

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNAN – LEON**



*Tesis para optar al título de:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL*

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL  
CÁNCER DE MAMA, 2005-2007 A 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO, HEODRA-LEÓN.

***Autor:  
Dr. Nelson Rivera Torres  
Residente de cirugía general***

***Tutor:  
Dra. Verónica Arce  
Especialista en patología***

***Asesor:  
Dr. Juan Almendárez Peralta  
Maestro en salud pública***

León, 24 de Febrero de 2014

## **DEDICATORIA**

A Dios Padre por llevarme de su mano en situaciones difíciles, de las cuales jamás me hubiese levantado solo.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Dra. Verónica Arce y Dr. Juan Almendárez por su dedicación incondicional y ayuda durante todo el proceso de elaboración de este trabajo de investigación.

Al Dr. Jorge Alemán por su comprensión y apoyo durante la elaboración de este trabajo.

A Carlos Altamirano, en el área de estadística y a la Lic. Yubielka Martínez por su apoyo durante la recolección de datos de los pacientes con cáncer de mama atendidos en esta unidad.

Al personal del Consejo Supremo Electoral, que con mucha amabilidad nos ayudó en la búsqueda de direcciones actualizadas de los pacientes de este estudio.

## RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio es determinar la supervivencia del cáncer de mama en el HEOBRA, relacionado con factores pronósticos en el período 2005 – 2007 a 5 años de seguimiento. Es un estudio de cohorte retrospectivo, fuente de información primaria mediante entrevista al paciente o familiares, y secundaria de expedientes clínicos y archivos del departamento de patología y estadística.

Durante el período en estudio se registró a 116 pacientes con cáncer de mama; se reportan 42 en el estudio porque son los que cumplieron con los criterios de inclusión.

La supervivencia global a 5 años de las pacientes estudiadas fue de 73.8%.

Se encontró en estadio clínico-0: 4 pacientes (9.52%), estadio clínico 2-A: 10 (23.80%), estadio clínico 2-B: 16 (38.09%), estadio clínico 3-A: 7 (16.66%), estadio clínico 3-B: 1 (2.38%), estadio clínico 4: 3 (7.14%).

La mayor supervivencia se evidenció 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 2cm (85.7%) y de 2 a 5cm (72.4%).

En pacientes con margen quirúrgico libre de tumor se encontró tasa de supervivencia de 81.3%. El sub-tipo de tumor más frecuente fue carcinoma canalicular infiltrante (78.5%) con supervivencia de 75.8%.

En aquellas pacientes que tenían metástasis en 1 a 3 ganglios se evidenció supervivencia de 87.5%, en las pacientes con 4 a 9 ganglios 50% y de 10 a más hasta 33%.

Los factores pronósticos de supervivencia relevantes de nuestro estudio son la edad, estadio clínico avanzado, tamaño del tumor, gradación del tumor y ganglios con metástasis.

Palabras claves: Cáncer de mama, supervivencia

# INDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS.....	3
Objetivo general:.....	3
Objetivos específicos: .....	3
MARCO TEÓRICO .....	4
<b>CLASIFICACION DEL CÁNCER MAMARIO.....</b>	<b>5</b>
<b>CLASIFICACION DEL CÁNCER MAMARIO POR ETAPAS .....</b>	<b>6</b>
<b>FACTORES DE RIESGO.....</b>	<b>11</b>
<b>SÍNTOMAS.....</b>	<b>13</b>
<b>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>16</b>
<b>FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE MAMA.....</b>	<b>20</b>
DISEÑO METODOLÓGICO .....	23
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	39
CONCLUSIONES .....	43
RECOMENDACIONES .....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45
ANEXOS.....	48
ENCUESTA .....	49
Carta al comité de Ética Medica .....	50

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente se diagnostican 12.7 millones de nuevos casos de cáncer globalmente cada año; sin mejoras sustanciales en el control de cáncer, se predice que esta cifra anual mundial subirá a 21.3 millones de nuevo cáncer y traerá consigo 13.1 millones de muertes para el año 2030. Aunque la incidencia global de cáncer es más bajo en América Latina (163 por 100 000) que en Europa (264 por 100 000) o en EE.UU. (300 por 100 000), la carga de mortalidad es mayor. Esto es principalmente debido a la presentación en las fases más avanzadas, y en parte relacionado al acceso más limitado al manejo del cáncer. En EE.UU., se diagnostican 60% de casos del cáncer en las fases más tempranas, en Brasil sólo 20% y en México se diagnostican sólo 10% en estadio temprano. La relación entre la incidencia y mortalidad para todos los tipos de cáncer para América Latina es 0.59, también comparados con 0.43 para la Unión europea y 0.35 en el USA. La proporción entre la incidencia y mortalidad varía dentro de Latinoamérica; de 0.39 en Puerto Rico a 0.65 en Belice, Honduras, y Guatemala. Aunque el cáncer de mama y el cáncer de cérvix son los tipos de cáncer más comunes en las mujeres de América Latina, la próstata, estómago y el cáncer pulmonar son muy comunes en los hombres. [1]

El cáncer de mama es la principal causa de muerte entre mujeres de 40 a 44 años y una de las más importantes en mujeres desde los 30 años en adelante. [2, 3]

A nivel internacional se han realizado diversos estudios en cuanto a la supervivencia de los pacientes con Cáncer mamario, todos coinciden en que la supervivencia va a depender de la etapa del cáncer al momento del diagnóstico. En Estados Unidos el índice relativo de supervivencia de 10 años para todas las mujeres con cáncer mamario tratadas entre 1955 y 1964 fue del 50%, de ellas el 73% para las mujeres con enfermedad localizada y 37% para las mujeres con enfermedad regional. Aún con los mejores recursos no se sobrepasa 40-50% de los casos de cáncer de mama diagnosticados en etapa temprana. [2, 4-8]

En España, entre 1994 y 2009 se analizaron 395 pacientes con cáncer de mama. De éstas, 38 tenían metástasis al diagnóstico y 357 pudieron tratarse con cirugía curativa: conservadora en 265 casos y mastectomía en 92. Con mediana de seguimiento de 64 meses, la tasa de supervivencia global a 5 años era 91%: 97% para estadios I, 94% para estadios II, y 77% para estadios III. En las que se diagnosticaron por mamografía sistemática fue del 96 frente al 86% en las que acudieron al ginecólogo por auto palpación de tumor u otros síntomas. En el 74% se realizó tratamiento conservador con mejor supervivencia frente al 26% que se realizó mastectomía. Pacientes con receptores positivos tuvieron mejor supervivencia que con receptores negativos. [9]

En un estudio realizado en México en el 2008 se encontró que la supervivencia global a cinco años fue de 58.9%. La menor supervivencia corresponde a los estadios clínicos IIIB (47.5%), IIIA (44.2%) y IV (15%), la metástasis hematológica fue de 21.4% y el tumor positivo en bordes quirúrgicos de 12.5%. La invasión linfovascular (RR= 1.9; IC95% 1.3-2.8), el estadio clínico IV (RR= 14.8; IC95% 5.5-39.7) y el tumor en bordes quirúrgicos (RR= 2.4; IC95% 1.2-4.8) fueron los principales factores pronósticos. [10]

Los factores pronósticos se utilizan durante toda la historia natural del cáncer mamario: Un estudio realizado en el 2008 en León, Nicaragua, evidenció que el tamaño tumoral en la mayoría de los casos fue mayor de 2cm, un factor importante en la supervivencia de las pacientes. La importancia de los marcadores hormonales (estrógeno, progesterona y HER2 Neu) es identificar los casos HER2 Neu positivos y los triples negativos debido a que ellos nos indican mal pronóstico. Veintinueve pacientes presentaron 4 o más ganglios linfáticos metastásicos siendo este el factor pronóstico más relevante en cáncer de mama. [13]

Nuestro estudio se orienta a describir los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama atendidos en el HEODRA-León durante los años 2005-2007 a 5 años del diagnóstico. La importancia de nuestro estudio es que aporta información sobre los resultados del tratamiento en las pacientes, al determinar su evolución en el tiempo, si han fallecido y relacionar el estado de ellas con cada uno de los factores pronósticos al momento de su diagnóstico.

# OBJETIVOS

## Objetivo general:

Determinar la supervivencia del cáncer de mama en relación con algunos factores pronósticos en un seguimiento de casos atendidos en el Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello”.

## Objetivos específicos:

1. Identificar las características y los factores pronósticos de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama a su ingreso al Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello
2. Describir el manejo diagnóstico y el estadio clínico del cáncer de mama en los pacientes.
3. Describir el manejo terapéutico según estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama.
4. Determinar la tasa de supervivencia a 5 años de seguimiento.

## **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. 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. El tejido de la mama responde a estímulos hormonales durante toda la vida y por ende está expuesta a constantes cambios. [2, 4, 14]

Con la denominación de cáncer se agrupa una variada gama de afecciones que se caracterizan por una multiplicación anárquica de células con tendencia invasora, sin etiología precisa, de tipo maligno. Se acepta la participación de una serie de factores dependientes del huésped humano, del ambiente y de agentes causales cancerígenos de naturaleza química, física o biológica. [5]

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo. Es un problema de salud pública mundial y reconocida por la OMS en asamblea general el 25 de mayo de 2005. El cáncer de mama es la principal causa de muerte entre mujeres de 40 a 44 años y una de las más importantes en mujeres desde los 30 años en adelante. El riesgo de enfermarse es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. [2, 3, 15-17]

El cáncer mamario es un problema de salud pública. La supervivencia media en todas las series publicadas de cáncer mamario no tratados es de 39.9 meses, con límites de 30.2 a 46.2 meses. Debe enfatizarse que en todas las pacientes no tratadas se calcula la supervivencia a partir del comienzo del primer síntoma. [6]

Aproximadamente 180,000 mujeres americanas tienen cáncer de mama y casi 40,000 fallecen por esta causa. En América Latina y el Caribe el cáncer de mama representa el 10% de la población. Casi todas reciben algún tratamiento, incluso cirugía, radiación, quimioterapia, terapia endocrina, o incluso terapias biológicas recientemente introducidas.[15, 18]

Es importante notar que mientras la incidencia de cáncer mamario tiende a aumentar la mortalidad se mantiene más o menos constante. La explicación radica en que probablemente el diagnóstico se hace más precozmente gracias a la colaboración de la propia mujer y los adelantos técnicos, por ejemplo el uso masivo de la mamografía. [5]

El mecanismo por el cual se produce el descontrol de la multiplicación celular se explica mediante dos teorías principales:

*La teoría genética:* plantea que alteraciones adquiridas del genoma de las células somáticas dan origen a cáncer (mutación somática).

*La teoría epigenética:* sugiere que una alteración metabólica induce la expresión de potencialidades neoplásicas que normalmente son reprimidas en el genoma.

En el hombre y en otras especies se han identificado más de 40 genes cuya función está relacionada con los complejos del sistema de señales que regulan el crecimiento, proliferación y división celular.

