



# **UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

**ÁREA DE LA SALUD HUMANA**

**CARRERA DE MEDICINA HUMANA**

**NIVEL DE PREGRADO**

## **TÍTULO**

**“PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS  
PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL  
INFILTRANTE DE MAMA EN EL HOSPITAL SOLCA  
NÚCLEO DE LOJA DIAGNOSTICADAS EN LOS AÑOS  
2007 Y 2008.”**

Tesis previa a la obtención de título de  
médico general

## **AUTOR**

José María Correa Cárdenas **1859**

## **DIRECTOR**

Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.

LOJA - ECUADOR

2015

## CERTIFICACIÓN

Loja, 17 de noviembre del 2015

Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc

**DIRECTOR DE TESIS.**

**DOCENTE DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA, DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA DE LA CARRERA DE MEDICINA HUMANA**

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de Tesis Titulado: **PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA EN EL HOSPITAL SOLCA NÚCLEO DE LOJA DIAGNOSTICADAS EN LOS AÑOS 2007 Y 2008.** Elaborado por el egresado Sr. José María Correa Cárdenas; previa a optar el Grado de Medico general, ha sido realizado bajo mi dirección y luego de haberlo revisado y corregido, se autoriza su presentación ante el respectivo Tribunal de Grado.

Atentamente

  
Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.  
**DIRECTOR DE TESIS**

## AUTORÍA

Yo, José María Correa Cárdenas declaro ser autor de las ideas, opiniones, definiciones, análisis, investigación de campo, conclusiones y recomendaciones, expuestas en el trabajo de tesis son de exclusiva responsabilidad de la autor por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el repositorio Institucional-biblioteca Virtual.

AUTOR: José María Correa Cárdenas

FIRMA:  .....

CÉDULA: 1104885288

FECHA: Loja, 17 de noviembre del 2015

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS POR PARTE DEL AUTOR, PARA LA CONSULTA, REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO.**

Yo José María Correa Cárdenas, declaro ser autor de la Tesis titulado: **PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA EN EL HOSPITAL SOLCA NÚCLEO DE LOJA DIAGNOSTICADAS EN LOS AÑOS 2007 Y 2008.**

Como requisito para optar el grado de Medico General, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, diecisiete de Noviembre del dos mil quince, firma el autor.

**FIRMA:**



**AUTOR:** José María Correa Cárdenas

**CÉDULA:** 1104885288

**DIRECCIÓN:** Loja, Barrio Ciudadela Zamora.

**CORREO ELECTRÓNICO:** jotam\_1988@hotmail.com

**DATOS COMPLEMENTARIOS**

**DIRECTORA DE TESIS:** Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Mg. Sc.

**ASESOR DE TESIS:** Dr. Cristian Alfonso Galarza Sánchez, Mg. Sc.

**ASESOR DE TESIS:** Dr. Jorge Augusto Villavicencio Aguirre, Mg. Sc.

**ASESOR DE TESIS:** Dra. Angélica María Gordillo Iñiguez, Mg. Sc.

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo investigativo, realizado en el Hospital Solca Núcleo de Loja, va dedicado principalmente a toda mi familia en su totalidad, a mis padres Joyce Ivonne y Julio Vicente, que sin su ejemplo de empeño, de honradez y de responsabilidad mi formación como ser humano no hubiese sido posible.

A mis hermanos André Iván, Daniel Alejandro, Pablo Renato y Ricardo, que al ver sus logros en la vida cumplidos, sus energías positiva, su manera de ver la vida me impulsaron a mí a querer seguir sus pasos y conseguir los mismos logros y metas que ellos, y además soñar con otras metas todavía por cumplir.

Una dedicatoria muy especial para mi señora abuela, doña Esperanza Cárdenas, por su esfuerzo, su apoyo incondicional cuando era solo un niño. Estuvo ahí cuando más la necesite, estuvo ahí apoyándome, ella es uno de los pilares por la que hoy consigo este éxito en mi vida, el primero de tantos, lo prometo.

A mis amigos que esta hermosa carrera me permitió conocer y que ha sido muy bonito aprender, tropezar y reírme por cada situación junto a ellos, he hecho buenos amigos aquí.

Para todas las personas antes nombradas va dedicado este trabajo que me ha costado mucho esfuerzo, días pegado a una computadora y estudiando para realizar el mejor trabajo posible y que así pueda ser un punto de partida para una futura investigación mucho más grande y mucho más importante para la ciencia.

**José María Correa Cárdenas**

## **AGRADECIMIENTO**

A dios por darme la fuerza, las ganas, la pasión, esa sensación de nunca rendirme ante nada y esa convicción de que algún día seré grande con mucho más esfuerzo.

Un agradecimiento especial a mis padres por su apoyo durante mi vida estudiantil, y durante la realización de este trabajo.

A mis hermanos por hacerme pasar divertidos momentos, siempre los llevaré en mi corazón pase lo que pase.

A mis abuelitos Esperanza y Braulio, gracias por sus consejos de vida que en base a su experiencia vivida, no querían que tropiece con las mismas piedras por las que ellos han pasado, y por hacerme pensar y soñar a futuro, a mi vestido con un mandil blanco y corbata, en cuyo bolsillo diga Dr. José María Correa.

Mi familia que son lo más importante para mí en esta vida y sin su apoyo no hubiese podido haber conseguido este logro en mi vida, que sólo es parcial ya que mis metas en la vida son todavía mayores.

La aventura en este vagón en el que estoy subido con rumbo desconocido para mí, que se llama Medicina Humana, todavía continúa...

**“Nunca me rendiré”**

**“Somos biógrafos de nuestra vida”**

**El autor**

**a. TÍTULO**

PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA EN EL HOSPITAL SOLCA NÚCLEO DE LOJA DIAGNOSTICADAS EN LOS AÑOS 2007 Y 2008.

## **b. RESUMEN**

En el presente estudio se va a determinar el período libre de enfermedad a 5 años en las pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama en SOLCA núcleo de Loja, diagnosticadas en los años 2007 y 2008. Este estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo transversal. La muestra total fue de 43 pacientes diagnosticadas en el hospital Solca Núcleo de Loja, las mismas que fueron mayores de 18 años, todas de género femenino, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de glándula mamaria, sometidas a tratamiento quirúrgico como parte del manejo para el cáncer de glándula mamaria, con o sin quimioterapia contra el cáncer de glándula mamaria, con o sin tratamiento de radioterapia. En este trabajo investigativo se pudo determinar, que el 93% de las pacientes recibieron como tipo de tratamiento cirugía y quimioterapia, el 11% radioterapia y el 9% cuidados paliativos. Se determinó también que el 58% de las pacientes fue diagnosticado en el estadio II, el 21% en el estadio III, el 16% en el estadio I y el 5% en el estadio IV. Dentro de los estudios de inmunohistoquímica se encontró que el 63% presentaba receptores hormonales positivos y el 32% presentaron receptores HER-2/NEU positivos. Además el 10% tuvo recaída dentro de los 5 años estudiados y los sitios de recaída fueron el tejido óseo con un 75% y el tejido pulmonar con un 25% de los casos. Por último se concluyó que la probabilidad de supervivencia es de 100% para los estadios I y III, 96% para el estadio II y 75% para el estadio IV; También se observó que el estadio I tiene un 100% de periodo libre de enfermedad, el estadio II un 92%, estadio III un 82% y el estadio IV un 67%.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma ductal infiltrante, supervivencia, período libre de enfermedad.



## **ABSTRACT**

In the present study i will to determine the disease free period to five years time in patients with infiltrating ductal breast carcinoma in the hospital SOLCA - Loja, diagnosed in the year 2007 and 2008. This study is retrospective, descriptive and transversal. The total sample was 43 patients diagnosed in the hospital Solca - Loja, the same who were to aged 18 years old, they of female gender, diagnosed with infiltrating ductal carcinoma of mammary gland, all undergoing surgery as part of management for mammary gland cancer, with or without chemotherapy against mammary gland cancer, with or without radiotherapy. In this research work I could determine that 93% of patients received treatment type of surgery and chemotherapy, 11% radiotherapy and palliative care 9%. Also i could determine that 58% of the patients were diagnosed in stage II, 21% for stage III, 16% in stage I and 5% for stage IV. In immunohistochemical studies I found that 63% had hormone receptor positive and 32% had HER-2 / neu positive receptors. In addition the 10% had relapse within 5 years studied and sites of relapse were bone tissue with 75% and the lung tissue with 25% of cases. Finally I was concluded that the probability of survival is 100% for stages I and III, 96% for stage II and 75% for stage IV; Also i observed that the stage 1 have a 100% disease-free period, stage 2 have 92%, stage 3 have a 82% and stage 4 have a 67%.

**KEYWORDS:** Infiltrating ductal Carcinoma, Survival, Disease free period.

## **c. INTRODUCCIÓN**

El Carcinoma ductal invasivo o infiltrante es el cáncer más común, tiene comienzo en un canal o conducto lácteo, penetra la pared del conducto e invade el tejido del seno, realizando metástasis. (Karla Guzmán-Santos, 2012)

La incidencia del cáncer de mama aumentó un 20 % entre 2008 y 2012, con 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados el año 2012, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más común en el mundo y, con diferencia, el más frecuente entre mujeres, tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. La mortalidad de este tipo de cáncer se incrementó en esos cuatro años un 14 %, con un total de 522.000 muertes en 2012, aunque es aún la quinta causa de muerte por la enfermedad, según los últimos datos divulgados en Ginebra por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Sin embargo, entre mujeres el cáncer de mama es el tipo de más mortífero en el mundo en desarrollo (324.000 muertes en 2012) y el segundo que más muertes provocó en los países desarrollados (198.000), sólo detrás del cáncer de pulmón. "A medida que avanzan, los países en desarrollo experimentan cambios en el estilo de vida que aumentan la incidencia de la enfermedad, mientras que los avances médicos no llegan a tiempo a las mujeres de esas regiones", explicó David Forman, presidente del servicio de información de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, en inglés), que depende de la OMS. Entre los cambios de estilo de vida con incidencia sobre el cáncer de mama, Forman destacó "la dieta, cambios hormonales y nuevas pautas reproductivas", ya que las mujeres tienen ahora menos hijos, más tarde y los amamantan durante menos tiempo. Del total de casos de cáncer diagnosticados en 2012, el 25 % fueron de mama, de los que 883.000 se registraron en países menos desarrollados y 794.000 en el mundo desarrollado. La prevalencia y mortandad del cáncer de mama según esta bibliografía irá en aumento en los próximos años, ya que según las previsiones de la OMS, para 2025 habrá hasta de 2,5 millones de nuevos casos y hasta 800.000 muertes. (El Comercio, 2013)

El cáncer de mama ha aumentado su incidencia hasta colocarse como el segundo tumor maligno más frecuente en la mujer y el primero en mortalidad.

Este tipo de tumor tiene características que se pueden estudiar con las técnicas de inmunohistoquímica, como son la expresión de receptores en las células neoplásicas (estrógenos, progesterona y el HER2 o receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Los carcinomas que no expresan ninguno de estos tres receptores tienen un peor pronóstico. (Quirós José Luis, 2010)

Se sabe que 5% a 10% de todos los tipos de cáncer se asocian a factores hereditarios, transmitidos a través de alteraciones cromosómicas y el resto acontece de forma esporádica asociado a factores genéticos y ambientales.

La historia natural del cáncer de mama está dada por una acción hormonal sobre el epitelio mamario, que dejado a su libre evolución, va afectando a éste, pasando por procesos benignos hasta el desarrollo del cáncer y si no se actúa sobre el mismo, se desarrollarán metástasis. El estudio de un cáncer mamario comienza con la anamnesis y examen físico. El diagnóstico definitivo se hace con la histología del tumor, es decir, con la realización de una biopsia, la que puede ser en forma percutánea idealmente, o escisional (mediante cirugía).

El diagnóstico histológico, se etapifica a la paciente, usando la clasificación TNM para cáncer de mama. Así, tendremos cánceres precoces que incluyen el cáncer in situ y los estadios I, IIA y IIB, y los localmente avanzados, estadios IIIA y IIIB que incluye el cáncer inflamatorio.

El cáncer de mama se clasifica en: in situ o intraductal e invasor o infiltrante, dependiendo de si el componente maligno atraviesa o no la membrana basal de la célula.

Esta diferencia es importante ya que tiene relación tanto con la sobrevida global y libre de enfermedad como con la agresividad del tratamiento a realizar.

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es la forma invasora más frecuente de cáncer de mama, constituyendo 80% de todos los casos y se caracteriza por ser una masa o tumoración con límites no bien delimitados.

En la mamografía aparece como una masa con bordes mal definidos con trabéculas y tejido graso con áreas de necrosis y hemorragia que pueden

aparecer como calcificaciones. En el examen físico, la tumoración tiene una consistencia más rígida o firme que las lesiones benignas. Bajo el microscopio, las células cancerosas invaden y reemplazan los tejidos circundantes normales.

El factor pronóstico más importante en la supervivencia por cáncer de mama es el compromiso de linfonodos axilares. La expectativa de vida de pacientes con CDI, también depende del subtipo histológico de cada caso. En los casos de CDI indeterminados o no especificados, la sobrevida es intermedia. Finalmente, las formas menos frecuentes del cáncer de mama ductal, como el sarcomatoide o el metaplásico, tienen pronósticos pobres.

Otros factores predisponentes sobre el pronóstico del CDI son el estadio del cáncer al momento del diagnóstico, la expresión de receptores hormonales y la presencia de oncogenes como el HER2. (Uribe, 2015)

El propósito del presente estudio es determinar el período libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia de las pacientes diagnosticadas con esta patología en vista de la frecuencia de la misma, y de esa manera aportar con los conocimientos sobre la etapa pos tratamiento en nuestra localidad y de esa manera estimular e incentivar a estudios posteriores más amplios sobre el tema para así determinar la realidad de nuestra población en este campo.

Esta investigación se realizó basándose en los datos obtenidos de las historias clínicas del Hospital Solca núcleo de Loja, junto con la tabla de operacionalización de variables elaborada por el autor en esta investigación, así se obtuvo como muestra un total de 43 pacientes, todas de género femenino, mayores de 18 años, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de glándula mamaria, sometidas a tratamiento quirúrgico (conservador o radical) como parte del manejo para el cáncer de glándula mamaria, con o sin quimioterapia contra el cáncer de glándula mamaria, Paciente con o sin tratamiento de radioterapia.

Por lo tanto la presente investigación se basó en los siguientes objetivos:

Como objetivo general, Determinar el período libre de enfermedad a 5 años en las pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama en SOLCA núcleo de Loja en las pacientes diagnosticadas en los años 2007 y 2008.

Como objetivos específicos: Caracterizar a las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en los años 2007 y 2008; identificar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en las pacientes con carcinoma ductal de mama en SOLCA núcleo de Loja según su estadio clínico respectivo; Identificar el sitio de recaída a 5 años en las pacientes con carcinoma ductal de mama en SOLCA núcleo de Loja; y Determinar la probabilidad de supervivencia a 5 años en las pacientes con carcinoma ductal de mama en SOLCA núcleo de Loja, según estadio clínico respectivo en las pacientes diagnosticadas en los años 2007 y 2008.

#### **d. REVISIÓN DE LITERATURA**

##### **CAPITULO I**

##### **1. ANATOMÍA DE LA MAMA**

###### **1.1 Embriología de la mama**

Hacia la 4ª semana del desarrollo fetal aparecen unos engrosamientos ectodérmicos que se extienden a ambos lados desde las futuras axilas hasta la región inguinal, constituyendo las líneas mamarias o lácteas.

Entre las distintas especies de mamíferos son variables los pares glandulares guardando relación con el número de lactantes; tanto en el humano como en los primates, la regresión mamaria permite conservar sólo una glándula a cada lado de la región pectoral.

El crecimiento mamario está relacionado con la edad y regulado por hormonas que afectan a la función reproductora. A partir de los 40 años hacen su aparición cambios atróficos, llegando a sus manifestaciones más importantes en el entorno a la menopausia cuando el componente glandular de la mama regresa siendo reemplazado por grasa y tejido conectivo (involución posmenopáusicas). Durante cada ciclo menstrual, aparecen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos. Coincidiendo con el embarazo y la lactancia acontecen modificaciones llamativas en la actividad glandular, lo que se refleja en el aumento del tejido mamario

## **1.2 Anatomía de la mama**

Las glándulas mamarias adultas están situadas en la pared anterior del tórax y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla inclusive y horizontalmente, desde el esternón (para esternal) a la línea axilar media. Presentan una prolongación axilar (cola de Spence), por lo que el cuadrante superior externo contiene la mayor cantidad de tejido glandular. La porción lateral mamaria puede contactar con las digitaciones del serrato mayor y la medial con la porción superior del músculo oblicuo anterior abdominal.

La mama, alojada en la fascia superficial de la pared torácica anterior, que se continúa caudalmente con la fascia abdominal superficial de Camper, está compuesta por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo alveolar que aparecen separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma

radiada, que alcanzan la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper.

Su expresión clínica vamos a encontrarla en la depresión o umbilicación de la piel mamaria cuando un proceso invasivo conduce a un acortamiento de los ligamentos. El tejido adiposo se distribuye pre glandularmente (excepto en la región retro areolar) en pequeños pelotones o celdas adiposas de Duret separados por las crestas fibrosas. Posteriormente, conforma la capa adiposa retro glandular.

Cada lóbulo mamario termina en un conducto excretor lactífero o galactofórico. Antes de abrirse en el pezón, presenta una dilatación llamada seno o ampolla galactofórica.

La porción central anterior de la mama está ocupada por una elevación cilíndrica llamada pezón, rodeada de un disco de piel altamente pigmentada conocido como la areola. Fibras musculares areolares, radiales y circunferenciales son las responsables de la erección del pezón. La areola contiene glándulas sebáceas y accesorias de Morgagni que forman pequeñas eminencias llamadas tubérculos de Montgomery.

En el pezón existen numerosas terminaciones sensitivas libres así como corpúsculos de Meissner y discos de Merkel.

### **1.3 Vascularización**

El aporte arterial de la mama se establece por: a) ramas perforantes de la mamaria interna; b) ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores; y c) ramas de la arteria axilar, incluyendo torácica superior, torácica lateral o mamaria externa y ramas pectorales de la acromio torácica.

Las venas de la mama básicamente siguen el mismo patrón que las arterias, describiendo un círculo venoso anastomótico alrededor de la base de los pezones conocido como el círculo venoso de Haller. Desde la periferia de la mama la sangre alcanza las venas mamaria interna, axilar y yugular interna.

Tres grupos de venas parecen encargadas de conducir el drenaje de la pared torácica y la mama: a) ramas perforantes de la arteria mamaria interna; b) tributarias de la arteria axilar; c) perforantes de las venas intercostales posteriores.

El plexo venoso vertebral de Batson representa a la comunicación de los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral y esta comunicación es manifiesta cuando se incrementa la presión intraabdominal, al no disponer estas venas de sistema valvular, por lo que puede considerarse como una segunda vía venosa de metástasis del carcinoma de mama.

#### **1.4 Inervación**

La inervación sensitiva de la mama mayoritariamente procede de las ramas perforantes cutáneas anterior y lateral del 2º al 6º nervios intercostales. La rama lateral del 2º intercostal tiene una significación especial al tratarse de un nervio largo, el intercostobraquial, que discurre por el hueco axilar, siendo fácil su lesión en la disección quirúrgica. Una pequeña zona superior de la piel mamaria está inervada por ramos cutáneos del plexo cervical superficial, ramos anterior o medial del nervio supraclavicular. Todos estos nervios contienen fibras simpáticas.

#### **1.5 Linfáticos**

Desde el siglo XIX se admite la existencia de dos redes linfáticas mamarias. El plexo superficial o papilar a valvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares.

Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. Los linfáticos verticales conectan con los plexos subcutáneos profundos.

La areola y el pezón drenan por linfáticos areolares, de la misma manera que la glándula lo hace por plexos peri lobulares, hacia el plexo de Sappey. Desde ahí parten colectores internos y externos que contornean el borde libre del pectoral mayor y, después de atravesar la aponeurosis axilar, alcanzan los



ganglios axilares desde su base. Algunos colectores pueden drenar en los ganglios apicales, bien directamente o por la vía interpectoral de Rotter.

Los linfáticos de las porciones interna y central de la mama acompañan a los vasos perforantes de los músculos intercostales y terminan, en la proximidad de la fascia endotorácica, en los ganglios para esternales o de la cadena mamaria interna.

## **1.6 Pared torácica y sus músculos**

La pared torácica está constituida por componentes óseos y musculares.

La parrilla ósea está formada por el engarce posterior de las doce vértebras torácicas acompañadas de las doce costillas correspondientes, sus cartílagos costales y el esternón ventral. Los espacios intercostales están rellenos por los músculos intercostales externos, medios e internos con sus vasos y nervios. De los intercostales internos derivan el subcostal y el triangular del esternón, mientras que de los externos lo hacen el supracostal y los serratos dorsales: craneal y caudal.

Internamente, la fascia endotorácica, en íntima conexión con el periostio, tapiza y limita por dentro la pared torácica, descansando la pleura parietal sobre ella. Las arterias intercostales anterior y posterior nacen directamente de la aorta torácica o de la mamaria interna. Las venas, de similar distribución, drenan en las mamas internas y diafragmáticas para la región anterior y en la ácigos y hemiacigos posteriormente.

Los nervios intercostales encargados de inervar los músculos anteriormente descritos, (excepto para el serrato) tienen también terminaciones para la piel.

Los linfáticos emergen de la parte profunda y del borde medial de la glándula mamaria, perforan la fascia y el pectoral mayor para alcanzar los espacios intercostales. Atraviesan los músculos intercostales y drenan en los ganglios mamaros internos, que se asientan sobre la pleura parietal y están separados de ella por la fascia costo esternal de Sttibe. Los troncos linfáticos eferentes de la mamaria interna se vacían en los grandes colectores linfovenosos del cuello.

En relación con la cirugía de la mama, y en directa vecindad con la pared torácica, encontramos algunos músculos cuya descripción anatómica es importante reseñar:

**Pectoral mayor.** Situado en la cara posterior de la mama y recubierto en la cara por la fascia profunda, tiene su origen en la clavícula, esternón, seis primeros cartílagos costales y aponeurosis del recto mayor abdominal.

Entre las fibras de origen clavicular y esternocostal se labra un hiato o surco interpectoral que posibilita al cirujano en la mastectomía radical preservar las fibras pectorales más craneales. Todas las fibras convergen hacia el hombro donde se insertan en el troquíter humeral, innervado por el nervio torácico anterior o pectoral.

**Pectoral menor.** Nace por tres digitaciones anteriores de la tercera, cuarta y quinta costillas y se inserta en la apófisis coracoides. Recubierto de su fascia que continúa cranealmente hasta la clavícula y caudalmente se adhiere a la cara profunda de la piel axilar. Innervado por el nervio del pectoral menor.

**Serrato mayor.** Originado en la cara externa de las nueve o diez primeras costillas por digitaciones en forma de dientes de sierra, se dirige posteriormente para alcanzar la porción medial de la cara anterior de la escápula. El nervio del serrato torácico largo o respiratorio externo de C. Bell discurre por el campo quirúrgico axilar sin alejarse demasiado de la pared torácica y, pasando por debajo de la arteria axilar, penetra caudalmente en las fibras musculares.

**Dorsal ancho.** Presenta un amplio origen en las vértebras dorsales, sacro y cresta ilíaca por medio de la aponeurosis lumbar. Se dirige cranealmente para insertarse en el fondo de la corredera bicipital del húmero.

Su fascia profunda continúa anteriormente con la fascia axilar. Innervado por el toracodorsal que atraviesa el contenido axilar, discurrendo por detrás de la vena axilar, a lo largo de la pared posterior para terminar en la porción media del músculo.

**Subescapular.** Nacido en la fosa subescapular, alcanza el troquín humeral donde se inserta, caudal a la vena axilar. Es importante (al disecar la fascia

muscular) preservar las ramas nerviosas del subescapular que terminan en la cara superior anterior, a fin de evitar la paralización de la acción rotatoria del brazo.

### 1.7 Hueco axilar

La axila es un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular entre el brazo y la pared torácica, lleno de órganos y estructuras vasculonerviosas que conectan el cuello y el brazo.

**Continente.** Su base está formada por la porción más caudal de la fascia o aponeurosis clavipectoral llamada ligamento suspensor de la axila de Gerdy o fascia clavicoracoaxilar de Richet. El vértice es el espacio entre la clavícula por delante, la escápula por detrás y medialmente la primera costilla conocido como canal cervicoaxilar. En él aparece una condensación de la fascia clavipectoral entre la clavícula y la primera costilla conocida como ligamento de Halsted, punto culmen de la disección axilar. La pared anterior la forman los músculos pectorales mayor y menor acompañados de sus fascias. La pared posterior la componen el subescapular, el redondo mayor y el dorsal ancho.

La pared lateral es una delgada franja del húmero (canal intertubercular) correspondiente a la corredera bicipital, entre las inserciones de los músculos de las paredes anterior y posterior. La pared medial está constituida por el serrato mayor que tapiza las cuatro o cinco costillas superiores y los músculos intercostales correspondientes.

**Contenido.** La axila contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior con sus ramas, las ramas cutáneas externas de algunos nervios intercostales, el nervio torácico largo, el toracodorsal, el intercostobraquial, los nervios torácicos anteriores o pectorales, medial y lateral, una parte de la vena cefálica y los ganglios linfáticos que, inmersos en denso tejido celuloadiposo, habrán de ser extirpados en la cirugía oncológica de la mama. La arteria axilar, dividida en tres porciones dependientes de su relación con el pectoral menor, proporciona en el primer segmento la rama torácica superior. En la segunda parte da dos ramas: la acromio torácica y la torácica lateral o mamaria externa. En la tercera fracción origina tres ramas: la

subescapular y las circunflejas humerales anterior y posterior. Las venas axilares discurren emparejadas con las arterias antes descritas. La vena cefálica pasa entre el deltoides y pectoral mayor surco deltopectoral y alcanza la vena axilar tras perforar la fascia clavipectoral. En su discurrir por la axila, la arteria se asocia con los cordones medial, lateral y posterior del plexo braquial. Del cordón lateral emanan tres ramas: el nervio pectoral lateral para la inervación del pectoral mayor, que se anastomosa con el nervio pectoral medial y dos nervios musculocutáneos. El cordón medial da el nervio pectoral medial para los músculos pectorales, así como ramos cutáneos y dos ramas terminales. El cordón posterior origina los nervios subescapulares superior e inferior, así como el toracodorsal o subescapular largo para el músculo dorsal ancho. Finaliza dividiéndose en dos ramos terminales. Ramos adicionales del plexo braquial son: el torácico o dorsal largo o respiratorio externo de C. Bell, destinado al serrato mayor y el intercostobraquial, que inerva la piel de la axila y la porción supero-medial del brazo. La anatomía clásica sigue estableciendo cinco grupos de ganglios linfáticos axilares:

- a) Inferior de la vena axilar o humeral.** De cuatro a seis ganglios, reciben el drenaje linfático de la extremidad superior y drenan hacia los grupos escapular o central.
  
