividad y únicamente el **28.6%** si realizan.

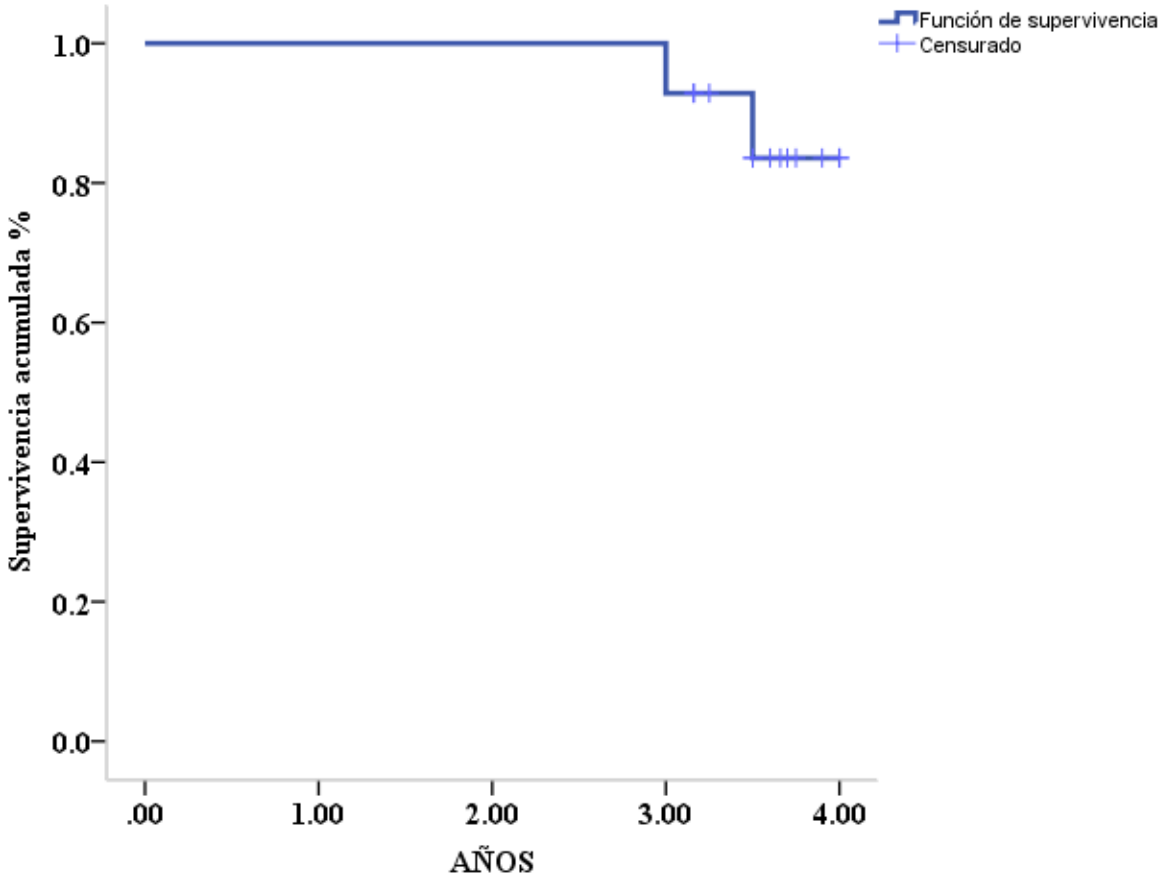
El tiempo promedio dedicado a la rutina de ejercicios por las pacientes que cuentan con este factor de protección es de 3.1 horas a las semanas, con un mínimo y un máximo de tiempo dedicado a la rutina de ejercicio semanal, de 1 y 5 horas respectivamente. (Ver anexos: Tabla 24)

La proporción de mujeres que dedican un tiempo superior a 1 hora de ejercicios semanalmente, corresponde al 75% y la proporción de pacientes que dedican un tiempo igual o inferior a 1 hora de ejercicios por semana es de 25%. **(Ver anexos: Tabla 24)**

6.6 SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

6.6.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Gráfico 22.

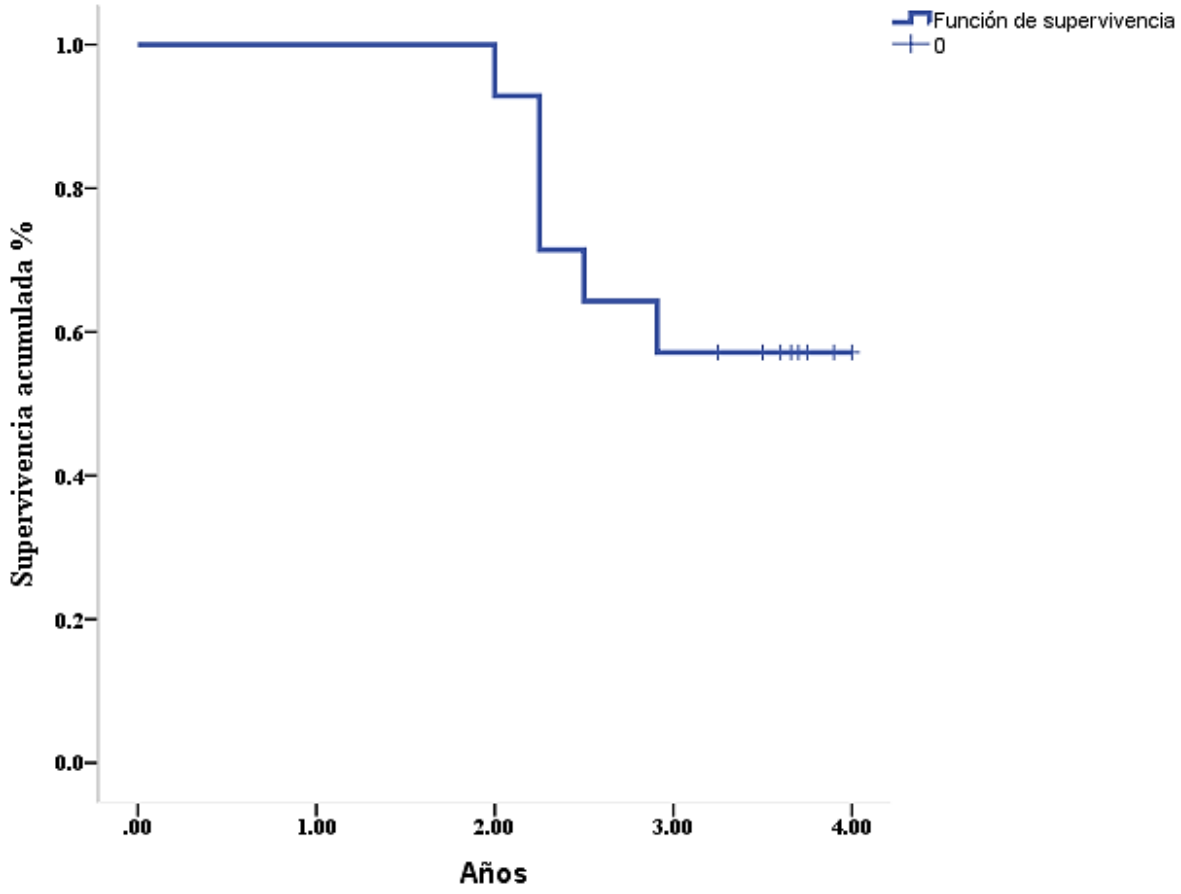


La **supervivencia global a los 3 años, fue de 92.9% de éxito** con una eventualidad (muerte). Por otro lado, la **supervivencia global a los 4 años de seguimiento fue de 85. 7% de éxito**, produciéndose solamente 2 eventualidades (muertes) de las 14 pacientes estudiadas.

La estimación de **fracaso global** calculado fue de **14.3%.** El tiempo promedio estimado de supervivencia para las mujeres menores de 40 años, fue de 3.9 años **(IC 95%: 3.72 – 4 años). (Ver anexos: Tabla 25)**

6.6.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Gráfico 23.



A los **2 años**, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), fue de **92.8%** de éxito. Reportándose, que solamente una de las pacientes experimentó una recaída por esta enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad a los **2.3 años**, fue del **71.4%** de éxito, encontrándose a 3 pacientes con recidivas.