## **CLASIFICACION DEL CÁNCER MAMARIO**

El cáncer mamario se ha clasificado de distintas formas. La mayoría de los patólogos utilizan el esquema de clasificación propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

1. Tumores epiteliales
  - a. Carcinoma invasivo
  - b. Tumores Epitelio-mioepiteliales
  - c. Lesiones precursoras
  - d. Lesiones Proliferativas Intraductales
  - e. Lesiones Papilares
  - f. Proliferaciones Epiteliales Benignas
  - g. Tumores Mesenquimales
2. Tumores Fibroepiteliales
3. Tumores del pezón
4. Linfoma maligno
5. Tumores Metastásicos
6. Tumores de la mama masculina
7. Patrones clínicos: Carcinoma inflamatorio y cáncer de mama bilateral.

El uso de características moleculares en el cáncer de mama incluye las siguientes: [19]

1. Prueba del estado RE y RP.
2. Prueba del estado del receptor HER2/neu.
3. Perfil genético mediante pruebas de microarreglo, de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (por ejemplo, MammaPrint, Oncotype DX).

### ***CLASIFICACION DEL CÁNCER MAMARIO POR ETAPAS***

El establecimiento de etapas clínicas suele definirse como un intento para identificar la extensión de las lesiones malignas. [2]

Todas las metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares, cervicales o mamarios internos se codifican como metástasis distante (M1).

## **Etapa clínica:**

Incluye lo siguiente: examen físico, inspección y palpación cuidadosa de piel, glándulas mamarias y ganglios linfáticos (axilar, supraclavicular y cervical).

La etapa patológica incluye los datos utilizados por la etapa clínica.

La siguiente clasificación se basa en las observaciones clínicas relacionadas con el tumor (T), ganglios linfático regionales (N) y metástasis a distancia (M), el sistema TNM se describe como:

## **T: (Tumor primario)**

- TIS: Carcinoma preinvasor (in situ).
- TO: No existe tumor demostrable en la mama.
- T1: Tumor de 2cm o menos; no afecta piel o afecta localmente con enfermedad de Paget.
- T2: Tumor de 2 a 5 cm de diámetro.
- T3: Tumor de diámetro superior a 5 cm.
- T4: Tumor de cualquier volumen con cualquiera de los siguientes datos: Infiltración de la piel, ulceración, piel de naranja, edema cutánea, fijación a músculo pectoral o pared torácica. [20]

## **Estaciones en ganglio linfáticos regionales (N):**

1. ***Axilar (ipsilateral) e Interpectoral (ganglio de Rotter):*** Ganglios linfático situados a lo largo de la vena axilar y sus afluentes los cuales se pueden dividir en los siguientes niveles:

- a. Nivel I, (por debajo de la axila): Ganglios linfáticos localizados a un lado del borde lateral del músculo pectoral mayor.
  - b. Nivel II, (a la mitad de la axila): Ganglios linfáticos localizados entre los bordes medial y lateral del músculo pectoral menor y los ganglios linfáticos interpectorales. [2, 20]
  - c. Nivel III, (en el vértice de la axila): Ganglios linfáticos mediales con respecto al margen medial del pectoral menor incluyendo aquellos designados como subclaviculares, infraclaviculares o linfáticos apicales.
2. **Mamarios internos (ipsilaterales):** Ganglios linfáticos localizados en los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón en la aponeurosis endotorácica.

### **Ganglios Linfáticos Regionales (N):**

- Nx No es posible valorar los ganglios linfáticos regionales.
- N0.No se encuentra metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en cuatro ganglios linfáticos ipsilaterales axilares o en un menor número de ellos, ninguno mayor de 3.0 cm en su diámetro más largo.
- N2 Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, en cualquier ganglio linfático axilar mayor de 3.0 cm, o ambas cosas, o en cualquier ganglio linfático mamario interno ipsilateral.
- N2a. Metástasis en cinco o más ganglios linfáticos axilares, o cualquier metástasis ipsilateral mayor de 3.0cm.
- N2b. Metástasis en cualquier ganglio linfático mamario interno ipsilateral.

## Metástasis Distante (M)

- Mx No es posible evaluar metástasis distante,
- Mo No hay metástasis distante.
- M1 Metástasis distante. [2]

Se han propuesto estos sistemas de clasificación y son útiles por su proponente para notificar los resultados finales y se debe tener presente que corresponden a presentaciones de cáncer y son valiosas para diagnosticar esta enfermedad. [7]

El *American Joint Committee on Cancer Staging* propone los siguientes estadios clínicos:

- **Estadio 0:** Carcinoma Ductal In Situ ó Carcinoma Lobulillar In Situ (tasa de supervivencia a los 5 años del 92%).
- **Estadio I:** Carcinoma infiltrante de 2 cm ó menos de diámetro (incluido el carcinoma *in situ* con microinfiltración) sin afectación de ganglios linfáticos y sin metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años de 97%).
- **Estadio II:** Carcinoma infiltrante de 5 cm ó menos de diámetro con ganglios linfáticos axilares afectados pero móviles y sin metástasis a distancia; ó bien carcinoma infiltrante mayor de 5 cm de diámetro sin metástasis ganglionares ni metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años del 75%).
- **Estadio III:** Carcinoma de mama con más de 5 cm de diámetro y con metástasis ganglionares; ó bien cualquier cáncer de mama con ganglios axilares metastásicos fijos ó fusionados; ó bien cualquier cáncer de mama con afectación de ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales; ó bien cualquier cáncer de mama con afectación cutánea, fijación del pectoral o a la pared torácica, edema

o carcinoma inflamatorio clínico, en ausencia de metástasis a distancia (tasa de supervivencia a los 5 años del 46%).

- **Estadio IV:** Cualquier forma de cáncer de mama con metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales) (tasa de supervivencia a los 5 años de 13%). [8]

Los índices de supervivencia relativa a 5 años, según el estadio del cáncer, son los siguientes: Estadio I - 98% Estadio IIA - 88% Estadio IIB - 76% Estadio IIIA - 56% Estadio IIIB - 49% Estadio IV - 16%.

**Practice Guidelines  
in Oncology – v.2.2008**

## Breast Cancer

[Guidelines Index](#)  
[Breast Cancer TOC](#)  
[Staging, MS, References](#)

**Table 1 (continued)**

STAGE GROUPING							
<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stage IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1*	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Stage IIA</b>	T0	N1	M0		T4	N2	M0
	T1*	N1	M0	<b>Stage IIIC</b>	Any T	N3	M0
	T2	N0	M0	<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1
<b>Stage IIB</b>	T2	N1	M0	<p>Note: Stage designation may be changed if post-surgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.</p> <p>Medullary with lymphoid stroma Mucinous Papillary (predominantly micropapillary pattern) Tubular Lobular Paget's disease and infiltrating Undifferentiated Squamous cell Adenoid cystic Secretory Cribriform</p>			
	T3	N0	M0				
<b>Stage IIIA</b>	T0	N2	M0				
	T1*	N2	M0				
	T2	N2	M0				
	T3	N1	M0				
	T3	N2	M0				

\* T1 includes T1mic

**HISTOPATHOLOGIC TYPE**  
The histopathologic types are the following:

**In situ Carcinomas**  
NOS (not otherwise specified)  
Intraductal  
Paget's disease and intraductal

**Invasive Carcinomas**  
NOS  
Ductal  
Inflammatory  
Medullary, NOS

**HISTOPATHOLOGIC GRADE (G)**  
All invasive breast carcinomas with the exception of medullary carcinomas should be graded. The Nottingham combined histologic grade (Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system) is recommended.<sup>1,2</sup> The grade for a tumor is determined by assessing morphologic features (tubule formation, nuclear pleomorphism, and mitotic count), assigning a value of 1 (favorable) to 3 (unfavorable) for each feature, and adding together the scores for all three categories. A combined score of 3-5 points is grade 1; a combined score of 6-7 points is grade 2; a combined score of 8-9 points is grade 3.

<sup>1</sup> Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.

<sup>2</sup> Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978.

**HISTOLOGIC GRADE (NOTTINGHAM COMBINED HISTOLOGIC GRADE IS RECOMMENDED)**

**GX** Grade cannot be assessed  
**G1** Low combined histologic grade (favorable)  
**G2** Intermediate combined histologic grade (moderately favorable)  
**G3** High combined histologic grade (unfavorable)

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York. (For more information, visit [www.cancerstaging.net](http://www.cancerstaging.net).) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer-Verlag New York, Inc., on behalf of the AJCC.

Version 2.2008 01/29/08 © 2008 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. ST-3

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. [21]

## **FACTORES DE RIESGO**

El 99% de cáncer mamario ocurre en la mujer, encontrándose entre los principales factores de riesgo los siguientes: [7, 17, 20]

- **La predisposición genética:** Entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo aplicables y que sólo del 5% al 10% tienen un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2. [7, 8, 22]
- **Edad:** El cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta la menopausia seguido de un aumento más lento el resto de la vida. El 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años. [3, 7, 22]
- **Enfermedad mamaria proliferativa:** Una historia de mastopatía benigna se asocia a un riesgo de cáncer mamario aproximadamente 4 veces mayor que el de las mujeres sin antecedentes. Este aumento aparece al menos 30 años del diagnóstico de la enfermedad benigna. [20, 22]
- **Lesiones epiteliales de la Mama:** [23]
  1. Hiperplásicas
    - i. Hiperplasia usual (florida)
  2. Neoplásicas
    - i. Benignas”: Neoplasia microfocal, bajo grado
      1. HDA/CDIS bajo grado microfocal
      2. Neoplasia Lobulillar
      3. Cambio columnar
    - ii. “Malignas”: Carcinoma in situ
      1. CDIS establecido
      2. Algunas formas de CLIS

- **Raza:** Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las mujeres de raza negra, aunque la mortalidad en éstas últimas es mayor. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas.[22]
- **Antecedentes familiares de cáncer mamario:** Cuando un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) ha tenido cáncer de mama, se duplica el riesgo de padecerlo. Mientras que si es un pariente más lejano (abuela, tía, prima) sólo aumenta el riesgo ligeramente [22]. En dicha familia la enfermedad es a menudo bilateral y premenopáusico en su comienzo. [20]
- **Cáncer mamario previo:** Existen estudios que demuestran que una mujer que ha tenido cáncer en la mama tiene mayor riesgo de presentar cáncer en la mama opuesta. Una mujer con cáncer mamario previo con menos de 50 años de edad aumenta la probabilidad por año de desarrollar un segundo cáncer mamario. [20, 22]
- **Duración de la vida reproductora:** La menarquia temprana (< 12 años de edad) y la menopausia tardía (> de 50 años de edad), se asocia a un leve aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. [7, 20, 22]
- **Paridad:** El cáncer de mama es más frecuente en mujeres nulíparas que en multíparas. [24]
- **Edad a la que se tiene el primer hijo:** El riesgo aumenta en las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años de edad. [22]
- **Obesidad:** Se observa una disminución del riesgo en las mujeres obesas menores de 40 años de edad debido a la asociación con ciclos anovulatorios y con niveles menores de progesterona en las fases finales del ciclo. También existe un aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas obesas, que se atribuye a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo. [24]

- **Factores hormonales:** Se ha observado un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con niveles de estrógeno circulante en el límite alto de la normalidad. El epitelio mamario normalmente posee receptores para estrógenos y progesterona, estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama. [8]
- **Anticonceptivos:** Sigue siendo controvertido el papel que desempeña el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia o los anticonceptivos orales como factor de riesgo para aparición del cáncer de mama. En caso que exista este incremento del riesgo, su intensidad es pequeña. [8, 20]
- **Factores ambientales:** Diversos aspectos en particular la dieta grasa, el consumo de alcohol y ciertos contaminantes ambientales como los pesticidas, se acompañan de un aumento en el riesgo de cáncer de mama. [7]

Las mujeres expuestas a radioterapia y las que han sufrido exposición a radiación por bombas atómicas presentan mayor incidencia de cáncer de mama. El riesgo aumenta cuando menor es la edad de la paciente y cuanto mayor es la dosis de radiación. [7]

La literatura también menciona factores de riesgo de cáncer mamario de menor importancia siendo estos el tabaquismo, trauma mamario y enfermedades como diabetes e hipotiroidismo. [2]

## **SÍNTOMAS**

En los estadios iniciales del cáncer de mama el primer signo suele ser un bulto con bordes irregulares, duro, que no duele al tocarlo. Algunos tumores tienen bordes regulares y son suaves al tacto. En fases más avanzadas, el tumor suele estar adherido a la pared torácica o a la piel que lo recubre y no se desplaza. Signos que pueden aparecer: -Dolor o retracción del pezón. -Irritación o hendiduras de la piel. -Inflamación de una parte del seno. -Enrojecimiento o descamación de la piel o del pezón. - Secreción por el pezón, que no sea leche materna [22].