- b) De la mamaria externa.** Cuatro o cinco ganglios que reciben la mayor parte de la linfa de la mama y sus eferentes abocan al grupo central; si bien, pueden pasar directamente a los nódulos subclaviculares (apical).
  
- c) Escapular:** Seis a siete ganglios que recogen aferencias linfáticas de la parte posterior del tronco y del cuello. Drenan en el grupo subclavicular.
  
- d) Central.** Tres o cuatro nódulos que recogen la linfa de los grupos precedentes, pero también de la glándula mamaria. Sus eferentes se vierten directamente en los ganglios infra claviculares. Este grupo, de situación frecuentemente superficial entre la piel y la fascia axilar, es fácilmente asequible a la palpación.

**e) Subclavicular (apical).** De seis a doce ganglios, por encima del borde medial del pectoral menor, reciben el drenaje directa o indirectamente de todos los grupos linfáticos axilares. Los eferentes forman un tronco subclavio que presenta un curso variable drenando directamente a la vena yugular interna, vena subclavia o en la unión de ambas. También existen linfáticos eferentes que pueden alcanzar los ganglios cervicales profundos.

Otros grupos ganglionares han sido incorporados: del surco deltopectoral, para mamarios de Gerota, glandulares de Cruikshank y Kirmisson, en la séptima costilla (Orts Llorca), prepectoriales y los interpectoriales de Grossmann. Sólo estos últimos, conocidos como grupo interpectoral o de Rotter, pertenecen a la axila. Uno a cuatro ganglios pequeños, localizados entre ambos pectorales, en asociación con los ramos pectorales de los vasos acromio torácicos. La linfa de estos nódulos alcanza los grupos central y subclavicular. Los cirujanos, con fines clasificatorios, han tratado de relacionar los grupos ganglionares con su situación axilar respecto del pectoral menor, estableciendo tres niveles: nivel I: para los ganglios laterales e inferiores al pectoral menor; nivel II: para los localizados por detrás del músculo; y nivel III: para los de situación medial y superior. Cuando para facilitar la disección axilar es preciso movilizar el pectoral menor, la lesión nerviosa puede condicionar una atrofia con hundimiento de las fibras más craneales del pectoral mayor. Por ello, y para obviar este compromiso, la mejor técnica será la de desinsertar el músculo de la parrilla costal. La lesión accidental durante la cirugía axilar del nervio torácico largo de C. Bell produce una parálisis total o parcial del músculo serrato mayor con aparición de una escapula alata. Del mismo modo, si el traumatismo recae sobre el toracodorsal o subescapular encargado de inervar al dorsal ancho (si se asocia a una mastectomía radical) se producirá una imposibilidad en la acción de trepar. Finalmente, la alteración del nervio intercostobraquial condiciona hipoestesia/anestesia de la piel del fondo de la axila y cara supero-externa del brazo.

### **1.8 Flujo linfático**

Los estudios realizados mediante inyección de colorantes demuestran que los finos linfáticos del corion son valvulados por lo que el flujo acompañante del parénquima lobular y paralelo a las venas tributarias, que ha de alcanzar los

ganglios regionales, es unidireccional desde la superficie a la profundidad. La diseminación metastásica acontece predominantemente por vías linfáticas que presentan una rica y extensa arborización multidireccional a través de la piel y tejido intraparenquimatoso.

Se ha venido aceptando que, en condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos en el plexo subareolar, discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. En ella, los estudios halstedianos hicieron pensar que la afectación ganglionar podría llevarse a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar. Trabajos de fines del pasado siglo parecen confirmar esta opinión al comprobarse que sólo un 2% son metástasis en salto que rompen esta secuencia.

En condiciones patológicas, y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar con canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Igualmente, los linfáticos que siguen a las venas en su recorrido pueden vaciarse directamente en ellas sin pasar por los ganglios. Si el flujo linfático preferencial hacia la axila es observado en lesiones antero laterales y superiores del tórax, el conocimiento del primer ganglio afecto de tumoración (ganglio centinela) podría resultar altamente representativo del estado axilar y por ello, al ser negativo, hacer innecesaria la limpieza de la axila.

Otras rutas de drenaje linfático de la mama han sido identificadas como pueden ser la vía transpectoral y retro pectoral, la mamaria interna, la abdominal, la supraclavicular o hacia la axila contralateral. Linfáticos de la vía transpectoral alcanzan los ganglios de Rotter desde donde, siguiendo la arteria acromio torácica, terminan en el grupo apical. Los linfáticos retro pectorales drenan la porción supero interna de la mama, alcanzan lateralmente al pectoral mayor y finalizan en los ganglios apicales. Esta vía, que aparece en un tercio de los individuos, es el mecanismo más directo de llegada de linfa al grupo subclavicular.

Es un hecho la presencia de metástasis del cáncer mamario en los ganglios mamarios internos. Localizados en el espacio retro esternal, sobre la fascia endotorácica, se sitúan paralelos a la arteria mamaria interna. Reciben aferentes de la porción medial de la mama, aunque pueden aceptar linfa desde cualquier cuadrante. Eventualmente pueden derivar el flujo a los ganglios subclavios, pero más frecuentemente lo hacen en los grandes colectores del cuello. Estudios recientes indican que cuando los ganglios mamarios internos están afectados por tumor, los axilares también suelen estarlo.

Ocasionalmente, linfáticos mamarios alcanzan ganglios intercostales próximos a las cabezas costales desde donde, siguiendo las arterias intercostales posteriores, atraviesan la vaina del recto anterior o el plexo subperitoneal para continuar con los ganglios supra diafragmáticos, que también reciben colectores hepáticos a través del ligamento falciforme.

Se había descrito la posible invasión de los ganglios supraclaviculares sin estación previa. Se trata de la vía directa de Rouvière cuando identificó linfáticos eferentes del grupo subclavio que alcanzan la cadena cervical transversa.

Comunicaciones cruzadas, desde linfáticos de cada mama atravesando la línea media, pueden acceder a la axila contralateral.

Todo parece indicar que, con las modernas técnicas de linfoscintigrafía, la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares, siguiendo un dibujo sistemático a través de una supuestamente desorganizada masa de ganglios regionales. Existen rutas de drenaje alternativo, siendo la vía accesoria más importante la de la mamaria interna a la que suelen acceder lesiones supero internas de la mama. (VINAGRE MARTÍNEZ)

## **CAPITULO II**

### **2. HISTOLOGIA DE LAS GLANDULAS MAMARIAS**

La glándula mamaria es una glándula alveolar, compuesta por unos 20 lóbulos separados por tejido conectivo interlobular denso y grasa. Cada lóbulo contiene una glándula independiente cuyo conducto excretor, el conducto galactóforo, posee su propia desembocadura sobre la papila. En consecuencia, la glándula mamaria está compuesta por 20 glándulas independientes. El conducto galactóforo está compuesto por un epitelio de 2 capas, cuyas células basales son cubicas, mientras que las superficiales son cilíndricas.

En la desembocadura, el epitelio se transforma en plano estratificado. A nivel de la areola, el conducto galactóforo se ensancha y forma un seno lactífero, que



sirve como reservorio de leche. La abertura sobre la papila mide unos 0,5 mm de diámetro lo que se distingue a simple vista.

Las ramas de los conductos galactóforos forman conductos interlobulares revestidos por epitelio cilíndrico simple, que disminuye paulatinamente de altura hasta ser cúbico en los conductos excretores intralobulares más pequeños. Entre el epitelio y la membrana basal siempre se encuentra una capa de células mioepiteliales. Las ramificaciones del conducto galactóforo están rodeadas por tejido conectivo laxo muy celular, sin contenido de grasa. Cada lóbulo se compone de numerosos lobulillos, formados por las ramificaciones más pequeñas con el tejido conectivo laxo intralobulillar circundante. Cada lobulillo recibe un único conducto terminal. El conducto galactóforo se ramifica por dicotomía, del mismo modo que el árbol bronquial. Un conducto terminal penetra en un lobulillo y se ramifica en forma irregular hasta alcanzar cierto número conductillos intralobulares. El conducto terminal con el lobulillo correspondiente representa la unidad funcional de la mama o unidad ductolobulillar terminal, que mide menos de 1 mm en la mama en reposo.

Los lobulillos están separados por tejido conectivo interlobulillar denso. El tejido conectivo denso que rodea todas las ramificaciones de un conducto galactóforo, se denomina interlobular, dado que separa los lóbulos individuales. Cabe destacar, sin embargo, que los lóbulos no son unidades bien separadas, sino que presentan cierto grado de entrecruzamiento, como se observa en las intervenciones quirúrgicas. En la parte más profunda respecto del tejido glandular, pero más superficial a la fascia sobre la musculatura pectoral se encuentra una condensación de tejido conectivo, la fascia profunda de la mama, desde donde se extienden gruesas hebras de tejido conectivo se denominan, en conjunto, ligamento suspensorio de la mama o de Cooper.

Después del embarazo y la lactancia, cuando el tejido glandular aumentó notablemente su volumen, estos ligamentos quedan estirados en exceso y no recuperan su longitud original, por lo que el busto cuelga hacia abajo.

Las porciones terminales secretoras se componen de alveolos revestidos por epitelio cubico o cilíndrico. Al igual que en los conductos excretores, hay una capa de células mioepiteliales entre el epitelio glandular y la membrana basal.

Las células mioepiteliales rodean los alveolos glandulares con prolongaciones ramificadas y corresponden a las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas y salivales. Alrededor de los conductos excretores las células mioepiteliales están menos ramificadas y se disponen en sentido longitudinal.

## **2.1 Glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia**

Se le denomina glándula mamaria activa.

El embarazo conlleva un notable crecimiento del parénquima epitelial, con disminución simultánea de la cantidad de tejido conectivo intralobulillar primero y luego interlobulillar. En el primer trimestre del embarazo se observa un notable incremento del sistema de conductos excretores, que forman numerosas ramificaciones terminales nuevas, los conductillos intralobulillares, sobre los que se generan gran número de alvéolos, aunque sin luz visible. El crecimiento relacionado con el embarazo se debe a la estimulación por estrógenos y progesterona producidos en mayor cantidad por los ovarios (en el cuerpo lúteo de la gestación) y la placenta.

El crecimiento disminuye luego, y en la segunda mitad del embarazo el aumento continuado de tamaño de la mama se debe a que las células epiteliales alveolares crecen en altura hasta ser cilíndricas y a que los alvéolos se ensanchan y adquieren luz. La luz está ocupada por una secreción eosinófila rica en proteínas que conforma el calostro. El calostro es la primera leche secretada en los días posteriores al parto. En algunas especies animales, el calostro se compone de gran cantidad de inmunoglobulinas, que en estas especies son absorbidas del intestino del recién nacido. De este modo, las crías obtienen la inmunidad pasiva contra las enfermedades que en muchas otras especies, entre ellas el ser humano, se obtiene por pasaje desde la madre al feto, a través de la membrana placentaria, en el periodo fetal.

Desde el punto de vista histológico, la glándula mamaria de la embarazada se caracteriza por la presencia de cantidades crecientes de tejido glandular y decrecientes de grasa y tejido conectivo, dado que, como se describió antes, hay una modificación gradual de las interrelaciones.

Durante la lactancia se modifica el aspecto de los alvéolos en distintas secciones de la glándula, dado que se encuentran en distinto estado funcional. Al comienzo de un ciclo secretor los alvéolos son pequeños y están vacíos, el epitelio suele estar plegado y las células son cilíndricas. El extremo apical es irregular y sobresale hacia la luz.

El núcleo se localiza en la porción basal del citoplasma eosinófilo, pero con cierta basofilia en la parte baso lateral.

Durante el transcurso del ciclo secretor, las luces de los alvéolos se llenan de leche, que se distingue como un material granulado eosinófilo, en el que se encuentran gotas de lípido. El alveolo se dilata y crece en tamaño, y el epitelio se transforma en cúbico bajo, con una superficie lisa y regular hacia la luz. Durante el proceso de secreción, en el citoplasma apical se distinguen grandes vacuolas redondas vacías, que han contenido gotas de lípido extraídas durante la preparación. A menudo las vacuolas sobresalen hacia la luz. También se pueden ver pequeños gránulos eosinófilos de secreción.

El mecanismo de secreción es distinto para las proteínas y las grasas, lo cual se demostró por investigaciones con microscopía electrónica.

La proteína de leche se sintetiza igual que las demás proteínas, en el retículo endoplasmático rugoso, y se empaqueta en el aparato de Golgi en vesículas redondas, que se liberan del ápice de la célula por exocitosis, es decir, por secreción merocrina. Varios otros componentes de la leche, entre ellos la lactosa, también se libera por exocitosis, al igual que la IgA que, después de ser sintetizada y secretada por las células plasmáticas del tejido conectivo intralobulillar es incorporada por las células epiteliales secretoras y liberada a la leche por secreción merocrina.

El contenido de IgA en la leche es muy importante y es esencial para prevenir las infecciones intestinales en el lactante.

La grasa de la leche es sintetizada en el retículo endoplasmático y aparece como pequeñas gotas de lípido cercanas a esa estructura. Las gotas de lípido migran hacia la zona apical y durante la migración se fusionan para formar grandes vacuolas lipídicas visibles con el microscopio óptico. Desde el punto de vista de la ultra estructura, las gotas y las vacuolas están rodeadas por una condensación similar a una membrana, cuya naturaleza se desconoce. Las grandes gotas lipídicas del citoplasma apical sobresalen luego hacia la luz, sólo cubiertas por una delgada capa de citoplasma. Por último, las gotas se liberan a la luz, rodeadas por una delgada capa de citoplasma, es decir, son secretadas por secreción apocrina.

El inicio de la secreción de leche se debe a la secreción de prolactina por la pars distalis hipofisaria. El brusco aumento de la actividad secretora de la leche que tiene lugar justo después del parto se debe al súbito descenso de la concentración plasmática de estrógenos (producidos por la placenta), dado que los estrógenos contrarrestan los efectos estimulantes de la prolactina sobre la secreción láctea. Es posible que la prolactina también ejerza un efecto estimulante sobre el crecimiento de la mama, relacionado con el embarazo, por lo que actuaría en el mismo sentido que los estrógenos.

También intervienen en el crecimiento y la maduración de las mamas, relacionados con el embarazo, otras hormonas y factores de crecimiento, sobre todo las hCS (somatomamotrofina coriónica humana).

El mantenimiento de la secreción de la leche depende de la continua acción de la prolactina sobre las células glandulares. La prolactina es secretada en mayor cantidad durante la lactancia, dado que la estimulación sensitiva del pezón por la succión del lactante desencadena una gran secreción de prolactina. El estímulo aferente llega al hipotálamo por el sistema nervioso central, y causa la disminución de la liberación de la hormona inhibidora de prolactina a la sangre portal. En consecuencia, hay aumento de la secreción de prolactina, que estimula las células glandulares alveolares para la secreción de leche.

El vaciamiento de la leche a los alvéolos tiene lugar por acto reflejo mediado por reflejo de bajada de la leche o de eyección láctea. Entre las mamadas se acumula leche en los alvéolos y los conductos excretores. El vaciamiento es causado por la estimulación del pezón relacionada con la succión, y los impulsos vuelven al hipotálamo por el sistema nervioso central, aunque ahora afectan los núcleos supra óptico y para ventricular.

Las células neurosecretoras allí localizadas son inducidas a aumentar la liberación de oxitocina por la neurohipófisis.

La oxitocina induce la contracción de las células mioepiteliales de la mama, por lo que la leche fluye por los senos lactíferos.

A continuación, la mama se vacía por la acción mecánica de los labios del lactante sobre las porciones periféricas de los senos. El reflejo de eyección láctica también puede, por sí mismo, causar el vaciamiento de la leche.

Cabe destacar, en este contexto, que la ovulación es inhibida en parte durante la lactancia y que la producción de estrógenos y progesterona por los ovarios desciende a niveles muy bajos, debido al efecto inhibitorio de la prolactina sobre la secreción de GnRH en el hipotálamo y por la inhibición del efecto de la GnRH sobre las células gonadotróficas en la pars distalis de la hipófisis.

La prolactina también contrarresta el efecto estimulante de FSH y LH sobre los ovarios. De hecho, sólo se produce un embarazo en el 5-10% de las madres en período de lactancia (sin usar métodos preventivos). Si la madre no comienza la lactancia después del parto, la primera menstruación aparece unas seis semanas después del nacimiento.

## **2.2 Regresión de la glándula mamaria después de finalizada la lactancia**

Cuando finaliza la lactancia, la producción de leche termina muy pronto, dado que se interrumpe la estimulación de la secreción de prolactina por reflejo neurohormonal.

Es posible que también tenga importancia que los alveolos distendidos presionen los capilares y así disminuyan, indirectamente, la estimulación hormonal del epitelio. La secreción de los alveolos y los conductos es reabsorbida al cabo de unos pocos días y los alveolos colapsan.

Las células epiteliales degeneran y muestran intensa actividad autofagocítica en observaciones con microscopia electrónica. Los macrófagos del tejido conectivo circundante fagocitan las células epiteliales degeneradas y paulatinamente disminuye el tejido glandular hasta quedar reducido a unos escasos conductillos en cada lobulillo.

Junto con la regresión del tejido glandular aumenta la cantidad de tejido conectivo y grasa, por lo que así la mama vuelve al estado de reposo al cabo de unas pocas semanas. Sin embargo, después de un embarazo, la glándula siempre queda más desarrollada, con nítida lobulación y numerosos alvéolos con luz visible.

### **2.3 Involución de la glándula mamaria**

En los años posteriores a la menopausia, la glándula mamaria sufre una involución gradual, que sigue los pasos inversos al desarrollo del parénquima mamario. Así, la involución comienza en la periferia, con atrofia y degradación del tejido glandular e incorpora porciones cada vez más centrales del parénquima. También se modifica el tejido conectivo, dado que se hace más homogéneo y se tiñe menos con la eosina. En la edad avanzada el tejido adiposo desaparece por completo. (GENESER, 1999)

## **CAPITULO III**

### **3. CARCINOMA DE MAMA**

El carcinoma de la mama es la neoplasia maligna no cutánea más común en las mujeres. La mujer que vive hasta los 90 años tiene una probabilidad de 1:8 de desarrollar un cáncer de mama. Se estima que durante 2007, en Estados Unidos fueron diagnosticadas 178.480 mujeres de cáncer de mama invasivo, 62.030 de carcinoma in situ y más de 40.000 fallecieron por la enfermedad.

Conforme las personas nacidas durante la “explosión de natalidad” sigan haciéndose mayores, se espera que el número de mujeres con cáncer de mama aumente en alrededor de un tercio durante los próximos 20 años. Resulta tan irónico como trágico que la neoplasia originada en un órgano descubierto, fácilmente accesible a la autoexploración y el diagnóstico clínico, continúe representando una carga tan pesada. Sólo el cáncer de pulmón causa más fallecimientos por cáncer entre las mujeres que viven en Estados Unidos.

Se sabe desde hace mucho tiempo que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con una amplia gama de aspectos histológicos. Los estudios recientes de perfil genético han confirmado la existencia de muchos tipos de cáncer, pero también demuestran que la mayoría de los carcinomas pertenecen a varios grupos principales con importantes diferencias biológicas y clínicas. La mayoría de los carcinomas son positivos para receptores de estrógenos (RE) y se caracterizan por una firma genética dominada por las docenas de genes controladas por los estrógenos. Entre los tumores negativos para RE, muchos pertenecen a un grupo definido que se llama “similar al basal”, que describiremos más adelante.

Los carcinomas RE positivos y RE negativos muestran diferencias notables respecto a las características de las pacientes y anatomopatológicas, la respuesta al tratamiento y la evolución. En el Pasado, la mayoría de los estudios incluyeron juntos todos los cánceres de mama, pero ahora se reconoce ampliamente que el diagnóstico de cáncer de mama incluye múltiples subclases moleculares de la enfermedad.

### **3.1 Epidemiología del cáncer de glándula mamaria**

Después de permanecer constante durante muchos años (excepto un aumento transitorio en 1974 atribuido a la mayor preocupación por la enfermedad debida a la recidiva del cáncer de mama de Betty Ford y Happy Rockefeller), la incidencia del cáncer de mama comenzó a aumentar en las mujeres mayores. Lo que parecía ser una tendencia alarmante se debía en parte a la introducción de la detección selectiva mamográfica a principios de la década de los ochenta.

Las tasas de detección selectiva aumentaron de forma gradual, pero recientemente han alcanzado una meseta del 60% al 80% de las mujeres elegibles. Es beneficio principal de esta detección selectiva es que identifica carcinomas invasivos pequeños, predominantemente RE positivos y carcinomas in situ. El CDIS se detecta casi exclusiva por mamografía, lo que puede explicar el aumento brusco del diagnóstico de CDIS desde 1980. Los carcinoma pequeños en ganglios negativos (estadio I), que se detectan mejor por mamografía, aumentaron de frecuencia al mismo tiempo que disminuían un poco los carcinomas grandes en fase avanzada (estadios II a IV). Durante el mismo período de tiempo no cambió la incidencia de carcinoma de mama en mujeres más jóvenes, para las que no se recomienda esta detección selectiva.

La incidencia de cáncer invasivo RE positivo disminuyó desde 2001 a 2004. Las razones para esta tendencia son probablemente multifactoriales. La meseta en el número de mujeres sometidas a detección se debe asociar a una disminución en la incidencia hasta los niveles previos a la detección selectiva. Además, en 2002 muchas mujeres dejaron de usar tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, cuando los resultados del ensayo Women's Health Initiative demostraron que ese tratamiento proporcionaba beneficios limitados. (Rossouw, 2002). Es posible que este tratamiento estimulase el crecimiento o el desarrollo de cánceres RE positivos. Durante el mismo período de tiempo, la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres afroamericanas permaneció estable y aumentó el número de cánceres RE negativos, lo que sugiere que esos cánceres no son afectados por el tratamiento hormonal. Por último, quizás se hayan producido cambios en los factores de riesgo modificables (por ejemplo frecuencia y duración de la lactancia) o en el uso de sustancias quimiopreventivas que pueden disminuir el riesgo. Cualquiera que sea la razón, la disminución de los cánceres de mama es una tendencia prometedora y esperamos que continúe.

Durante la década de los 80 permaneció constante el número de mujeres fallecidas por cáncer de mama, mientras que aumentó la incidencia de la neoplasia. Desde 1994 la tasa de mortalidad del cáncer de mama para todas las mujeres ha descendido con lentitud desde el 30 hasta el 20%. Esa disminución



es atribuida a la detección de cánceres clínicamente significativos en una fase curable gracias a la detección de cánceres clínicamente significativos en una fase curable gracias a la detección selectiva y también a la introducción de modalidades de tratamiento mejores y más eficaces. La proporción de mujeres que fallecen por sus cánceres de mama ha disminuido del 30% al 20%. Sin embargo, la disminución de la tasa de mortalidad ha sido menos impresionante en las mujeres afroamericanas, en las de otros grupos étnicos y en las RE negativas. La mortalidad es mayor en esos grupos, a pesar de que su incidencia de cáncer es inferior a la de las mujeres blancas.

### **3.2 Factores de riesgo**

El factor de riesgo más importante es el sexo; solo el 1% de los casos de cáncer ocurren en hombres. Los factores de riesgo comunes para las mujeres, identificados mediante estudios epidemiológicos, han sido combinados en el Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT), que ahora incluye información del estudio Contraceptive and Reproductive Experiences (Gail, 1989), (Gail, 2007), con información más exacta sobre las mujeres afroamericanas. El modelo se puede usar para calcular el riesgo absoluto de que una mujer concreta desarrolle un cáncer invasivo dentro de los 5 años siguientes a lo largo de toda la vida. El BCRAT incorpora los siguientes factores de riesgo.

**Edad.** La incidencia aumenta a lo largo de la vida de la mujer hasta alcanzar un pico a los 75-80 años y disminuir ligeramente a partir de entonces. La edad media en el momento del diagnóstico es de 61 años para las mujeres blancas, 56 años para las hispanas y 46 para las afroamericanas. Sólo el 20% de las mujeres blancas no hispanas son diagnosticadas antes de los 50 años de edad, comparadas con el 35% de las afroamericanas y el 31% de las hispanas. El cáncer de mama de las afroamericanas y el 31% de las hispanas. El cáncer de mama es muy raro en todos los grupos antes de los 25 años.

Aunque el carcinoma es raro en mujeres jóvenes, casi la mitad de ellos son RE negativos o positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2/neu), mientras que esos cánceres representan menos de la tercera parte en las mujeres con más de 40 años.

**Edad de la menarquia.** Las mujeres que experimentan la menarquia antes de los 11 años de edad tienen un aumento del riesgo del 20% con comparación con las que llegan a la menarquia después de los 14 años. La menopausia tardía también aumenta el riesgo.