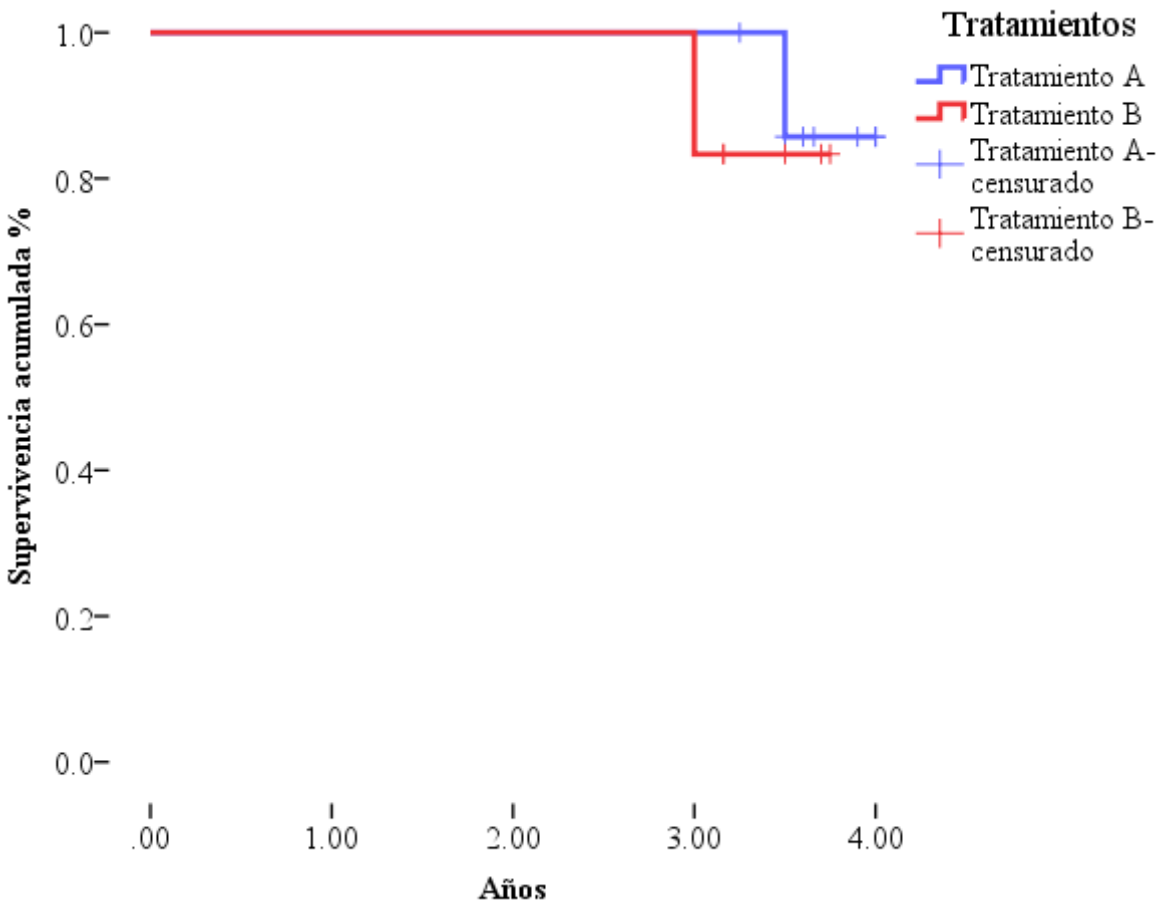
A los 2 años y medio, la supervivencia libre de enfermedad tuvo un éxito del **64.3%.**

En cuanto, a la supervivencia libre de enfermedad a los casi 4 años del estudio (3.9 años), se encontró con una estimación de éxito de **57.1%.** Siendo, la evaluación de fracaso calculado globalmente para los 4 años del monitoreo del **42.9%,** es decir, 6 casos experimentaron metástasis hacia otros órganos.

El tiempo medio apreciado para la supervivencia libre de enfermedad de las mujeres que conforman el estudio, fue de 3.3 años (IC 95%: 2.9 - 3.7 años). **(Ver anexos: Tabla 26)**

6.6.3. RELACIÓN DE LOS TIPOS DE TRATAMIENTOS EMPLEADOS Y LA TASA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Gráfico 24.



Tratamiento A: Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía.

Tratamiento B: Hormonoterapia, Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía.

El tratamiento A, se empleó a 8 pacientes del estudio, encontrándose una respuesta de éxito del 87.5% a los casi 4 años del seguimiento, el fracaso terapéutico se produjo a los 3 años y medios (muerte).

El tratamiento B, se instauró en 6 mujeres, con un porcentaje de respuesta al tratamiento del **83.3%,** produciéndose una muerte a los 3 años, durante el lapso del monitoreo.

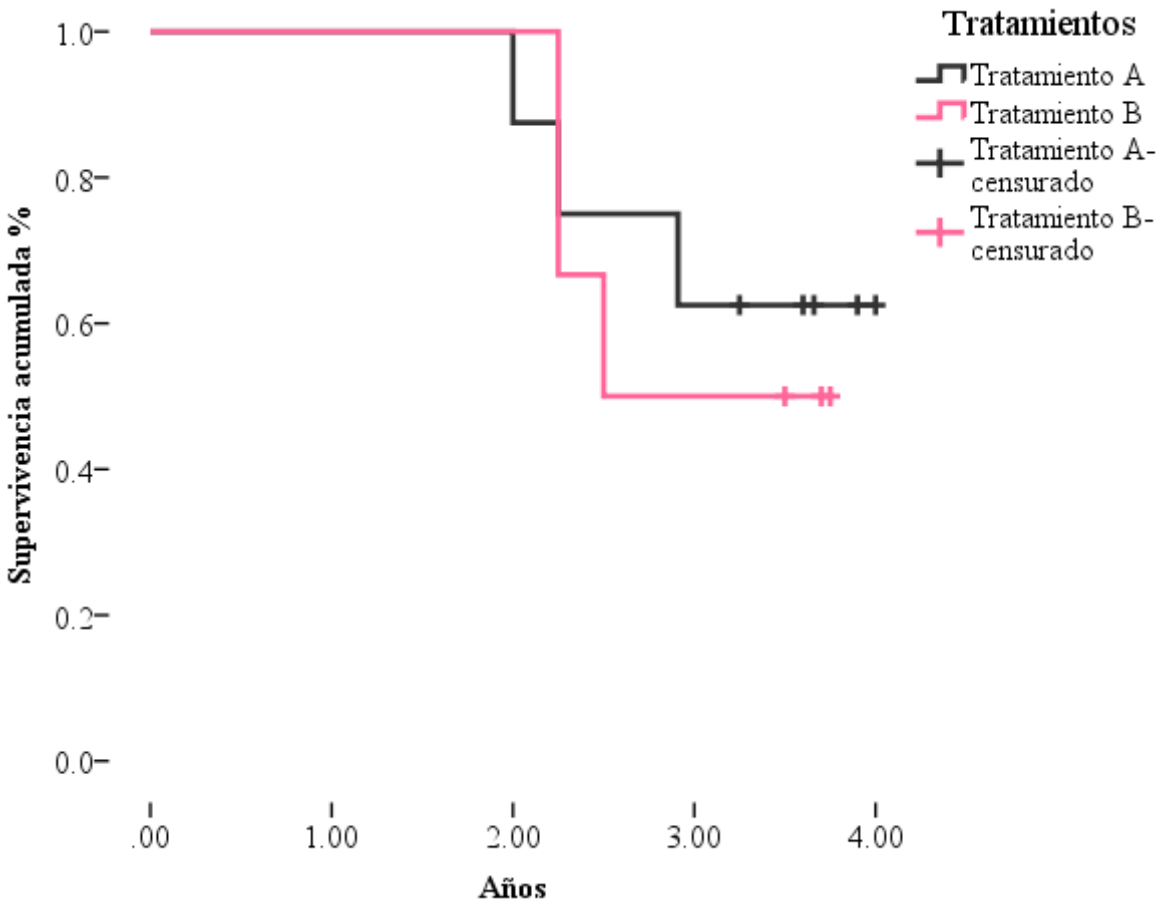
El éxito global estimado para ambos tratamientos fue del **85.7%.**

La estimación de supervivencia para las pacientes que utlizaron el Tratamiento A es de **3.9 años (IC 95%: 3.8 – 4 años).** En cambio, la apreciación de supervivencia de las pacientes que utilizaron el Tratamiento B**,** es de **3.6 años (IC 95%: 3.7 – 4 años),** dicho en otros términos, el Tratamiento A, provee un ligero beneficio en la supervivencia global en comparación con el Tratamiento B.

Sin embargo, al aplicar el estadístico de contraste Log Rank , el p-valor calculado fue de **0.7 mayor que el nivel de significancia (0.05)**, indicando que no existe suficiente evidencia para rechazar la Hipótesis, que la supervivencia en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadios tempranos no está relacionado al tipo de tratamiento empleado **(Ver anexos: Tabla 27)**

6.6.4. RELACIÓN DE LOS TIPOS TRATAMIENTOS EMPLEADOS Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Gráfico 25.



Tratamiento A: Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía.

Tratamiento B: Hormonoterapia, Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía.

La supervivencia libre de enfermedad con el **tratamiento A**, a los 4 años del estudio fue del **62.5%** de efectividad, produciéndose 3 metástasis hacia otros órganos por la enfermedad.

A los 4 años del estudio, la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes a las que se les instauró el Tratamiento B, fue del 50% de efectividad, originándose 3 recaídas hacia órganos distantes.

La supervivencia libre de enfermedad global, estimada para ambos tratamientos fue del 57.1% de efectividad, durante el tiempo de estudio.

El promedio estimado de supervivencia libre de metástasis para las pacientes que utilizaron el tratamiento A, fue de **3.4 años (IC 95%: 2.8 – 4 años).** En cambio, la supervivencia libre de recidivas para las pacientes que usaron el Tratamiento B, fue de **3 años (IC 95%: 2.5 – 3. 6),** dicho de otra manera, el tratamiento A provee mayor efectividad, en la supervivencia libre de enfermedad en comparación al tratamiento B.

En contraste, al utilizar el estadístico Log Rank, el p-valor calculado fue de 0.7 mayor que el nivel de significancia (0.05), indicando que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipotesis de que la Supervivencia Libre de Enfermedad de las mujeres menores de 40 años con cancer de mama en estadios tempranos no está relacionado al tipo de tratamiento empleado. **(Ver anexos: Tabla 28)**

7. DISCUSIÓN

El cáncer de mama, es una de las enfermedades más heterogéneas en sus aspectos biológicos, clínicos y moleculares.

Este es el primer estudio realizado en la facultad de Ciencias-Químicas, que evalúa la supervivencia en función de los tratamientos administrados a las pacientes oncológicas con cáncer de seno. La investigación se efectuó en el Centro Nacional de Radioterapia, con las pacientes atendidas en el año 2012, con seguimiento por un periodo de 4 años (2012-2015). Se decidió realizar el estudio por ser uno de los mayores problemas que enfrenta la salud pública en la región.

Durante el periodo de estudio se reportaron 14 mujeres afectadas por la patología en discusión. Al caracterizar nuestra población de estudio, la edad promedio de presentación de la enfermedad en las mujeres menores de 40 años fue de 34.9 años, siendo la paciente más joven de 29 años y la mayor de 38 años.

El mayor porcentaje de nuestras pacientes eran letradas con un nivel académico intermedio y superior, que posiblemente fue este conocimiento el permitió a las mujeres detectar las señales o indicios de la enfermedad para la pronta ayuda.