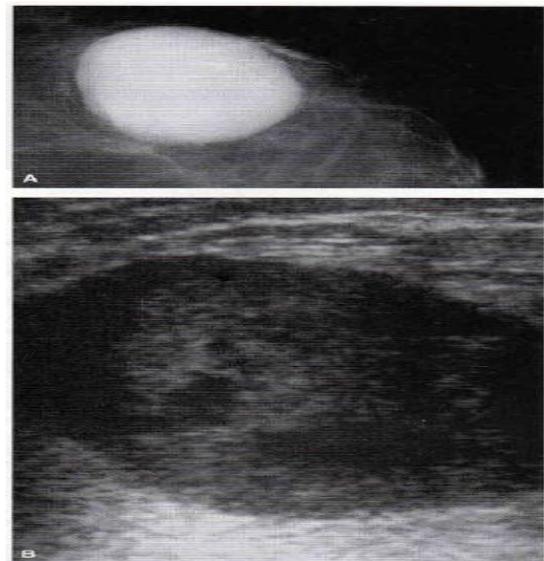
## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

En la actualidad, la mejor lucha contra el cáncer de mama es una detección temprana del tumor pues aumentarán las posibilidades de éxito del tratamiento.

La autoexploración sistemática permite detectar tumores más pequeños que los que pueda detectar el médico o la enfermera pues la mujer estará familiarizada con sus senos y podrá detectar cualquier pequeño cambio.

Exploración clínica. La exploración clínica, incluyendo inspección y palpación tiene una especificidad de 90%, sin embargo muchos cánceres podrían pasar inadvertidos al tener una sensibilidad entre el 40 y el 70%. Es útil con el complemento de la mamografía para aquellas lesiones sin calcificaciones, imperceptibles para el estudio radiológico o para detectar los tumores que aparecen en el intervalo entre mamografías. [25]

**Mamografía:** Las mujeres con factores de riesgo deben realizarse una mamografía y un examen clínico anual a partir de los 40 años. Las mujeres que no tienen factores de riesgo conocidos deben realizarse una mamografía cada dos años, a partir de los 40 años, y anualmente, a partir de los 50 años. La mamografía realizada a intervalos de 1 a 2 años, reduce las muertes por esta enfermedad de un 25% a un 35% en las mujeres de 50 años o más que no presentan síntomas. [26]



**Figura 3.6.** A. Imagen mamográfica de un carcinoma medular circunscrito de 6 cm. B. La ecografía revela la naturaleza hipoeoica heterogénea de este carcinoma medular.

**Ecografía:** Su utilidad se encuentra en que con ésta se pueden diferenciar los tumores formados por líquido (quistes) de las masas sólidas. [26]

**Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** Con ella se puede observar la vascularización del tumor.

**La Tomografía Axial Computadorizada (TAC):** Se utiliza como método de diagnóstico de extensión del cáncer mama hacia la pared torácica y para evaluar metástasis. [27]

**La Tomografía por Emisión de Positrones (PET):** Su principal limitación en el cáncer de mama es la detección de lesiones tumorales de pequeño tamaño o de micrometástasis ganglionares axilares. Sin embargo ofrece una información muy importante en la estadificación de pacientes con alto riesgo, ante la sospecha de recidiva clínica o en la valoración de la respuesta terapéutica. Los nuevos equipos PET-TC ofrecen ventajas respecto a la técnica convencional por facilitar una mayor precisión en la localización de los focos tumorales. A pesar de ciertas dificultades para su uso clínico en el momento actual la PET, por medio del radiofármaco fluor-estradiol (18F-ES), ofrece la posibilidad de estudiar la presencia de receptores estrogénicos tanto en tumor primario como en sus metástasis. [28]

**Termografía:** Es una técnica que registra las diferencias de temperatura. No se suele utilizar con mucha frecuencia.

**Biopsia:** Una vez detectado el tumor mediante una o varias de las técnicas mencionadas, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico. Hay varios tipos de biopsias según la técnica que se emplee: [25]

1. *Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)*
2. *Biopsia por corte con aguja gruesa (BAAG)*
3. *Biopsia Incisional*
4. *Biopsia excisional*

## 5. *Biopsia radio quirúrgica o biopsia por localización mamográfica*

**Radiografías del tórax** para descartar una afectación pulmonar. **Análisis de sangre** para evaluar la función hepática y determinar si la enfermedad se ha extendido.

**Radiografía ósea seriada:** Esta prueba es útil para descartar metástasis ósea y para, posteriormente al tratamiento, realizar el seguimiento de la mujer comparando el estado inicial con el posterior.

**Receptores de estrógenos y progesterona:** a través de la biopsia del tejido tumoral, con la técnica de inmunohistoquímica, se analiza si las células presentan estos receptores, que son moléculas que reconocen a las hormonas (estrógenos y progesterona). **Prueba de HER/2nu:** otra sustancia que hay que examinar, durante la biopsia, es la cantidad de la proteína HER/2nu, una proteína promotora del crecimiento celular. La presencia de la proteína indica sobreexpresión de los genes, lo cual es un peor pronóstico del cáncer pues tiende a crecer y a propagarse más rápidamente. Es importante analizar en el cáncer de mama los marcadores hormonales pues son de valor predictivo y pronóstico.

**Otras pruebas:** Determinación de la proteína BAG1, que, cuando está elevada, indica que esa paciente tiene posibilidades de vivir más años sin volver a padecer la enfermedad. [20, 29]

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento vendrá determinado por el tamaño del tumor y si ha habido extensión a los ganglios u otras zonas del cuerpo. Por lo general, cuando el tumor es menor de 1.5 centímetros de diámetro, la cirugía es suficiente para terminar con el cáncer. Si el tumor mide más de 6 centímetros se suele administrar quimioterapia después de la cirugía. Cuando el tumor es mayor de 9 cm., puede administrarse quimioterapia antes de la cirugía para reducir el tamaño. [22, 30]

**La radioterapia:** Es un tratamiento local que se administra después de la cirugía conservadora (cuando se emplea después de la mastectomía es porque se considera que existe riesgo de que el tumor se reproduzca). [20]

**Quimioterapia:** No es necesaria la hospitalización para recibir este tratamiento, se puede hacer de forma ambulatoria. Esto dependerá del estado de la paciente y del tiempo de duración del tratamiento, uno completo puede prolongarse entre cuatro y ocho meses.

**Terapia hormonal:** Se les da a aquellas pacientes que tienen receptores hormonales positivos, esto viene a ser el 60-70% del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

**Cirugía:** se realizará una vez obtenido el resultado de la biopsia. Con ella, se pretende conseguir la extirpación total del tumor. La cirugía **conservadora de la mama** consiste en extirpar el tumor intentando conservar la mayor cantidad de tejido mamario intacto. En función del tamaño del tumor tenemos los siguientes tipos de cirugía: **Lumpectomía:** extirpación del tumor junto con un borde de tejido normal. **Mastectomía parcial o escisión amplia:** extirpación del tumor junto con una cantidad mayor de tejido normal. **Cuadrantectomía:** extirpación de un cuarto de la mama.

Los índices de supervivencia entre las mujeres que han sido intervenidas con cirugía conservadora y las que se han extirpado la totalidad de la mama son idénticos.

**Cirugía Radical: Mastectomía simple:** Esta técnica se emplea cuando el cáncer es invasivo y se ha extendido dentro de los conductos mamarios. **Mastectomía radical modificada:** se extirpa toda la mama, algunos ganglios axilares del mismo brazo de la mama y una pequeña sección del músculo pectoral. **Mastectomía radical:** se extirpan el tumor y la mama, los músculos pectorales subyacentes y los ganglios axilares.

**Biopsia del ganglio linfático centinela:** durante la intervención quirúrgica, se inyecta un colorante o una sustancia radioactiva en la zona del tumor. La sustancia es

transportada por la linfa y si es captada por el primer ganglio, que es el que puede contener mayor número de células cancerosas, se extirpan más ganglios. [22]

El tratamiento del cáncer de mama en estadio I, II, IIIA y IIIC operable puede incluir los siguientes procedimientos:

1. Cirugía para conservar la mama para extirpar solo el cáncer y parte del tejido que la rodea, seguida por disección de ganglios linfáticos y radioterapia.
2. Mastectomía radical modificada, con cirugía para la reconstrucción de la mama o sin ella.
3. Biopsia de ganglios linfáticos, seguida de cirugía.

La terapia adyuvante (tratamiento que se suministra después de la cirugía para disminuir el riesgo de recidiva) puede incluir los siguientes procedimientos:

1. Radioterapia dirigida a los ganglios linfáticos cerca de la mama y la pared torácica después de una mastectomía radical modificada.
2. Quimioterapia, con terapia con hormonas o sin esta.
3. Terapia con hormonas.
4. Terapia con anticuerpos monoclonales con trastuzumab combinada con quimioterapia.
5. Participación en un ensayo clínico de terapias dirigidas nuevas.

El tratamiento del estadio IIIB y el estadio IIIC inoperable del cáncer de mama puede incluir los siguientes procedimientos:

1. Quimioterapia.

2. Quimioterapia seguida de cirugía (cirugía para conservar la mama o mastectomía total), con disección de ganglios linfáticos seguida de radioterapia. Se puede administrar terapia adicional (quimioterapia o terapia con hormonas).
3. Participación en ensayos clínicos que evalúan medicamentos nuevos contra el cáncer, combinaciones de medicamentos nuevos y formas nuevas de administrar el tratamiento.