**Edad en el momento del primer parto tras un embarazo a término.** Las mujeres que experimentan un embarazo a término completo antes de los 20 años de edad tienen la mitad de riesgo que las mujeres nulíparas o que aquellas que paren por primera vez después de los 35 años. Se ha sugerido que el embarazo permite la diferenciación terminal de las células luminales productoras de leche, y las elimina del conjunto de células precursoras que pueden originar el cáncer. Ese efecto protector sería anulado en las mujeres mayores por la estimulación al principio del embarazo de la proliferación de células que ya han experimentado cambios pre neoplásicos. También es posible que los cambios del estroma que permiten el crecimiento y la expansión de los lobulillos durante el embarazo faciliten la transición desde el carcinoma in situ hasta el invasivo. Esos cambios relacionados con el embarazo pueden contribuir a explicar el aumento transitorio del riesgo de cáncer que sigue al embarazo, un efecto que es más pronunciado en las mujeres mayores. La edad en el primer parto no es un factor de riesgo importante en las mujeres afroamericanas.

**Familiares en primer grado con cáncer de mama.** El riesgo de cáncer de mama aumenta con el número de familiares en primer grado afectados (madre, hermano o hija), sobre todo si el cáncer ocurrió a una edad temprana. Sin embargo, la mayoría de las mujeres no tienen antecedentes familiares. Sólo el 13% de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar en primer grado afectado, y sólo el 1% tiene dos o más. A su vez, más del 87% de las mujeres con antecedentes familiares no desarrollan cáncer de mama. Es probable que la mayor parte del riesgo familiar se deba a la interacción de genes de susceptibilidad de riesgo bajo y de factores no genéticos. El BCRAT no está diseñado para calcular el riesgo de mujeres con una mutación en un gen de cáncer de mama de alto riesgo, como el BRCA1 o el BRCA2.

**Hiperplasia atípica.** Los antecedentes de biopsias de mama previas, sobre todo si revelan hiperplasia atípica, aumenta el riesgo de carcinoma invasivo. Existe un aumento menor del riesgo relacionado con cambios mamarios proliferativos sin atipia.

**Raza/Etnia.** Las mujeres blancas no hispanas tienen las tasas más altas de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo dentro de los 20 años siguientes a la edad de 50 años, es de 1:15 en ese grupo, 1:20 en las mujeres afroamericanas, 1:26 en las asiáticas/de las islas del Pacífico y 1:27 en las hispanas (Morris, 2001). Sin embargo las mujeres de origen africano o hispano se presentan en una fase más avanzada y tienen una tasa de mortalidad aumentada. Los factores sociales, como el acceso disminuido a la atención sanitaria y el uso menor de la mamografía, pueden contribuir a esas diferencias, pero las diferencias biológicas también desempeñan un papel importante (AL Hayanga, 2007). Las mujeres afroamericanas e hispanas tienden a desarrollar cáncer a una edad más joven, antes de la menopausia, y sus neoplasias tienen más probabilidad de ser poco diferenciadas y RE negativas.

Las mutaciones del gen p53 son más frecuentes en las afroamericanas y menos en las hispanas, comparadas con las blancas no hispanas. Se sospecha que la variación de los genes de riesgo de cáncer de mama en los diferentes grupos étnicos es responsable, al menos en parte, de esas diferencias. Un ejemplo conocido es la incidencia de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, que ocurren con frecuencias distintas en los diferentes grupos étnicos (John, 2007).

Se conocen factores de riesgo adicionales, pero no han sido incorporados en el modelo BCRT debido a su rareza o a las incertidumbres para cuantificar la magnitud del riesgo.

**Exposición a los estrógenos.** El tratamiento hormonal sustitutorio posmenopáusico aumenta el riesgo de cáncer de mama entre 1,2 y 1,7 veces, y la adición de progesterona aumenta todavía más el riesgo. La mayoría de los cánceres en exceso son RE positivos, entre ellos los carcinomas lobulillares invasivos que tienden a ser de pequeño tamaño cuando se detectan. Después de la publicación en 2002 del ensayo Women's Health Initiative, el número de

mujeres posmenopáusicas que recibían tratamiento hormonal sustitutorio disminuyó aproximadamente de 17 al 7%, un cambio que se siguió de una disminución sustancial de los cánceres de mama invasivos RE positivos en 2003 y 2004.

No se ha demostrado de forma convincente que los anticonceptivos orales modifiquen el riesgo de cáncer de mama, pero disminuyen el riesgo de carcinoma de endometrio y de ovario. La reducción de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer de mama hasta en un 75%. Los fármacos que bloquean los efectos estrogénicos (por ejemplo el tamoxifeno) o la formación de estrógenos (por ejemplo los inhibidores de la aromatasa) también disminuyen el riesgo de cáncer de mama RE positivo.

**Densidad mamaria.** Una densidad radiológica mamaria alta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer. La densidad alta guarda relación con la edad joven y la exposición a hormonas y se agrupa en familias. La densidad mamaria alta puede guardar relación con una involución menos completa de los lobulillos al final de cada ciclo menstrual, lo que a su vez puede aumentar el número de células potencialmente susceptibles a la transformación neoplásica.

Las mamas densas también dificultan la detección del cáncer en la mamografía. Otras pruebas, como la RM, pueden ser útiles en estas mujeres.

**Exposición a la radiación.** La irradiación del tórax, en el contexto de tratamientos contra el cáncer, exposición a una bomba atómica o accidente nuclear, determina una tasa más alta de cáncer mamario. El riesgo es mayor cuando la exposición se produce a edad joven y con dosis más altas de radiación. Por ejemplo, las adolescentes y las mujeres muy jóvenes que reciben radiación en el tórax por linfoma de Hodgkin tienen un riesgo del 20% al 30% de desarrollar cáncer de mama al cabo de 10 a 30 años. El reconocimiento de esa complicación iatrógena ha conducido a un uso mucho más juicioso de la radioterapia en adolescentes y mujeres jóvenes sometidas a tratamiento contra el cáncer. El riesgo de la exposición a la radiación es sustancialmente menor en las mujeres con más de 25 años de edad. La detección selectiva mamográfica

actual usa dosis bajas de radiación y es improbable que tenga un efecto sobre el riesgo de cáncer de mama.

**Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio.** Aproximadamente el 1% de las mujeres con cáncer de mama desarrollan un segundo carcinoma en la mama contralateral por año. El riesgo es más alto en las mujeres con mutaciones de la línea germinal como BRCA1 y BRCA2, que desarrollan con frecuencia múltiples cánceres.

Los carcinomas de mama y de endometrio comparten varios factores de riesgo, el más importante de los cuales es la exposición a una estimulación estrogénica prolongada.

**Influencia geográfica.** Las tasas de incidencia del cáncer de mama en Estados Unidos y Europa son cuatro a siete veces más altas que las de otros países. Por desgracia, las tasas están aumentando en todo el mundo y se estima que hacia el 2020 el 70% de los casos se producirán en países subdesarrollados.

El riesgo de cáncer de mama aumenta en las mujeres inmigrantes a Estados Unidos con cada generación. Los factores responsables de ese aumento tienen interés considerable, puesto que probablemente incluyan factores de riesgo modificables. Es probable que interpreten un papel la historia de reproducción (número de embarazos y su cronología), la lactancia, la dieta, la obesidad, la actividad física y los factores medioambientales.

**Dieta.** Amplios estudios no han encontrado una relación importante entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta dietética de cualquier tipo específico de alimentos. Las adictas al café se sentirán complacidas al saber que el consumo de cafeína puede disminuir el riesgo de cáncer de mama. Por otra parte, el consumo moderado o intenso de alcohol aumenta el riesgo. Esa asociación puede guardar relación con concentraciones más altas de estrógenos y más bajas de folatos.

**Obesidad.** El riesgo está disminuido en las mujeres obesas menores de 40 años, como resultado de la relación con ciclos anovulatorios y concentraciones más bajas de progesterona al final del ciclo. En contraste, el riesgo aumenta en las

mujeres obesas posmenopáusicas, lo que atribuye a la síntesis de estrógenos en los depósitos grasos.

**Ejercicio.** La actividad física tiene probablemente un pequeño efecto protector. La disminución del riesgo es mayor en las mujeres pre menopáusicas, en las que no son obesas y en las que han tenido embarazos a término.

**Lactancia.** Cuanto más tiempo crían al pecho las mujeres, mayor la reducción de riesgo. La lactancia suprime la ovulación y puede desencadenar una diferenciación terminal de las células luminales.

La menor incidencia de cáncer de mama en los países subdesarrollados se puede explicar en gran parte por la crianza al pecho más frecuente y prolongado de los hijos (Collaborite Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Beral V, 2002).

**Toxinas medioambientales.** Preocupa la posibilidad de que ciertos contaminantes medioambientales, como los pesticidas organofosforados, tengan efectos estrogénicos en los humanos. Las posibles relaciones con el riesgo de cáncer de mama están siendo objeto de investigación intensa, pero todavía no se han establecido asociaciones definitivas.

**Tabaco.** El consumo de cigarrillos no se ha asociado de forma clara al cáncer de mama, pero guarda relación con el desarrollo de mastitis periductal (absceso subaerolar). El cáncer de mama era la causa principal de muertes por cáncer en las mujeres hasta principios de la década de los noventa, cuando los fallecimientos por cáncer de pulmón se hicieron más frecuentes (una buena razón para evitar el consumo de tabaco).

### **3.3 Clasificación del carcinoma de mama**

Más del 95% de las neoplasias malignas mamarias son adenocarcinomas, divididos en carcinomas in situ y carcinomas invasivos. El término carcinoma in situ se refiere a una proliferación neoplásica limitada a los conductos y los lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (sinónimo del carcinoma infiltrante) ha penetrado en el estroma a través de la membrana basal. En este

caso las células ya pueden invadir la vascularización y, por tanto, alcanzar los ganglios linfáticos regionales y sitios distantes.

A pesar de las pruebas de que todos los carcinomas de mama se originan en células en la unidad lobulillar de conductos terminales (Wellings, 1980), persiste el uso de los términos lobulillar y ductal para describir los carcinomas in situ e invasivos. El carcinoma in situ fue clasificado originalmente como ductal o lobulillar basándose en la semejanza de los espacios afectados con los conductos normales o con los lobulillos.

Sin embargo, ahora se reconoce que los diversos patrones de crecimiento in situ, no guardan relación con el sitio ni con la célula de origen, sino que reflejan diferencias en la biología de las células tumorales expresen o no la proteína de adherencia E-cadherina. Por convención actual, “lobulillar” se refiere a carcinomas de un tipo específico y “ductal” se usa en sentido más general para los adenocarcinomas que no tienen otra designación.

### **3.3.1 Carcinoma in situ**

**Carcinoma ductal in situ (CDIS).** El CDIS consiste en una población clonal maligna de células limitada a los conductos y los lobulillos por la membrana basal. Las células mioepiteliales están conservadas, aunque quizás disminuidas en número.

El CDIS se puede extender a través de los conductos y los lobulillos y producir lesiones extensas que afectan a un sector completo de la mama. Cuando el CDIS afecta a lobulillos, los ácinos suelen aparecer distorsionados y desplegados y adoptan el aspecto de conductos pequeños.

**Morfología.** Desde el punto de vista histórico, el CDIS ha sido dividido en 5 subtipos arquitecturales: Comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar y micro papilar.

**Comedocarcinoma.** Se caracteriza por la presencia de láminas sólidas de células pleomorfas con núcleos hipercromáticos (de grado alto) y áreas de necrosis central. Las membranas celulares necróticas se calcifican comúnmente, y se detectan en la mamografía como micro calcificaciones en grupos o lineales y ramificadas. Son comunes la fibrosis periductal y la inflamación crónica, y las lesiones extensas se palpan a veces como un área de modularidad vaga.

**CDIS distinto del Comedocarcinoma.** Consiste en una población monomorfa de células con grados nucleares variables desde bajo hasta alto. Se pueden distinguir diversas variantes morfológicas. En el CDIS cribiforme, los espacios intraepiteliales están distribuidos uniformemente y tienen forma regular (como moldes para cortar galletas). El CDIS llena por completo los espacios afectados. El CDIS papilar crece en espacios a lo largo de ejes fibrovasculares, que en los casos típicos carecen de la capa normal de células mioepiteliales. El CDIS micro papilar es reconocido por protrusiones bulbosas sin un eje fibrovascular, frecuentemente dispuestas en patrones intraductales complejos. Las calcificaciones se pueden asociar a necrosis central, pero con más frecuencia se forman sobre secreciones intraluminales.

**Enfermedad de Paget del pezón.** Es una manifestación rara del cáncer de mama (1-4% de los casos) y se presenta como una erupción eritematosa unilateral con una costra escamosa. El prurito es frecuente y la lesión se puede confundir con un eccema. Las células malignas (células de Paget) se extienden desde el CDIS dentro del sistema ductal a través de los senos galactóforos en la piel del pezón sin cruzar la membrana basal. Las células tumorales alteran la barrera epitelial normal y permiten que el líquido extracelular salga a la superficie del pezón. Las células de Paget son detectadas con facilidad mediante biopsia del pezón o en las preparaciones citológicas del exudado.

Existe una masa palpable en el 50-60% de las mujeres con enfermedad de Paget, y casi todas ellas tienen un carcinoma invasor subyacente. En contraste, la mayoría de las mujeres sin masa palpable tienen sólo CDIS. Los carcinomas suelen ser poco diferenciados, RE negativos y con sobreexpresión de HER2/NEU.



El pronóstico de la enfermedad de Paget depende de las características del carcinoma subyacente y no depende de la presencia o ausencia de CDIS en la piel, cuando se compara con otros factores pronósticos.

**CDIS con micro invasión.** Se diagnostica cuando existe un área de invasión a través de la membrana basal en el estroma que no mide más de 0,1 cm. La micro invasión se observa con más frecuencia en asociación con el Comedocarcinoma. Si sólo existen uno o pocos focos de micro invasión, el pronóstico es muy similar al de CDIS.

Ha sido difícil determinar la historia natural del CDIS porque hasta hace poco tiempo todas las mujeres eran tratadas con mastectomía y la práctica actual de extirpación quirúrgica, usualmente seguida de radioterapia, es en gran parte curativa. Sin tratamiento las mujeres con un CDIS pequeño de bajo grado desarrollan cáncer invasivo a una tasa de aproximadamente el 1% por año (Page, 1995). La mayoría de esos cánceres están en el mismo cuadrante y tienen un grado y un patrón de expresión de RE y HER2/NEU similares a los del CDIS.

Se asume que las mujeres con CDIS de alto grado o extenso progresan hasta el carcinoma invasivo con más rapidez. Se están buscando características biológicas específicas que predigan la recidiva o la progresión hasta la invasión, y proporcionen dianas terapéuticas para estas pacientes (Gauthier, 2007).

La mastectomía en los casos de CDIS resulta curativa en más del 95% de las pacientes. Las recidivas y/o los infrecuentes fallecimientos se suelen deber a CDIS residual en conductos del tejido adiposo subcutáneo no eliminado durante la cirugía, o a focos ocultos de invasión no detectados en el momento del diagnóstico.

La conservación de la mama es apropiada para la mayoría de las mujeres con CDIS, pero se asocia a un riesgo ligeramente más alto de recidiva. Los principales factores de riesgo para recidiva son: 1) grado; 2) tamaño; 3) márgenes. Sin embargo, si se pueden conseguir márgenes amplios (es decir, de por lo menos 1 cm), la tasa de recidivas es muy baja. La resección completa del CDIS plantea un reto, puesto que su extensión sólo se puede predecir

fiablemente mediante evaluación anatomopatológicas. La radioterapia postoperatoria y el tamoxifeno también reducen el riesgo de recidiva. El beneficio del tamoxifeno se puede limitar a las mujeres con CDIS RE positivo (MJ O' Sullivan, 2007). Si el CDIS se trata en forma adecuada, el riesgo de recidiva en la misma mama es sólo ligeramente mayor que el riesgo de carcinoma subsiguiente en la otra mama. Cualquiera que sea el tratamiento, los fallecimientos por cáncer de mama son muy raros y ocurren en menos del 2% de las mujeres con CDIS.

**Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).** El CLIS es siempre un hallazgo incidental en la biopsia, puesto que no se asocia a calcificaciones o reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas. Como resultado, su incidencia (1-6% de todos los carcinomas) no ha sido afectada por la introducción de la detección selectiva mamográfica. Cuando se biopsian ambas mamas el CLIS es bilateral en el 10-40% de los casos, en comparación con el 10-20% de los casos de CDIS. El CLIS es más frecuente en mujeres jóvenes, y el 80-90% de los casos ocurren antes de la menopausia.

Las células de CLIS y las del carcinoma lobulillar invasivo tienen un aspecto idéntico y comparten anomalías genéticas, como las que conducen a pérdida de expresión de E-cadherina, una proteína de adherencia celular transmembrana que contribuye a la cohesión de las células epiteliales de la mama normal.

**Morfología.** La hiperplasia lobulillar atípica, el CLIS y el carcinoma lobulillar invasivo están formados todos ellos por células no cohesivas con núcleos ovales o redondos y nucléolos pequeños. Las células carecen de la proteína E cadherina de adherencia celular, lo que conduce a un aspecto redondeado sin conexiones con las células adyacentes. Suelen existir células en anillo de sello positivas para mucina. El CLIS distorsiona rara vez la arquitectura subyacente y los ácinos afectos permanecen reconocibles como lobulillos. El CLIS casi siempre expresa RE y receptores de progesterona (RP). No se observa sobreexpresión de HER2/NEU.

Las mujeres con CLIS desarrollan carcinomas invasivos con una frecuencia similar que las que sufren CDIS no tratadas. En pacientes observadas durante

más de 20 años, desarrollaron carcinoma invasivo entre el 25 y el 35%, o alrededor de un 1% por año. Aunque ambas mamas presentan un riesgo aumentado, este es un poco más alto en la mama ipsolateral (Li, 2006), (AM Hanby, 2008)

La probabilidad del tipo lobulillar es tres veces mayor en los carcinomas invasivos desarrollados después del diagnóstico de CLIS, pero la mayoría no muestran morfología lobulillar específica. Las probabilidades de tratamiento incluyen mastectomía profiláctica bilateral, tamoxifeno o, en los casos más típicos, vigilancia clínica estrecha y detección selectiva mamográfica.

Algunos casos infrecuentes de carcinoma in situ negativos para E-cadherina tienen núcleos de alto grado y/o necrosis central. Las células pueden ser RE negativas y algunas sobre expresan HER2/NEU. No se conoce la historia natural de este tipo de carcinoma in situ (CIS), pero podría ser diferente de la del CLIS típico (AM Hanby, 2008).

### **3.3.2 Carcinoma invasivo**

**Carcinoma invasivo infiltrante.** En ausencia de detección selectiva mamográfica, el carcinoma invasivo se presenta casi siempre como una masa palpable. Los tumores palpables se asocian a metástasis ganglionares axilares en más del 50% de las pacientes. Los carcinomas de mayor tamaño pueden estar fijos a la pared del tórax o causar retracciones de la piel. Cuando el tumor afecta a la porción central de la mama, puede producir retracción del pezón. La afectación de los linfáticos puede ser tan marcada como para bloquear la piel del área drenada y causar linfedema y engrosamiento cutáneo. En tales casos, la fijación de la piel a la mama por los ligamentos de Cooper imita el aspecto de una cáscara de naranja, lo que se conoce como piel de naranja.

En mujeres mayores sometidas a mamografía, los carcinomas invasivos se suelen presentar como una masa radio densa. Como media, los cánceres detectados por mamografía son la mitad de grandes que los palpables. Menos del 20% tendrán metástasis ganglionares. Los carcinomas invasivos que se

presentan como calcificaciones mamográficas sin una densidad asociada tienen un tamaño mayor muy pequeño y las metástasis son infrecuentes.

El término carcinomas inflamatorio se reserva para los tumores que se presentan con una mama eritematosa tumefacta. Ese aspecto macroscópico está causado por invasión extensa y obstrucción de los linfáticos dérmicos por células tumorales. El carcinoma subyacente suele causar infiltración difusa y en los casos típicos no forma una masa palpable discreta. Eso puede conducir a confusión con procesos inflamatorios verdaderos y a retraso del diagnóstico. Muchas pacientes tienen metástasis al ser diagnosticadas o recidivan con rapidez, y el pronóstico global es desfavorable (Cristofanilli, 2007).

Rara vez, el cáncer de mama se presenta como una metástasis ganglionar axilar o como metástasis distantes, antes de ser detectado en la mama. En la mayoría de los casos el carcinoma primario es pequeño o está oscurecido por tejido mamario denso. El número de carcinomas primarios que permanecen ocultos en tales casos ha disminuido con el uso de la mamografía, la ecografía y la RM.

### **Carcinoma invasivo sin tipo especial (STE; carcinoma ductal invasivo).**

Los carcinomas invasivos no pertenecientes a un tipo especial comprenden la mayoría de los carcinomas (70-80%).

**Morfología.** En el examen macroscópico la mayoría de estos tumores son firmes o duros y tienen un borde irregular.

El corte o el raspado produce en los casos típicos un sonido arenoso (similar al corte de una castaña) por la existencia de pequeños focos centrales puntiformes o hileras de estroma con elastosis de color blanco yesoso, y focos pequeños ocasionales de calcificación. Con menos frecuencia, los carcinomas tienen un borde bien definido y una consistencia más blanda.

Existe una gama amplia de aspectos histológicos. Los carcinomas bien diferenciados muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños y raras figuras mitóticas. Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden tener túbulos, pero también contienen grupos celulares

sólidos o células infiltrantes aisladas. Estos tumores tienen un grado mayor de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas. Los carcinomas poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos irregulares agrandados. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral.

Las técnicas desarrolladas recientemente que examinan de forma global el ADN, el ARN y las proteínas de los carcinomas, han proporcionado un entramado para nuevas clasificaciones moleculares de este grupo de cánceres de mama. El perfil de expresión genética, que puede medir las cantidades relativas de ARNm de prácticamente cada gen, ha identificado cinco patrones principales de expresión genética en el grupo STE: luminal A, luminal B, normal, similar a las células basales y HER2 positivo (Peppercorn, 2008).

Esas clases moleculares guardan relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento y, por tanto, han adquirido importancia clínica.

**Luminal A (40-55% de los cánceres STE).** Este es el grupo más amplio y está compuesto por cánceres RE positivos y HER2/NEU negativos. La firma genética está dominada por las docenas de genes bajo control del RE. Los carcinomas RE positivos también muestran transcripción aumentada de genes considerados característicos de las células luminales normales.

La mayoría son bien o moderadamente diferenciados; suelen afectara mujeres posmenopáusicas.

Estos cánceres son en general de crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales. Por el contrario, sólo un pequeño número de ellos responden bien a la quimioterapia estándar. Las pruebas comerciales, algunas de ellas ya disponibles para uso en tejidos fijados con formol, permiten identificar esta y otras clases moleculares (Harris, 2007). Además, los ensayos clínicos están intentando identificar diferentes tipos o combinaciones de fármacos quimioterápicos que pueden ser eficaces para los cánceres RE-positivos.

**Luminal B (15-20% de los cánceres STE).** Los cánceres de este grupo también expresan RE, pero en general son de grado más alto, tienen una tasa de

proliferación más elevada y muchas veces sobre expresan HER2/NEU. A veces son conocidos como cánceres triple-positivos. Constituyen un grupo importante de cánceres RE-positivos con mayor probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos y que pueden no responder a la quimioterapia.

***Similar a la mama normal (6-10% de los cánceres STE).*** Este es un grupo pequeño de cánceres RE positivos, HER2/NEU negativos y usualmente bien diferenciados, caracterizados por la semejanza de su patrón de expresión genética con el del tejido normal. Todavía no está claro si se trata de un patrón de expresión tumoral específico.

***Similar al basal (13-25% de los cánceres STE).*** Estos cánceres son notables por la ausencia de RE, RP y HER2/NEU y expresión de marcadores típicos de las células mioepiteliales (por ejemplo queratinas basales, P-cadherina, p 63 o laminina), las células progenitoras o las posibles células madre (por ejemplo citoqueratinas 5 y 6). El calificativo “basal” se eligió como un término general que cubre todos esos tipos de células.

Por definición estricta este grupo se define por su perfil de expresión genética. Los cánceres similares al basal son un subgrupo de carcinomas RE-RP-HER2/NEU “triple negativos” (Kang, 2008), (JS Reis-Filho, 2008). Dentro de este grupo se incluyen carcinomas medulares, carcinomas metaplásicos (por ejemplo carcinomas de células fusiformes o productores de matriz) y carcinomas con un foco fibroso central.

Los cánceres similares a las células basales tienen interés particular dado sus características genéticas y epidemiológicas distintivas. Muchos carcinomas de mujeres con mutaciones BRCA1 son de este tipo. También existe una incidencia aumentada en ciertas poblaciones étnicas y en mujeres jóvenes.

Estos cánceres son en general de alto grado y tienen una tasa de proliferación elevada. Se asocian a un curso agresivo, metástasis frecuentes en las vísceras y el encéfalo y pronóstico desfavorable. Sin embargo, alrededor del 15-20% exhiben respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia; la curación es posible en este grupo quimio sensible.

**HER2 positivo (7-12% de los cánceres STE).** Este grupo comprende carcinomas RE negativos que sobre expresan la proteína HER2/NEU. En más del 90% de los cánceres HER2/NEU positivos, la sobre expresión se debe a una amplificación del segmento de ADN en 17q21 que incluye el gen HER2/NEU y un número variable de genes adyacentes. Este amplicón domina la firma genética del grupo. Los análisis para determinar de HER2/NEU que se pueden realizar midiendo el número de copias genéticas mediante hibridación in situ por fluorescencia, la concentración de ARNm por matrices de genes y la proteína por inmunohistoquímica, son todos anormales en la mayoría de esos cánceres. En casos raros, la sobreexpresión de la proteína HER2/NEU puede ocurrir como resultado de mecanismos distintos de la amplificación de genes (Bempt, 2007). Esos cánceres suelen ser poco diferenciados, tienen una tasa de proliferación elevada y se asocian a una frecuencia alta de metástasis encefálicas.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para HER2/NEU. La combinación de trastuzumab y quimioterapia resulta muy eficaz para tratar los carcinomas que sobre expresan HER2/NEU. Como demostración del primer agente terapéutico guiado por genes para un tumor sólido, esos resultados han generado mucho interés dentro de la comunidad de médicos y científicos interesados por el tratamiento de los pacientes con cáncer. Por desgracia, el trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no disminuye la susceptibilidad a la enfermedad metastásica en el encéfalo. Se espera que esas limitaciones sean superadas por los fármacos más nuevos, como el inhibidor doble de la tirosina cinasa lapatinib, que actúa tanto sobre el EGFR como sobre el HER2/NEU (SK Pal, 2007). Otros genes en el mismo segmento del ADN amplificado pueden influir sobre la sensibilidad de los tumores HER2 positivos a eso fármacos.