La mitad de la población en estudio eran amas de casas, y un cuarto profesionales; podemos deducir hipotéticamente que el estrés que producen las tareas del hogar, pueden repercutir de alguna manera al desarrollo de la neoplasia. Más de la mitad de las pacientes provenían de zonas urbanas del país, esto puede estar vinculado a que las mujeres de las áreas metropolitanas del país tienen un mejor acceso a los sistemas de salud, en comparación con las mujeres provenientes de las zonas remotas de la nación.

Al examinar los aspectos clínico-patológicos de las pacientes, encontramos que el grupo de los carcinomas ductales infiltrantes es el más frecuente comprendiendo en más del 70% de

todos los subtipos histológicos de cáncer de mamas analizados, este hallazgo concuerda con reportes internacionales (Lakhani *et al*, 2012).

El segundo subtipo frecuente es el carcinoma lobulillar que representó más del 10% de los casos estudiados, este resultado es reciproco al estudio efectuado por Rakha *et al*, 2013.

Otro hallazgo interesante, es el Tumor Filoides, que se mostró en una de las pacientes con antecedentes familiares maternos, esto muestra ser coincidente con lo descrito por Carter, B.A. 2004, que expresa que el tumor Filoides es de baja incidencia, que suele presentarse en grupos de edades que se alejan de la media de edad de presentación de la enfermedad, tienen criterios diagnósticos basados en su morfología característica y algunos de ellos se han relacionado con una mayor presencia de mutaciones asociadas a neoplasias hereditarias.

Así mismo, otro aspecto clínico-patológico estudiado fue el grado histológico, el mayor porcentaje de las pacientes no contaban con diferenciación del grado histológico, en otros términos, se desconocía el grado división celular del tejido maligno, esta diferenciación muestra indicios de la rapidez con la que se disemina la enfermedad.

El tamaño tumoral está asociado con el estadio clínico de la enfermedad, el tamaño tumoral medio fue de 3.1cm, el tamaño mínimo de tumor encontrado al diagnóstico fue de 1.5cm y el tamaño máximo de 10cm. El tamaño del tumor ha sido correlacionado con la diseminación de la enfermedad, en nuestro estudio se observó ese comportamiento, mostrándose metástasis en aquellos tumores mayores a los 5cm.

El estadio clínico que predominó al diagnóstico fue el II en más del 93% de las pacientes, se puede conjeturar que la razón por la que hay mayores porcentajes de pacientes diagnosticadas con este estadio clínico temprano, es debido que, a mayor avance de la enfermedad, existen signos y síntomas inequívocos de la neoplasia mamaria.

El mayor porcentaje de las pacientes no se efectuó la prueba inmunohistoquímica, esto es probable, debido a las condiciones socio-económicas del país. En cambio, aquellas pacientes que se realizaron la prueba, el mayor porcentaje correspondió al cáncer de mama triple negativo o similar a células basales, este subtipo molecular de cáncer se presenta en mujeres menores de 40 años.

El mayor porcentaje de mujeres no contaban con comorbilidades. En contraste, las pacientes que presentaron una enfermedad secundaria, en su mayoría fueron diagnosticadas con diabetes e hipertensión arterial, esto puede estar vinculado a que el mayor porcentaje de las mujeres 71% eran obesas.

Los tratamientos instaurados a las pacientes fueron radioterapia, quimioterapia, y hormonoterapia.

Todas las pacientes recibieron quimioterapia, el 100%, el esquema más utilizado fue el FAC en el 57.1% de la población, la combinación de quimioterapéuticos provee un mejor pronóstico, esto es posible, debido al mecanismo farmacológico de los medicamentos involucrados en esta asociación (esquema), la Adriamicina, daña el material genético de las células cancerígenas, por lo que las células muere y la ciclofosfamida afectan la división de las células cancerígenas.

El 42% de las pacientes recibieron la hormonoterapia, la elección de inhibir la producción de estrógenos endógenos del cuerpo de la mujer se justifica debido a las características moleculares que expresa el tumor, es decir, tumores con inmunofenotipo de estrógeno (+) y progesterona (+). En cambio, sólo una paciente tuvo indicación para la prescripción de tamoxifeno. En las demás pacientes este uso no puede ser justificado, porque se desconocían las características intrínsecas moleculares del tumor.

Al igual que la quimioterapia a todas las mujeres se les realizó cirugía de mama. La elección de un tipo de cirugía u otra, depende de la extensión de la enfermedad, dicho de otra forma, obedece al estadio clínico de las pacientes, teniendo en cuenta que la mayor

proporción de la población estaban tipificada en el estadio clínico II, lo que quiere decir que las pacientes presentaban ganglios axilares comprometidos por la enfermedad, la práctica de esta cirugía se justifica en las pacientes. La cirugía radical modificada, (consiste en la extirpación total del seno y varios ganglios linfáticos) fue la técnica quirúrgica más utilizada en las pacientes (57.1%).

Por otro lado, la Ooferectomía se realizó únicamente en el 21.4% de las convalecientes, la ablación de los ovarios se indica en pacientes con cánceres de mama que presentan receptores de estrógenos (+) y progesteronas (+), en este sentido, su uso sólo es justificable para una de las pacientes, el restante se puede decir que fue a criterio médico esperando una reacción favorable al procedimiento. Está demostrado en la literatura que la ablación ovárica no muestra beneficios en pacientes con receptores hormonales negativos.

La terapia de radiación se utilizó en todas las pacientes, La radioterapia se administró después de las cirugías de mama. La intención de la radioterapia es erradicar la enfermedad residual subclínica y minimizar las tasas de recurrencia locales. Está indicada en todos los subgrupos de mujeres con cáncer de seno. (Chabner, B. A., Lynch, T. J. y longo, D .L. (2009).

Dentro de los factores de riesgo modificables que tuvieron mayor predominio en nuestra población de estudio se encuentran pocos, entre ellos la obesidad en más del 70% de la población,

Así mismo, otro de los factores de riesgos modificables encontrados en las mujeres fue el consumo de píldoras anticonceptivas en más del 66.7% de las pacientes, la píldora contraceptiva según indica el estudio realizado por El Colectivo de Trabajo sobre Factores Hormonales en el cáncer de mama (1996), aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad.

En contraste, no se mostró porcentaje significativo sobre los factores de riesgo No modificables estudiados, como son la menarca precoz, antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado, enfermedad benigna de mama previo al diagnóstico del cáncer de

seno y radiación al seno, debido a que la mayor proporción de las pacientes estudiadas no contaron con esta característica.

Entre los factores que ofrecen protección contra el cáncer de seno se encuentra la multiparidad. La gran mayoría de las mujeres que conformaron esta investigación presentaban dicha característica, sin embargo, desarrollaron la enfermedad. Este resultado es similar a lo presentado por Clavel-Chapelon y colaboradores (2002), que señalaron que las mujeres diagnosticadas con carcinoma de seno antes de los 40 años, estos efectos protectores se ven disminuidos por el nacimiento prematuro y la paridad. En contraste, hay un aumento transitorio en el riesgo de cáncer de mama después del alumbramiento. Esto se cree que es debido al efecto mitogénico de altos niveles de estrógeno durante el embarazo.

Mientras tanto, otro factor de protección estudiado fue la lactancia materna, que se cree puede disminuir el riesgo por cáncer de mama, no obstante, eso no fue lo observado en nuestra población, ya que todas la mujeres dieron de lactar por un periodo superior a los 6 meses y aun así presentaron la neoplasia.

La supervivencia global a 4 años para el cáncer de mama en estadio precoz fue del 85.7%, este hallazgo muestra relación similar a lo encontrado por Rivera Torres (2014), el estudio reportó una supervivencia promedio para los estadios II del 87.5% a los 5 años de seguimiento.

La supervivencia libre de enfermedad a los 3.5 años fue de 64.3%, como ya se ha discutido con antelación los tumores de mayor diámetros se correlacionaron con las recidivas.
Siendo la SLE a los casi cuatro años (3.9) de 57.1%.

En cuanto, a la relación de los tipos de tratamientos empleados y la tasa de supervivencia global no se encontró significancia estadística, esto es posible, debido a que los tratamientos tienen un fundamento farmacológico de elección y que el uso de cada uno de ellos depende de las características individuales de la neoplasia.

8. CONCLUSIÓN

El porcentaje de Supervivencia Global a resultados de 4 años, en las mujeres entre 29 y 39 años de edad con cáncer de mama en estadio I y II, atendidas en el año 2012 en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga” de la ciudad de Managua, fue de 85,7%. En cambio, en el mismo laxo de tiempo el porcentaje de Supervivencia Libre de Enfermedad es un poco más del 50% (57.1%).

A través de la prueba hipótesis estadística Log Rank, se demostró que no existe la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis de que **la Supervivencia** de las pacientes estudiadas **no está relacionada con los tipos de tratamientos administrados,** con un nivel de significancia de 0.05.

9. RECOMENDACIONES

A la Facultad de Ciencias Químicas:

Recomendamos a la carrera de Farmacia incentivar a los jóvenes al desarrollo de estudios de: Supervivencia a resultados de más años en mujeres jóvenes con cáncer de seno. Además, consideramos que sería de gran importancia que la facultad haga campañas dentro de sus instalaciones de concientización sobre cáncer de mama abordando temas tales como: La realización del auto-examen, que es una medida preventiva a la enfermedad, pruebas disponibles para el diagnóstico acertado, sintomatología y las diferentes opciones de tratamiento indicadas a fin de disminuir la tasa de mortalidad por dicha neoplasia.