El tratamiento del cáncer de mama en estadio IV o metastásico puede incluir los siguientes procedimientos:

1. Terapia con hormonas o quimioterapia, con trastuzumab o sin este.
2. Terapia con anticuerpos monoclonales, con trastuzumab y pertuzumab, combinados con quimioterapia.
3. Terapia de anticuerpo conjugado con ado-trastuzumab emtansina.
4. Terapia con inhibidores de la tirosina cinasa con lapatinib, combinado con capecitabina.
5. Radioterapia o cirugía para aliviar el dolor y otros síntomas.
6. Medicamentos con bisfosfonatos para reducir la enfermedad de los huesos y el dolor cuando el cáncer se diseminó hasta el hueso.
7. Participación en ensayos clínicos que prueban quimioterapia o terapia con hormonas nuevas.
8. Participación en ensayos clínicos de combinaciones de tratamiento nuevas, como terapia dirigida, terapia con hormonas y quimioterapia.

9. Participación en ensayos clínicos que prueban otros tratamientos, incluso quimioterapia de dosis altas con trasplante de células madre. [19]

## **FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE MAMA**

Los factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. La identificación de estos factores es de gran interés para la prevención secundaria y terciaria. Para la estimación del riesgo el suceso final que se busca es la presencia de una enfermedad específica. Para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para estudio puede ser: la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez, las complicaciones. [31]

Los **marcadores de cáncer** de mama pueden clasificarse de modo amplio en:

- a) Características o <marcadores> clínicos o histológicos (como tamaño del tumor, metástasis ganglionares), que son útiles para definir o clasificar la enfermedad.
- b) Marcadores identificables mediante pruebas especializadas en el tumor, el suero, el derrame o aspirado del pezón u otras muestras biológicas.

La distinción entre factores pronósticos y predictivos puede afectar los resultados de una investigación clínica o de laboratorio. Los Marcadores de pronósticos se asocian con el resultado para el paciente independiente del tratamiento que ellos reciben. Los factores pronósticos reflejan la habilidad del tumor para dar metástasis, invadir y proliferar. Los factores predictivos valoran la respuesta a la terapia. [18]

Las **metástasis ganglionares** constituyen un factor pronóstico bien conocido para la mala evolución en pacientes con cáncer de mama. La positividad ganglionar y el número de ganglios con metástasis se asocian con recidiva o progresión de la enfermedad.

El **tamaño del tumor** es un marcador pronóstico independiente con particular importancia en pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos. La mayoría de los datos actuales sobre supervivencia se han basado sobre todo en tumores de 1 cm y mayores, divididos en subgrupos, para predecir el pronóstico. Dada la incidencia aumentada de tumores < 1 cm, también es importante la subclasificación por tamaños de estos tumores más pequeños. Algunos autores han propuesto la subdivisión de este grupo en dos categorías:  $\leq 0.5$  cm y 0,5 a 1 cm.

Se han propuesto varios esquemas para la **gradación de los carcinomas de mama**. Los datos de miles de pacientes recogidos en el Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) han demostrado que la gradación del tumor de mama, con independencia del esquema empleado, tiene significado pronóstico. La clasificación de Elston, que incluye características nucleares y estructurales y número de mitosis, se está utilizando cada vez más. Es evidente que los cánceres de mama de bajo grado (más diferenciados) tienen mejor pronóstico que el carcinoma de alto grado (poco diferenciado).

La determinación de **receptores hormonales** en las preparaciones citológicas o quirúrgicas de tumores mamarios primarios es estándar y casi universalmente utilizada, las determinaciones de receptores hormonales se usan con frecuencia como un marcador de probable sensibilidad al tamoxifeno y a otros fármacos, que actúan mediante unión a los receptores hormonales.

Citando la necesidad de marcadores pronósticos más sensibles y específicos en pacientes con cáncer de mama, el Dr. Keyomarsi y sus colaboradores del MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas, evaluaron la asociación entre los niveles de la proteína ciclina E y el desenlace clínico en pacientes recién diagnosticados. La ciclina E está presente en las células normales en división y regula la transición de la fase G1 a la fase S. En las células de cáncer de mama, el gen de la ciclina E está amplificado, lo que lleva a una expresión excesiva de la proteína ciclina E y, por lo tanto, a una transición acelerada a través de la fase G1. Algunas líneas celulares de cáncer de mama, también se expresan de forma excesiva hasta cinco isoformas de ciclina E de

bajo peso molecular. Estas isoformas son hiperactivas comparadas con la proteína de longitud completa y también pueden acelerar la progresión desde la fase G1 a la fase S. El análisis incluyó datos sobre 395 pacientes en las cuales se disponía de muestras tumorales y de datos sobre el desenlace clínico. La mediana de edad de la población de estudio era de 64 años y la mayoría de las pacientes tenían enfermedad en estadio I, II o III. La supervivencia libre de enfermedad del grupo a los 5 y 10 años fue del 71% y el 62% respectivamente; y la supervivencia global del 66% a los 5 y el 47% a los 10 años. Los resultados de este estudio sugieren que la ciclina E, medida por Western blot, puede ser un marcador pronóstico sensible y específico en el cáncer de mama. [32]

Se acepta que el **subtipo de tumor** tiene significado pronóstico independiente en el cáncer de mama. Del 10 al 30 % de los carcinomas ductales invasivos son de subtipos especiales, muchos de los cuales pueden identificarse en las preparaciones citológicas. De ellos 3 fueron reconocidos en 1990 por la National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference como asociados con pronóstico favorable: las variantes tubular, coloide y papilar. [33]

La proliferación celular es una característica biológica importante del cáncer, pero ha tenido una aceptación menos amplia como marcador pronóstico independiente. Parte de la reticencia para adoptarla como un marcador habitual

GRUPOS DE MARCADORES PROMETEDORES EN EL CÁNCER DE MAMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncogenes</li> <li>• Genes supresores de tumores</li> <li>• Relacionados con la muerte celular programada (apoptosis)</li> <li>• Asociados con la angiogénesis</li> <li>• Factores de crecimiento y sus receptores</li> <li>• Moléculas de adherencia</li> <li>• Proteasas/inhibidores de las proteasas</li> <li>• Asociados con las metástasis</li> </ul>

puede deberse a la amplia variedad de pruebas para su cuantificación. [33]

Se describen variables anatómo-patológicas para el Carcinoma Ductal In Situ predictores de fallo local como: tamaño tumoral >3cm, grado de diferenciación celular, necrosis

comedoniana y márgenes de escisión afectos. El factor pronóstico independiente más importante para predecir fallo local es la afección de los márgenes de resección. [19, 34]

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

**TIPO DE ESTUDIO:** Analítico de Cohorte.

**ÁREA DE ESTUDIO:** El estudio se realizó en los departamentos de cirugía y patología del HEODRA en la ciudad de León, cabecera departamental, en el occidente de Nicaragua. Esta ciudad consta con un centro hospitalario, tres centros de salud en cada territorio (Sutiava, Perla María Norori, Mántica Berio) cada uno de los cuales cuenta a su vez con diferentes puestos de salud a los cuales acude la población.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes diagnosticados en el período de estudio, que han sido intervenidos quirúrgicamente por cáncer de mama y que se tiene información de su condición de vida, después de haber iniciado los esquemas de tratamiento.

### **CRITERIO DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con diagnóstico de cáncer mamario manejados en otro servicio u otra unidad de salud cuya falta de registro hacen difícil obtener la información necesaria para asegurar la calidad del estudio.

### **FUENTE DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fuente primaria: mediante entrevista al paciente ó familiares en su casa de habitación, la cual se busca en base a dirección reportada en el expediente clínico y datos del Consejo Supremo Electoral de León, para completar los datos solicitados en la ficha estructurada.

Fuente secundaria: ficha estructurada, expediente clínico del paciente, archivos y registros de cáncer mamario del departamento de patología y del departamento de estadística del HEODRA.

## **INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se ha diseñado un formulario que ayuda a resumir la información relevante para el estudio, el mismo responde a los objetivos del estudio y fue validado antes de proceder a la recolección de la información.

## **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La recolección de datos se inició con revisión de los informes anuales del departamento de patología de esta unidad donde se adquieren los datos generales de los pacientes, nombre, número de expediente y número de biopsia con resultado del espécimen. El segundo paso es la localización de dichos expedientes en el área de estadística para obtener los acápites pertinentes y reflejados en la ficha previamente elaborada. Como siguiente paso en la recolección de la información, se localizó a los pacientes del estudio en base a número de teléfono y dirección de su domicilio con los datos obtenidos en el expediente clínico, esto para determinar la supervivencia de los pacientes del período en estudio, y en última instancia se acudió al Consejo Supremo Electoral de León para obtener registros de la dirección de pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, aumentando así la población incluida en el estudio.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Dado que nuestro estudio precisó de la revisión de expedientes clínicos, fue de vital importancia la autorización del director del HEODRA, departamento de Patología y departamento de Estadística, así como del Responsable del CSE-LEON, para la revisión de los registros de cada paciente con cáncer mamario diagnosticado en el periodo de estudio, para lo cual se le extiende una carta solicitando su aprobación.

La última fase de la recolección de datos es localizar al paciente en su casa de habitación, por lo que se realiza consentimiento informado para participar del estudio y completar los datos estadísticos solicitados en la ficha estructurada.

Cabe mencionar que en el estudio no se revela identificación del paciente y no se invade la parte física de su persona, no se le somete a ningún riesgo físico o moral con este estudio, ni tampoco al personal de salud que atendió cada caso.

Se brinda recomendaciones pertinentes para seguimiento y manejo integral del paciente en los servicios de oncología y psicología.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Los datos recolectados y analizados en el paquete estadístico SPSS versión 10.0. Se estima la frecuencia simple de cada una de las variables. Se estima el promedio de sobrevida en años de forma global y específica por diagnóstico y estadio de la enfermedad. Se calcula la prevalencia de años de sobrevida por estadios y esquemas terapéuticos. Se calcula el Odds Ratio para valorar las probabilidades de sobrevida en diferentes condiciones. Se utiliza el valor de p de chí cuadrada de Mantel y Haenzel para valorar la significancia estadística de las asociaciones de variables.