**Carcinoma lobulillar invasivo.** Los carcinomas lobulillares invasivos se suelen presentar como una masa palpable o una densidad mamográfica con bordes irregulares.

Sin embargo, en alrededor de uno de cada cuatro casos el tumor infiltra el tejido de forma difusa y causa poca desmoplasia. Tales tumores son difíciles de detectar por palpación y pueden causar sólo cambios mamográficos muy sutiles.

También puede ser difícil identificar las metástasis por medios clínicos y radiológicos debido al tipo de invasión.

Se ha dicho que los carcinomas lobulillares conllevan mayor incidencia de bilateralidad. Sin embargo, muchos estudios fueron sesgados por la mayor probabilidad de cirugía bilateral en las mujeres con carcinoma lobulillar. La fracción real de mujeres que desarrollan carcinoma invasivo en la mama contralateral es de sólo el 5-10% similar a la incidencia correspondiente a los carcinomas STE.

**Morfología.** El dato característico histológico es la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas, dispuestas con frecuencia en fila india o en grupos sueltos o láminas. No se reconoce formación de túbulos. El aspecto citológico es idéntico al de las células de la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS. Son frecuentes las células en anillo de sello que contienen una gotita de mucina intracitoplásmica.

La desmoplasia puede ser mínima o faltar.

El carcinoma lobulillar invasivo se gradúa de acuerdo con los mismos criterios aplicados a otros carcinomas mamarios (IO Ellis). Los carcinomas lobulillares invasivos bien y moderadamente diferenciados suelen ser diploides, RE positivos y asociados a CLIS. La sobre expresión de HER2/NEU es muy rara. Estos cánceres tienen un perfil de expresión genética similar al de los cánceres de tipo A luminales (Kang, 2006). En contraste, los carcinomas lobulillares tienen el mismo pronóstico que los carcinomas STE.

Los carcinomas lobulillares muestran un patrón de metástasis diferente al de otros cánceres de mama. Las metástasis tienden a ocurrir en el peritoneo y el retro peritoneo, las leptomeninges (meningitis carcinomatosa), el tubo digestivo, los ovarios y el útero (Yoder, 2007). En algunos casos, el carcinoma lobulillar metastásico puede ser confundido con el carcinoma en anillo de sello digestivo, al que recuerda mucho. La semejanza morfológica de esos dos tumores no es coincidencia, sino que refleja una etiología molecular subyacente común. Tanto



el carcinoma lobulillar como el carcinoma en anillo de sello digestivo se caracterizan por pérdida de E-cadherina, una molécula de adherencia celular que funciona como supresor tumoral. En el carcinoma lobulillar, la pérdida bialélica de la expresión de CDH1, el gen que codifica la E-cadherina, se debe a una combinación de deleciones, mutaciones y metilación de la vía silenciadora del promotor. La pérdida de E-cadherina se observa también en la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS, lo que indica que esa alteración es un acontecimiento relativamente precoz en el desarrollo del carcinoma lobulillar. Los escasos pacientes con mutaciones de la línea germinal heterocigóticas en CDH1 experimentan riesgo muy alto de desarrollo de carcinoma lobulillar (si son mujeres) y de carcinoma en anillo de sello gástrico (hombres y mujeres), lo que resalta la estrecha relación molecular entre esos dos tumores y la importancia de la pérdida de E-cadherina en su patogenia (Schrader, 2008), (Masciari, 2007).

**Carcinoma medular.** El carcinoma medular es más frecuente en mujeres durante la sexta década de la vida y se presenta como una masa bien delimitada. Puede ser muy similar a una lesión benigna tanto clínica como radiológicamente, o presentarse como una masa de crecimiento rápido.

**Morfología.** Esos tumores producen poca desmoplasia y son claramente más blandos a la palpación y al corte que los carcinomas de mama típicos. El tumor es flexible, carnoso y bien circunscrito. Desde el punto de vista histológico el carcinoma se caracteriza por: 1) láminas sólidas, similares a un sincitio, de células grandes con núcleos vesiculosos pleomorfos y nucléolos prominentes, que comprenden más del 75% de la masa tumoral; 2) figuras mitóticas frecuentes; 3) infiltrado linfoplasmocítico entre moderado y marcado alrededor y dentro del tumor, y 4) margen compresivo (no infiltrante). Todos los carcinomas medulares son poco diferenciados. El CDIS es mínimo o ausente.

Los carcinomas medulares tienen un pronóstico ligeramente mejor que los carcinomas STE, a pesar de la presencia casi universal de factores de pronóstico desfavorable, entre ellos grado nuclear alto, aneuploidía, ausencia de receptores hormonales y tasas proliferativas altas. No se observa sobre expresión de

HER2/NEU. Las metástasis ganglionares son infrecuentes y rara vez afectan a múltiples ganglios.

El patrón de crecimiento sincitial y los bordes compresivos puedan deberse a la sobre expresión de moléculas de adherencia, tales como la molécula de adherencia intercelular y la E-cadherina, que podría limitar el potencial metastásico (Yoder, 2007).

Los carcinomas medulares tienen un perfil de expresión genética similar a las células basales (Bertucci, 2006). Un 13% de los cánceres originados en portadores de BRCA1 son de tipo medular y hasta el 60% tienen un subconjunto de características medulares. Aunque la mayoría de los carcinomas medulares no se asocian a mutaciones de BRCA1 de línea germinal, se observa hipermetilación del promotor de BRCA1 en el 67% de los carcinomas medulares, lo que sugiere una asociación entre la morfología y la expresión genética subyacente.

**Carcinoma mucinoso (coloide).** Estos carcinomas ocurren en mujeres mayores (edad mediana 71 años) y tienden a crecer con lentitud a lo largo de muchos años.

**Morfología.** El tumor es blando o gomoso y tiene la consistencia y el aspecto de una gelatina gris pálida-azulada. Los márgenes son compresivos o circunscritos. Las células tumorales están dispuestas en grupos e islotes pequeños con grandes lagos de mucina.

Los carcinomas mucinosos suelen ser diploides, bien o moderadamente diferenciados y RE positivos. Las metástasis ganglionares son raras. El pronóstico global es ligeramente mejor que el de los carcinomas STE.

**Carcinoma tubular.** Los carcinomas tubulares son detectados en los casos típicos como densidades mamográficas irregulares pequeñas en mujeres entre los 40 y los 50 años. Son poco frecuentes, pero constituyen hasta el 10% de los tumores menores de 1 cm de diámetro. En una significativa minoría de los casos, los tumores son multifocales dentro de una mama o bilaterales.

**Morfología.** Estos tumores están constituidos de forma exclusiva por túbulos bien formados y se confunden a veces con lesiones esclerosantes benignas. Sin embargo falta la capa de células mioepiteliales, lo que sitúa a las células tumorales en contacto directo con el estroma. A veces se observa un patrón criboso. Las formaciones apocrinas son típicas y pueden existir calcificaciones dentro de las luces. Los carcinomas tubulares se asocian con frecuencia a hiperplasia lobulillar atípica, CLIS o CDIS de bajo grado.

Más del 95% de todos los carcinomas tubulares son diploides RE positivos y HER2/NEU negativos. Por definición, todos son bien diferenciados. Se producen metástasis axilares en menos del 10% de los casos a menos que existan múltiples focos de invasión. Es importante reconocer ese subtipo debido a su excelente pronóstico.

**Carcinoma papilar invasivo.** Los carcinomas papilares invasivos y los micropapilares invasivos son raros y representan el 1% o menos de todos los cánceres invasivos. La arquitectura papilar o micropapilar se ve con más frecuencia en el CDIS. Los carcinomas papilares invasivos suelen ser RE positivos y tienen un pronóstico favorable. En contraste, los carcinomas micropapilares invasivos son con más frecuencia RE negativos y HER2 positivos. Las metástasis en los ganglios linfáticos resultan muy comunes y el pronóstico es desfavorable.

**Carcinoma metaplásico.** El carcinoma metaplásico comprende una variedad de tipos raros de cáncer de mama (menor al 1% de todos los casos), como carcinomas productores de matriz, carcinomas escamosos y carcinomas con un componente fusocelular prominente. Son RE-RP-HER2/NEU “triple negativos”, expresan con frecuencia proteínas mioepiteliales y parecen estar relacionados con los carcinomas similares a las células basales. Las metástasis en los ganglios linfáticos son infrecuentes, pero el pronóstico resulta en general desfavorable.

### **3.4 Factores predisponentes**

Menos del 1% de los cánceres de mama aparece en mujeres menores de 25 años, pero después de los 30 años hay un incremento marcado en la incidencia

de éste y, excepto por una fase estacionaria corta entre los 45 y los 50 años, la incidencia aumenta constantemente con la edad (WF Anderson, 2004).

**Antecedentes familiares.** De las mujeres que desarrollan un cáncer de mama, el 20-30% tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Aunque cualquier antecedente familiar de cáncer de mama incrementa el riesgo relativo general (American Cancer Society), este no está significativamente aumentado si la enfermedad se diagnosticó en la posmenopausia en un familiar de primer grado o más lejano.

En una mujer cuya madre o hija tenga un cáncer de mama pre menopáusico unilateral, su riesgo a lo largo de la vida de desarrollar esta enfermedad se acerca al 30%, mientras que si aquel fue bilateral, el riesgo a lo largo de la vida será de, al menos, el 40-50%. El aumento de la incidencia en estas mujeres probablemente sea debido a los oncogenes heredados.

Aproximadamente, entre el 5 y el 10% de los cánceres de mama tienen una base hereditaria. Todos esos genes son autosómico dominante pero tienen una penetrancia variable, y el hombre es portador del gen el 50% de las veces. Las mutaciones más frecuentes son las deleciones de los genes BRCA1 (cromosoma 17q21) y BRCA2 (cromosoma 13q12-13). Los portadores de estas mutaciones tienen hasta un 4% por año de riesgo de desarrollar un cáncer de mama y el riesgo a lo largo de la vida oscila entre 35 y el 85% (Greene, 1997). Además, estos individuos tienen un riesgo de hasta un 65% de desarrollar un cáncer de mama contralateral.

La mutación BRCA1 también se ha asociado con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de ovario y próstata. Ambas mutaciones son raras en la población general (0,1%) pero se encuentran con más frecuencia en los descendientes los judíos asquenazíes (1-2,3%) (MG FitzGerald, 1996). Existen pruebas genéticas que deben considerarse si hay una alta probabilidad de que los resultados sean positivos y que serán utilizadas para la toma de decisiones sobre el tratamiento clínico de estas pacientes y sus familiares.

**Alimentación, obesidad y alcohol.** Hay unas diferencias geográficas considerables en la incidencia del cáncer de mama que podrían estar

relacionadas con la alimentación. Un metaanálisis reciente demostró una asociación entre el consumo elevado de grasas totales y el incremento de riesgo de cáncer de mama (NF Boyd, 2003). Aunque todavía está por determinar definitivamente la relación entre el consumo total de alcohol y el incremento del riesgo de cáncer de mama, se ha observado que la ingesta excesiva de vino se asocia con un riesgo elevado (I Mattisson, 2004).

**Factores genéticos y hormonales.** El riesgo de cáncer de mama aumenta con la duración de la edad reproductiva de la mujer (M Chavez-MacGregor, 2005). Aunque se ha publicado que las pacientes con cáncer de mama presentan menarquia precoz, la menopausia precoz parece proteger frente al desarrollo de la enfermedad, disminuyendo más el riesgo con la menopausia provocada por una ooforectomía que con la menopausia precoz natural (A Eisen, 2000). No hay una asociación clara entre el riesgo de cáncer de mama y las reglas irregulares o la duración de éstas. Aunque la lactancia no afecta la incidencia del cáncer de mama y las reglas irregulares o la duración de éstas. Aunque la lactancia no afecta a la incidencia del cáncer de mama, las mujeres que nunca han estado embarazadas tienen un riesgo mayor de cáncer de mama que las nulíparas. También, las mujeres que han tenido el primer hijo más tarde en su vida tienen una mayor incidencia de cáncer de mama que las primigestas jóvenes (J Russo, 2005).

Un estudio retrospectivo bien controlado de los Centers for Disease Control and Prevention mostró que los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer de mama, independientemente de la duración de su uso, de los antecedentes familiares o de la coexistencia de patología mamaria benigna (The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, 1986). Pero un análisis combinado, más reciente, de 54 estudios epidemiológicos mostró que las usuarias, en ese momento, de anticonceptivos orales tenían un pequeño, pero significativo, incremento de riesgo, comparadas con las no usuarias. Diez años después de dejarlos, el riesgo de las que tomaron disminuyó hasta igualar al de la población general (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996).

Aunque previamente se había publicado que los tratamientos con estrógenos a corto plazo para los síntomas de la menopausia no incrementaban el riesgo de cáncer de mama, esta creencia se refutó por la publicación de los estudios aleatorizado Women's Health Initiative. Este estudio prospectivo que incluyó a 16.000 mujeres posmenopáusicas asignadas aleatoriamente a ser tratadas con estrógenos más progesterona, o placebo, mostró una asociación entre el tratamiento hormonal y el desarrollo del cáncer de mama. Además cuando apareció un cáncer de mama invasor, éste se diagnosticó en un estadio más avanzado, comparados con los tumores que aparecieron entre las que tomaron placebo.

El estudio fue interrumpido antes de finalizar por un análisis provisional, y los investigadores concluyeron que incluso un tratamiento relativamente corto de estrógenos combinados con gestágenos aumenta la aparición del cáncer de mama invasor (RT Chlebowski, 2003). El riesgo mostrado por este estudio debe ser considerado cuando el tratamiento hormonal posmenopáusico se utiliza para tratar situaciones como los sofocos o la osteoporosis.

**Antecedentes de cáncer.** Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama tienen un riesgo del 50% de desarrollar cáncer microscópico y entre un 20 y un 25% de riesgo desarrollar cáncer contralateral clínicamente manifiesto, que aparece con una tasa del 1 al 2% por año (X Gao, 2003). El carcinoma lobulillar tiene una mayor incidencia de bilateralidad que el carcinoma ductal. Los antecedentes de cáncer de endometrio, ovario o colon también están asociados con un incremento del riesgo de cáncer de mama posterior, así como los antecedentes de radioterapia por un linfoma de Hodgkin.

### **3.5 Patogenia del cáncer de mama**

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son hormonales y genéticos.

Así pues, los carcinomas de mama se pueden dividir en esporádicos, probablemente relacionados con la exposición a hormonas, y hereditarios, asociados a mutaciones de la línea germinal. El carcinoma hereditario ha sido objeto de estudio intenso con la esperanza de identificar las mutaciones

genéticas específicas y de que esas alteraciones iluminen también las causas de los cánceres de mama no familiares. Estudios recientes han confirmado esas esperanzas. Comenzaremos nuestra exposición con el cáncer de mama hereditario y continuaremos con el cáncer de mama esporádico.

**Cáncer de mama hereditario.** La herencia de uno o varios genes de susceptibilidad es la causa principal de aproximadamente el 12% de los cánceres de mama (AR Bradbury, 2007), (Garcia-Closas, 2008).

La probabilidad de una etiología hereditaria aumenta cuando existen múltiples familiares en primer grado afectados, cuando los individuos se afectan antes de la menopausia y/o tienen múltiples cánceres, o cuando existen miembros de la familia con otros cánceres específicos.

En algunas familias el aumento del riesgo es resultado de una sola mutación en un gen de cáncer de mama altamente penetrante. Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables de la mayoría de los cánceres atribuibles a mutaciones únicas y de alrededor del 3% de todos los cánceres de mama. La penetrancia (porcentaje de portadores que desarrollan cáncer de mama) varía entre el 30% y el 90%, dependiendo de la mutación específica presente. Las mutaciones del BRCA1 también aumenta mucho el riesgo de desarrollar carcinoma ovárico, que ocurre hasta en el 20-40% de todas las mujeres portadoras. El BRCA2 conlleva un riesgo más pequeño de carcinoma de ovario (10-20%), pero se asocia con más frecuencia a cáncer de mama en los varones. Los individuos portadores de los genes BRCA1 y BRCA2 también experimentan un riesgo mayor que el de otros cánceres epiteliales, como el de próstata y el de páncreas.

El BRCA1 y EL BRCA2 son genes grandes, de más de 80 kilo bases de tamaño. Se han descrito cientos de mutaciones diferentes a lo largo de las regiones codificadas de cada uno de ellos. La frecuencia de mutaciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama es de solo el 0,1-0,2% dentro de la población general, y son frecuentes los polimorfismos sin consecuencias. Como resultado, la prueba genética es difícil y en general se reserva para individuos con

antecedentes familiares importantes o pertenecientes a determinados grupos étnicos.

Los cánceres de mama asociados al BRCA1 suelen ser poco diferenciados, tienen “características medulares” (un patrón de crecimiento sincitial con márgenes compresivos y respuesta linfocítica) y no expresan receptores de hormonas ni sobre expresan HER2/NEU (el llamado fenotipo “triple negativo”).

Esta firma de perfil genético es muy similar a la de los cánceres de mama similares a los basales, un subtipo molecular definido que se describe más adelante. Los cánceres de BRCA1 también se asocian con frecuencia a pérdida del cromosoma X inactivo y reduplicación del X activo, lo que condiciona la ausencia del corpúsculo de Barr (Pageau, 2007). Los carcinomas de mama asociados a BRCA2 también tienden a ser relativamente poco diferenciados, pero son RE positivos con más frecuencia que los asociados a BRCA1.

Otros genes de susceptibilidad conocidos participan con mucha menos frecuencia; en conjunto, este grupo es responsable de menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios. El síndrome de Li-Fraumeni (debido a mutaciones de la línea germinal en p53) y el síndrome de Li-Fraumeni variante (debido a mutaciones de la línea germinal en CHECK2) son responsables en conjuntos de alrededor del 8% de los cánceres de mama causados por genes únicos. Otros tres genes supresores tumorales, el PTEN (síndrome de Cowden), el LKBI/STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) y el ATM (ataxia telangiectasia), están mutados en menos del 1% de todos los cánceres de mama.

Los genes de alto riesgo de cáncer de mama conocidos son responsables de sólo alrededor de la cuarta parte de los cánceres de mama familiares. La búsqueda de un gen “BRCA3” de alto riesgo no ha tenido éxito y quizás no existan otros genes de alta penetrancia. En consecuencia, es probable que los restantes cánceres familiares estén causados por múltiples genes con efectos débiles. Como en el caso de otras enfermedades multigénicas, se han empezado a realizar estudios de asociación de todo el genoma completo (GWAS) y ya han identificado un número de genes candidatos asociados a riesgo, entre ellos el



receptos 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2) (Garcia-Closas, 2008). Tales estudios deberán tener en cuenta la variación genética en los diferentes grupos étnicos, que como ya hemos dicho guarda relación con el riesgo global de cáncer de mama y con la susceptibilidad a subtipos moleculares particulares.

Los genes de susceptibilidad principales para el cáncer de mama son supresores tumorales que tienen funciones normales en la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la regulación de la apoptosis en muchos tejidos. Excepto en lo que respecta a p53, las mutaciones de los genes implicados en el cáncer de mama hereditario son raras en los cánceres de mama esporádicos. Sin embargo, la expresión disminuida de BRCA1 y CHEK2 es frecuente en los cánceres esporádicos, en particular los que son “triple negativos” o poco diferenciados, y los cánceres similares a las células basales, que incluyen un gran número de casos de tumores triples negativos, tienen un perfil de expresión genética muy similar al de los cánceres hereditarios originados en portadores de BRCA1.

Según esas observaciones se sospecha que las vías en que participan esos genes están alteradas con frecuencia en los cánceres esporádicos a través de mecanismos todavía desconocidos.

**Cáncer de mama esporádico.** Los factores de riesgo mayores para el cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a hormonas: sexo, edad de la menarquia y de la menopausia, historia de reproducción, lactancia y estrógenos exógenos. La mayoría de los cánceres esporádicos ocurren en mujeres posmenopáusicas y son RE positivos.

La exposición hormonal aumenta el número de células diana potenciales mediante estimulación del crecimiento mamario durante la pubertad, los ciclos menstruales y el embarazo. La exposición también impulsa ciclos de proliferación que determinan un riesgo de daño del ADN en las células. Una vez que existen células pre malignas o malignas, las hormonas pueden estimular su crecimiento, así como el crecimiento de las células epiteliales y estromales normales que pueden favorecer el desarrollo tumoral.

Los estrógenos también pueden desempeñar un papel más directo en la carcinogénesis. Los metabolitos de los estrógenos pueden causar mutaciones o generar radicales libres dañinos para el ADN en células y en modelos animales (JD Yager, 2006). También se ha propuesto que las variantes de los genes participantes en la síntesis y el metabolismo del estrógeno pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. Tales variantes serían análogas a los alelos del citocromo P-450 que alteran el metabolismo del tamoxifeno en algunas mujeres (Z Desta, 2007).

**Revisión de la carcinogénesis y la progresión tumoral.** Los diversos aspectos histológicos de los carcinomas y las posibles lesiones precursoras son las manifestaciones externas de los complejos cambios genéticos epigenéticos que impulsan la carcinogénesis. Un modelo de carcinogénesis postula que la célula normal debe adquirir varias capacidades nuevas para convertirse en maligna (D Hanahan, 2000), (WC Hahn, 2002). Cada una de ellas se puede conseguir mediante un cambio en la actividad de los muchos genes diferentes que regulan las actividades celulares comunes.

Las poblaciones de células que albergan algunos de los cambios genéticos y epigenéticos necesarios para la carcinogénesis, pero no todos, dan lugar a lesiones mamarias reconocibles morfológicamente y que se asocian a un riesgo aumentado de progresión al cáncer. Las más tempranas de estas alteraciones consisten en cambios proliferativos, que pueden proceder de la pérdida de señales inhibitorias del crecimiento, aumento aberrante de señales favorecedoras del crecimiento o disminución de la apoptosis (Allred, 2008), (Iqbal, 2001). La pérdida de heterocigosidad (LOH) se detecta rara vez en el cambio proliferativo típico, pero se hace más frecuente en la hiperplasia atípica y casi siempre está presente en el carcinoma in situ. La inestabilidad profunda del ADN en forma aneuploidía, que se manifiesta morfológicamente por agrandamiento nuclear, irregularidad e hiperchromasia, solo se observa en el CDIS de alto grado y en algunos carcinomas invasivos. En algún punto durante la progresión tumoral, el clon maligno se convierte en inmortal y adquiere la capacidad de impulsar la neoangiogénesis. Las características morfológicas y biológicas de los carcinomas se suele establecer durante la fase in situ, puesto

que en la mayoría de los casos la lesión recuerda íntimamente al carcinoma invasivo acompañante.

La célula de origen más probable de los cánceres de mama es interesante, puesto que ese aspecto tiene implicaciones importantes para la etiología y el tratamiento. La “hipótesis de la célula madre del cáncer” propone que los cambios malignos ocurren en una población de células madre con propiedades únicas y distintas a la de las células más diferenciadas (LL Campbell, 2007), (J Sting, 2007). Aunque la mayoría de las células tumorales consisten en una progenie de células distintas de la madre, sólo las células madre malignas pueden contribuir a la progresión o la recidiva del tumor. El tratamiento eficaz debe destruir sólo esa población, que hasta la fecha ha sido difícil definir.

El tipo más probable de célula de origen para la mayoría de los carcinomas es la célula luminal que expresa RE, puesto que la mayor parte de los cánceres son RE positivos y las lesiones precursoras, como las hiperplasias atípicas, son más similares a ese tipo de células. Los carcinomas RE negativos pueden originarse en células mioepiteliales RE negativas (Murad, 1971), (Shipitisin, 2007).

Eso puede explicar por qué muchas proteínas halladas en las células mioepiteliales son compartidas por los cánceres “triple negativos” o similares a las células basales. Una posibilidad alternativa es el origen desde un precursor RE positivos que pierde la expresión de RE (Allred, 2008), (Gauthier, 2007). Se desconoce la lesión precursora de los tumores RE negativos.

El paso final de la carcinogénesis, la transición del carcinoma in situ hasta el carcinoma invasivo, es el más importante y por desgracia el menos conocido. Ha sido difícil identificar marcadores genéticos específicos para los carcinomas invasivos. Tiene importancia recordar que la estructura y la función de la mama normal dependen de la interacción compleja entre células luminales, células mioepiteliales y células estromales. Los mismos acontecimientos moleculares que permiten la formación normal de nuevas ramas ductales y nuevos lobulillos durante la pubertad y el embarazo (pérdida de la membrana basal, proliferación aumentada, falta de respuesta a la inhibición del crecimiento, angiogénesis e invasión del estroma) pueden ser recapitulados durante la carcinogénesis. La

remodelación de la mama, que conlleva reacciones tisulares inflamatorias y “similares a la cicatrización de las heridas”, puede explicar el aumento transitorio de los cánceres de mama durante y poco después del embarazo, puesto que tales cambios pueden facilitar la transición del carcinoma in situ al cáncer invasivo (Schedin, 2006), (T Tlsty, 2006), (Patocs, 2007).

Como es fácil deducir de lo dicho, existen muchas vías capaces de culminar con el desarrollo de cáncer de mama. El cáncer de mama no es una enfermedad, sino muchas enfermedades, cada una de ellas con sus propias características clínicas y con estrategias óptimas de prevención y tratamiento. Este conocimiento ha llevado a la introducción de sistemas de clasificación moleculares.

### **3.6 Presentación clínica de la enfermedad mamaria**

Los síntomas más comunes comunicados por las mujeres son dolor, masa palpable, modularidad (sin una masa definida) o exudado por el pezón. Las mujeres asintomáticas con signos anormales en los estudios mamográficos para la detección selectiva también requieren más estudios.