Al Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga:

Recomendamos llevar un seguimiento de la evolución en la enfermedad de cáncer de mama a las pacientes atendidas en dicho centro, aun después de haber finalizado el tratamiento de radiación; trabajando de la mano con el ministerio de salud para poder contar con una base de datos estadístico y actualizado de las sobrevivientes (que hayan recibido toda la línea de tratamiento indicado) de nuestro país. Siendo accesible para todas las personas que deseen informarse.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1]Organización Panamericana de la Salud. (2012). Cáncer de mama en las américas. 2016, de Globocan. Disponible en:
http//globocan.iarc.fr/

[2] Narod, S. A. Nat. Rev. Clin. Oncol. 9, 460–470 (2012); published online 26 June 2012; doi:10.1038/nrclinonc.2012.102. Disponible en:
http:// www.nature.com/nrclinonc/journal/v9/n8/full/nrclinonc.2012.102.html

[3] Lee M-Y, Chang WJ, Kim HS, Lee JY, Lim SH, Lee JE, et al. (2016) Clinicopathological Features and Prognostic Factors Affecting Survival Outcomes in Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Single-Institutional Series. PLoS ONE 11(9): e0163254. doi: 10.1371/journal. pone.0163254. Disponible en:
http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163254

[4] Chen, Y., Jiang, L., Gao, B., Cheng Z., Jin J. & Yang, K. (2016). Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat, 517-525. DOI 10.1007/s10549-016-3830-z. Disponible en:
http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-016-3830-z

[5] Rivera. N. (2014). *Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama, 2005-2007 a 5 años de seguimientos, HEODRA-León.* Tesis no publicada. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León, Nicaragua.

[6] Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., Sullivan-Halley, J. & Ross, R. K. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J. Natl Cancer Inst. 86, 1403–1408 (1994). Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072034

[7] Clavel-Chapelon, F. & Gerber, M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age of diagnosis. Breast Cancer Res. Treat. 72, 107–115 (2002). Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038701

[8] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360, 187–195 (2002).

[9] [No authors listed] Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 347, 1713–1727 (1996).

[10] Gram, I. T., Little, M. A., Lund E., and Braaten, T. (2016). The fraction of breast cancer attributable to smoking: The Norwegian women and cancer study 1991–2012. British Journal of Cancer. 1-154. doi: 10.1038/bjc.2016.154. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997535/

[11] Bandera, E.V., Maskarinec, G., Romieu, I., and John, E. M. (2016). Racial and Ethnic Disparities in the Impact of Obesity on Breast Cancer Risk and Survival: A Global Perspective. Advances in nutrition An international Review Journal, 803-819. Disponible en: http://advances.nutrition.org/content/6/6/803.long

[12] Van Leeuwen, F. E. et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J. Natl Cancer Inst. 95, 971–980 (2003).

[13] Moore, K. L. and Dalley, A. F. (2007) Anatomía con orientación clínica. (pp. 1204) 5 ed. México, D.F.: Editorial Medica Panamericana S.A. de C.V. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837833

[14] National Cancer Institute. (2010). *El cáncer de seno.* (2016) Recuperado del sitio web del Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: http://www.cancer.gov/publications

[15] Lakhani,S.R., Ellis,I.O., Schnitt,S.J., Tan,P.H., & van,d., V (2012) WHO Classification of tumors of the breast, 4th edn, International Agency for Research on Cancer (IARC).

[16] Rakha, E.A., van Deurzen, C.H., Paish,E.C., Macmillan,R.D., Ellis,I.O., & Lee,A.H. (2013) Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: is it a prognostically significant pathological subtype independent of histological grade? Mod.Pathol., 26, 496-501.]

[17] Carter BA, Page DL: Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. Hum Pathol 35 (9): 1051-2, 2004. [PUBMED Abstract]

[18] Lester,S.C., Bose,S., Chen,Y.Y., Connolly,J.L., de Baca,M.E., Fitzgibbons,P.L., Hayes,D.F., Kleer,C., O'Malley,F.P., Page,D.L., Smith,B.L., Tan,L.K., Weaver,D.L., & Winer,E. (2009) Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch.Pathol.Lab Med., 133, 1515-1538.

[19] Anderson,T.J., Alexander,F.E., Lamb,J., Smith,A., & Forrest,A.P. (2000) Pathology characteristics that optimize outcome prediction of a breast screening trial. Br.J.Cancer, 83, 487-492.

[20] Frkovic-Grazio,S. & Bracko,M. (2002) Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. J.Clin.Pathol., 55, 88-92.

[21] Rakha,E.A., Reis-Filho,J.S., Baehner,F., Dabbs,D.J., Decker,T., Eusebi,V., Fox,S.B., Ichihara,S., Jacquemier,J., Lakhani,S.R., Palacios,J., Richardson,A.L., Schnitt,S.J., Schmitt,F.C., Tan,P.H., Tse,G.M., Badve,S., & Ellis,I.O. (2010a) Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res., 12, 207.

[22] Rakha,E.A., Reis-Filho,J.S., & Ellis,I.O. (2010b) Combinatorial biomarker expression in breast cancer. Breast Cancer Res.Treat., 120, 293-308.

[23] Chabner, B. A., Lynch, T. J. y longo, D .L. (2009).Harrison. Manual de oncología (1o Ed.).Oncología de la mama (pp.511-519).México: MacGraw-Hill Interamericana.

[24] National Cancer Institute (2016). Cancer de seno (mama) (PDQ®) versión para pacientes. Extraido el 9 de Junio de 2016. Disponible en: www.gov.espanol

[25] Medina-Villaseñor, E. A., Martínez-Macías, R. (2009) Fundamentos de oncología (10 Ed.). Cáncer de mama (pp.232-237) México.

[26] National Cancer Institute (2016, 9 de Junio). Cancer de seno (mama) (PDQ®. Versión para pacientes. Extraído el 9 de junio de 2016. Disponible en: http//www.cancer.gov/espanol/tipos/senos/pro/detección-seno-pdq

[27] Aibar, S., Celano, C., Chambi, M. C., Estrada, S. y Gandur, N. Manual de enfermería oncológica. Módulo 1. (pp. 15). Argentina.

[28] Edge, S.B., Byrd, D.R., Carducci, M.A., Compton, C.C., & eds. (2009) AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. edn, Springer.

[29] Cianfrocca,M. & Goldstein,L.J. (2004) Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist., 9, 606-616.

[30] Mohsin, S.K. Frozen Section Library: Breast. (2012). Springer Science + Business Media. Ref Type: Serial (Book, Monograph).

[31] Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen,H., Akslen, L.A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C.,

Zhu,S.X., Lonning,P.E., Borresen-Dale,A.L., Brown,P.O., & Botstein,D. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 406, 747-752.

[32] Sorlie,T., Perou,C.M., Tibshirani,R., Aas,T., Geisler,S., Johnsen,H., Hastie,T., Eisen,M.B., van de Rijn,M., Jeffrey,S.S., Thorsen,T., Quist,H., Matese,J.C., Brown,P.O., Botstein,D., Lonning,P.E., & Borresen-Dale,A.L. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 98, 10869-10874.

[33] Cianfrocca,M. & Gradishar,W. (2009) New molecular classifications of breast cancer. CA Cancer J.Clin., 59, 303-313.

[34] Tang,P., Skinner,K.A., & Hicks,D.G. (2009) Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? Diagn.Mol.Pathol., 18, 125-132.

[35] Callagy,G., Cattaneo,E., Daigo,Y., Happerfield,L., Bobrow,L.G., Pharoah,P.D., & Caldas,C. (2003) Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. Diagn.Mol.Pathol., 12, 27-34.

[36] Kumar,V., Abbas,A.K., Fausto,N., & Aster,J. (2009) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th ed. edn, Saunders.

[37] Subik,K., Lee,J.F., Baxter,L., Strzepek,T., Costello,D., Crowley,P., Xing,L., Hung,M.C., Bonfiglio,T., Hicks,D.G., & Tang,P. (2010) The Expression Patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by Immunohistochemical Analysis in Breast Cancer Cell Lines. Breast Cancer (Auckl.), 4, 35-41.

[38] Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature, 490, 61-70.

[39] Cheang, M.C., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P.S., Parker, J.S., Perou, C.M., Ellis, M.J., & Nielsen, T.O. (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J.Natl.Cancer Inst., 101, 736-750.

[40] Millar,E.K., Graham,P.H., McNeil,C.M., Browne,L., O'Toole,S.A., Boulghourjian,A., Kearsley,J.H., Papadatos,G., Delaney,G., Fox,C., Nasser,E., Capp,A., & Sutherland,R.L. (2011) Prediction of outcome of early ER+ breast cancer is improved using a biomarker panel, which includes Ki-67 and p53. Br.J.Cancer, 105, 272-280.

[41] Wolff,A.C., Hammond,M.E., Schwartz,J.N., Hagerty,K.L., Allred,D.C., Cote,R.J., Dowsett,M., Fitzgibbons,P.L., Hanna,W.M., Langer,A., McShane,L.M., Paik,S., Pegram,M.D., Perez,E.A., Press,M.F., Rhodes,A., Sturgeon,C., Taube,S.E., Tubbs,R., Vance,G.H., van,d., V, Wheeler,T.M., & Hayes,D.F. (2007) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J.Clin.Oncol., 25, 118-145.

[42] Weigelt, B., Baehner, F.L., & Reis-Filho,J.S. (2010a) The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. J.Pathol., 220, 263-280.

[43] Zepeda-Castilla, E.J., Recinos-Money, E., Cuellar-Hubbe, M., Robles-Vidal, C.D., & Maafs-Molina, E. (2008) [Molecular classification of breast cancer]. Cir.Cir., 76, 87-93.

[44] Badve, S., Dabbs, D.J., Schnitt, S.J., Baehner, F.L., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Rakha, E.A., Richardson, A.L., Schmitt, F.C., Tan, P.H., Tse, G.M., Weigelt, B., Ellis, I.O., & Reis-Filho, J.S. (2011) Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. Mod.Pathol., 24, 157-167.

[45] Parker,J.S., Mullins,M., Cheang,M.C., Leung,S., Voduc,D., Vickery,T., Davies,S., Fauron,C., He,X., Hu,Z., Quackenbush,J.F., Stijleman,I.J., Palazzo,J., Marron,J.S., Nobel,A.B., Mardis,E., Nielsen,T.O., Ellis,M.J., Perou,C.M., & Bernard,P.S. (2009) Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J.Clin.Oncol., 27, 1160-1167.