Los resultados obtenidos se presentan en tablas o gráficos.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo de vida del paciente en años expresado por el mismo al momento de la entrevista	Expediente	Menor de 24
			24-34
			35-44
			45-54
			55-64
			65 y más
Procedencia	Lugar de residencia del paciente	Expediente	Urbana
			Rural
Ocupación	Actividad a la que se dedica el paciente	Expediente	
Método diagnóstico	Método utilizado para detectar el cáncer en cada paciente antes de la intervención quirúrgica	Expediente	Mamografía
			Ultrasonido
			BAAF
			B-Incisional
			B-Excisional
Estadío clínico (Clasificación según AJCC)	Extensión de la lesión maligna en base al examen físico, inspección y palpación cuidadosa de piel, glándulas mamarias y ganglios linfáticos (axilar, supraclavicular y cervical).	Expediente	Estadio 0
			Estadio 1
			Estadio 2 A y B
			Estadio 3 A y B
			Estadio 4
Tipo histológico de tumor	Tipo de carcinoma mamario según reporte histológico brindado por patología	Expediente	

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Tamaño del tumor	Medida del tumor mamario reportado en el expediente clínico	Expediente	< 2 cm
			2 – 5 cm
			>5 cm
Grado del Tumor	Gradación del tumor mamario según clasificación de Elston (Bloom Richardson)	Expediente	Grado – 1
			Grado – 2
			Grado – 3
Margen del tumor libre de neoplasia	Margen de resección quirúrgica libre de células tumorales reportado en el informe de patología.	Expediente	SI
			NO
Tratamiento	Método utilizado para tratar el cáncer de mama en cada paciente	Expediente	Cirugía
			Quimioterapia
			Radioterapia
Ganglios estudiados	Número de ganglios linfáticos extirpados y procesados	Expediente	1 – 3 4 – 9 Más de 10
Ganglios tomados	Número de ganglios con invasión tumoral	Expediente	1 – 3 4 – 9 Más de 10
Lesión neoplásica concomitante	Neoplasia no invasora en la glándula detectada en la paciente antes del diagnóstico del cáncer mamario	Expediente	HDA*
			NIL**
Cáncer mamario previo en la misma paciente	Historia de cáncer mamario previo confirmado con reporte de biopsia de patología	Expediente	SI
			NO
Marcadores tumorales positivos para cáncer de mama	Realización de marcadores tumorales para cáncer mamario con reporte en expediente.	Expediente	
Antecedentes familiares de cáncer mamario	Historia de cáncer mamario en familiar de primer grado (hermana, hija, madre)	Expediente	SI
			NO

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Defunciones según estadio del cáncer mamario	Número de pacientes diagnosticados en el HEODRA entre 2005-2007, que han fallecido.	Expediente Entrevista Datos del CSE	Estadio 0
			Estadio 1
			Estadio 2
			Estadio 3
			Estadio 4

\*Hiperplasia ductal atípica

\*\*Neoplasia intralobulillar

El estadio utilizado en este estudio es el propuesto por el *American Joint Committee on Cancer Staging, 2010*. [35]

## RESULTADOS

Durante el periodo en estudio se atendió un total de 116 pacientes con cáncer de mamas, de estos 62 eran originarios del municipio de León y a los cuales se les dio seguimiento; 3 no aceptaron participar del estudio y 17 pacientes cambiaron de domicilio ó no contaban con registros completos ni en el expediente clínico ni en el CSE-LEON, por lo que en nuestro estudio se reflejan únicamente 42 pacientes.

Cuadro 1. Características demográficas de las mujeres estudiadas para conocer los factores pronósticos relacionados con la supervivencia ante el cáncer de mamas. León, 2005-2007.

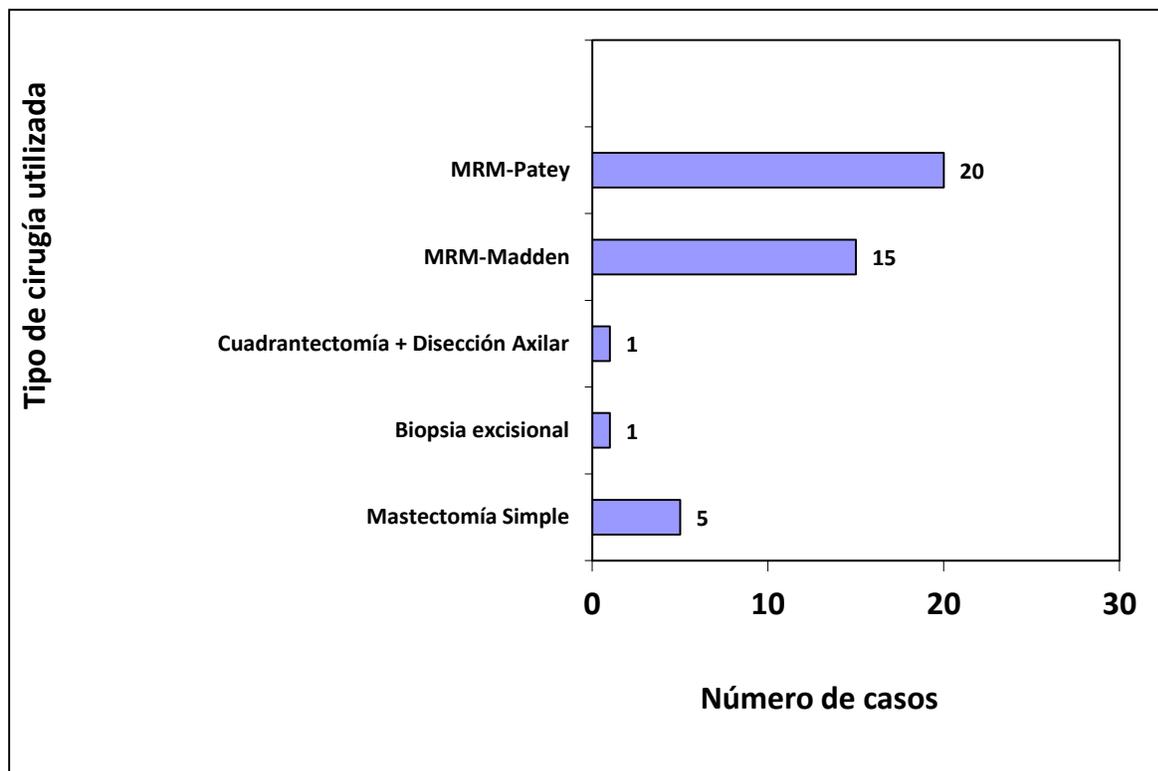
Variables	Número	Porcentaje
<b>Edad</b>		
• 24 a 34	2	4.8%
• 35 a 44	6	14.3%
• 45 a 54	11	26.2%
• 55 a 64	13	31.0%
• 65 y mas	10	23.8%
<b>Ocupación</b>		
• Ama de Casa	31	73.8%
• Bióloga	1	2.4%
• Comerciante	3	7.1%
• Contador	1	2.4%
• Costurera	1	2.4%
• Desempleada	1	2.4%
• Doméstica	2	4.8%
• Jubilada	1	2.4%
• Obrera	1	2.4%
<b>Origen</b>		
• Rural	3	7.1%
• Urbano	39	92.9%
<b>Total</b>	42	100.0%

Cuadro 2. Métodos diagnósticos utilizados para detectar el cáncer de mamas en las mujeres estudiadas para conocer los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de cáncer de mamas. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>USG mama</b>		
• No	33	78.6%
• Si	9	21.4%
<b>Mamografía</b>		
• No	16	38.1%
• Si	26	61.9%
<b>BAAF</b>		
• No	29	69.0%
• Si	13	31.0%
<b>Biopsia Abierta</b>		
• No	9	21.4%
• Si	33	78.6%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100.0%</b>

Nota: Se utilizó más de un método en las pacientes para establecer el diagnóstico.

Gráfico 1. Tipo de cirugía utilizado en las mujeres estudiadas para conocer los factores pronósticos relacionados con la supervivencia ante el cáncer de mamas. León, 2005-2007.



Cuadro 3. Tasa de supervivencia de las pacientes con cáncer de mamas en relación a Edad, antecedentes familiares de cáncer y lesión neoplásica concomitante en León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Población de mujeres</b>	<b>Sobrevivientes a 5 años</b>	<b>Tasa de supervivencia</b>	<b>Valor de p</b>
<b><i>Edad</i></b>				<b>0.2924</b>
• 24 a 34	2	1	50.0	
• 35 a 44	6	5	83.3	
• 45 a 54	11	9	81.8	
• 55 a 64	13	11	84.6	
• 65 y mas	10	5	50.0	
<b>Antecedentes Familiares de Cáncer de Mamas</b>				<b>0.2771</b>
• Si	4	2	50.0	
• No	38	29	76.3	
<b><i>Lesión neoplásica concomitante</i></b>				<b>0.0175</b>
• CDIS	9	8	88.9	
• HDA	14	13	92.9	
• No	19	10	52.6	
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>31</b>	<b>73.8</b>	

Nota: Ver discusión de los resultados en pagina 41.

Cuadro 4. Características del tumor y Tasa de supervivencia a 5 años en mujeres estudiadas por cáncer de mamas. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Población de mujeres</b>	<b>Sobrevivientes a 5 años</b>	<b>Tasa de supervivencia</b>	<b>Valor de p</b>
<b><i>Tamaño Tumor (cm)</i></b>				<b><i>0.7044</i></b>
<2	7	6	85.7	
2-5	29	21	72.4	
>5	6	4	66.7	
<b><i>Margen Libre De tumor</i></b>				<b><i>0.1460</i></b>
• No	6	3	50.0	
• No especificado	4	2	50.0	
• Si	32	26	81.3	
<b><i>Gradación del tumor</i></b>				<b><i>0.871</i></b>
• B-Richar-1	4	3	75.0	
• B-Richar-2	11	7	63.6	
• B-Richar-3	6	5	83.3	
• No especificado	21	16	76.2	
<b><i>TOTAL</i></b>	<b><i>42</i></b>	<b><i>31</i></b>	<b><i>73.8</i></b>	

Nota: Ver discusión de los resultados en pagina 40.

Cuadro 5. Tasa de supervivencia a 5 años en relación al estado de los ganglios linfáticos en mujeres estudiadas para conocer los factores pronósticos de supervivencia del cáncer de mamas. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Población de mujeres</b>	<b>Sobrevivientes a 5 años</b>	<b>Tasa de supervivencia</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Ganglios con metástasis</b>				
• Ninguno	21	18	85.7	<b>0.04319</b>
• 1 a 3	8	7	87.5	
• 4 a 9	4	2	50.0	
• 10 y más	3	1	33.3	
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>28</b>	<b>77.7</b>	

Cuadro 6. Tipo histológico de tumor, estadio clínico y Tasa de supervivencia a 5 años en mujeres estudiadas en relación a los factores pronósticos de supervivencia ante el cáncer de mamas. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Población de mujeres</b>	<b>Sobrevivientes a 5 años</b>	<b>Tasa de supervivencia</b>	<b>Valor de p</b>
<b><i>SubTipoTumor</i></b>				<b><i>0.2024</i></b>
• Carcinoma Ductal In Situ	4	4	100.0	
• Carcinoma canalicular infiltrante	33	25	75.8	
• Carcinoma lobulillar infiltrante	2	1	50.0	
• Carcinoma mucinoso	3	1	33.3	
<b><i>Estadío Clínico</i></b>				<b><i>0.0279</i></b>
• E-0	4	4	100.0	
• 2-A	10	10	100.0	
• 2-B	16	12	75.0	
• 3-A	7	4	57.1	
• 3-B	1	0	0.0	
• E-4	3	1	33.3	
• Sin datos	1	0	0.0	
<b><i>TOTAL</i></b>	<b><i>42</i></b>	<b><i>31</i></b>	<b><i>73.8</i></b>	

Nota: A la paciente sin datos, se le realizo biopsia excisional y se envió a quimioterapia por carcinoma canalicular infiltrante. No se cuenta con registros de su estadio clínico y falleció a los 3 años de su captación.

Cuadro 7. Tasa de supervivencia en relación al tratamiento post-operatorio de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el HEODRA. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>Población de mujeres</b>	<b>Sobrevivientes a 5 años</b>	<b>Tasa de supervivencia</b>
<b><i>Tx-Post Op</i></b>			
• Radioterapia	14	8	57.1
• Quimioterapia	29	20	68.9
• Tamoxifeno	29	19	65.5

Cuadro 8. Factores pronósticos de supervivencia a 5 años en mujeres con cáncer de mama. León, 2005-2007.