El dolor (mastalgia o mastodinia) es un síntoma común que puede tener carácter cíclico, con la menstruación, o no cíclico. El dolor cíclico difuso no tiene correlación patológica y los tratamientos más eficaces tratan de modificar las concentraciones de hormonas. El dolor no cíclico se suele localizar en un área de la mama. Las causas incluyen quistes rotos, lesión física e infecciones, pero con más frecuencia no se identifican lesiones específicas. Aunque alrededor del 95% de las masas dolorosas son benignas, se debe recordar que alrededor del 10% de los cánceres mamarios son dolorosos.

Las masas palpables definidas también son comunes y se deben diferenciar de la nodularidad normal de la mama. Las lesiones palpables más comunes son carcinomas invasivos, fibroadenomas y quistes.

En general, una masa llega a ser palpable cuando mide por lo menos 2 cm de tamaño. Las masas palpables son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas, pero la probabilidad de que una masa palpable sea maligna

aumenta con la edad. Por ejemplo, sólo el 10% de las masas mamarias en las mujeres menores de 40 años son malignas, en comparación con el 60% de las masas de mujeres con edades superiores a 50 años. Alrededor del 50% de los carcinomas afectan al cuadrante supero externo, el 10% en cada uno de los cuadrantes restantes y alrededor del 20% en la región central o subaerolar.

El exudado por el pezón (telorrea) es un signo menos común, pero más preocupante cuando tiene carácter espontáneo y unilateral, dada la posibilidad de un carcinoma subyacente. Con la manipulación de las mamas normales se produce frecuentemente una pequeña cantidad de secreción. La salida de leche (galactorrea) guarda relación con concentraciones altas de prolactina (por ejemplo un adenoma hipofisario), hipotiroidismo o síndromes anovulatorios endocrinos, y se puede encontrar también en pacientes que toman anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, metildopa o fenotiacinas. La estimulación repetida del pezón también puede inducir secreción láctea (un método usado a veces por mujeres que desean dar el pecho a lactantes adoptados). La galactorrea no se asocia a malignidad.

La telorrea serosa o sanguinolenta también se asocia con frecuencia a procesos benignos, pero en una minoría significativa de los casos pueden ser un signo de malignidad. Las etiologías más frecuentes son los papilomas ductales grandes solitarios y los quistes.

La telorrea sanguinolenta benigna también puede ocurrir durante el embarazo, posiblemente como resultado del crecimiento rápido y la remodelación de la mama. El riesgo de malignidad relacionado con la telorrea aumenta con la edad, puesto que esta se asocia a un carcinoma en el 7% de las mujeres menores de 60 años y en el 30% de las mayores de esta edad. Existe un interés considerable por la utilización de la telorrea inducida como una fuente de células y ADN para las pruebas no invasivas citológicas y moleculares, destinadas a la detección selectiva del cáncer de mama (JE Lang, 2007).

La detección selectiva mamográfica fue introducida en los años ochenta como un medio para detectar carcinomas de mama asintomáticos no palpables pequeños. La sensibilidad y la especificidad de la mamografía aumentan con la

edad de la paciente, como resultado de la sustitución del tejido radio denso fibroso de la juventud por el tejido grado radiotransparente de la vejez. A la edad de 40 años, la probabilidad de que una lesión mamográfica sea cáncer es sólo un 10%, pero aumenta hasta superar el 25% en las mujeres con edad superior a 50 años.

Los signos mamográficos principales del carcinoma de mama son las densidades y las calcificaciones:

**Densidades.** Las densidades mamográficas son producidas la mayoría de las veces por carcinomas invasivos, fibroadenomas o quistes. La mayor parte de las neoplasias son radiológicamente más densa que el tejido mamario normal entremezclado. El valor de la mamografía radica en su capacidad para identificar cánceres no palpables pequeños. Por ejemplo, el tamaño medio de un carcinoma invasivo detectado por mamografía (1,1 cm) es inferior a la mitad de los detectados por palpación (2,4 cm).

**Calcificaciones.** Las calcificaciones se forman en secreciones, restos necróticos o estroma hialinizado. Las calcificaciones benignas se asocian muchas veces a grupos de quistes apocrinos, fibroadenomas hialinizados y adenosis esclerosante. Las calcificaciones asociadas a procesos malignos suelen ser pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas. El carcinoma ductal in situ (CDIS) se detecta con más frecuencia como calcificaciones mamográficas, que muchas veces se depositan con un patrón lineal ramificado conforme el carcinoma rellena el sistema ductal. La detección selectiva mamográfica ha aumentado el número de cánceres mamarios diagnosticados como CDIS. Los carcinomas invasivos que se presentan como calcificaciones sin radio densidad acompañante son infrecuentes, en general de pequeño tamaño y rara vez se asocian a metástasis ganglionares.

En alrededor del 10% de los casos, los carcinomas no se detectan en la mamografía. Las causas principales de esos errores son la presencia de tejido radio denso adyacente (sobre todo en mujeres jóvenes) que oculta el tumor, la ausencia de calcificaciones, el tamaño pequeño, un patrón infiltrante difuso con escasa o ninguna respuesta desmoplásica o una localización próxima a la pared

torácica o en la periferia de la mama. La incapacidad de visualizar una masa palpable no indica que sea benigna y todas las masas palpables requieren más estudios.

Otras técnicas de diagnóstico proporcionan complementos útiles. La ecografía distingue entre lesiones sólidas y quísticas, y puede definir con mayor precisión los márgenes de las lesiones sólidas. La mayoría de las masas palpables no detectadas por la mamografía pueden ser identificadas por los ultrasonidos.

La resonancia magnética (RM) detecta cánceres por la captación rápida de contraste debido a la vascularización y el flujo sanguíneo aumentados del tumor. Es útil para la detección selectiva del cáncer en las mujeres con mamas densas o con riesgo muy alto de cáncer, para determinar la extensión de la invasión de la pared torácica por los cánceres localmente avanzados y para la evaluación de la rotura de implantes mamarios. La elevada tasa de resultados falsos positivos limita la utilidad para la detección en mujeres fuera de esos grupos (Meguid, 1995).

### **3.7 Diagnostico**

La localización más frecuente del cáncer de mama es el cuadrante superior externo, donde proporcionalmente hay más tejido mamario. Son las propias pacientes quienes descubren la tumoración, y con menor frecuencia el médico durante la exploración mamaria habitual. El cada vez mayor uso de la mamografía ha potenciado la capacidad de detectar alteraciones mamarias no palpables. El cáncer de mama metastásico se ve como una tumoración axilar, sin patología maligna obvia, en el 1% de los casos.

Las técnicas convencionales de cribado, la mamografía y la exploración física, son complementarias. Aproximadamente, del 10 al 50% de los cánceres detectados por mamografía no son palpables, mientras que la exploración física detecta del 10 al 20% de los cánceres no observados con la mamografía (AS Majid, 2003). El propósito del cribado es detectar tumores cuando son más pequeños (menor de 1 cm) y cuando tienen el mayor potencial de curación quirúrgica. La mayoría de los estudios han demostrado una reducción de la mortalidad del 20-30% en las mujeres de 50 años o más que se realizan una

mamografía de cribado anual. Los datos sobre la detección de mujeres menores de 40 años son más controvertidos.

Los resultados del estudio de cribado de Gotemburgo mostraron una reducción de la mortalidad del 45% en las mujeres que fueron cribadas entre los 40 y los 49 años (N Bjurstam, 1997).

Gracias a estos datos, se recomienda que todas las mujeres se realicen una mamografía anual del cribado a partir de los 40 años, junto con una exploración clínica de mama y una autoexploración de mama. Ninguna otra prueba, incluyendo la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la gammagrafía con sestamibi, la tomografía de emisión de positrones (PET) o los marcadores séricos, se ha demostrado lo suficientemente efectiva como método de detección. Recientemente, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser útil como adyuvante de la mamografía de detección en mujeres con predisposición familiar o genética al cáncer de mama, aunque las guías exactas de aplicación todavía no están definidas (M Kriege, 2004). Desafortunadamente, aunque la RM de mama es excepcionalmente sensible para detectar alteraciones mamarias, en la actualidad no es suficientemente efectiva para utilizarla como método habitual de detección.

Las tumoraciones son más fáciles de palpar en mujeres mayores con mamas grasas que en las más jóvenes, con mamas densas y nodulares. Una zona engrosada, entre una nodularidad normal, puede ser la única pista de patología maligna subyacente. La piel de naranja, la retracción del pezón o la erosión cutánea, aunque obvias son signos de enfermedad en estadios tardíos.

Cuando se encuentra una tumoración mamaria dominante, se debe considerar la presencia de un carcinoma y realizar una biopsia para establecer un diagnóstico histológico.

Cerca de un 30 a un 40% de las lesiones clínicamente sospechosas de malignidad serán benignas con el estudio histológico (LW Bassett, 1991). Por el contrario, el 25% de las lesiones de apariencia clínica benigna serán malignas cuando se estudien en la biopsia (JG Elmore, 2005).



<b>Recomendaciones de detección</b>
<b>Mamografía bilateral</b>
Comenzando a los 40 años la mamografía anual.
Mujeres con riesgo aumentado (antecedentes familiares de cáncer de mama, genes positivos, antecedentes personales de cáncer de mama) deben valorar con su médico los posibles beneficios de iniciar las mamografías antes de los 40 años, de realizar estudios de imagen adicionales, como la resonancia magnética, o estudios clínicos más frecuentes.
<b>Autoexploración</b>
Mujeres pre menopáusicas: 5-7 días después de la regla, mensualmente.
Mujeres postmenopáusicas: el mismo día cada mes.
<b>Exploración clínica mamaria</b>
Entre los 20 y los 40 años, exploración por el médico cada 3 años o anualmente si tiene antecedentes (puede hacerse anualmente si hay antecedentes familiares).
Edad mayor de 40 años, exploración anual por el médico.
Marcadores tumorales CA27-29, CA15-3, no se recomiendan como pruebas de cribado.

De American Cancer Society, Screening guides for the early detection of breast cancer, 2003.

### **3.7.1 Clasificación de BI-RADS:**

Ya desde el año 1992 el American College of Radiology desarrolló el Breast Imaging Reporting and Data System (BI- RADS®), como un método para clasificar los hallazgos mamográficos. Los objetivos del BI-RADS son:

- Estandarizar la terminología y la sistemática del informe mamográfico,

- Categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha,
- Asignar una recomendación sobre la actitud a tomar en cada caso.

Asimismo, permite realizar un control de calidad y una monitorización de los resultados.

En la cuarta edición del BI-RADS, una edición ilustrada que además de ampliar la definición de algunos términos, introduce nuevas secciones para ecografía y resonancia magnética. El nuevo BI-RADS aconseja una valoración conjunta de todas las técnicas para asignar una única categoría y recomendación final.

### **Sistema de categorización:**

- BI-RADS 0: Evaluación adicional
- BI-RADS 1: Negativa
- BI-RADS 2: Benigna
- BI-RADS 3: Probablemente benigna
- BI-RADS 4: Anormalidad sospechosa
- BI-RADS 5: Altamente sugestiva de malignidad
- BI-RADS 6: Malignidad conocida

### **Recomendaciones:**

**Categoría 0:** se considera una categoría incompleta, para establecer una categoría precisa evaluación adicional, bien sea mediante técnicas de imagen (proyecciones adicionales, ecografía) o comparación con mamografías anteriores. Se utiliza fundamentalmente en los programas de cribado.

**Categoría 1:** normal, ningún hallazgo a destacar. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

**Categoría 2:** normal, pero existen hallazgos benignos. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

**Categoría 3:** hallazgos con una probabilidad de malignidad <2%. Se describen 3 hallazgos específicos:

- nódulo sólido circunscrito no calcificado
- asimetría focal
- microcalcificaciones puntiformes agrupadas

Para su asignación es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con estudios previos), y por definición se excluyen las lesiones palpables. La actitud recomendada es el seguimiento con intervalo corto, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar una biopsia.

**Categoría 4:** incluye aquellas lesiones que van a requerir intervencionismo, si bien tienen un rango de probabilidad de malignidad muy amplio (2-95%). Por ello, se sugiere una división en tres subcategorías:

- 4a: baja sospecha de malignidad (el resultado esperado es de benignidad)
- 4b: riesgo intermedio de malignidad (requiere correlación radio-patológica)
- 4c: riesgo moderado de malignidad (el resultado esperado es de malignidad)

La asignación de lesiones específicas a estas categorías no está establecida y se hará de forma intuitiva. La actitud recomendada es la biopsia, aunque no se especifica qué técnica intervencionista se debe utilizar en cada caso (punción citológica, con aguja gruesa, con sistemas asistidos por vacío o biopsia quirúrgica).

**Categoría 5:** hallazgos típicamente malignos, con una probabilidad >95%. La actitud recomendada es tomar acciones apropiadas.

**Categoría 6:** lesiones con malignidad demostrada mediante biopsia, previa a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia), y por lo tanto no se debe confirmar su malignidad. Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante. (Clasificación BI-RADS para descartar tumores de la mama, 2015)

### 3.7.2 Técnicas de biopsia

En casos raros, estará indicado realizar estudios en cortes congelados de una muestra de biopsia inmediatamente antes de la mastectomía u otro tratamiento quirúrgico definitivo, puesto que es preferible que la paciente esté implicada en la planificación de su tratamiento. En la mayoría de las situaciones es mejor realizar una biopsia inicial seguida del tratamiento definitivo posterior. Este abordaje permite que el médico pueda comentar las distintas formas de tratamiento quirúrgico con la paciente que tiene una patología maligna. También ofrece la oportunidad de que la paciente busque una segunda opinión antes de iniciar el tratamiento definitivo.

**Punción-aspiración con aguja fina.** La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) habitualmente se realiza sobre lesiones palpables o bajo control ecográfico, utilizando una aguja de diámetro 20 o 22. Esta técnica tiene un alto nivel de precisión diagnóstica, con una tasa baja de falsos positivos y una muy poco frecuente, pero persistente, tasa de falsos negativos (LM Collaco, 1999). En la mayoría de las series publicadas, las tasas de falsos negativos oscilan entre el 10 y el 15%, y las de falsos positivos generalmente son menores del 1%, mientras que las muestras insuficientes suelen ser un 15% de ellas (M Morrow. Breast. In: Greenfield LJ, 2001). Si una tumoración tiene apariencia maligna en la exploración física, en la mamografía, o en ambas, puede utilizarse la PAAF para el diagnóstico definitivo. Los resultados negativos en la PAAF no excluyen la malignidad y deben ser estudiados bien con biopsia con aguja gruesa o con biopsia escisional tradicional de las lesiones sospechosas. En las mujeres más jóvenes, está indicado realizar un seguimiento de las tumoraciones de apariencia benigna durante uno o dos ciclos menstruales. La confirmación de una sospecha clínica de fibroadenoma con la PAAF puede servir como fundamento del seguimiento con observación, sin resección.

**Biopsia con aguja gruesa.** La biopsia con aguja gruesa (BAG) puede realizarse sobre tumoraciones mamarias palpables y no palpables. La realización de una biopsia con aguja gruesa, en vez de una PAAF, sobre una lesión palpable tiene la ventaja de conseguir más tejido para propósitos diagnósticos, incluyendo el estudio de los receptores de estrógenos y progesterona, y de HER2/NEU. La biopsia con aguja gruesas de lesiones mamarias no palpables habitualmente se

realiza con control mamográfico o ecográfico. Se pueden utilizar equipos de mamografía modificados con estereotaxia computarizada, para localizar las alteraciones y realizar la BAG sin necesidad de cirugía. Bajo control ecográfico, se inserta la aguja de biopsia en la lesión y se extirpa una porción de tejido para estudio histológico. Con frecuencia se utilizan dispositivos asistidos con succión para incrementar el volumen de tejido extraído para estudio y suele emplear un clip de titanio para marcar el sitio de biopsia y que sirva como guía por si se necesitase una resección posterior. También puede utilizarse la ecografía para guiar la realización de biopsias con aguja gruesa en lesiones no palpables. Debido a que es menos invasiva y menos cara que la biopsia abierta con localización mamográfica, la BAG es preferible para lesiones accesibles. Si no se consigue establecer un diagnóstico definitivo después de estos procedimientos debe realizarse una biopsia abierta.

**Biopsia abierta.** La biopsia abierta se puede realizar si no se ha realizado la PAAF o la BAG, o si los resultados de estas biopsias con aguja son negativos, equívocos o discordantes con los hallazgos clínicos. Se debe disponer de un diagnóstico histológico de certeza de cáncer antes de iniciar cualquier tratamiento de cáncer de mama. Sólo se debe confiar en el diagnóstico citológico si la tumoración parece clínica o mamográficamente maligna.

La biopsia abierta puede realizarse de forma ambulatoria, con anestesia local, de la siguiente manera:

- 1.) Se coloca a la paciente y se confirma la localización de la tumoración.
- 2.) Se utiliza anestesia local para infiltrar la piel y el tejido subcutáneo que rodea a la tumoración palpable.
- 3.) Se incide directamente la piel que hay sobre la tumoración. El lugar de la incisión es crítico, y debe situarse de forma que pueda resecarse con una elipse de piel por si la paciente requiriese una mastectomía posterior, o realizarla de forma estética de forma que se pueda realizar fácilmente una mastectomía parcial a través de ella. Las incisiones paraareolares son apropiadas para lesiones en la proximidad del complejo pezón-areola.
- 4.) La tumoración se sujeta con cuidado con la ayuda de una pinza de Allis o con una sutura fijadora, y se desplaza hacia el campo quirúrgico.

- 5.) La tumoración debe resecarse por completo, siempre que sea posible. Las lesiones de mayor tamaño que sean difíciles de reseca en su totalidad pueden resecarse parcialmente, sólo con fines diagnósticos. Cuando se realice una biopsia incisional, se deben hacer cortes congelados para confirmar que realmente es el tejido apropiado para el diagnóstico. Sin embargo, en estas tumoraciones se prefiere el estudio mediante PAAF o BAG, indicándose en contadas ocasiones la biopsia incisional.
- 6.) Una vez extraída la tumoración, se realizará hemostasia y se cerrará la incisión. Se consigue un resultado estético mejor si no se reaproxima el parénquima mamario profundo. La grasa subcutánea más superficial puede reaproximarse con suturas reabsorbibles de pequeño calibre, y la piel puede cerrarse con suturas intradérmicas y tiras adhesivas.

**Biopsia guiada por técnicas de imagen.** La biopsia de lesiones no palpables es un procedimiento potencialmente difícil que requiere una cooperación estrecha entre el cirujano y el radiólogo. Mediante la ecografía o la mamografía, se puede colocar una aguja o un alambre especial en el parénquima mamario o cerca del sitio de la alteración sospechosa. Algunos mamografistas también inyectan contraste biológico en el parénquima mamario para facilitar la localización posterior. El cirujano revisa las placas y localiza la alteración con respecto a la punta del cable o de la aguja. Alternativamente, realizará una ecografía intraoperatoria para localizar directamente la lesión. Se realiza una incisión sobre la alteración y se extirpa una pequeña porción de tejido mamario sospechosa de contener la alteración. En lesiones detectadas por mamografía, se realiza una radiografía para asegurarse de que se ha resecado el tejido que contenía la alteración. A menudo, los radiólogos colocan una aguja en la muestra, donde está la alteración, para facilitar el estudio histológico y asegurarse de que el patólogo examina el lugar donde está.

### **3.7.3 Anatomía patológica y evolución natural**

El cáncer de mama puede surgir en los conductos de tamaño intermedio, en los terminales o en los lobulillos. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de carcinoma lobulillar o intraductal se basa más en la apariencia histológica que en lugar de origen. El cáncer puede ser in situ (carcinoma ductal in situ o carcinoma

lobulillar in situ) o invasor (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante). Los subtipos morfológicos de carcinoma ductal infiltrante son el escirro, el medular y el mucinoso.

El carcinoma ductal infiltrante verdadero es el responsable del 80% de todos los tumores infiltrantes, y el 20% restantes se reparte entre el carcinoma lobulillar y las variantes especiales del carcinoma ductal infiltrante (G Arpino, 2004). En las mamografías, los cánceres ductales infiltrantes se caracterizan por densidades satélites o microcalcificaciones.

Macroscópicamente, hay tiras calcáreas, arenosas, dentro del tumor, que probablemente representen una respuesta desmoplásica. Por último, en general hay invasión del estroma y de la grasa que lo rodea, con una reacción fibrótica, desmoplásica, que rodea el carcinoma infiltrante.

Los subtipos especiales de carcinoma ductal infiltrante son poco frecuentes y suelen ser los responsables del 0% de todos los cánceres infiltrantes. Los carcinomas medulares, responsables del 5 al 8% de los carcinomas de mama, surgen de conductos mayores, dentro de la mama, y tienen un infiltrado linfocitario importante. Este tumor parece tener un crecimiento más lento y un potencial maligno menor comparado con otros tipos de carcinoma. Incluso cuando hay enfermedad axilar presente, el pronóstico del carcinoma medular es mejor que el de otras variantes de carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma mucinoso (coloide) es el responsable del 5% de todos los cánceres de mama. Macroscópicamente, hay zonas del tumor que pueden mostrarse mucinosas o gelatinosas, mientras que, microscópicamente, son relativamente acelulares. El Comedocarcinoma infiltrante es el responsable de menos del 1% de todas las patologías malignas de la mama y es un cáncer invasor que se caracteriza por presentar focos de necrosis que, cuando se biopsian, exudan una sustancia similar a la necrótica de los comedones. Habitualmente, los Comedocarcinoma son patologías malignas in situ. El carcinoma papilar es predominantemente ductal, no infiltrante, y cuando hay componentes infiltrantes presentes, debe denominarse concretamente carcinoma pailar infiltrante. El carcinoma tubular, un cáncer de mama bien diferenciado, es el responsable del 1 al 2% de todas las neoplasias malignas de la mama, tiende a tener un pronóstico mejor que el

carcinoma ductal infiltrante y raramente metastásica a los ganglios axilares. Por último, el carcinoma adenoide quístico es un tumor de mama extremadamente raro, histológicamente similar a los que se observan en las glándulas salivales. Suelen ser bien diferenciado con metástasis lenta.

**Patrones de crecimiento.** El potencial de crecimiento de cáncer de mama y la resistencia de la paciente a la malignidad varían ampliamente con cada individuo y con el estadio de la enfermedad.

El tiempo de duplicación del cáncer de mama oscila entre varias semanas, para los tumores de crecimiento rápido, a varios meses o años, en los de crecimiento lento. Si el tiempo de duplicación de un tumor de mama es constante y el tumor se origina de una célula, un tiempo de duplicación de 100 días resultará en un tumor de 1 cm en 8 años (M Tubiana, 1981).

Durante la fase preclínica, las células tumorales pueden estar circulando por todo el organismo. Debido a la larga duración de la fase preclínica de crecimiento del tumor y a la tendencia de las lesiones infiltrantes a metastatizar precozmente, muchos clínicos consideran al cáncer de mama como una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico.

Aunque las células tumorales pueden liberarse del tumor antes del diagnóstico, las variaciones en la capacidad del tumor de crecer en otros órganos y la respuesta del huésped frente a las células tumorales pueden inhibir la diseminación de la enfermedad.

Muchas mujeres con cáncer de mama pueden tratarse con éxito sólo con cirugía, y algunas pacientes se han curado, incluso con enfermedad axilar palpable. Por lo tanto, la actitud pesimista de que el cáncer de mama es sistémico e incurable en el momento del diagnóstico no está justificada.

Una visión más realista será la del cáncer de mama como una enfermedad con dos componentes, el de la mama y el del organismo en general. Aunque se debe abordar el tumor primario y su control local, no hay que pasar por alto la probabilidad de metástasis sistémicas con sus consecuencias vitales.



Aunque el cáncer de mama puede metastatizar a cualquier órgano, la (Supervivencia a los cinco años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el periodo 1997-1999 en el área de Toledo centro y Mancha, 2010)afectación ósea, pulmonar y hepática aparece hasta en el 85% de las mujeres que desarrollan enfermedad a distancia (MA Perrone, 2004), (Giuliano, 1989). Además de estas localizaciones, se sabe que el carcinoma lobulillar infiltrante se disemina a las vísceras abdominales, al útero, a los ovarios y en la superficie peritoneal.

### 3.7.4 Estadificación del cáncer de glándula mamaria

Una vez establecido definitivamente el diagnóstico de cáncer de mama, debe determinarse el estadio de la enfermedad. Anteriormente se utilizó el Columbia Clinical Staging System (Haagensen, 1986), que ha sido reemplazado por el sistema tumor-ganglios-metástasis (TNM, del inglés tumor-nodes-metastases) del American Joint Committee on Cancer (American Joint Committee on Cancer. Breast. In: FL Greene, 2002).

El sistema TNM permite determinar la Estadificación clínica y la anatomopatológica posquirúrgica.