[46] Alvarenga,C.A., Paravidino,P.I., Alvarenga,M., Gomes,M., Dufloth,R., Zeferino,L.C., Vassallo,J., & Schmitt,F.C. (2012) Reappraisal of immunohistochemical profiling of special histological types of breast carcinomas: a study of 121 cases of eight different subtypes. J.Clin.Pathol., 65, 1066-1071.

[47] Munirah,M.A., Siti-Aishah,M.A., Reena,M.Z., Sharifah,N.A., Rohaizak,M., Norlia,A., Rafie,M.K., Asmiati,A., Hisham,A., Fuad,I., Shahrun,N.S., & Das,S. (2011) Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. Rom.J.Morphol.Embryol., 52, 669-677.

[48] Rosen P. Rosen's Breast Pathology, 3rd edition. 2009. Lippincott Williams & Wilkins. Ref Type: Serial (Book, Monograph).

[49] Dumay,A., Feugeas,J.P., Wittmer,E., Lehmann-Che,J., Bertheau,P., Espie,M., Plassa,L.F., Cottu,P., Marty,M., Andre,F., Sotiriou,C., Pusztai,L., & de,T.H. (2013) Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. Int.J.Cancer, 132, 1227-1231.

[50] Weigel,M.T. & Dowsett,M. (2010) Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Endocr.Relat Cancer, 17, R245-R262.

[51] Bozza,C., Osa,E.O., & Puglisi,F. (2013) Primary therapy in breast cancer: what have we learned from landmark trials? Womens Health (Lond Engl.), 9, 583-593.

[52] Dowsett,M., Procter,M., McCaskill-Stevens,W., de,A.E., Dafni,U., Rueschoff,J., Jordan,B., Dolci,S., Abramovitz,M., Stoss,O., Viale,G., Gelber,R.D., Piccart-Gebhart,M., & Leyland-Jones,B. (2009) Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. J.Clin.Oncol, 27, 2962-2969.

[53] Duchnowska,R., Dziadziuszko,R., Czartoryska-Arlukowicz,B., Radecka,B., Szostakiewicz,B., Sosinska-Mielcarek,K., Karpinska,A., Staroslawska,E., Kubiatowski,T., & Szczylik,C. (2009) Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res.Treat., 117, 297-303.

[54] Patani,N., Martin,L.A., & Dowsett,M. (2013) Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. Int.J.Cancer, 133, 1-13.

[55] Uribe,J.R., Hernández,C.A., Menolascino,F., & Rodriguez,J.E. (2010) Clasificación Molecular del Cáncer de Mama y su correlación clínica. Rev Venez Oncol, 22, 109-116.

[56] Larsen,P.B., Kumler,I., & Nielsen,D.L. (2013) A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Cancer Treat.Rev, 39, 720-727.

[57] Sorlie,T., Perou,C.M., Tibshirani,R., Aas,T., Geisler,S., Johnsen,H., Hastie,T., Eisen,M.B., van de Rijn,M., Jeffrey,S.S., Thorsen,T., Quist,H., Matese,J.C., Brown,P.O., Botstein,D., Lonning,P.E., & Borresen-Dale,A.L. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 98, 10869-10874.

[58] Sousa,B., Paredes,J., Milanezi,F., Lopes,N., Martins,D., Dufloth,R., Vieira,D., Albergaria,A., Veronese,L., Carneiro,V., Carvalho,S., Costa,J.L., Zeferino,L., & Schmitt,F. (2010) P-cadherin, vimentin and CK14 for identification of basal-like phenotype in breast carcinomas: an immunohistochemical study. Histol.Histopathol., 25, 963-974.

[59] Jonsson,G., Staaf,J., Vallon-Christersson,J., Ringner,M., Holm,K., Hegardt,C., Gunnarsson,H., Fagerholm,R., Strand,C., Agnarsson,B.A., Kilpivaara,O., Luts,L., Heikkila,P., Aittomaki,K., Blomqvist,C., Loman,N., Malmstrom,P., Olsson,H., Johannsson,O.T., Arason,A., Nevanlinna,H., Barkardottir,R.B., & Borg,A. (2010) Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. Breast Cancer Res., 12, R42.

[60] Korsching,E., Jeffrey,S.S., Meinerz,W., Decker,T., Boecker,W., & Buerger,H. (2008) Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. J.Clin.Pathol., 61, 553-560.

[61] Lerma,E., Barnadas,A., & Prat,J. (2009) Triple negative breast carcinomas: similarities and differences with basal like carcinomas. Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol., 17, 483-494.

13. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente instrumento será utilizado para obtener únicamente la información necesaria de los expedientes clínicos pertinente a nuestro trabajo investigativo que lleva por título: Supervivencia en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama en estadios tempranos atendidas en el Centro **Nacional de Radioterapia "Nora Astorga". La información recopilada será confidencial y no se** reportarán resultados individuales.

Datos Generales

Fecha Diagnóstico: ☐ ☐ ☐

Edad: ☐

Nombres y Apellidos: _____

Número Telefónico: ☐

Escolaridad: ☐

Ocupación: ☐

Procedencia:

Rural ☐ Urbano ☐

Antecedentes Gineco-Obstétricos

Edad Menarquia ☐

Número de Hijos ☐

Antecedentes cáncer de mama 1er grado:

Si ☐ No ☐

¿Quiénes? Madre ☐ Hijo/a ☐

Padre ☐ Hermano/a ☐

Medidas Antropométricas

Altura ☐ cm Peso ☐ kg

IMC ☐

Toma de Anticonceptivos

Si ☐ No ☐

Duración (Años) ☐

Características Clinico Patológicas

Tipificación del cáncer de mama (TNM)

Tamaño del tumor ☐ cm

Estadio IA ☐ Estadio IB ☐ Estadio IIA ☐ Estadio IIB ☐

Grado Histologico

Grado I ☐ Grado II ☐ Grado III ☐ No Diferenciado ☐

Clasificacion Molecular de acuerdo al inmunofenotipo expresado en el tejido

Luminal A ☐ HER2 sobreexpresado ☐ Similar a la mama normal ☐

Luminal B ☐ Similar a Celulas Basales ☐ Desconocido ☐

Manejo Terapéutico

Quimioterapia Si ☐ No ☐

	Principio Activo	Dosis
Fármacos utilizados:		/ mg
		/ mg
		/ mg
		/ mg

Numero de Ciclos ☐

Cumplimiento de las dosis indicadas: Si ☐ No ☐

Terapia sistémica neoadyuvante Si ☐ No ☐

Terapia sistémica Adyuvante Si ☐ No ☐

Hormonal Si ☐ No ☐

	Principio Activo	Dosis
Fármacos utilizados:		/ mg
		/ mg
		/ mg
		/ mg

Cumplimiento de las dosis indicadas: Si ☐ No ☐

Quirúrgico:

Cirugía mama Sí ☐ No ☐

Cirugía conservadora del seno ☐

Mastectomía radical modificada ☐

Mastectomía total o simple ☐

Mastectomía radical ☐

Cirugía Ovárica Sí ☐ No ☐

Ooferectomía ☐

Histerectomía ☐

Radioterápico:

Radioterapia Sí ☐ No ☐

Tipo de Fraccionamiento

Convencional ☐ Hipo-fraccionado ☐

Dosis Diaria de la fraccion ☐ Gy

Dosis total ☐ Gy

Duración del tratamiento (semanas) ☐

Cumplimiento de las fracciones prescritas Si ☐ No ☐

Radioterapia Neoadyuvante Si ☐ No ☐

Radioterapia Adyuvante Si ☐ No ☐

Recurrencia

Fecha de recidiva: Día ☐ Mes ☐ Año ☐

Recidivas Sí ☐ No ☐

Posición anatómica:

Estado Biológico

Comorbilidades Sí ☐ No ☐

¿Cuál o Cuáles?

Viva ☐ Muerta ☐ Muerte asociada cáncer de mama Sí ☐ No ☐

Causa defunción:

Fecha defunción: Día ☐ Mes ☐ Año ☐

Cuestionario vía telefónica

Buenos días (Tardes):

Somos estudiantes de Farmacia de la **UNAN-León.** Estamos elaborando un estudio acerca de la **Supervivencia en mujeres menores de 40 años diagnosticadas con cáncer de mama** que fueron atendidas en el Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga" en el año 2012, Managua.

Quisiéramos pedir su valiosa colaboración para que responda a algunas preguntas que no le tomarán mucho de su tiempo. Las respuestas serán confidenciales y anónimas.

Le agradeceríamos que responda a este cuestionario con la mayor sinceridad posible. **Preguntas:**

Factores Protectores

1. ¿Realiza ejercicios físicos? Sí la respuesta es No omitir la pregunta 2.

Sí [ ] No [ ]

2. ¿Cuánto tiempo dedica a la rutina de ejercicios?

3. ¿Cuántos partos ha tenido?[61]

Nulípara [ ] Primigesta [ ] Multípara (> 1) [ ]

4. ¿Alimentó a su(s) hijo(s) con leche materna? Si la respuesta es No omitir la pregunta 5

Si [ ] No [ ]

5. ¿Cuánto tiempo dio de lactar?

3 meses [ ] 6 meses [ ] 1 año [ ] Mayor a 1 año [ ]

Factores de Riesgo

6. ¿Utiliza o ha utilizado algún método anticonceptivo?

Si [ ] No [ ]

7. ¿Cuál método o diseño farmacéutico utiliza o utilizó?

Oral [ ] Parenteral [ ] Local [ ] Otros [ ]

8. ¿Cuánto tiempo lleva usándolo (o lo usó)?

9. ¿Es consumidora de alcohol?

Nunca [ ] Cotidianamente [ ] Entre semanas [ ] 1 vez por mes [ ]

Ocasionalmente [ ]

10. ¿Cuánto tiempo lleva realizando este hábito (consumo de alcohol)?

11. ¿Es consumidora de Tabaco?

No (no fumadora) [ ] No (ex - fumadora) [ ] Fuma ocasionalmente [ ]

Fumadora pasiva [ ] Si (fumadora) [ ]

12. ¿Cuánto tiempo lleva realizando este hábito (fumar)?