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b>		<b>0.29104</b>
• 24 a 34	1	
• 35 a 44	0.5	
• 45 a 54	4.5	
• 55 a 64	5.5	
• 65 y mas	1	
<b>Estadío clínico</b>		<b>0.21805</b>
• 2 A y B	1	
• 3 A y B	0.18	
• E - 4	0.45	
<b>Tamaño del tumor</b>		<b>0.43116</b>
• Menor de 2 cm	1	
• 2 a 5 cm	0.44	
• Mayor de 5 cm	0.33	
<b>Gradación del tumor</b>		<b>0.69348</b>
• B-Richar-1	1	
• B-Richar-2	0.58	
• B-Richar-3	1.67	
<b>Ganglios con metástasis</b>		<b>0.09595</b>
• 0	1	
• 1 a 3	2	
• 4 a 9	0.29	
• 10 y más	0.14	

Gráfico 2: Supervivencia a cinco años según estadio clínico del cáncer de mama en pacientes atendidas en el HEODRA, en el período 2005-2007.

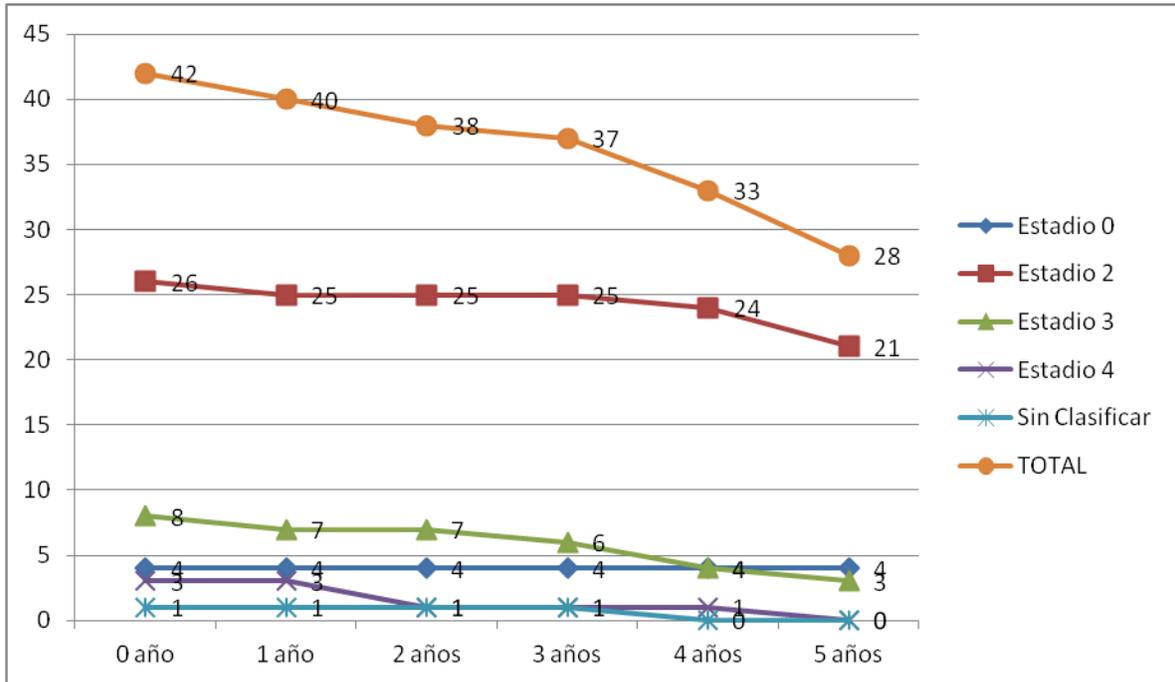


Gráfico 3: Estado de los receptores hormonales en pacientes con Cáncer de mama atendidas en el HEODRA en el periodo 2005-2007.

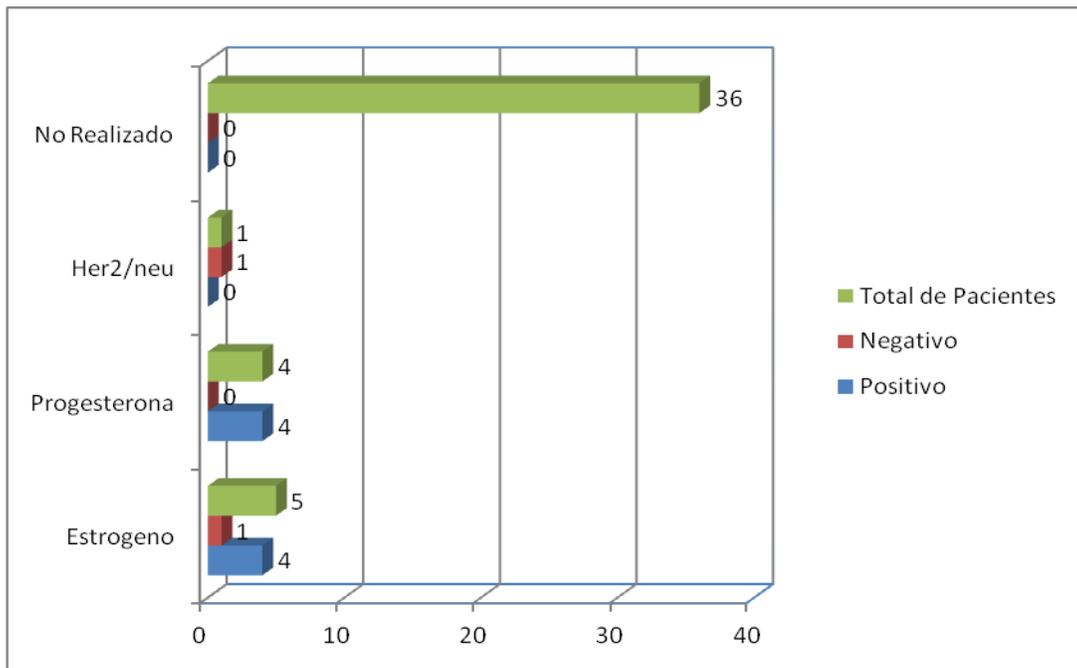
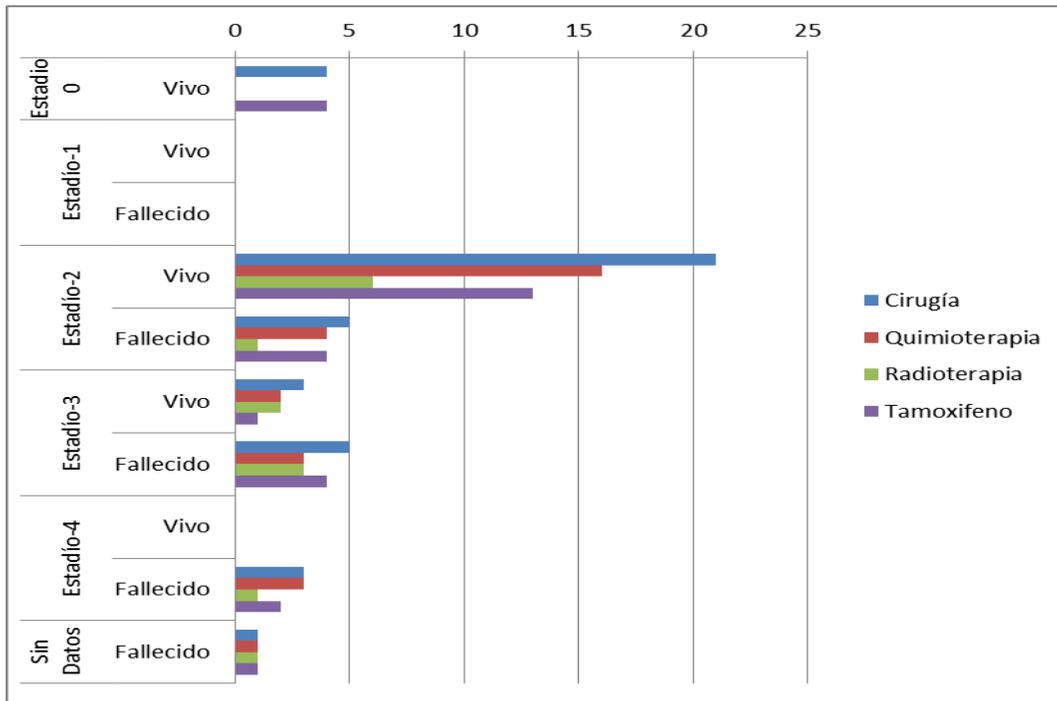


Gráfico 4: Tratamiento recibido según estadio clínico y supervivencia de pacientes con cáncer de mama atendidas en el HEODRA, en el período 2005-2007.



## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Al finalizar nuestro estudio se encontró que la supervivencia global a 5 años de las pacientes con cáncer de mamas diagnosticadas y tratadas en el HEODRA y en el período del 2005 al 2007 fue de 73.8%, estudios en México reportan supervivencia global a 5 años de 58.9% y de 91% en un estudio en España; sin embargo nuestra población es pequeña si se compara con estos dos estudios (432 y 395 pacientes, respectivamente). [11, 15]

De las 42 pacientes del estudio se encontró en estadio clínico-0: a 4 pacientes (9.52%), estadio clínico 2-A: 10 (23.80%), estadio clínico 2-B: 16 (38.09%), estadio clínico 3-A: 7 (16.66%), estadio clínico 3-B: 1 (2.38%), estadio clínico E-4: 3 (7.14%) y sin datos sobre el estadio clínico a 1 paciente (2.38%), a este último caso se le realizó biopsia y se envió a quimioterapia y la paciente falleció a los 3 años del diagnóstico. La población de nuestro estudio por estadios clínicos es similar a la reportada en México.

La mayor supervivencia de las pacientes con cáncer de mama se evidenció en los estadios clínicos E-0 (100%), 2-A (100%), 2-B (75%), no así en los estadios avanzados, con un valor de  $p=0.0279$ . Según la AJCC los índices de supervivencia relativa a 5 años, según el estadio del cáncer, son los siguientes: Estadio I - 98% Estadio IIA - 88% Estadio IIB - 76% Estadio IIIA - 56% Estadio IIIB - 49% Estadio IV - 16%; se reportan cifras similares en la guía clínica del cáncer de mama en Chile y en la revista latinoamericana de patología. [29, 30]

En relación al tamaño del tumor, la tasa de supervivencia fue ligeramente superior en los tumores menores de 2cm (85.7%) y de 2 a 5cm (72.4%), los cuales son similares a los reportados por Soerjomataram I., et al. En un estudio realizado en México en el 2008, en el estado del margen quirúrgico libre se encontró 60.9% de supervivencia, en nuestro estudio los casos en que el margen quirúrgico estaba libre de tumor se encontró una tasa de supervivencia de 81.3%. El sub-tipo de tumor más frecuente fue carcinoma canalicular infiltrante (78.5%), con tasa de supervivencia a 5 años de 75.8%, y según la Clasificación de los tumores de mama de la OMS reporta que el carcinoma ductal infiltrante (Carcinoma invasor de tipo no especial) se presenta hasta en el 75% de los casos, cifra acorde con nuestro estudio. [24, 25, 26][36]

La graduación del tumor en base a la escala de Bloom Richardson es un factor pronóstico importante, sin embargo en el 50% de los casos, éste no fue especificado en el reporte histopatológico de nuestro estudio, probablemente durante ese período no existía un consenso institucional para el diagnóstico histopatológico de las biopsias de mama, en los casos con determinación del grado histopatológico el Grado 2 fue reportado con mayor frecuencia y la tasa de supervivencia fue de 63%, un poco mayor a la descrita en un estudio mexicano de 58.7%. Es importante mencionar que en el grado 2 encontramos 5 pacientes con estadios 3 y 4, mientras que en el grado 3 solamente 1 paciente en estadio 3, de ahí la explicación de la supervivencia reportada.