Sistema TNM (tumor-ganglios-metástasis) para la estadificación del cáncer de mama	
<b>Tumor primario (T)</b>	
TX	No puede demostrarse el tumor primario
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón, sin tumor
T1	Tumor de 2 cm, o menos, en su diámetro mayor
T1mic	Micro invasión de 0,1 cm, o menos, en su diámetro mayor

T1a	Tumor de más de 0,1 cm, pero menos de 0,5 cm, de diámetro mayor
T1b	Más de 0,5 cm, pero menos de 1 cm, de diámetro mayor
T1c	Más de 1 cm, pero menos de 2 cm, de diámetro mayor
T2	Tumor de más de 2 cm, pero menos de 5 cm de diámetro mayor
T3	Tumor de más de 5 cm de diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel
T4a	Extensión a la pared torácica sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluyendo la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites cutáneos en la misma mama.
T4c	T4 y T4b juntos
T4d	Carcinoma inflamatorio
<b>Ganglios linfáticos (N)</b>	
<b>Clínicos:</b>	
NX	No pueden demostrarse los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionar regional
N1	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares homolaterales móviles
N2	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares fijos o pegados, o en ganglios mamaros homolaterales clínicamente sospechosos en ausencia de metástasis clínicamente evidente en ganglios axilares
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares homolaterales, fijos unos a otros o fijos a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente sospechosos y en ausencia de metástasis clínicamente evidente en ganglios linfáticos axilares
N3	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos infra claviculares homolaterales, con o sin afectación linfática axilar, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente sospechosos y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente; o metástasis en ganglios

	linfáticos supraclaviculares homolaterales, con o sin afectación de los axilares o mamarios internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infra claviculares homolaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos y axilares, homolaterales
N3c	Metástasis en uno a más ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales
<b>Clasificación anatomopatológica (pN) :</b>	
pNX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden demostrarse
pN0	Ausencia de metástasis histológica en ganglios regionales, sin estudios adicionales de células tumorales aisladas (célula tumoral única o pequeñas agrupaciones de éstas, menores de 0,2 mm, que normalmente sólo se detectan por inmunohistoquímica (IHQ) o por métodos moleculares, pero que pueden verificarse por tinción con HE)
pN0(i-)	Ausencia histológica de metástasis en ganglios linfáticos regionales, IHQ negativa
pN0(i+)	Ausencia histológica de metástasis en ganglios linfáticos regionales, IHQ positiva, ausencia de agrupamientos IHQ mayores de 0,2 mm
pN0(mol-)	Ausencia histológica de metástasis en ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)
pN0(mol+)	Ausencia histológica de metástasis en ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero ausencia de sospecha clínica
pN1mic	Micro metástasis (mayor de 0,2 mm, ninguna mayor de 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la disección del ganglio centinela, pero ausencia de sospecha clínica

pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y en mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero ausencia de sospecha clínica
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente sospechosos en ausencia de metástasis en los axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor 2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente sospechosos en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infra claviculares, o en mamaros internos clínicamente sospechosos en presencia de 1 o más axilares positivos; o en más de 3 axilares con mamaros internos microscópicos clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infra claviculares
pN3b	Metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente sospechosos en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios mamaro internos con enfermedad microscópica detectada por la disección del ganglio centinela pero clínicamente no aparente.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
MX	No puede demostrarse la presencia de metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

De Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., editores. Breast. En AJCC cáncer staging manual, sexta edición Nueva York, NY: Springer, 2002:237-239.

HE, hemoxifilina-eosina; RT-PCR, radioterapia-proteína C reactiva.

Grupos de clasificación según el sistema de clasificación TNM 7ª edición			
Metástasis	Tumor	Ganglios	
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0

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

aT1, incluye T1mic

De Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., editores. Breast. En AJCC cáncer staging manual, sexta edición Nueva York, NY: Springer, 2002:239.

### 3.8 Tratamiento

#### 3.8.1 Estudio preoperatorio

La profundidad del estudio preoperatorio varía con el estadio inicial de la enfermedad (MC Barry, 1999). En la mayoría de las pacientes con tumores pequeños, ganglios linfáticos clínicamente negativos y sin evidencia de metástasis (estadio TNM I), el estudio preoperatorio debe consistir en una mamografía bilateral, radiografía de tórax, hemograma y bioquímica en sangre. No serán necesarios la TC o la RM óseas a no ser que haya síntomas o que las alteraciones de la bioquímica sérica sugieran la existencia de afectación ósea o intraabdominal. En las pacientes con estadio clínico II, con ganglios positivos, se recomienda realizar un estudio óseo, pero no será necesaria la TC abdominal, a no ser que los síntomas o las pruebas complementarias sugieran enfermedad hepática. En las pacientes con estadio clínico III o IV se debe realizar un estudio óseo y hepático.

#### 3.8.2 Mastectomía radical

Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer de mama ha sido quirúrgico, pero el tipo de procedimiento continúa siendo una cuestión controvertida y muy debatida. Durante el siglo XIX, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama era caótico, y variaba desde sólo la escisión local hasta la mastectomía total. La mastectomía radical se basaba en el principio físico de que el carcinoma de

mama era un proceso localmente infiltrante que se diseminaba por pasos, desde la mama, a los ganglios linfáticos, hasta las metástasis a distancia (Halsted, 1907). Por lo tanto, la mastectomía radical extirpa toda la mama, los músculos pectorales subyacentes y los ganglios axilares contiguos de forma consecutiva (Meyer, 1905).

### **3.8.3 Mastectomía radical modificada**

A diferencia de la mastectomía radical, la mastectomía radical modificada conserva el músculo pectoral mayor (Handley, 1976), (WP Maier, 1977). La mama se extirpa de forma similar a la mastectomía radical, pero no son tan amplias la escisión de los ganglios linfáticos axilares, ni la de la piel y, por lo tanto, no será necesario realizar un injerto cutáneo. Aunque no hay diferencias en las tasas de supervivencia entre mastectomía radical y la radical modificada, la última tiene mejores resultados funcionales y estéticos (HS Cody III, 1991). Por lo tanto, en Estados Unidos, la mastectomía radical modificada ha reemplazado a la mastectomía radical.

### **3.8.4 Mastectomía total**

La mastectomía total implica la extirpación de toda la mama, el pezón y el complejo areolar, sin resección de los músculos subyacentes, ni disección intencionada de los ganglios linfáticos axilares, aunque los ganglios linfáticos más bajos, del cuadrante supero externo de la mama y de la parte baja de la axila, con frecuencia se resecan. La mastectomía total tiene unas tasas de control local comparables a las de la mastectomía radical o radical modificada, pero la tasa de recurrencia axilar es mayor. La recurrencia regional aparece hasta en el 15-20% de las pacientes sólo tratadas con mastectomía total.

### **3.8.5 Radioterapia posmastectomía**

McWhirther desarrollo el tratamiento combinado con mastectomía total seguida de radioterapia (McWhirter, 1964). Muchos autores han definido la radioterapia adyuvante utilizada junto con diversos procedimientos quirúrgicos. Desafortunadamente, los estudios que defienden mejoras en la supervivencia global están marcados por la utilización de controles históricos y por la imprecisión de la estadificación quirúrgica. Los estudios clásicos, tanto prospectivos aleatorizados como de controles históricos, han mostrado que la radioterapia adyuvante mejora el control local, pero no las tasas globales de supervivencia (ED Montague, 1985), (JE Nevin, 1982). En un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado por la National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP), se buscaron los efectos de la radioterapia posquirúrgica y del tratamiento axilar. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a mastectomía total, radical o total con radioterapia. Este estudio mostró que no había diferencias en la supervivencia de los tres grupos de tratamiento, aunque la radioterapia y el tratamiento axilar mejoraron el control local y regional. Estas conclusiones continúan sosteniéndose con los datos de 25 años de seguimiento (B Fisher, 2002).

### **3.8.6 Tratamiento conservador de la mama con o sin radioterapia**

La radioterapia sola, sin escisión del tumor, se asocia con una alta tasa de fracaso local (Keynes, 1937), (JR Harris, 1983), al igual que con la escisión local sin radioterapia. A lo largo del último cuarto del siglo XX hubo un cambio paradigmático en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Los datos del estudio NSABP B-04, de los que se dispone de un seguimiento de 25 años, establecieron la equivalencia de la mastectomía radical frente a la total, con respecto a la supervivencia global (B Fisher, 2002). Poco después de iniciarse el estudio B-04, se diseñaron varios estudios para evaluar la eficacia de la preservación mamaria en las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. El estudio Milán prospectivo y aleatorizado, de gran tamaño, que comenzó a incluir a pacientes en 1973, comparó el tratamiento con mastectomía radical o con una combinación de cuadrantectomía, disección axilar y radioterapia posquirúrgica. En total se incluyó a 701 pacientes con ganglios clínicamente negativos y tumores pequeños (menor a 2 cm) no localizados centralmente (T1



N0 M0). Tras 20 años de seguimiento, todavía continúa sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, tanto en el control local como en las tasas globales de supervivencia (U Veronesi, 2002).

Varios estudios han demostrado también que no hay ninguna disminución en la supervivencia global de las mujeres tratadas con un tratamiento conservador de la mama (D Sarrazin, 1989), (JA Van Dongen, 2000).

El estado de los ganglios linfáticos axilares y el número de éstos implicados es el indicador pronóstico más importante para las pacientes con cáncer de mama primario (PT Truong, 2005).

Por estas razones, la linfadenectomía axilar se ha utilizado, tradicionalmente, para detectar y cuantificar la extensión de las metástasis ganglionares (National Institutes of Health, 1991). Antes de la introducción de la resección del ganglio centinela, la resección de los ganglios linfáticos axilares se realizaba habitualmente en todas las pacientes con cáncer de mama precoz. Aunque la disección axilar se asocia con un riesgo muy bajo de recurrencia regional (1-3%), la tasa de complicaciones agudas es hasta el 30%, y el riesgo de linfedema crónico oscila entre el 6 y el 30% (TE Goffman, 2004). La limitación de la disección a los ganglios del nivel I o haciendo un muestreo aleatorio se asocia con tasas de falsos negativos inaceptablemente altas y no debería realizarse (GP Gui, 2005). En un tercio de las pacientes con axilas clínicamente negativas se podrán ver metástasis ganglionares tras el estudio anatomopatológico de los ganglios recogidos (C Changsri, 2004). Esto significa que dos tercios de las pacientes estarán expuestas a la morbilidad de la disección de los ganglios linfáticos axilares, sin beneficio demostrado cuando se realiza de forma habitual en un cáncer de mama infiltrante.

La técnica para la disección del ganglio centinela ha sido validada por varios autores utilizando diversas técnicas (DN Krag, 1993), (U Veronesi, 1997). La información obtenida de la disección de éste parece ser equivalente a la disección de los ganglios linfáticos axilares en los estudios realizados hasta la fecha. Un estudio prospectivo demostró que en las pacientes con ganglios negativos operados con disección del ganglio centinela, la tasa de recurrencia

en la axila fue de 0, con una media de seguimiento de 39 meses (AE Giuliano, 2000). Otro estudio aleatorizado demostró que la biopsia del ganglio centinela era segura y fiable, comparada con la disección axilar, con menos complicaciones y ninguna recurrencia axilar entre el grupo de pacientes del ganglio centinela (U Veronesi, 2003). Este grado de precisión en la predicción de las metástasis axilares, combinado con su muy baja tasa de morbilidad, hace que, actualmente, el procedimiento de elección para la estadificación de la axila en el cáncer de mama sea la disección del ganglio centinela.

### **3.8.7 Tratamiento adyuvante sistémico**

En muchas pacientes, el control local y regional del cáncer de mama se consigue sólo con cirugía y radioterapia. Cerca de un 90% de las pacientes nunca tendrán recurrencia en la mama, pero podrán desarrollar enfermedad metastásica. El objetivo de la terapia adyuvante sistémica es eliminar las metástasis ocultas durante el período postoperatorio precoz y, por lo tanto, reducir el riesgo de recurrencia local y a distancia (MC Green, 2002).

El tratamiento adyuvante sistémico aumentará la supervivencia en determinadas pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, en pacientes con tumores favorables y bajo riesgo de recurrencia y muerte posterior, como aquellas con cánceres menores de 1 cm con ganglios negativos e histología grado I, este beneficio será pequeño y puede que no justifique los riesgos de tratamiento sistémico. La terapia adyuvante sistémica disminuye la probabilidad de muerte en un 25% por año en pacientes tanto con ganglios negativos como positivos (GP Murphy, 1995). Como esta reducción del riesgo es relativamente constante, las pacientes con enfermedad favorable, con ganglios negativos, tienen un beneficio absoluto mucho menor, comparadas con aquellas con enfermedad de alto riesgo, con ganglios positivos. En las pacientes con ganglios negativos, el beneficio absoluto puede ser mínimo, frente al 10-20% de aquellas con afectación ganglionar.

La quimioterapia citotóxica y la terapia hormonal tienen riesgos inherentes que deben ser considerados en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Aunque los efectos secundarios agudos conocidos con las pautas convencionales son

muchos, cada vez hay más evidencia de que las pacientes tratadas con quimioterapia tienen déficit neurocognitivos crónicos con mayor frecuencia que los controles (C Brezden, 2000), aunque el impacto de éstos no está totalmente definido. Análogamente, el tratamiento sistémico con tamoxifeno se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer de útero, sequedad vaginal y sofocos, mientras que los inhibidores de la aromatasa se han relacionado con osteoporosis y síntomas musculoesqueléticos. La elección de las pacientes que deben recibir tratamiento adyuvante puede ser difícil, con frecuencia necesitan del estudio de diversos factores pronósticos y predictivos, identificando a las pacientes con riesgo de recurrencia y cuantificando ese riesgo. Basándonos en los datos disponibles, la quimioterapia adyuvante actualmente se recomienda en mujeres con más de un 10% de probabilidad de recidiva en 10 años. La elección del tratamiento generalmente depende del estudio de unos factores de riesgo concretos. Recientemente, se han introducido estudios genéticos como el Oocotype DX para ayudar a la identificación de las pacientes, con receptores de estrógenos positivos y ganglios negativos, que más se beneficiarán de la quimioterapia sistémica. Este test, que calcula una puntuación del riesgo de recurrencia para cada individuo, permite que el médico calcule la tasa media de enfermedad metastásica a los 10 años y haga recomendaciones sobre el tratamiento basándose en esta (S Paik, 2004).

### **3.8.8 Indicadores pronósticos**

Los factores que determinan el riesgo de recurrencia de cada paciente son: afectación ganglionar, tamaño tumoral, presencia de receptores de estrógenos y progesterona, grado nuclear, tipo histológico, tasa proliferativa y marcadores biológicos como la presencia de HER2/NEU. Las pacientes con factores pronósticos de alto riesgo tienen mayor probabilidad de beneficiarse de tratamiento adyuvantes citotóxicos u hormonales y, habitualmente, se les recomienda este tipo de tratamientos.

Las pacientes con metástasis en ganglios linfáticos tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellas cuyos ganglios son negativos. La tasa de supervivencia a los 10 años en mujeres con ganglios linfáticos axilares metastásicos palpables y que no reciben tratamiento sistémico sólo es de un 50-60%. El número de

ganglios implicados y la presencia de invasión extracapsular son indicadores importantes de mal pronóstico.

Otro indicador pronóstico de recidiva es el tamaño del tumor primario. En un estudio de 767 pacientes con ganglios negativos intervenidas mediante mastectomía radical o radical modificada, sin quimioterapia adyuvante, la tasa de recidiva en aquellas con un tamaño tumoral mayor de 1 cm, o mayor de 3 cm en algunos tumores especiales (tubular, mucinoso o papilar) fue del 27% a los 10 años, comparada con el 9% en tumores menores de 1 cm (PP Rosen, 1993).

La presencia de receptores de hormonas es un predictor importante, no sólo de pronóstico a largo plazo, sino también de respuesta al tratamiento endocrino. Varios estudios demostraron que las pacientes con receptores de estrógenos y progestágenos positivos tienen mejor supervivencia global (E Rapiti, 2005), (ME Trudeau, 2005). Cuando se determine la necesidad de tratamiento adyuvante, debe conocerse el estado de estos receptores. El grado histológico también parece predecir la supervivencia global. Las pacientes con tumores bien diferenciados tienden a tener unos pronósticos más favorables que aquellas con tumores poco diferenciados.

En un estudio británico sobre 1.168 mujeres, el grado histológico, junto con el tamaño tumoral y el estadio de los ganglios linfáticos, fue un predictor independiente de la supervivencia global a los 10 años (J Kollias, 1997).

Por último, también se han investigado los posibles papeles de determinados marcadores tumorales en la predicción sobre qué pacientes responderán a las pautas de quimioterapia. El marcador más exhaustivamente estudiado ha sido el HER-2/NEU. En un estudio NSABP, las pacientes con sobreexpresión de HER2/NEU que no fueron tratadas con pautas basadas en antraciclina, fueron peor (S Paik, 1998). Otro estudio mostró que la adición de trastuzumab (Herceptina), un anticuerpo contra el receptor de HER2/NEU, aumentó significativamente la tasa de respuesta a la terapia, comparada con sólo quimioterapia estándar, en presencia de enfermedad metastásica (DJ Slamon, 2001).

En la reunión de 2005 de la American Society of Clinical Oncology, se comunicaron datos de los estudios que investigan el uso adyuvante de Herceptina en mujeres con cáncer de mama positivo para HER-2/NEU en estadios precoces. Se comunicaron mejorías significativas en la supervivencia libre de enfermedad en aquellas mujeres tratadas con Herceptina (E Romond, 2005), sugiriendo que es inevitable su uso de rutina como tratamiento adyuvante.

<b>Factores pronósticos del carcinoma de mama con ganglios negativos</b>	
<b>Factor</b>	<b>Riesgo aumentado de recurrencia</b>
Tamaño	Tumores mayores
Grado histológico	Tumores de alto grado
Ploidía del ADN	Tumores aneuploides
Índice de marcado	Índice elevado (>3%)
Proporción en fase S	Proporción elevada (>5%)
Invasión vascular linfática	Presente
Catepsina D	Niveles elevados
Expresión del oncogén HER-2/NEU	Expresión elevada
Factor de crecimiento epidérmico	Niveles elevados

De Giulino AE. Breast. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. 1995 current medical diagnosis and treatment. Norwalk, CT: Appleton & Large, 1995; 607

### **Supervivencia según el estadio del cáncer de mama**

<b>Estadio AJCC</b>	<b>Supervivencia a los 5 años (%)</b>	<b>Supervivencia a los 10 años (%)</b>
Estadio 0	95	90
Estadio I	85	70
Estadio IIa	70	50
Estadio IIb	60	40
Estadio IIIa	55	30
Estadio IIIb	30	20
Estadio IV	5-10	2

Todos	65	30
-------	----	----

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

De Giulino AE. Breast. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. 2005 Current medical diagnosis & treatment, Nueva York, NY: Lange Medical Books/McGraw Hill, 2005:700.

### **3.8.9 Tratamiento sistémico neoadyuvante**

La utilización de quimioterapia neoadyuvante tradicionalmente se limitó a aquellas pacientes con cáncer de mama inoperable localmente avanzado o inflamatorio. El objetivo del tratamiento sistémico preoperatorio era convertir a las pacientes inoperables en candidatas a la resección a partir de la respuesta clínica y anatomopatológica (M Trudeau, 2005). Más recientemente, las indicaciones de la quimioterapia neoadyuvante se ha ampliado e incluyen a mujeres con tumores operables pero de gran tamaño, que desean intentar conservar la mama, en vez de una mastectomía. Los estudios más actuales indican que es posible el tratamiento conservador de la mama y que la tasa de recurrencias en la mama o locorregionales es baja cuando la quimioterapia neoadyuvante provoca una disminución de los estadios clínicos y del anatomopatológico del tumor (AM Chen, 2005). Además de utilizarse para los tumores grandes operables, el tratamiento neoadyuvante continúa teniendo un papel en el tratamiento de los cánceres de mama inflamatorios y en los que se presentan en un estadio localmente avanzado.

### **3.8.10 Tratamiento hormonal**

Las modificaciones hormonales con tamoxifeno o con inhibidores de la aromatasa, solo o combinados con una pauta citotóxica, son beneficiosas en un grupo determinado de mujeres. El tamoxifeno, un análogo de los estrógenos, ofrece unos beneficios considerables tanto en las mujeres pre menopáusicas como en las posmenopáusicas. Tomado en dosis de 20 mg al día, durante 5 años, el tamoxifeno reduce el riesgo anual de recurrencia en un 50% y el riesgo

anual de muerte en un 25%. Estos beneficios se observaron en mujeres con enfermedad

con receptores de estrógenos positivos, independientemente del tratamiento con quimioterapia (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998).

El tamoxifeno, cuando se utiliza junto con poliquimioterapia citotóxica, mejora la supervivencia de las mujeres con ganglios linfáticos axilares positivos y expresión positiva de receptores de estrógenos (K Albain, 2001). En las pacientes con ganglios negativos y receptores de estrógenos positivos, la adición del tamoxifeno a la quimioterapia mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad tras 5 años de seguimiento (B Fisher, 1997).

En el estudio NSABP B-14, se atribuyó aleatoriamente a 2.644 pacientes con tumores con receptores estrogénicos positivos y sin metástasis axilares, a recibir tamoxifeno (10 mg orales, 2 veces al día, durante 5 años), o placebo. Tras 4 años de mediana de seguimiento, la tasa de supervivencia libre de enfermedad de las 1.318 pacientes tratadas con tamoxifeno fue del 82%, comparada con el 77% de las 1.326 pacientes tratadas con placebo ( $p=0,00001$ ), también independientemente de si eran menopáusicas o no.

El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group realizó un metaanálisis sobre la terapia sistémica adyuvante para el cáncer de mama. Analizaron estudios aleatorizados que incluían a más de 75.000 mujeres con carcinoma en estadio I o II tratadas con terapias adyuvantes sistémicas hormonales, citotóxicas o inmunitarias. Los investigadores concluyeron que en las mujeres posmenopáusicas con tumores con receptores de estrógenos positivos, el tamoxifeno diario durante al menos 2 años tenía unos efectos beneficiosos significativos sobre las tasas de supervivencia libres de enfermedad, con una duración de estos efectos hasta 10 años. Se redujo la incidencia de carcinoma de la mama contralateral y de muerte por enfermedad cardíaca.

Además del tamoxifeno, se han autorizado los inhibidores de la aromatasa como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer con receptores de estrógenos positivos. Los inhibidores de la aromatasa actúan inhibiendo la enzima aromatasa y, por lo tanto, bloquean la conversión de los andrógenos a

estrógenos; sólo deben utilizarse en pacientes posmenopáusicas o en premenopáusicas con supresión ovárica química u ooforectomía. Aunque los inhibidores de la aromatasa provocan menos accidentes trombóticos, sofocos y cáncer de endometrio, los síntomas musculo esqueléticos y la osteoporosis son más frecuentes en usuarias de los inhibidores de la aromatasa que en quienes toman tamoxifeno. Los resultados del estudio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) mostraron una menor tasa de recurrencia, así como menos tumores contralaterales, en las mujeres tratadas sólo con Arimidex, tras 68 meses de seguimiento (A Howell, 2005). A partir de estos resultados, los inhibidores de la aromatasa actualmente se ofrecen como tratamiento de primera línea como terapia adyuvante. Además, las investigaciones recientes sugieren que el cambio de tamoxifeno a un inhibidor de la aromatasa como el Femara, después de 2 a 5 años, puede mejorar la supervivencia, aunque el uso conjunto de ambos no ofrece ningún beneficio (A Howell, 2005), (PE Goss, 2003).

### **3.9 Factores pronósticos para recaída local luego cirugía conservadora de mama más radioterapia**

La experiencia retrospectiva junto con estudios prospectivos aleatorizados, han dado datos adicionales confirmando el control local a largo plazo, cosmética y toxicidad a largo plazo, y han identificado factores pronóstico que contribuyen a altas tasas de recaída local.

La recaída local en la mama manejada de manera conservadora es un área activa de investigación, con numerosos estudios dedicados a la evaluación de factores que identifican a pacientes con alto riesgo de recaída local posterior a lumpectomía y radioterapia.

A pesar de que los factores de riesgo de recaída local no han sido tan bien evaluados como los de recaída sistémica ha habido numerosos estudios demostrando valor pronóstico de marcadores moleculares y genéticos para recaída local. La recaída local luego de terapia conservadora puede ser producida por un conjunto de factores del huésped, tumor primario y factores de tratamiento. Dada la compleja interacción de estos factores, es algunas veces difícil separar la significancia independiente de cualquiera de estos factores. Ha



habido de todas formas varios factores que han sido reportados de manera consistente en influenciar en recaída local en pacientes manejadas de manera conservadora. Los factores más comúnmente conocidos reportados como influencia para la recaída local son: edad temprana, estado márgenes, y el uso de terapia sistémica.

### **3.9.1 Edad**

La edad temprana ha demostrado en varios estudios ser un factor de riesgo para recurrencia en la mama en cirugía conservadora más radioterapia. Diferentes investigadores han usado varias líneas de corte como 40, 35 y 30 años. Kurtz y cols. (JM Kurtz, 1988), reportaron una incidencia del 19% de recurrencia local en 210 mujeres menores de 40 años, comparado con 9% en 1172 mujeres mayores.

De la Rochefordière y cols. (A De la Rochefordière, 1993), en un estudio de 1703 pacientes con estadio clínico I a III de cáncer de mama, notaron que pacientes más jóvenes tenían tasas significativamente menores de sobrevida y tasas más altas de recaída local y sistémica que pacientes mayores. Una línea de función indicaba que había una disminución del 4% en la recurrencia por cada año de edad al diagnóstico.

Fowble y cols. (BL Fowble, 1994), en 980 mujeres con estadios clínicos I y II de cáncer de mama tratadas con terapia conservadora reportaron que mujeres menores de 35 años de edad tenían un 53% de periodo libre de enfermedad a 8 años comparado con 67% para mujeres entre 36 a 50 años y mujeres mayores de 50 años (74%). Además, la incidencia de recaída en la mama fue mayor en el grupo más joven (24%, 14% y 12% respectivamente,  $p=0.001$ ) Las tasas de recurrencia regional fueron 7%, 1% y 1% respectivamente ( $p=0.0002$ )

Uno de los estudios más significativos y poderosos correlacionando la edad joven con recaída local fue el estudio EORTC boost vs no boost. En general en este estudio la edad joven fue un predictor significativo de recaída local. En una revisión de 3602 mujeres sometidas a cirugía (cirugía conservadora 55% o mastectomía 45%) para cáncer temprano de mama fueron enroladas en estudios EORTC, De Bock y cols. (GH de Bock, 2006), claramente demostraron el

impacto de la edad en relación a la recaída local. Los resultados del análisis multivariado mostraron que la edad joven y cirugía conservadora eran factores de riesgo para recurrencia loco regional aislada (edad menor 35 años vs mayor 50 años: hazard ratio 2.80 IC 95%, 1.41 a 5.6; edad de 35 a 50 años vs mayores de 50 años: hazard ratio 1.72 IC95%, 1.17 a 2.54; conservación de la mama: hazard ratio 1.82 CI 95% 1.17 a 2.86. Luego de QT preoperatoria, menos recurrencias aisladas fueron observadas (hazard ratio: 0.63 IC 95% 0.44 a 0.91). Se concluye que edad joven y terapia conservadora son ambos de manera independiente predictores de recaída loco regional aislada. Los autores notaron que al ser recurrencia aislada es una condición potencialmente curable, y que las mujeres tratadas con cirugía conservadora o diagnosticada con cáncer de mama a edad temprana, deberían ser monitorizadas de manera cercana para detectar recurrencia en estadios tempranos.