13. ¿Antes de ser diagnosticada con cáncer había padecido de alguna enfermedad benigna del seno?

Si [ ] **No [ ]**

14. ¿Antes de ser diagnosticada con cáncer de mama recibió radioterapia en seno por otra enfermedad?

Si [ ] No [ ]

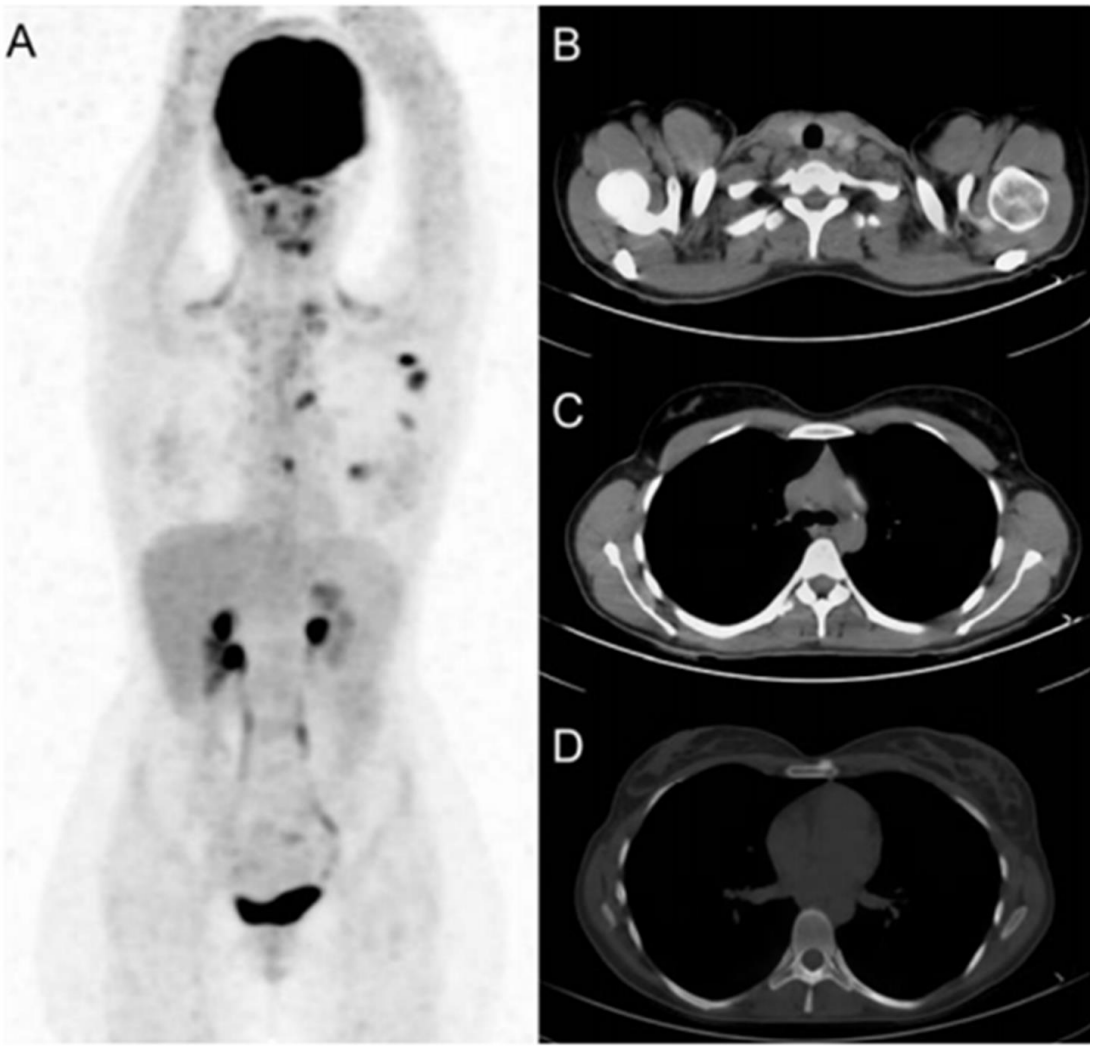


Figura 1. Paciente con carcinoma ductal invasivo de la mama izquierda, con enfermedad en estadio clínico IIA. (A) Proyección de intensidad máxima. (B-D) imágenes axiales de fusión por tomografía de emisión de positrones (PET / CT) muestra los resultados de los ganglios linfáticos cervicales y mediastínicos (B, C) y las metástasis óseas (D).

GLOSARIO

A

Atipia: En el campo de la medicina, la atipia es una anomalía de las células de un tejido.

Adenosis esclerosante: Con la adenosis, los lobulillos del seno están agrandados y contienen más glándulas de lo normal; adenosis no es un cáncer. La adenosis esclerosante es un tipo especial de adenosis, en el cual los lobulillos agrandados están distorsionados por el tejido fibroso de apariencia cicatricial.

Ablación ovárica*:* Tratamiento para detener o disminuir la cantidad de estrógeno producido en los ovarios. Los tipos de ablación ovárica incluyen la cirugía para extraer ambos ovarios, la radioterapia y el uso de ciertos medicamentos. La ablación ovárica se puede utilizar para prevenir y tratar el cáncer de mama. También se llama supresión ovárica.

Adyuvante: Tratamiento oncológico complementario a otro que se ha realizado previamente.

Análisis de inmunohistoquímica (IHQ): La inmunohistoquímica, o IHC, es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado durante una cirugía. Se lo utiliza para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER2 y receptores de hormonas en su superficie. Esta información es de especial importancia para determinar el tratamiento.

Antineoplásico: Fármaco que inhibe o previene el desarrollo del cáncer porque evita el crecimiento de las células tumorales.

Aromatasa: Enzima que convierte el andrógeno en estrógeno.

B

Benigno: No canceroso; no invade los tejidos próximos ni se extiende a otras partes del cuerpo.

Biopsia: Extirpación de una muestra de tejido, que luego se examina con el microscopio para buscar células cancerosas.

Biopsia de la mama: La extirpación quirúrgica de una pequeña muestra de tejido mamario para un examen microscópico con el fin de determinar si existen células cancerosas.

Braquiterapia: Tratamiento radioterápico que consiste en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad de un tumor. El objetivo de este tratamiento es administrar dosis altas de radiación al tumor, con dosis escasas a los tejidos.

BRCA1: Gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 17. Responsable de la enfermedad en el 45% de las familias con cáncer de mama, y más del 80% de familias con cáncer de mama y ovario

BRCA2: Gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 13. Responsable de aproximadamente el 35% de casos de incidencia familiar múltiple. Se asocia también con cáncer de mama en varones, cáncer ovárico, prostático y pancreático.

C

Cáncer: Término general usado para designar a más de 100 enfermedades que se caracterizan por el crecimiento anormal y descontrolado de células que pueden Propagarse y destruir los tejidos sanos.

Cáncer de mama temprano: Cáncer que no se ha diseminado más allá del tejido mamario y los ganglios linfáticos axilares locales.

Cáncer no invasivo: Células cancerosas que permanecen en los bordes de un conducto o lobulillo y que no se han diseminado hacia los tejidos vecinos. Estos tumores también son conocidos como tumores “in situ” (tumores que permanecen “en el lugar” de origen).

Cancerígeno: Que puede provocar cáncer.

Características del tumor: Características del tumor que incluyen el tamaño y si es o no positivo para los receptores de hormonas.

Carcinoma: Tumor maligno derivado de estructuras epiteliales o glandulares; constituyen el tipo más común de cáncer. Lugares comunes de carcinomas son la piel, la boca, el pulmón, las mamas, el estómago, el colon y el útero.

Carcinoma ductal: Cáncer ubicado en uno de los conductos mamarios.

Carcinoma infiltrante o invasivo: Cáncer que se ha diseminado más allá de la capa de tejido en la que comenzó y que se ha propagado hacia los tejidos cercanos normales.

Carcinoma in situ: Cáncer de mama que está contenido en el conducto o el lobulillo y que no se ha diseminado fuera de él.

Carcinoma lobulillar: Cáncer de mama que se desarrolla en los lobulillos mamarios.

Carcinogénesis: Origen y formación de un tumor canceroso, a través de la proliferación incontrolada de células.

Carcinoma embrionario: Tumor maligno de células germinales que se origina en el testículo o en los ovarios.

Carcinoma epidermoide: Tumor maligno que se origina en las células no glandulares, en oposición a los adenocarcinomas. Es la variedad más común en los tumores de garganta, boca y cuello uterino. También denominado carcinoma de células escamosas.

Carcinoma lobular in situ: Células atípicas en los lobulillos de la mama. Esta condición rara vez se convierte en un cáncer invasivo. Sin embargo, el tener un carcinoma lobular in situ supone un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama. También se llama CLIS.

Carcinomatosis: Proceso de diseminación de un tumor maligno por diferentes órganos del cuerpo humano.

Carcinógeno: Dicho de una sustancia o agente que produce cáncer.

Cardiotoxicidad: Toxicidad que afecta el corazón.

Célula: Unidad estructural y funcional de los organismos vivos, generalmente de tamaño microscópico, capaz de reproducción independiente y formada por un citoplasma y un núcleo rodeados por una membrana. Se cree que el cáncer se origina a partir de la transformación maligna de una única célula.

Centigray (cGy): Medida preferida para referirse a la cantidad de la dosis de radiación absorbida por el cuerpo (1cGy=1 rad).

Ciclo: Unidad de tratamiento quimioterápico. Por regla general, en cada ciclo participan todos los quimioterápicos que forman el esquema de tratamiento

Cirugía: Cuando está relacionada con el tratamiento del cáncer, cualquier procedimiento quirúrgico para extirpar el cáncer manualmente.

Contraste: Sustancia que se introduce en el organismo con el fin de obtener imágenes más claras al realizar pruebas diagnósticas como las radiografías o TC (Tomografía Computarizada).