Con respecto a la metástasis ganglionar, se evidenció mayor supervivencia en quienes no tenían ganglios con metástasis (85.7%) y en aquellas pacientes que tenían metástasis solamente en 1 a 3 ganglios (87.5%). Según Flores Luna, et al, las pacientes con metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos la supervivencia fue de 63.5%, en 4 – 9 ganglios de 51.5% y en casos con metástasis ganglionar en más de 10 la supervivencia fue de apenas 45.4%, siendo superior en nuestros casos probablemente por el menor número de pacientes estudiadas. En el U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, la supervivencia global a 5 años fue de 92% para pacientes con ganglios negativos, 81% para aquellos con uno a tres ganglios axilares positivos, y 57% para aquellos con cuatro ó más ganglios tomados. [10]

El grupo de edad de mayor prevalencia de los pacientes fue el de 55 a 64 años (31%), seguido del grupo de 45 a 54 años (26%) y el de 65 y más años (23%). Estos datos se correlacionan con un estudio realizado en esta misma unidad en el período 2005 – 2010 y con reportes de otros países como México y Argentina, donde estos grupos etáreos son los más afectados. [1, 5, 12, 13, 14]

Los métodos de diagnóstico mayormente utilizados son la mamografía (61.9%) y la biopsia abierta (78.6%). El ultrasonido de mamas y la BAAF se utilizan con menor frecuencia a pesar de estar al alcance en esta unidad. A nivel internacional se utiliza combinación de método de imagen con biopsia percutánea mamaria para confirmación del diagnóstico con reporte de patología, e incluso se menciona los beneficios de otros exámenes (Proteína BAG1, PET, TAC, RMN) que no se realizan en esta unidad. [17, 21, 22,[37]

Los procedimientos quirúrgicos principalmente utilizados en las pacientes del estudio ante el cáncer de mama en León 2005-2007, fue Mastectomía Radical Modificada de Patey (47.6%) y Mastectomía Radical Modificada de Madden (35.7%), esto coincide con recomendaciones del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento para cáncer mamario (5ed. Año 2013) y con la Guía Clínica de cáncer de mama de Santiago de Chile (2ed. Año 2010), aunque para estadíos 1 y 2 con tumor primario menor de 3 cm también se recomienda cirugía conservadora lo cual se realizó solamente en una de nuestras pacientes.[17, 37]

Las lesiones neoplásicas concomitantes encontradas en las pacientes con cáncer de mama de nuestro estudio fueron Carcinoma Ductal In Situ (21.4%) e Hiperplasia Ductal Atípica (33.3%) y la tasa de supervivencia fue de 88.9% para CDIS, 92.9% para HDA y de 52.6% para los que no presentaban enfermedad premaligna, con un valor de  $p=0.0175$ . Se menciona que lesiones como HDA aumentan el riesgo para cáncer de mama hasta en 4 ó 5 veces y aunque no se incluyen como factores pronósticos, su seguimiento en nuestras pacientes permitió un diagnóstico temprano en el 82% de los casos y con ello mejoría de la supervivencia. [24]

Las pacientes sin antecedentes familiares de cáncer de mamas presentaron una tasa de supervivencia a 5 años (76.3%). La literatura refiere que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta cuando hay antecedentes familiares de cáncer de mama, sin

embargo no se menciona en la literatura consultada la asociación entre esta condición y la supervivencia del paciente. [17]

En el post-operatorio 29 pacientes recibieron quimioterapia y de estas sobrevivieron 20 (69%) a 5 años. 14 pacientes recibieron radioterapia y de estas sobrevivieron 8 (57.1%) a 5 años. El consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario recomienda para estadíos 1 y 2 la Mastectomía radical modificada o tratamiento conservador que incluye cirugía con márgenes libres, radioterapia y en la mayoría de los casos terapia adyuvante sistémica. Para cáncer de mama localmente avanzado y para el cáncer de mama metastásico se recomienda cirugía, radioterapia y quimioterapia, individualizando cada caso. En nuestro estudio el total de pacientes en estadio 4 se manejó con cirugía y quimioterapia y al 25% de ellos se dio radioterapia, en tanto que en estadíos 2 y 3 el manejo fue principalmente con cirugía, seguido de quimioterapia y en menor proporción se utilizó radioterapia. [17]

El Tamoxifeno lo recibieron 29 pacientes y de estas sobrevivieron 19 (65.5%) a 5 años, de los 8 casos que no recibieron Tamoxifeno se obtuvo una tasa de supervivencia de 87.5% para un valor de p de 0.1668. Se recomienda en la literatura consultada la determinación de los receptores hormonales previos a la administración de terapia con Tamoxifeno, sin embargo dado la condición socio-económica de nuestro país pocas personas se realizan esta prueba y no contamos con reactivos para realizarlo en esta unidad. A pesar de desconocer el estado de los receptores hormonales las pacientes recibieron Tamoxifeno, actualmente está demostrado que no hay beneficios en indicar esta terapia en las pacientes con receptores hormonales negativos o no determinados. [21]

Los factores pronósticos de supervivencia relevantes de nuestro estudio son la edad de 45 a 54 años (OR: 4.5) y 55 a 64 años (OR: 5.5), para un valor de p: 0.29104. El estadio clínico avanzado 3 y 4 con un OR de 0.18 y 0.45 respectivamente, para un valor de p de 0.21805. El tamaño del tumor de 2 a 5 cm y los mayores de 5 cm con un OR de 0.44 y 0.33 respectivamente, para un valor de p de 0.43116. La gradación del tumor con B-Richardson de 3 para un OR de 1.67 y un valor de p de 0.69348. Los ganglios con metástasis de 1 a 3 OR: 2, de 4 a 9 ganglios con metástasis OR: 0.29 y los casos con 10 y más ganglios con metástasis OR: 0.14, para un valor de p: 0.09595.

## CONCLUSIONES

1. La supervivencia global a 5 años de las pacientes con cáncer de mamas estudiadas en el HEODRA y diagnosticadas en el período del 2005 al 2007 fue de 73.8%. El grupo poblacional mayormente afectado por cáncer de mama en nuestro estudio son los mayores de 45 años, siendo amas de casa y de origen urbano la mayoría de pacientes.
2. Un tercio de los pacientes de nuestro estudio se corresponden al Estadío Clínico 2, siendo la mamografía y la biopsia abierta los métodos diagnósticos utilizados con mayor frecuencia. Para estos casos se optó por Mastectomía Radical Modificada de Patey y MRM-Madden como tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos.
3. En el post-operatorio 29 pacientes recibieron quimioterapia y de estas sobrevivieron 20 (69%) a 5 años. 14 pacientes recibieron radioterapia y de estas sobrevivieron 8 (57.1%) a 5 años. 29 pacientes recibieron Tamoxifeno y de estas sobrevivieron 19 (65.5%) a 5 años.
4. Los factores pronósticos de supervivencia relevantes de nuestro estudio son la edad, el Estadío clínico avanzado, el tamaño del tumor y la metástasis ganglionar.
5. No encontramos estudios que reporten la relación de lesiones neoplásicas concomitantes (CDIS y HDA) en pacientes con cáncer de mama y la supervivencia de las mismas, en nuestro estudio permitió un diagnóstico temprano del cáncer invasor y con ello, mejoría en la supervivencia.
6. Se confirma que a estadíos más avanzados corresponde una menor supervivencia.
7. Se observa buena supervivencia en este estudio porque 30 de nuestros pacientes (71%) se captaron en estadíos 0 y 2, lo cual conlleva un mejor pronóstico.

## RECOMENDACIONES

Con los resultados obtenidos de este estudio podemos recomendar lo siguiente:

1. Promover la formación de un equipo multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama en el HEODRA, integrado por radiólogo, patólogo, oncólogo médico, cirujano oncólogo y psicólogo clínico para el abordaje integral.
2. Establecer un protocolo diagnóstico propio para el HEODRA, en la atención del paciente con sospecha de cáncer mamario, haciendo uso de los recursos disponibles en esta unidad (USG, mamografía, BAAF, Biopsia incisional, Biopsia excisional).
3. Proporcionar al departamento de Radiología del HEODRA de un mamógrafo, técnico y radiólogo, orientados al diagnóstico de la patología mamaria.
4. Brindar recursos al departamento de Patología, para el procesamiento adecuado de las biopsias de mama, incorporando la técnica de inmunohistoquímica para la determinación de los receptores hormonales y Her 2 neu, indispensables para el tratamiento de las pacientes.
5. Apoyar la creación de un registro histopatológico de las Neoplasias en este Hospital Escuela que siga las normas internacionales y permita mayor disponibilidad de la información a estudiantes y médicos tratantes. Crear una base de datos de los pacientes con cáncer y prolongar el sistema de archivo de estos pacientes en el área de estadísticas, de tal manera que no se eliminen expedientes por su carácter de pasivos sino que pasen a un área de archivo exclusivo de pacientes con cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lancet-Oncol. *Planning cancer control in Latin America and the Caribbean*. 2013 [cited 14; 391-436]. Available from: <http://press.thelancet.com/latinamericacancer.pdf>.
2. Townsend, C., et al., *Sabiston, Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna*. 17 ed. 2007, Madrid, España: MMV Elsevier España, S. A. 2318 pág.
3. Ferri, F.F., *Consultor Clínico, Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna*. 1 ed: Harcourt/Océano.
4. Rosal, J., *Ackerman's surgical pathology*. 8 ed. 1995, St. Louis: Mosby.
5. Armijo Rojas, R., *Epidemiología del cáncer*. 1986, Buenos Aires, Argentina: Intermédica. 178 pág.
6. Brunicardi, C., *Schwartz, Principios de Cirugía*. 8 ed. 2006, México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana. 1947 pág.
7. Lúquez Sequeira, O.M., *Marcadores de proliferación tumoral P53 y Ki67 en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama*. 2001, UNAN-León: León, Nicaragua.
8. Herdocia Baus, G., *Factores de riesgo asociados a cancer mamario*, in *Cirugía*. 1997, UNAN-León: León, Nicaragua.
9. Grau de Castro, J.J., et al. (2010) *Pronóstico de pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía en un sistema privado extra de salud*. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, ISSN 0304-5013, Vol. 54, Nº. 5, 2011, págs. 235-241.
10. Flores-Luna, L., et al., *Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama*. Vol. 50, Núm.2. Marzo - Abril de 2008, México: Salud pública de México. 8 pág.
11. Arguello, A.I., *Comportamiento clínico y manejo quirúrgico de las neoplasias de mama en pacientes ingresados en el departamento de cirugía, HEODRA, durante 2005 - 2010*. 2011, UNAN - León: León, Nicaragua.
12. Rojas Berríos, O., *Registro Histopatológico de Cáncer*, León, Nicaragua: Departamento de patología, HEODRA-León.
13. Flores Vergara, M.R., *Factores pronósticos histopatológicos en especímenes con carcinoma de mama in situ e invasor en el HEODRA durante el periodo 2006-2008*, in *Patología*. 2008, UNAN-León: León.

14. Moore, K.L. and A.F. Dalley, *Anatomía con orientación clínica*. 5 ed. 2007, México, D.F.: Editorial Medica Panamericana S.A. de C.V. 1204 pág.
15. Cazap, E., et al. (2010) *Breast cancer in Latin America: Experts perceptions compared with medical care standards*. *The Breast*, pág. 50 - 54.
16. The-Breast-Journal, *Revista oficial de la Sociedad Estadounidense contra las Enfermedades Mamarias, La Sociedad Internacional Senologica y la Sociedad Internacional de Anatomía Patológica de la Mama: Normas Internacionales Para la Salud de Mama y el Control del Cáncer de Mama*. Blackwell Publishing, 2007. **Vol. 13, Suplemento 1**: p. S1 - S83.
17. Sánchez, D.J.C., et al., *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. 5 ed. 2013, Colima, México: Elsevier - Masson Doyma México S.A.
18. F. Hayes, D., C. Isaacs, and V. Stearns, *Prognostic Factors in Breast Cancer: Current and New Predictors of Metastasis*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2001. **Vol. 6, No. 4**: p. 375 - 392.
19. Instituto.Nacional.del.Cáncer.de.los.institutos.nacionales.de.la.salud.de.EEUU. *Cáncer de mama: Tratamiento*. 2013; Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional>.
20. *Cáncer de mama*. Available from: <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama.html>.
21. National-Comprehensive-Cancer-Network, *NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer*. 2008: p. 114.
22. Corral, F., P. Cueva, and J. Yopez, *Cáncer en regiones del Ecuador. 1997-1999*, Quito, Ecuador: Registro nacional de tumores, Convenio SOLCA/MSP/INEC.
23. Sola, D.J.J., *Lesiones Premalignas - Tipos histológicos. Comportamiento Biológico*. 2009: Formación médica continuada-Programa de formación multidisciplinar en cáncer de mama.
24. Ramzi, C., V. Kumar, and T. Collins, *Robins: Patología estructural y funcional*. 6 ed. 2000, México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana. 1493 pág.
25. Viana Zulaica, C., *Cáncer de mama - Guías clínicas*. 2009, Fistera: España.
26. Cárdenas Sánchez, J. and F. Sandoval Guerrero, *Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. 3 ed. 2008, Colima, Mexico: ELSEVIER.
27. BREASTCANCER.ORG. *Tomografías axiales computarizadas*. 2012; Available from: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/tomografias>.

28. Richter, J.A. *Tomografía por emisión de positrones en el cáncer de mama*. 2008; Available from: [http://www.unav.es/revistamedicina/52\\_1/pdf/2-tomografia.pdf](http://www.unav.es/revistamedicina/52_1/pdf/2-tomografia.pdf).
29. Isabel Alvarado Cabrero, et al., *Cáncer de mama metastásico: estudio clínico-patológico de 300 casos*. Revista Latinoamericana de Patología, 2010. **Vol - 48**.
30. Gobierno.de.Chile-MINSA. *Guía clínica: Cáncer de mama en personas de 15 años y más*. 2005 28-1-2005; 1:[Available from: [www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/CancermamaR\\_Mayo10.pdf](http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/CancermamaR_Mayo10.pdf)].
31. S., P.F. and V.C. FA., *Determinación de factores pronósticos*. Vol. 4. 1997: Cadena de atención primaria - Atención Primaria en la Red. 6 pág.
32. Keyomarsi, K., et al., *Ciclina E y supervivencia en pacientes con cáncer de mama*. 2002, N Engl JMed. p. 1566-1575.
33. Winchester, D.J. and D.P. Winchester, *Atlas de Oncología Clínica: Cancer de mama*. 1 ed. 2001, Madrid, España: American Cancer Society. Harcourt. S.A. 298 pág.
34. Feig, B., D. Berger, and G. Fuhrman, *Oncología: MD-Anderson Cancer Center*. 2 ed. 2000, Madrid, España: MARBAN LIBROS, S.L. 528 pág.
35. Cancer.Net. *Cáncer de mama - Estadificación*. 2013; Available from: <http://www.cancer.net/cancernet-en-espa%C3%B1ol/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadificaci%C3%B3n>.
36. Soerjomataram, I., et al., *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer*. Breast Cancer Res Treat., 2008. **107:309-30**.
37. Ministerio-de-Salud-Gobierno-de-Chile, *Guía Clínica: Cáncer de mama*. 2 ed. 2010, Santiago, Chile: MINSA. 70 pág.

# **ANEXOS**

## ENCUESTA

La presente encuesta pretende ser el instrumento para determinar la **SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ATENDIDOS EN EL HEODRA, RELACIONADO CON FACTORES PRONÓSTICOS**. Aunque tiene objetivos meramente académicos, la encuesta es anónima, es de carácter voluntario y dado que interesa información personal solicitamos su consentimiento.

### Consentimiento Informado de la Paciente:

"Estoy informado del propósito del estudio y doy fe que los datos proporcionados por mi persona son reales, a la vez autorizo la utilización de esta información para los fines que la presente investigación estime conveniente."

FIRMA DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ No de Ficha \_\_\_\_\_ Exp. \_\_\_\_\_ N° de Biopsia: \_\_\_\_\_

### DATOS GENERALES

Edad: \_\_\_\_\_ Origen: Rural: \_\_\_\_\_ Urbana: \_\_\_\_\_  
Ocupación: \_\_\_\_\_

### METODOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS

BAAF \_\_\_\_\_ Biopsia Incisional \_\_\_\_\_ Biopsia Excisional \_\_\_\_\_  
USG mamario \_\_\_\_\_ Mamografía \_\_\_\_\_

### FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Estadíos Clínicos: Estadío-0 \_\_\_\_\_ Estadío-1 \_\_\_\_\_  
Estadío-2 \_\_\_\_\_ Estadío-3 \_\_\_\_\_ Estadío-4 \_\_\_\_\_

Subtipo de Tumor Mamario: \_\_\_\_\_

Tamaño del Tumor: < 2cm \_\_\_\_\_ 2 – 5 cm \_\_\_\_\_ > 5 cm \_\_\_\_\_

Gradación del tumor: Grado-1 \_\_\_\_\_ Grado-2 \_\_\_\_\_ Grado-3 \_\_\_\_\_

Escala de Bloom Richardson: \_\_\_\_\_

Margen de resección libre de neoplasia: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Nivel ganglionar positivo al Examen Físico: Nivel-1 \_\_\_\_\_ Nivel-2 \_\_\_\_\_ Nivel-3 \_\_\_\_\_

Número de ganglios estudiados: \_\_\_\_\_ Número de ganglios con metástasis: \_\_\_\_\_

Marcadores tumorales para cáncer de mama: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Historia de Lesión Neoplásica concomitante CDIS \_\_\_\_\_ CLIS \_\_\_\_\_ HDA \_\_\_\_\_

Cáncer mamario previo: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares de cáncer mamario: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

### DEFUNCIONES SEGÚN EL ESTADIO DEL CÁNCER MAMARIO

Paciente viva: \_\_\_\_\_

Estadío-0 \_\_\_\_\_ Estadío-1 \_\_\_\_\_ Estadío-2 \_\_\_\_\_ Estadío-3 \_\_\_\_\_ Estadío-4 \_\_\_\_\_

Fecha en caso de defunción: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Causa Básica: \_\_\_\_\_ Causa Intermedia: \_\_\_\_\_ Causa Directa: \_\_\_\_\_

### Observaciones:

Tipo de Cirugía: \_\_\_\_\_ Quimioterapia: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Fecha de Cirugía: \_\_\_\_\_ Esquema de Quimioterapia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Radioterapia: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Carta al comité de Ética Medica

León, 12 de marzo de 2014

Dra. Nubia Pacheco Solís  
Presidenta del CEIB  
Facultad de CC. MM.  
Sus manos

Estimada Dra. Pacheco:

Tengo a bien dirigirme a usted con el propósito de solicitar de manera formal la revisión por parte del Comité de Ética de Investigaciones Biomédicas (CEIB) del protocolo de Investigación titulado **“FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA, 2005-2007 A 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO, HEODRA-LEÓN”**.

El estudio propuesto es Cohorte Retrospectivo, como médico y como ser humano es de mi interés que este cumpla con los principios delineados de la Declaración de Helsinki y que reúne los principios éticos básicos por lo cual solicito su revisión.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,

---

Dr. Nelson Marcial Rivera Torres  
Residente de Cirugía General  
H.E.O.D.R.A.



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua - UNAN-León

Facultad de Ciencias Médicas

*"Hacia el Bicentenario de la UNAN-León: 1812 - 2012"*

Septiembre 28 del 2011

Dr. Nelson Rivera Torres  
Residente de Cirugía General  
Sus manos

Estimados(a) Doctor(a):

Por medio de la presente informo a usted(es) que el protocolo de investigación monográfico, de la especialidad de Cirugía General, después de ser revisado y cumplir con los requisitos que la Facultad exige, ha sido aprobado.

Deseándole(s) éxito en el desarrollo del trabajo de investigación, le(s) saluda.

Atentamente,

  
**MSc. Orlando Mayorga**  
Vice - Decano  
Facultad de Ciencias Médicas



OMP/maag  
Cc: Archivo

*¡A la Libertad por la Universidad!*

León, 09 de mayo de 2013

A quien corresponde  
Responsable Consejo Supremo Electoral – León  
León, Nicaragua

Su despacho

Reciba cordiales saludos.

Mi nombre es Nelson Marcial Rivera Torres, con cédula de identidad 601 – 260381 – 00020, médico y cirujano graduado en nuestra alma mater UNAN – LEON. Actualmente realizo mi estudio de tesis para optar al título de Especialista en Cirugía General, cuyo tema de investigación es **FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA, HEODRA-LEÓN.**

Para realizar dicho estudio, que por cierto es importante para mejorar la calidad de atención en nuestro hospital, es necesario la entrevista con los pacientes y familiares por lo que se necesita visita en su domicilio, actualmente no contamos con la dirección de domicilio de 33 pacientes, por lo que solicito de su apoyo si es posible, obtener las direcciones del domicilio de estas personas, todas del municipio de León y que adjunto datos en hoja anexa a la presente.

El objeto de este estudio es meramente académico y no implica ningún riesgo para los pacientes.

Sin más a que referirme y esperando su colaboración, me despido.

Atentamente,

  
Dr. Nelson Rivera Torres  
Médico y cirujano  
Tel. 8693 – 4769

Dr. Nelson Rivera Torres  
Médico y Cirujano  
UNAN-León  
Cod. MINS 23278

cc. Archivo