Comorbilidad: En medicina, el término se refiere a enfermedades y a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial. Estas enfermedades secundarias pueden deberse directamente a la primera o, por el contrario, no tener ninguna conexión aparente con ella.

Cribaje: Intentar detectar la presencia de una enfermedad cuando aún no existe ninguna sintomatología (screening).

Citopatólogos: Expertos en Enfermedades de las Células.

Colateral: Que está situado a uno y otro lado de un elemento principal.

Cuidado paliativo: Tratamiento destinado a aliviar los síntomas causados por el cáncer, más que a curarlo. El cuidado paliativo debe ser parte de todas las fases del tratamiento de cáncer y puede ayudar a las personas a vivir más cómodamente.

Cicatrices radiales: Las cicatrices radiales, también conocidas como lesiones esclerosantes complejas, a menudo son encontradas cuando se hace una biopsia del seno con otro propósito. Las cicatrices radiales pueden distorsionar el tejido normal del seno.
Realmente, las cicatrices radiales no son cicatrices, sino que se les llama así debido a su aspecto microscópico semejante al aspecto de las cicatrices.

E

Estado ganglionar: Si el cáncer se ha diseminado o no de su lugar original a los ganglios linfáticos.

Estrógeno: La principal hormona sexual femenina; una de las hormonas que se encuentra tanto en los hombres como en las mujeres.

Estudios clínicos: Estudio científico que determina la seguridad y la eficacia de un nuevo tratamiento. Los tratamientos nuevos se prueban en personas únicamente después de que se ha comprobado que son seguros y eficaces en pruebas de laboratorio y en estudios con animales.

Etapas/estadificación: Una forma de describir la magnitud del cáncer, basada en factores como el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la diseminación a otras partes del cuerpo.

Ecografía: Técnica de diagnóstico por la imagen que utiliza ultrasonidos para generar imágenes de distintos órganos.

Emesis: Sensación de tener la urgencia de vomitar y la expulsión forzada de los contenidos del estómago hacia arriba a través del esófago y fuera de la boca. También se conoce como vómito.

Enfermedad de Paget (mama): Tumor maligno que se extiende al pezón y la areola y que clínicamente se manifiesta por lesiones inflamatorias de la piel, parecidas a las producidas por el eccema, e infiltración en la epidermis de células malignas.

Ensayo clínico: Tipo de estudio de investigación que comprueba si un enfoque médico nuevo funciona bien en las personas. Estos estudios prueban nuevos métodos de detección, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. También se llama estudio clínico.

Estadio: Cada una de las fases evolutivas del cáncer. Se aceptan cuatro estadios, el estadio I se refiere a una fase inicial, los estadios II y III a fases intermedias y el estadio IV hace referencia a una fase donde el cáncer se ha diseminado.

Estrógenos: Hormonas sexuales de tipo femenino producidas por los ovarios y, en menores cantidades, por las glándulas adrenales. Pueden promover el crecimiento de las células cancerosas, en especial las de la mama.

F

Factor de crecimiento: Cualquier sustancia que promueve el crecimiento de las células dentro del cuerpo.

Factores de riesgo: Cualquier elemento que aumenta las probabilidades de una persona de desarrollar una enfermedad.

Factores estimuladores del crecimiento: Sustancias producidas en el laboratorio, que estimulan la producción de células sanguíneas. El tratamiento con estos factores puede ayudar a que las células de la médula ósea se recuperen de los efectos de la quimioterapia y radioterapia.

Fibroadenoma: Tumor benigno, el más común de la mama, compuesto por tejido epitelial y fibroso.

Fibroma: Tumor benigno, frecuente en la mama, compuesto por tejido fibroso o conectivo.

Fibrosarcoma: Tumor maligno que puede originarse como fibroma benigno pero que más a menudo surge como proceso maligno primario.

Fraccionamiento: División de la dosis total de radiación en dosis menores (usualmente administradas durante el transcurso de semanas) para disminuir el daño a los tejidos sanos.

Fracciones: División de la dosis de radiación en cantidades menores que se administrancada día.

G

Ganglios linfáticos: Órganos pequeños con forma de guisante que producen y almacenan las células que combaten la infección; se encuentran en muchos lugares del cuerpo como debajo de los brazos, detrás de las orejas, etc.

Ganglios linfáticos axilares: Ganglios linfáticos ubicados debajo de los brazos.

Gammagrafía: Técnica diagnóstica que utiliza elementos radiactivos para visualizar las estructuras del organismo.

Ganglio centinela: Primer ganglio linfático regional que recibe la linfa de la zona donde se asienta el tumor primario y se supone que filtrará las células malignas de ese tumor. Si se biopsia y es normal, se supone que los ganglios de alrededor también lo son.

Ganglio linfático: Estructura ovoide que se encuentra interpuesta en el curso de los vasos linfáticos y realiza dos funciones: filtra la linfa, impidiendo que cuerpos extraños y bacterias pasen al torrente circulatorio, y forman linfocitos y monocitos. Es el primer lugar al que llegan las metástasis de muchos tipos de cáncer, y su análisis se emplea como factor pronóstico.

Genoma: El ADN total de una célula, representa toda la información genética de una persona.

Glándula: Conjunto de células que producen y liberan sustancias.

H

Hiperplasia atípica: Lesión benigna (no cancerosa) en la que el tejido de la mama tiene ciertas características anormales. Conlleva un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama.

Histerectomía: Extirpación del útero o matriz. Se puede realizar mediante la apertura de la cavidad abdominal, o por laparoscopia. Junto con la anexectomía, es la intervención básica para el cáncer de ovario y de útero.

Hormona: Sustancia producida por células vivas que circula a través del torrente sanguíneo y que afecta a las células y a los tejidos que se encuentran lejos del lugar en donde ésta se originó.

Hormonas: Sustancias químicas que producen las glándulas del cuerpo. Controlan la acción de ciertas células u órganos.

Hormono-dependiente: Células que requieren de la acción de las hormonas para su crecimiento.

Hormonoterapia: Procedimiento para el tratamiento de algunos tumores como el de cáncer de mama y el de próstata con productos hormonales que actúan alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o de la testosterona sobre los órganos.

I

Inmunorreactividad: Una medida de la reacción inmune causada por un antígeno.

Implante mamario: Prótesis de silicona utilizada para aumentar el tamaño del seno o restaurar su volumen después de una mastectomía.

Inhibidor de la aromatasa: Sustancia que bloquea la acción de la aromatasa.

Inhibidores de la aromatasa: Fármacos que bloquean la conversión de algunos andrógenos, producidos en la glándula suprarrenal, a estrógenos.

Inmunoterapia: Tratamiento que se basa en la estimulación del propio sistema inmunológico del paciente para que sea capaz de reconocer y eliminar las células tumorales.

Índice mitótico: En una población de células, el coeficiente entre el número de células que experimentan mitosis (multiplicación de células) y el número de estas que no experimentan mitosis.

L

Linfa: Líquido que circula por los linfáticos y limpian células muertas, células maligna, infecciones. Estos llegan a los ganglios linfáticos.

Linfaedema: Aumento de volumen de una extremidad, brazo o piernas como consecuencia de falta de drenaje de la linfa. Esto ocurre en el cáncer de mama cuando se han sacado los ganglio de la axila (disección axilar) Muy raro que ocurra cuando solo se ha extraído el ganglio centinela.

Linfadenectomía: Procedimiento quirúrgico en el que se extraen los ganglios linfáticos y se examina una muestra del tejido bajo un microscopio para determinar si hay signos de cáncer. Durante una linfadenectomía regional, se extraen algunos de los ganglios linfáticos del área del tumor; durante una linfadenectomía radical, se extirpan la mayoría o todos los ganglios linfáticos del área del tumor. También se llama disección de ganglios linfáticos.

M

Mamografía: Una imagen radiográfica de las mamas.

Mastectomía: Cirugía que extirpa toda la mama.

Menopausia: Desaparición de la ovulación, por lo tanto la menstruación y de la capacidad reproductiva de la mujer (generalmente ocurre entre los 45 a los 55 años).

Metástasis: Propagación de las células cancerosas hacia partes distantes del cuerpo por medio del sistema linfático o del torrente sanguíneo. También usado para describir el área a dónde se ha propagado el cáncer. El término plural es igual, metástasis.

Menarca: Aparición de la primera menstruación.

N

Neoplasia: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral benigno o maligno.

Nuliparidad: Mujer que no ha tenido hijos.

O

Oncólogo: Un médico que se especializa en el cuidado de las personas con cáncer. Algunos se especializan en un tipo de tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un oncólogo radiólogo trata el cáncer con radiación y un oncólogo médico trata el cáncer con medicamentos. Algunos oncólogos también se especializan en un tipo de cáncer.

Ooforectomía: Extirpación completa del ovario que contiene el tumor.

P

Posmenopáusica: Relacionado con el período posterior a la menopausia. La menopausia es el período de la vida de una mujer en el que las menstruaciones se detienen permanentemente.

Premenopáusica: Relacionado con el período anterior a la menopausia.

Pronóstico: El resultado o evolución probable de una enfermedad; las posibilidades de recuperación.

Prótesis Mamaria: Es un implante generalmente de silicona que se usa para aumentar el volumen de una glándula mamaria o para reemplazarla en el caso que se haya extraído.

Prueba de Receptores de Hormonas: Examen que se le hace a las células del cáncer de mama para ver si son sensibles a la hormonoterapia.

Pleomorfismo: Propiedad que poseen ciertas bacterias de variar de forma bajo determinadas influencias.

Q

Quimioterapia: El uso de medicamentos para tratar enfermedades; cuando se los utiliza para tratar un cáncer, el objetivo es destruir las células cancerosas.

R

Radiación: Emisiones de alta energía de rayos X, rayos gamma, neutrones y otras fuentes.

Radioterapia: El uso de radiación electromagnética para el tratamiento local del cáncer.

Receptor: Proteína en la superficie o el interior de una célula que se une específicamente a una sustancia biológica, como una hormona o un factor de crecimiento, permitiendo que ejerza su efecto.

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu): Oncogén que produce una proteína que constituye un receptor en la membrana de la célula, al que se unen sustancias que favorecen el crecimiento de la célula (factor de crecimiento).

Receptor de estrógeno (ER): Proteína que se encuentra dentro de algunas células y que se une al estrógeno.

Recidiva: Cuando el cáncer reaparece después de un tratamiento, ya sea en el mismo lugar o en otra área del cuerpo.

Reconstrucción: Cirugía para devolver a la mama su forma después de una mastectomía.

Recurrencia: Recidiva.

Remisión: Desaparición completa o parcial de los signos y síntomas de una enfermedad. Sin embargo, una remisión no necesariamente implica la cura.

T

Tamoxifeno: Un antiestrógeno oral usado para el tratamiento del cáncer de mama.

Taxanos: Familia de fármacos utilizados no solo como tratamiento administrado de manera adyuvante o en terapias para las metástasis, sino también en terapias concomitantes a la radioterapia que aumentan la apoptosis y la reoxigenación tumoral. Los más representativos son el paclitaxel y el docetaxel.

Terapia adyuvante: Tratamiento que se usa además del tratamiento principal (primario). La radioterapia a menudo es utilizada como adyuvante a la cirugía.

Terapia antiestrógeno: Medicamento que bloquea la acción del estrógeno.

Terapia de reemplazo hormonal: Estrógeno administrado en forma de pastillas que se utiliza para reemplazar la pérdida de estrógeno después de la menopausia; puede o no administrarse junto con la progesterona.

Terapia hormonal: Cualquier terapia que bloquea la estimulación hormonal del crecimiento de las células cancerosas.

Terapia Neoadyuvante: Tratamientos para tratar un cáncer y que se realizan antes de la cirugía. Por ejemplo quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia etc.

Tomografía axial computarizada: Tipo de radiografía especial que produce imágenes detalladas del cuerpo humano.

Toxicidad: Un efecto negativo específico asociado a la terapia.

Tratamiento adyuvante ampliado: Tratamiento posterior a la terapia de tamoxifeno estándar de 5 años.

Tumor: Nódulo formado por células, puede ser benigno o maligno.

Tumorectomía: Extirpación de un tumor canceroso y del tejido mamario que lo rodea.

Tabla 1. EDAD

Edad		
N	Válido	14
	Perdidos	0
Media		34.93
Rango		10
Mínimo		29
Máximo		39

Tabla 2. TAMAÑO TUMOR

Tamaño del Tumor (cm)		
N	Válido	14
	Perdidos	0
Media		3.0714
Rango		8.50
Mínimo		1.50
Máximo		10.00

Tabla 3. NÚMERO CICLOS

Números de Ciclos		
N	Válido	14
	Perdidos	0
Media		5.43
Rango		8
Mínimo		2
Máximo		10

Tabla 4. CUMPLIMIENTO DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

Cumplimiento de las dosis indicadas (Quimioterapia)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	13	92.9	92.9	92.9
	No	1	7.1	7.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 5. TERAPIA NEOADYUVANTE QUIMIOTERAPIA

Terapia sistémica Neoadyuvante (Quimioerapia)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	8	57.1	57.1	57.1
	No	6	42.9	42.9	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 6. TERAPIA ADYUVANTE QUIMIOTERAPIA

Terapia sistémica Adyuvante (Quimioterapia)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	10	71.4	71.4	71.4
	No	4	28.6	28.6	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 7. TERAPIA HORMONAL

Terapia Hormonal					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	6	42.9	42.9	42.9
	No	8	57.1	57.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 8. CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA HORMONAL

Cumplimiento Dosis Indicadas (Hormonal)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	6	42.9	100.0	100.0
Perdidos	Sistema	8	57.1		
Total		14	100.0		

Tabla 9. CIRUGÍA OVÁRICA

Cirugía Ovárica					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ooferectomía	3	21.4	100.0	100.0
Perdidos	Sistema	11	78.6		
Total		14	100.0		

Tabla 10. RADIOTERAPIA

Radioterapia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	14	100.0	100.0	100.0

Tabla 11. TIPO DE FRACCIONAMIENTO

Tipo de Fraccionamiento					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Convencional	13	92.9	92.9	92.9
	Hipofraccionado	1	7.1	7.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 12. DOSIS DIARIA DE LA FRACCIÓN UTILIZADA

Dosis Diaria Fracción Utilizada (Gy)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2	13	92.9	92.9	92.9
	8	1	7.1	7.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 13. DOSIS TOTAL DE RADIACIÓN

Dosis Total (Gy)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	50	10	71.4	71.4	71.4
	52	1	7.1	7.1	78.6
	60	2	14.3	14.3	92.9
	86	1	7.1	7.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 14. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIACIÓN

Duración del Tratamiento (semanas)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	5	1	7.1	7.1	7.1

	6	10	71.4	71.4	78.6
	7	1	7.1	7.1	85.7
	8	2	14.3	14.3	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 15. CUMPLIMIENTO DE LAS FRACCIONES DE RADIACIÓN PRESCRITAS

Cumplimiento de las fracciones prescritas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	14	100.0	100.0	100.0

Tabla 16. RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Radioterapia Neoadyuvante					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	14	100.0	100.0	100.0

Tabla 17. RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Radioterapia Adyuvante					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	14	100.0	100.0	100.0

Tabla 18. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Índice de Masa Corporal		
N	Válido	14
	Perdidos	0
Media		30.1086
Rango		21.28
Mínimo		22.22
Máximo		43.50

Tabla 19. DURACIÓN EN AÑOS QUE CONSUMIÓ ANTICONCEPTIVOS

Estadísticos		
Duración (años) que utilizó el anticonceptivo		
N	Válido	12
	Perdidos	2
Media		6.25
Rango		16
Mínimo		1
Máximo		17

Tabla 20. DURACIÓN EN AÑOS QUE CONSUMIÓ ALCOHOL Y TABACO

Estadísticos			
		Consumo de alcohol (Duración años)	Uso de tabaco (Duración en años)
N	Válido	8	5
	Perdidos	6	9
Media		3.63	7.00
Rango		4	10
Mínimo		2	2
Máximo		6	12

Tabla 21. EDAD MENARCA Y TIEMPO DE LACTANCIA

Estadísticos			
		Edad Menarquia	Tiempo de Lactancia
N	Válido	14	14
	Perdidos	0	0
Media		12.00	11.14
Rango		5	21
Mínimo		10	3
Máximo		15	24

Tabla 22. LACTANCIA MATERNA

Lactancia materna					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	14	100.0	100.0	100.0

Tabla 23. TIEMPO DE LACTANCIA

Tiempo de lactancia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3 meses	5	35.7	35.7	35.7
	6 meses	2	14.3	14.3	50.0
	12 meses	3	21.4	21.4	71.4
	> 12 meses	4	28.6	28.6	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Tabla 24. NÚMERO DE HIJOS Y TIEMPO DE RUTINA DE EJERCICIOS

Estadísticos			
		Número de hijos	Tiempo dedicado a la rutina de ejercicios (semanalmente)
N	Válido	14	4
	Perdidos	0	10
Media		2.07	3.0750
Rango		3	4.00
Mínimo		1	1.00
Máximo		4	5.00

Tabla 25. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Resumen de procesamiento de casos			
		Censurado	
N total	N de eventos	N	Porcentaje
14	2	12	85.7%

Tabla de supervivencia						
			Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
	Años	Estado	Estimación	Error estándar		
1	3.000	Muerto	.929	.069	1	13
2	3.160	Censurado	.	.	1	12
3	3.160	Censurado	.	.	1	11
4	3.250	Censurado	.	.	1	10

5	3.500	Muerto	.836	.108	2	9
6	3.500	Censurado	.	.	2	8
7	3.500	Censurado	.	.	2	7
8	3.600	Censurado	.	.	2	6
9	3.660	Censurado	.	.	2	5
10	3.700	Censurado	.	.	2	4
11	3.750	Censurado	.	.	2	3
12	3.900	Censurado	.	.	2	2
13	4.000	Censurado	.	.	2	1
14	4.000	Censurado	.	.	2	0

Media[a]			
		Intervalo de confianza de 95 %	
Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
3.882	.079	3.728	4.037

Tabla 26. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Resumen de procesamiento de casos			
		Censurado	
N total	N de eventos	N	Porcentaje
14	6	8	57.1%

Tabla de supervivencia						
			Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
	Hora	Estado	Estimación	Error estándar		
1	2.000	Recidivas	.929	.069	1	13
2	2.250	Recidivas	.	.	2	12
3	2.250	Recidivas	.	.	3	11
4	2.250	Recidivas	.714	.121	4	10
5	2.500	Recidivas	.643	.128	5	9
6	2.910	Recidivas	.571	.132	6	8
7	3.250	Censurado	.	.	6	7
8	3.500	Censurado	.	.	6	6
9	3.600	Censurado	.	.	6	5
10	3.660	Censurado	.	.	6	4

11	3.700	Censurado	.	.	6	3
12	3.750	Censurado	.	.	6	2
13	3.900	Censurado	.	.	6	1
14	4.000	Censurado	.	.	6	0

Media[a]			
		Intervalo de confianza de 95 %	
Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
3.297	.223	2.861	3.733

Tabla 27. RELACIÓN TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Resumen de procesamiento de casos				
			Censurado	
Tratamientos	N total	N de eventos	N	Porcentaje
Tratamiento A	8	1	7	87.5%
Tratamiento B	6	1	5	83.3%
Global	14	2	12	85.7%

LOG RANK

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.162	1	.687
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamientos.			

Tabla 28. RELACIÓN TRATAMIENTOS Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Resumen de procesamiento de casos				
			Censurado	
Tratamientos	N total	N de eventos	N	Porcentaje
Tratamiento A	8	3	5	62.5%
Tratamiento B	6	3	3	50.0%
Global	14	6	8	57.1%

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.155	1	.694
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamientos.			