### **3.9.2 Estado de los márgenes**

Los márgenes positivos han sido uno de los factores más consistentemente asociados con altas tasas de recaída local. Debido a la variedad de definiciones del estado de los márgenes y la compleja interacción entre estado de márgenes y uso terapia sistémica, dosis radioterapia y edad de la paciente, hay conclusiones conflictivas en cuanto a la influencia de los márgenes en relación a la recaída local.

La definición de márgenes negativos es variable entre instituciones. A pesar de que algunos lo consideran ausencia de células tumorales en el margen pintado, como se define en la NSABP, otros consideran negativo como márgenes de 1 o 2 mm más allá del cáncer invasor.

El grado de compromiso de los márgenes (focalmente comprometido o difusamente comprometido) también es un punto crítico en determinar la significancia del compromiso del margen y como esto debería influenciar en el manejo. A pesar de que hay reportes conflictivos es evidente que, obtener un amplio margen negativo es deseable. Sin embargo un margen focalmente comprometido particularmente cuando la reintervención no es posible como el

caso de un margen profundo en la fascia pectoral no es contraindicación para una terapia conservadora.

Heimann y cols. (R Heimann, 1996), analizaron 869 casos de carcinoma de mama estadios clínicos I y II en 852 mujeres tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. El seguimiento medio fue de 43 meses. Márgenes microscópicos fueron negativos en 762 (88%), microscópicamente positivos en 82 (9%) y desconocidos en 25 (3%) de las pacientes. En pacientes que recibieron boost de radioterapia al lecho tumoral las tasa de control local a 5 años fue del 98% y 89% respectivamente para márgenes negativos y positivos ( $p < .01$ ). Cuando los márgenes de escisión fueron microscópicamente positivos la tasa de control tumoral fue 91% si la dosis total al lecho tumoral fue de 60 Gy o mayor comparado con 76% por una dosis de 60 Gy o menos ( $p=0.05$ )

Peterson y cols. (ME Peterson, 1999), evaluaron la significancia del margen de resección microscópico en 1021 pacientes con estadios clínicos I y II de carcinoma invasor de mama tratadas con terapia de conservación, quienes fueron divididas en cuatro grupos: (a) 518 pacientes con márgenes negativos, (b) 124 pacientes con márgenes focalmente positivos, (c) 96 pacientes con márgenes cercanos focalmente ( $<$  o igual a 2mm), y (d) 283 pacientes con márgenes desconocidos. Las tasas de recaída local no fueron significativamente diferentes en pacientes con márgenes patológicos negativos, focalmente positivos, focalmente cercanos o desconocidos a los 8 años de la resección (8, 10, 17 y 16% respectivamente;  $p=0.21$ ).

De un grupo de 885 pacientes tratados por cáncer de mama invasor estadios clínicos I y II, Schnitt y cols. (SJ Schnitt, 1994), limitaron su estudio a 181 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal que recibieron RT a dosis de 60 Gy en el sitio quirúrgico o más en quienes los márgenes quirúrgicos microscópicos definitivos fueron evaluables y tenían por lo menos 5 años de seguimiento. En 157 pacientes (87%) el tumor era evaluable por presencia o ausencia de extensión de carcinoma intra ductal. Las tasas de recurrencia a los 5 años entre los pacientes con márgenes negativos, cercanos, focalmente

positivos y más de focalmente positivos eran 0%, 4%, 6% y 21% respectivamente. Entre los 127 pacientes con tumores negativos para extensión intra ductal , la recurrencia a 5 años era <10% en todos los grupos. Entre las 30 pacientes con extensión intra ductal positiva, las tasas de recurrencia fueron del 0% cuando los márgenes eran negativos o cercanos pero del 50% cuando los márgenes eran focalmente positivos. Estos resultados apoyan el uso de terapia conservadora (incluido un boost de RT al sitio del primario) para pacientes con extensión intra ductal positiva y márgenes negativos.

En un análisis similar, Gage y cols. (JJ Jobsen, 2003), notaron que pacientes con márgenes positivos tenían una mayor posibilidad de recaída en la mama (21/131, 16%) que pacientes con márgenes negativos (4/209, 2%). Sin embargo, pacientes con márgenes focalmente positivos tienen una tasa de 9%. Pacientes con extensión intra ductal y márgenes positivos tienen la mayor probabilidad de recaída a la mama (8/19, 42%).

En un análisis de experiencia de Yale, Ovbedian y Haffty. (E Obedian, 2000), reportaron una alta tasa de recaída local entre las pacientes con márgenes positivos. Las pacientes fueron divididas en cuatro grupos basados en su estudio histopatológico de márgenes quirúrgicos: negativo (n=278), cercano (dentro de 2mm, n=47), positivos (n=55) o indeterminados (n=491). La sobrevida libre de recaída en la mama a 10 años fue 98% con márgenes negativos vs 83% para márgenes positivos, vs 82% con márgenes indeterminados. La quimioterapia (QT) adyuvante o la hormono terapia (HT), no altero el impacto adverso de los márgenes positivos.

### **3.9.3 Interacción entre estado de márgenes y otras variables**

La compleja interacción entre el estado de márgenes y otros factores relacionados al tratamiento se demuestra en un estudio de Park y cols. (CC Park, 2000), Ellos demostraron que la recaída local era significativamente más alta en pacientes con márgenes positivos difusamente que en pacientes con márgenes negativos. Pacientes con márgenes focalmente comprometidos también estaban en riesgo más alto de recaída que pacientes con márgenes negativos. Sin embargo, en mujeres con márgenes focalmente comprometidos que recibieron

terapia sistémica la tasa de recurrencia local fue similar a márgenes negativos. A pesar de que la terapia sistémica retrasa o niega el efecto en márgenes focalmente comprometidos es tópicamente de discusión, pero claramente existen factores que confunden la interpretación de los datos disponibles.

Freedman y cols. (G Freedman, 1999), estudiaron 1262 pacientes con estadios clínicos I o II de cáncer de mama tratada con cirugía conservadora de mama, disección ganglionar axilar y radioterapia. Los márgenes finales fueron negativos 77%, positivos 12% y cercanos (< o igual 2mm) 11%. La incidencia a 5 años de recaída en la mama ipsilateral no fue significativamente diferente entre los pacientes con márgenes negativos (4%), positivos (5%) o cercanos (7%). Sin embargo a los 10 años una diferencia significativa en la recurrencia en la mama ipsilateral se hizo aparente (negativo 7%, positivo 12% y cercano 14%  $p=0.04$ ). La tasa de recurrencia acumulada a los 5 años en pacientes con márgenes cercanos o positivos fue del 1% con terapia sistémica adyuvante y 13% sin terapia adyuvante. Sin embargo a los 10 años la tasa de recurrencia en la mama ipsilateral fue similar (18 vs 14%) dando más recaída tardía a los pacientes que recibieron terapia sistémica.

Un estudio de Jobsen y cols. (JJ Jobsen, 2003), demostró algunas de las dificultades asociadas con la interpretación de estudios relacionados al estado márgenes y recaída local así como se relaciona con otros factores pronósticos.

En un estudio de 1752 pacientes con estado de márgenes conocido en un seguimiento de más de 78 meses, las tasas de recaída local a 10 años fue de 5.6% y 12.2% para márgenes negativos y positivos respectivamente. Una interacción según la categoría de edad y márgenes se notó en relación al período libre de recaída. La tasa de recaída local para mujeres < 40 años fue de 8.4% para márgenes negativos y 36.9% para positivos ( $p=0.005$ ). Por el otro lado para mujeres > 40 años fue 2.6% para márgenes negativos y 2.2% para positivos. A pesar de que está claro que el estado de márgenes es un factor de riesgo para recaída local y que obtener resección con márgenes negativos son necesarios, los datos disponibles sugieren que pacientes con márgenes focalmente comprometidos son candidatas a cirugía conservadora seguida de radioterapia a la mama.

### **3.9.4 Efectos de la terapia sistémica para control local**

El uso de terapia sistémica, como Tamoxifeno adyuvante o quimioterapia adyuvante ha demostrado claramente un impacto en el control local en varios estudios prospectivos y retrospectivos. A pesar de que ha sido ampliamente demostrado que la quimioterapia y el tamoxifeno no son substitutos de la radioterapia. En pacientes que han sido tratadas con radioterapia el uso de quimioterapia mejora el control local. Como sucede con los otros factores pronósticos, el grado en que el tratamiento sistémico influye en el control local puede ser confundido por otros factores.

En el estudio NSABP B-06 se analizaron pacientes con enfermedad ganglionar positiva que fueron tratadas con radioterapia y quimioterapia, se demostró que tenían una recurrencia local a 8 años de 5% comparada con el 12% en pacientes con ganglios negativos tratadas con cirugía y radioterapia sola. En el estudio NSABP B-21 el tamoxifeno de manera similar mejoró la tasa de control local en pacientes con ganglios negativos y tumores menores a 1 cm. La tasa cruda de recurrencia fue de solo 3% en mujeres aleatorizadas para lumpectomía, radioterapia y tamoxifeno, comparado con 7% en mujeres tratadas con lumpectomía y radioterapia sola (B Fisher, 1995).

Un análisis retrospectivo del MD Anderson, investigando el impacto de la terapia sistémica en el control local, luego de cirugía conservadora de mama, en pacientes con ganglios negativos confirmó que de las 277 pacientes tratadas con terapia sistémica tenían mejores tasas de control local a 5 años (97.5 vs 89.8%) y a 10 años (95.6% vs 85.2%), comparado con 207 pacientes que no recibieron tratamiento sistémico. No hubo diferencia estadísticamente significativa evidente en control local entre pacientes tratadas con quimioterapia y con tamoxifeno solo ( $p=0.219$ ). Es evidente que ambas, la terapia hormonal así como citotóxica sistémica influye en las tasas de recaída local.

### **3.9.5 Tamaño tumoral**

A pesar de que el tamaño tumoral es claramente un predictor fuerte de recaída sistémica y sobrevida general, su valor pronóstico en recaída local no ha sido reportado consistentemente. Las diferencias son probablemente relacionadas a las técnicas de tratamiento usadas (por ejemplo extirpación completa, uso boost de RT) y la compleja interacción de otros factores pronósticos anotados arriba.

### **3.9.6 Localización del tumor**

La localización del tumor primario en la mama no es una contraindicación para cirugía conservadora de mama y una localización específica no se ha asociado a una mayor tasa de recurrencia local. Haffty y cols. (BG Haffty, 1995), en una revisión de 1014 pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama tratados con terapia conservadora de mama identificaron 98 pacientes que han tenido un tumor retro areolar/central. 10 de las 98 tuvieron que sacrificar el complejo areola pezón en la cirugía, mientras las 88 restantes tenían toda el área intacta incluida en el campo de intensificación con radioterapia (boost). El periodo libre de recurrencia a 10 años fue del 84%, las tasas de recaída a distancia del 88% y tasa de sobrevida general 79% similar a tumores en otra localización.

El complejo areola pezón puede ser conservado en la mayoría de pacientes y no hubieron complicaciones significativas. Por lo tanto una localización sub areolar no es una contraindicación para terapia conservadora de mama en estadios tempranos.

Sin embargo Gajdos y cols. (C Gajdos, 2000), reportaron en 95 pacientes con tumores localizados dentro de 2 cm del borde de la areola, considerados como carcinomas subareolares, 62 fueron tratadas con cirugía conservadora y 33 con mastectomía. Tratamiento con radioterapia fue entregado en el 87% de cirugías conservadoras y 13% del grupo de mastectomías. El complejo areola pezón fue removido en 11 mujeres en el grupo de cirugía conservadora. En el análisis univariado, una variable significativa relacionada al compromiso del complejo areola pezón fue el compromiso clínico del mismo ( $p=0.001$ ), calcificaciones

mamográficas o enfermedad de Paget ( $p < 0.001$ ), tamaño patológico del tumor ( $p = 0.019$ ) y presencia de compromiso intraductal extenso ( $p = 0.098$ ). Cuando el tratamiento con radioterapia fue tomada en cuenta en el análisis multivariado, la única variable relacionada de manera significativa con recurrencia en pacientes con cirugía conservadora fue el compromiso clínico del complejo areola pezón.

## **CAPITULO IV.**

### **4. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA**

De acuerdo con la definición de Harvard de CIE, el 25% o más del tumor primario es intraductal y el carcinoma intraductal es visto por fuera (o adyacente a) el borde del tumor infiltrante. Fourquet y cols. (A Fourquet, 1989), reportaron una incidencia del 20% de CIE en 185 mujeres menores de 45 años comparada con 10.4% en 279 mujeres mayores. El CIE comprometiendo el tumor primario y estructuras adyacentes ha sido reportado por varios grupos para ser asociado con alta incidencia de recurrencia en la mama. En contraste, Clarke y cols, (DH Clarke, 1985). Fisher y Anderson. (B Fisher, 1994), y Van Limbergen y cols. (E Van Limbergen, 1987), no encontraron un impacto significativo en control local con CIE. Esta diferencia puede estar relacionada con la definición de CIE, adecuada escisión del tumor, dosis de RT administradas al boost, así como interacciones con otros factores. Se ha reportado por algunos autores que, de alguna manera la alta tasa de recaídas en CIE parece ser vista solo en mujeres < 40 años de edad.

Holland y cols. (R Holland, 1990), sostienen que el CIE está asociado a mayor recurrencia local debido a la presencia de tumor intraductal residual en estos pacientes. En series de 214 mujeres sometidas a mastectomía, 71% de estas con CIE, tenían carcinoma intraductal residual comparada con el 28% de ellas sin este hallazgo patológico. En particular el 44% de pacientes con CIE positivo tenían tumor residual prominente comparado con 3% de aquellas sin CIE ( $p < 0.00001$ ).

El impacto de CIE en recaída local, sin embargo parece estar minimizada si se logran márgenes negativos, a pesar de que siempre se requiere de esta



condición en pacientes con CIE, esto es aún más relevante, tanto así que un margen negativo puede disminuir o eliminar la significancia del CIE con respecto a la recaída local.

En un estudio del grupo de Harvard, Gage y cols. (I Gage, 1996), evaluaron los EC I y II de cáncer de mama tratados con radioterapia, como parte del tratamiento conservador de los cuales 343 tenían histología ductal evaluable por un CIE, tenían márgenes tinturados para revisión de laminillas y recibieron 60 Gy o más al lecho tumoral. La tasa de incidencia de recurrencia a los 5 años para pacientes con márgenes negativos fue del 2%, márgenes positivos 16%. Entre las pacientes con márgenes negativos las tasas de recurrencia a 5 años fueron: de 2% para pacientes con márgenes cercanos (< 1 mm) y 3% para pacientes con márgenes negativos > 1 mm. Las tasas de recurrencia a 5 años para pacientes con márgenes focalmente positivos fueron del 9% (9% para CIE negativo y 7% para CIE positivo).

La tasa cruda de recurrencia a 5 años para pacientes con márgenes mayores que focalmente comprometidos fue 28% (19% para CIE negativo y 42% para CIE positivo). Los autores concluyeron que los pacientes con márgenes negativos tienen menor tasa de recurrencia en el seno tratado ya sean márgenes > 1mm o menores o iguales 1 mm ya sea CIE negativo o positivo. Parece, en este estudio, que a pesar de que CIE puede ser un factor de pobre pronóstico con relación a recurrencia local, el lograr márgenes negativos elimina el riesgo del CIE como factor.

#### **4.1. Histología**

En general, los estudios que han evaluado la recaída local en relación con la histología no han demostrado tasas más altas de recurrencia asociadas a un tipo histológico.

Weiss y cols. (MC Weiss, 1992), reportaron en 879 pacientes con estadios clínicos I y II de cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, los pacientes fueron divididas en 7 grupos basados en el subtipo histológico: 368 con carcinoma ductal infiltrante o intraductal, 389 con CDI, 41 con CLI, 23 combinando carcinoma ductal y lobular infiltrante, 28 medular, 12

coloide y 18 carcinoma tubular. No hubieron diferencias significativas a 5 años en sobrevida general, sobrevida causa específica, sobrevida libre de recaída entre las diferentes histologías. Hubo sin embargo diferencias entre los 7 grupos en metástasis a distancia en la primera recaída con CDI teniendo la tasa más alta.

Thurman y cols. (SA Thurman, 2004), en un análisis de Harvard identificaron 20 EC I y II con carcinoma mucinoso, 27 con carcinoma medular, 28 con carcinoma tubular y 1055 con CDI. No se evidencia diferencia significativa en el sitio de primera recaída entre los cuatro primeros tipos histológicos dentro de los 10 primeros años luego del tratamiento. La recaída local fue significativamente asociada a la edad <50 años ( $p=0.04$ ), márgenes positivos ( $p=0.007$ ), invasión linfovascular ( $p=0.04$ ), y presencia de componente intraductal extenso ( $p<0.001$ ).

Un análisis de carcinoma medular tratados de manera conservadora se realizó en un grupo de Yale que identificaron 46 casos de pacientes con cáncer medular tratados de manera conservadora quienes fueron comparados con 1444 pacientes con carcinoma intraductal. La cohorte de carcinoma medular se presentó a una menor edad con un alto porcentaje de pacientes en los 35 años o menos (26.1% vs 6,6%;  $p<.00001$ ). 12 pacientes con histología medular fueron sometidas a screening genético y 6 pacientes se encontraron con mutaciones importantes. Este grupo mostró mayor asociación con mutaciones BRCA1-2 comparado con pacientes en el grupo control (50% vs 15.8%,  $p=0.0035$ ). La cohorte de carcinoma medular estuvo asociada también con mayor estadio T y tamaño tumoral (37% vs 17.2% T2, tamaño medio 3.2 vs 2.5 cm;  $p=0.00097$ ), así como estado de receptores estrógenos negativos (84.9% vs 37.6%;  $p<0.00001$ ) y receptores progesterona (87.5% vs 48.1%;  $p=0.00001$ ). Las tasas libres de recaída no fueron significativamente diferentes de cánceres ductales invasores (76.7% vs 85.2%) sin embargo a 10 años la sobrevida libre de recaída sistémica en la cohorte medular fue significativamente mejor que en el grupo control (94.9% vs 77,5%;  $p=0.028$ ).

Carcinoma tubular tratado con cirugía y RT fue revisado por Sullivan y cols. (T Sullivan, 2005), en 62 casos propios de hospital de Massachusetts así como 529 casos de la literatura. Concluyeron que el carcinoma tubular está asociado

con un excelente pronóstico pero el seguimiento a largo plazo es esencial para la detección de recurrencias. RT reduce el riesgo de recaída local siguiendo a la cirugía conservadora. Sin embargo, mujeres mayores tratadas con cirugía conservadora pueden tener un riesgo muy bajo de recaída local sin RT adyuvante.

#### **4.2. Estado ganglionar**

A pesar de que el estado ganglionar es el predictor más fuerte de metástasis a distancia y sobrevida general, la mayoría de estudios no han demostrado claramente el efecto del estado ganglionar en control local en pacientes manejadas con terapia conservadora. Esto puede deberse al hecho de que la mayoría de pacientes con ganglios positivos reciben QT y/o HT que puede alterar el efecto de cualquier evento adverso en la recaída local. Existen algunos datos sin embargo que sugieren un efecto en la recaída local por compromiso ganglionar en pacientes con tratamientos conservadores. El estudio del grupo de Terapia del cáncer y otros estudios han notado una menor sobrevida y una mayor incidencia de recurrencia local en pacientes con ganglios axilares positivos luego de mastectomía parcial. En el instituto Gustave-Roussy entre 356 pacientes, la recurrencia local se vio en el 26% de aquellos con compromiso ganglionar y 6.5% sin compromiso ganglionar, mientras mayor era el número de ganglios comprometidos, mayor la probabilidad de recurrencia local y menor sobrevida (D Sarrazin, 1984). Un aumento en la incidencia en recaída en mama fue también observado por Limbergen y cols., en pacientes con N1b (8/42 pacientes o 19%) y en aquellos en quienes 3 o más ganglios estaban comprometidos (4/14 pacientes o 28.6%) comparado con pacientes N0 o N1a (14/187, 7.5%). Sin embargo reportes más recientes por varios investigadores notaron menores tasas de sobrevida pero pocas recaídas luego de terapia conservadora en pacientes con ganglios positivos. Una vez más, esto es resultado de la RT a la mama con QT adyuvante. Desde que la mayoría de pacientes con ganglios positivos reciben QT, la cual es sinérgica con RT en disminuir las tasas de recaída, cualquier efecto adverso potencial de los ganglios positivos en recaída puede perderse.

#### **4.1. Factores moleculares y recaída local.**

En comparación con gran cantidad de datos en cuanto a marcadores moleculares como factores de riesgo para sobrevida general y metástasis a distancia en cáncer de mama, hay pocos datos. Ha habido varios estudios con interés en el potencial de no solo el uso de marcadores en identificar a pacientes con riesgo de recaída sino también para considerar a estos marcadores como intervenciones terapéuticas blanco y aumento de la sensibilidad a RT. Varios marcadores tumorales han demostrado en estudios estar asociados a resistencia a radiación incluyendo p53, Her2/neu, IGF-1R y otros asociados a hipoxia. A pesar de que ha habido hallazgos consistentes a la fecha hay muchos resultados confusos y el número de eventos en las series no son lo suficientemente significativos para realizar una conclusión clínica. Es un área abierta para mucha investigación.

## **e. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo y diseño del estudio:**

Se realizará un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo transversal en las pacientes con carcinoma ductal de glándula mamaria en SOLCA núcleo de Loja.

### **Lugar de estudio y centro participante:**

El estudio se realizará en el Hospital Oncológico (SOLCA) de la ciudad de Loja.

### **Población de estudio y criterios de selección:**

La población fuente y accesible del estudio estará conformada por pacientes femeninas adultas y con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de glándula mamaria, atendidas en el Hospital de SOLCA-Loja para tratamiento de su patología en el periodo 2007 - 2008.

### **Selección de las pacientes:**

Criterios de inclusión (todos los siguientes):

- Paciente de sexo femenino.
- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de glándula mamaria.
- Paciente sometida a tratamiento quirúrgico (conservador o radical) como parte del manejo para el cáncer de glándula mamaria.

- Paciente con o sin quimioterapia contra el cáncer de glándula mamaria.
- Paciente con o sin tratamiento de radioterapia.

Criterios de exclusión (uno o más de los siguientes):

- Pacientes con diagnóstico de un segundo tumor primario simultáneo, independientemente del tipo y localización.
- Pacientes que no completen los protocolos de tratamiento.
- Pacientes en cuyos expedientes clínicos existe ausencia de información clínica, histopatológica o cualquier otra relevante para los intereses del estudio.

## **f. RESULTADOS**

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN ESQUEMA TERAPÉUTICO:**

**TABLA N°1**

---

**TIPO DE TRATAMIENTO**

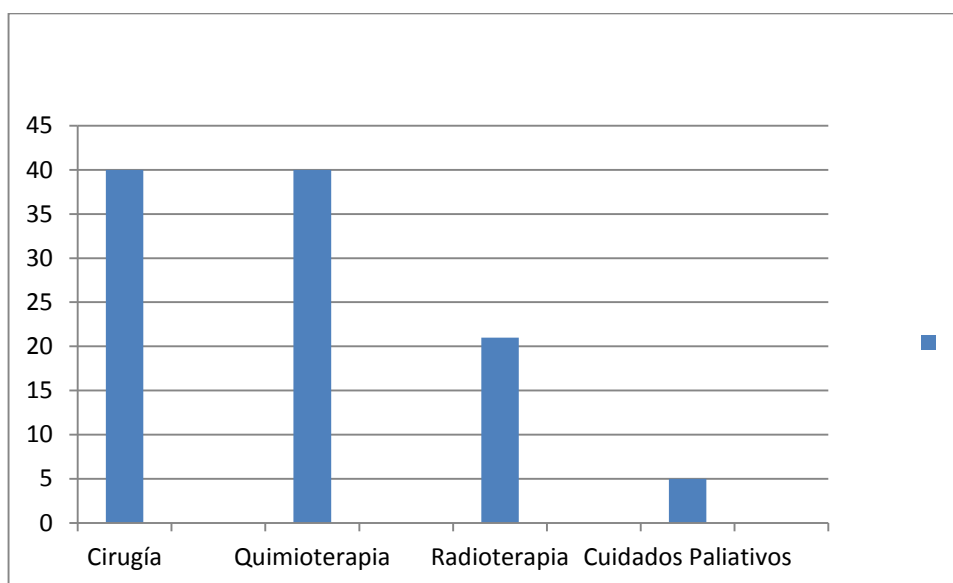
---

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cirugía	40	93,00%
Quimioterapia	40	93,00%
Radioterapia	21	48,80%
Cuidados Paliativos	5	11,62%

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

**Gráfica N°1**



**Análisis:** El tipo de tratamiento que predominó del total de las pacientes, corresponde a la aplicación quimioterapia con un 93,00% del total de las pacientes, igual que la realización de cirugía con el 90,00%, luego sigue la aplicación de radioterapia con un 48,80% y finalmente los cuidados paliativos con un 11,62% del total.

### DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO:

**TABLA N°2**

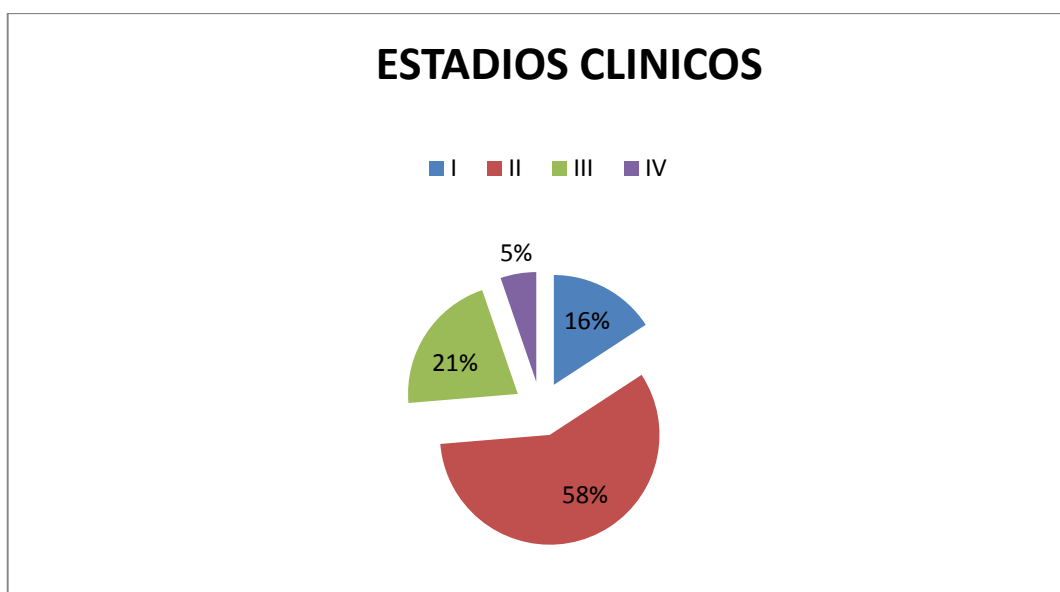
ESTADIOS CLÍNICOS		
ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE

I	7	16,00 %
II	24	58,00 %
III	8	21,00 %
IV	4	5,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

**Gráfica N°2**



**Análisis:** Como lo demuestra el análisis de las 43 pacientes pertenecientes al estudio, fueron diagnosticadas en distintos estadios, donde la gran mayoría fue diagnosticada en el estadio II con el 58% del total, seguido del diagnóstico en el estadio III con el 21%, a continuación el estadio I con el 16% y por último solo el 5% del total de pacientes fueron diagnosticado en el estadio IV.

**DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN LA DETECCIÓN DE  
RECEPTORES HORMONALES POR INMUNOHISTOQUÍMICA:**

**TABLA N°3**

---

**RECEPTORES HORMONALES**

---

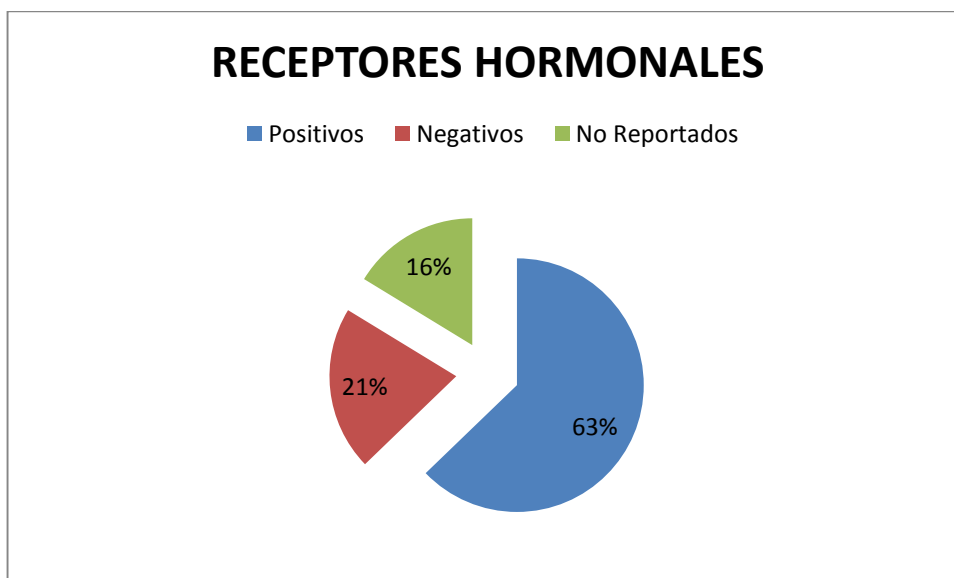


RECEPTORES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivos	27	63,00 %
Negativos	9	21,00 %
No Reportados	7	16,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

**Gráfica N°3**



**Análisis:** Para determinar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama se estudia la existencia de receptores hormonales en las células malignas, en este estudio, del total de pacientes analizados el 63 % presentó receptores hormonales positivos, seguido del 21 % con receptores hormonales negativos y en el 16% de las pacientes no se reportaron los resultados del estudio.

**DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR DETECCIÓN DE RECEPTORES HER 2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA:**

**TABLA N°4**

RECEPTORES HER 2/NEU		
RECEPTORES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivos	14	32,00 %
Negativos	18	42,00 %
No Reportados	11	26,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

**Gráfica N°4**



**Análisis:** Para determinar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama se estudia la existencia de los receptores HER 2 NEW en las células malignas, la existencia de los mismos indica la dependencia a la proteína HER 2 circulante normal del torrente sanguíneo, en el presente estudio, de los 43 pacientes estudiados, el 42 % presentaron resultados negativos, seguidos del 32% con resultados positivos y por último el 26% cuyos resultados no fueron reportados.

#### DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN LA APARICIÓN DE RECIDIVAS DE CÁNCER DE MAMA EN 5 AÑOS:

**TABLA N°5**

RECAÍDAS EN 5 AÑOS		
PACIENTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sin recaída	38	90,00 %
Con recaída	4	10,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

**Gráfica N°5**



**Análisis:** Como lo demuestra el análisis de las 43 pacientes pertenecientes al estudio, dentro de los 5 años estudiados, 38 pacientes no presentaron recaídas representando el 90,00% de los casos, sin embargo 4 pacientes presentaron recaídas dentro de este tiempo lo cual es equivalente al 10%.

#### DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN LOS SITIOS DE APARICIÓN DE RECIDIVAS:

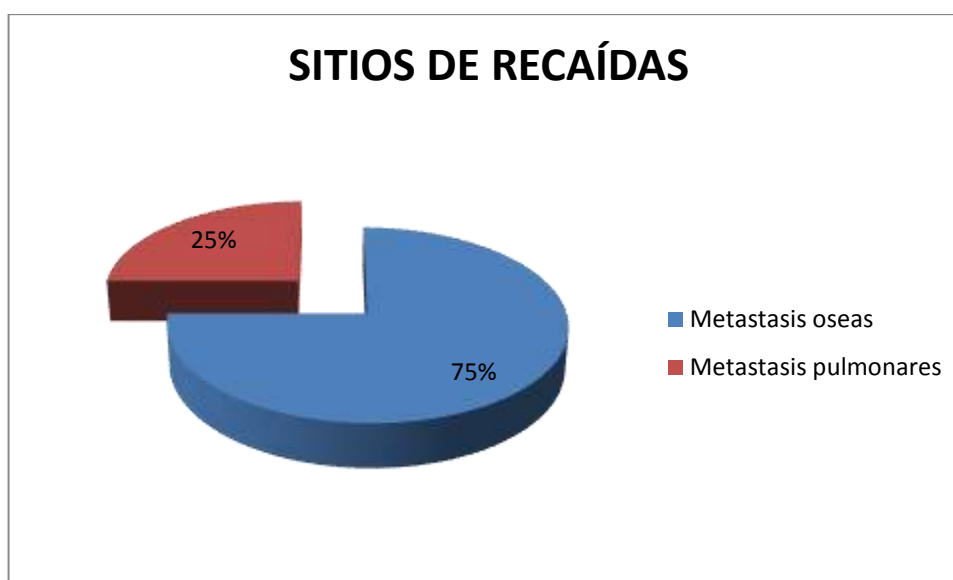
**TABLA N°6**

SITIO DE PROGRESIÓN		
SITIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Metástasis Oseas	3	75,00 %
Metástasis Pulmonares	1	25,00 %
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

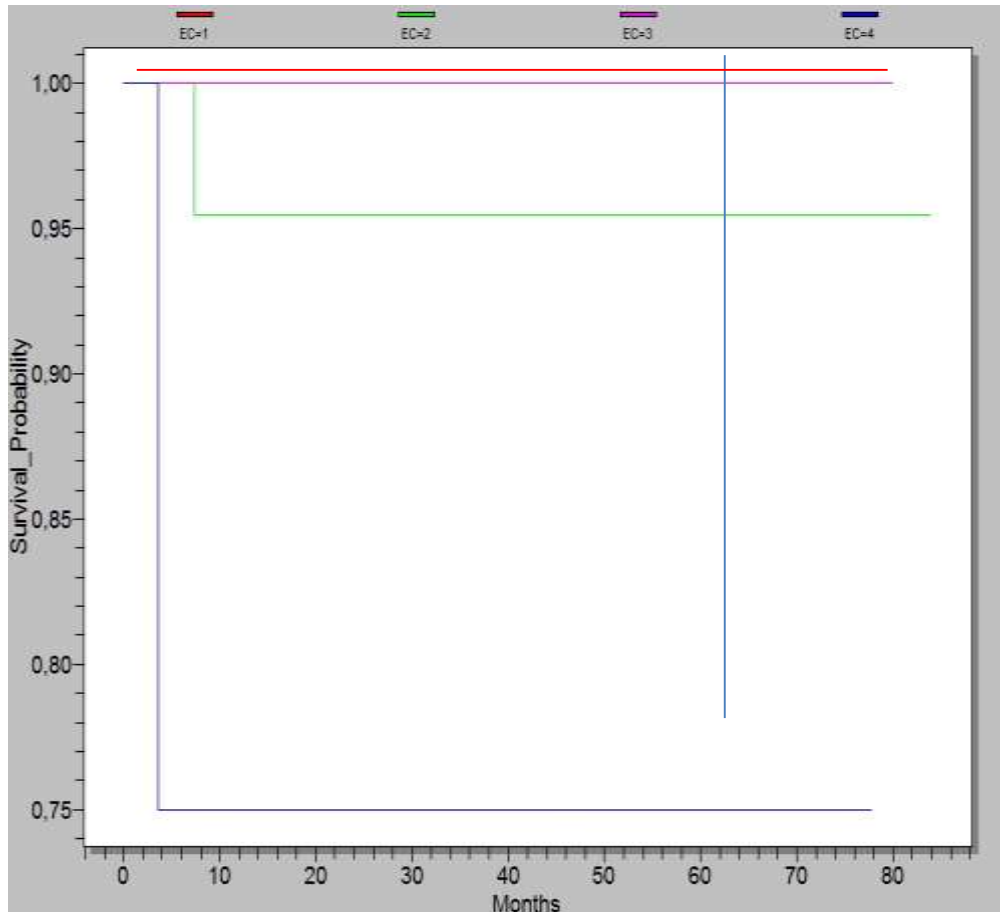
**Gráfica N°6**



**Análisis:** Después de haber determinado que de las 43 pacientes fueron 4 las recaídas en los 5 años se evidencia que el 75% de las mismas se presentaron en el tejido óseo mientras que el 25% de ellas fueron en el tejido pulmonar.

**PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SEGÚN EL ESTADIO CLINICO:**

**Tabla diseñada con el programa internacional epiInfo**



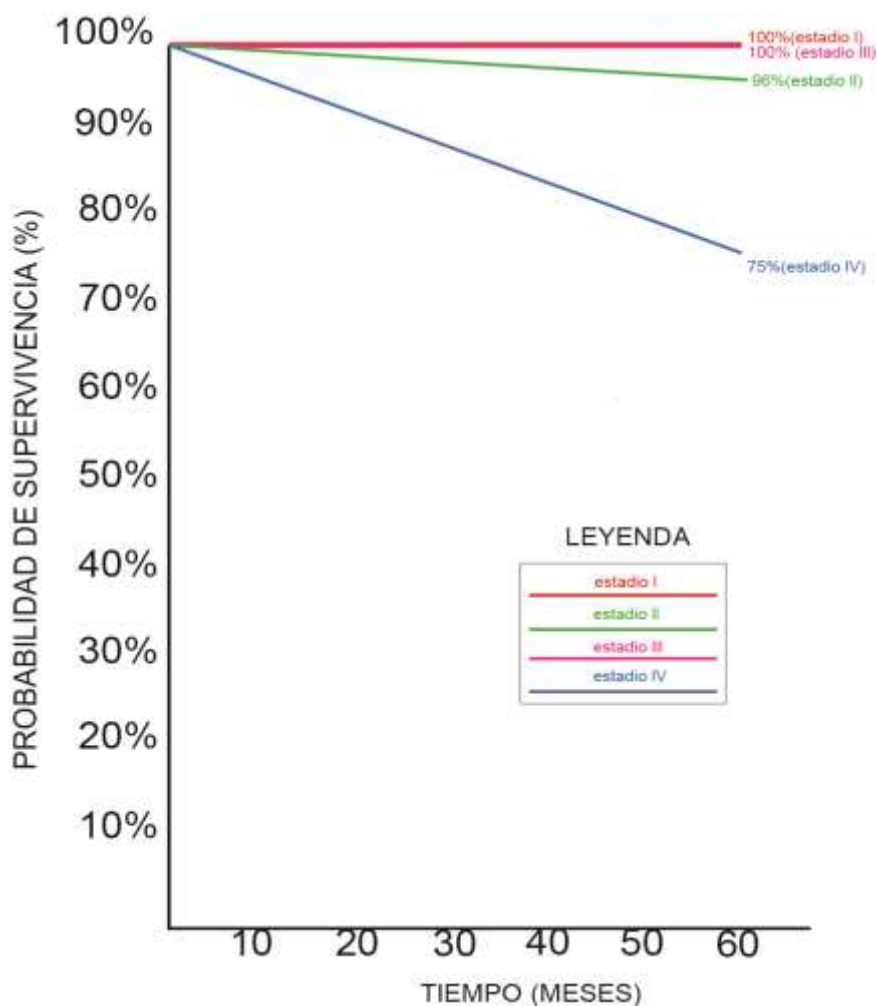
**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

Test	Statistic	D.F.	P-Value
Log-Rank	5,5889	3	0,1334
Wilcoxon	6,1166	3	0,1061

**PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SEGÚN EL ESTADIO CLINICO:**

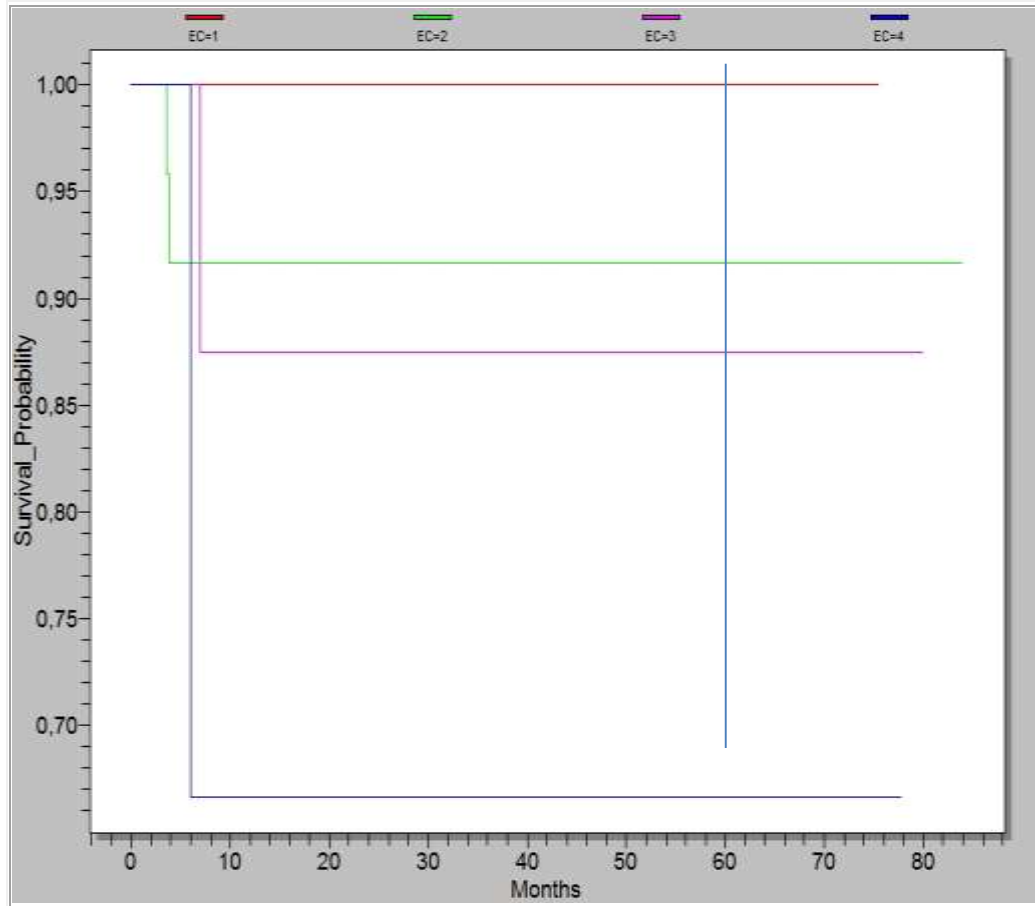
Gráfica N°7



**Análisis:** En la siguiente gráfica, se evalúa la supervivencia a 5 años por estadio clínico, observándose , que las pacientes diagnosticadas en el estadio I presentan una supervivencia del 100%, de las pacientes diagnosticadas en el estadio II existió una fallecido a los 8 meses aproximadamente de terminado el tratamiento, lo cual le da a este estadio una supervivencia del 96%, las pacientes del estadio III tuvieron una supervivencia del 100%, mientras que en el estadio IV existió también una paciente fallecida, aproximadamente a los 4 meses, lo cual da una supervivencia del 75% a este estadio.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS  
PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SEGÚN EL  
ESTADIO CLINICO:**

**Tabla diseñada con el programa internacional epiInfo**



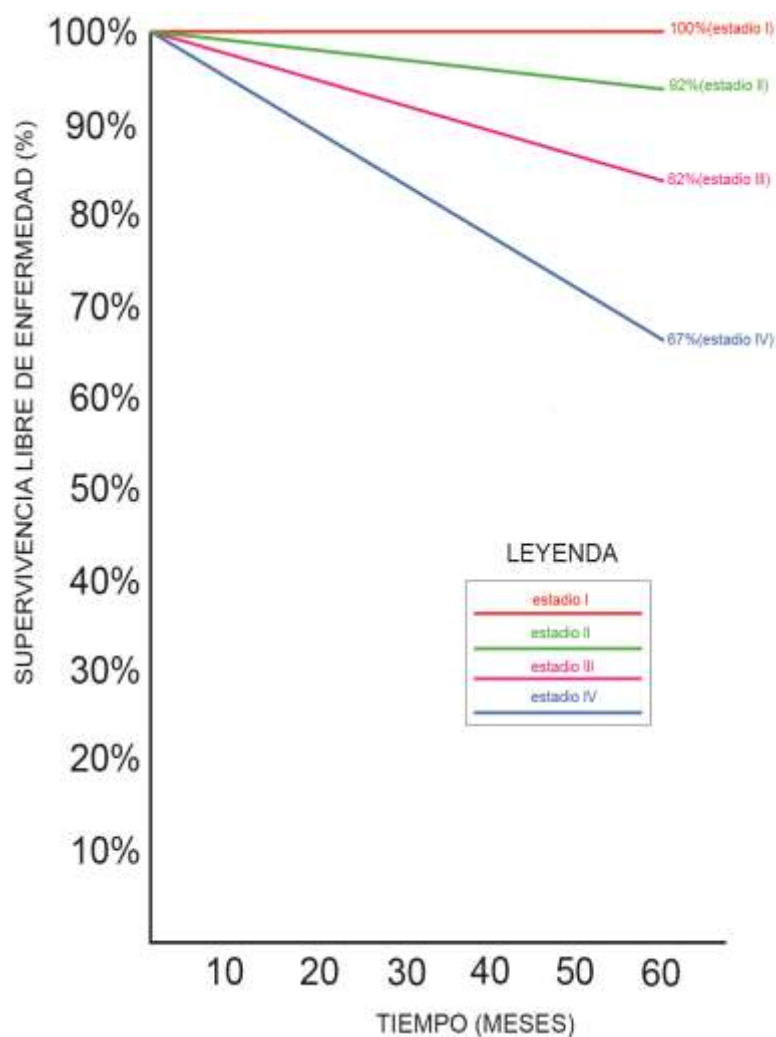
**Fuente:** Historias clínicas de las pacientes.

**Elaboración:** El autor.

Test	Statistic	D.F.	P-Value
Log-Rank	2,5302	3	0,4699
Wilcoxon	2,3479	3	0,5034

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SEGÚN EL ESTADIO CLINICO:

Gráfica N°8



**Análisis:** En la gráfica actual se evalúa la supervivencia libre de enfermedad por estadios clínicos a los 5 años de seguimiento, observándose que en el estadio I fue del 100%, mientras que en estadio II existieron 2 pacientes que recayeron, una a los 4 meses aproximadamente y poco después la otra, dándole a este estadio una supervivencia libre de enfermedad del 92%, en el estadio III recayó una sola persona a los 7 meses aproximadamente, pero por la corta cantidad de pacientes diagnosticadas en este estadio presenta una supervivencia libre de



enfermedad del 82%. Por último, el estadio IV, recayó una persona a los 6 meses aproximadamente, lo que da una supervivencia libre de enfermedad del 67%.

### **g. DISCUSIÓN**

En el presente estudio se investigó el período libre de enfermedad a 5 años en las pacientes con Carcinoma ductal infiltrante de mama en el Hospital Solca núcleo de Loja diagnosticadas en los años 2007 y 2008, el número de pacientes obtenidos para la presente investigación en ese lapso de tiempo fue de 43 mujeres, de ellas el 58% fue diagnosticada en el estadio II, el 21% en el estadio III, el 16% en el estadio I y el 5% en el estadio IV; sobre este particular, existe un estudio retrospectivo realizado por Juan Díaz, Enrique Tantalean, Pedro Villar, Carlos Vilela, William Calipuy, Jorge Pomatanta en el (Hospital Belén, Trujillo-Perú, desde el 1 de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1995) denominado “Carcinoma infiltrante de mama operable con axila negativa: cuadro clínico-patológico y factores pronósticos de sobrevida” con un total de 269 pacientes de donde 102 pacientes (38%) fueron diagnosticadas en estadios clínicos operables I y II y 167 casos (62%) tuvieron enfermedad inoperable en estadios III y IV, o fueron clasificadas en estadio 0 (Juan Díaz, 1998).

El tipo de tratamiento que predominó en las pacientes, corresponde a la aplicación quimioterapia con un 93%, igual que la realización de cirugía, luego sigue la aplicación de radioterapia con un 48,80% y finalmente los cuidados paliativos con un 11,62% del total. En un estudio realizado por los Drs. Tabaré Vázquez, Gabriel Krygier, Enrique Barrios, Sandra Cataldi, Álvaro Vázquez, Ing. Rafael Alonso, Dres. Fernando Estellano, Enrique Folle, Raúl Laviña, Fernando Delgado, Carlos Pressa, publicado en la Revista Médica del Uruguay se buscó a partir de una población de 1.311 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas, tratadas y seguidas en un mismo centro de patología mamaria, el Centro de Diagnóstico Mamario (CENDIMA), durante un lapso de 230 meses, se realizó un análisis descriptivo, donde uno de sus objetivos fueron definir las características de la población estudiada en relación con otras variables (antecedentes ginecoobstétricos, tratamientos recibidos, etc), del cual se obtuvo que un total de 899 pacientes (68,6%) recibieron radioterapia como tratamiento complementario (la gran mayoría asociada a cirugía conservadora), en su casi totalidad bajo un

mismo esquema de fraccionamiento y dosis total recibida. Sólo 270 pacientes (20,5%) recibieron quimioterapia de inicio, ya sea como complementaria al tratamiento local, de inducción en los casos en que se utilizó la neoadyuvancia o como tratamiento sistémico en estadios avanzados (Drs. Tabaré Vázquez, 2005).

Además se obtuvo como resultado en la presente investigación que de todas las pacientes estudiadas que el 63% presento receptores hormonales positivos en sus células malignas según estudios de inmunohistoquímica, seguido del 21 % con receptores hormonales negativos y en el 16% de las pacientes no se reportaron los resultados del estudio; en un estudio publicado en la revista chilena de obstetricia y ginecología denominado “Correlación entre distintos tipos histológicos

de cáncer de mama y receptores estrogénicos” realizado por los doctores (Rodrigo Schiaffino O., Andrés Ibarra P., Raúl González A., Julio Urrutia M.) se presentaron los resultados de 140 muestras histológicas tomadas en pacientes con cáncer de mama para determinar su concentración de receptores de estrógenos, obtenidas en el Hospital Dr. Gustavo Fricke, en el período comprendido entre enero de 1998 y mayo de 2001; de todas las biopsias estudiadas hubo un 70% (n= 98) de receptores de estrógenos positivos y un 30% (n= 42) de muestras negativas para este tipo de receptor hormonal. La distribución para cada tipo histológico y su positividad para receptores de estrógenos es la siguiente: ductal escirroso 68,2% (n= 58), intraductal 71% (n= 28), lobulillar infiltrante 90% (n= 9), coloideo 33,3% (n= 1), papilar intraquístico 50% (n= 1), medular 100% (n= 1) (Rodrigo Schiaffino O., 2002).

El 32% de las pacientes presento la existencia de receptores HER-2/NEU positivos, por lo cual se comparó con un estudio realizado en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa, el mismo que fue un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, en las pacientes con cáncer de mama, durante un periodo de 2 años de enero 2005 a diciembre 2007 , donde se determinaron los receptores hormonales para estrógeno, progesterona y Her-2/neu por inmunohistoquímica, donde se encontró en cuanto a la presencia del Her-2/neu en las pacientes premenopáusicas sobre expresado en 21 casos (53.85%), contra las

posmenopáusicas en 28 casos (62.22%) ( $p=0.43$ ), como dato adicional la frecuencia de receptores hormonales encontrada en este estudio fue de 67.04% (238 pacientes con inmunohistoquímica), de 96 pacientes premenopáusicas la frecuencia de RH (Receptores Hormonales fue de 43 (44.79%), contra las posmenopáusicas que fue de 64 pacientes (45.07%) y en cuanto a la presencia del Her-2/neu en las pacientes premenopáusicas resultó sobre expresado en 21 casos (53.85%), contra las posmenopáusicas en 28 casos (62.22%) ( $p=0.43$ ) (L Muñoz-Durán, 2008).

El 90% de las pacientes no presentaron recaídas en el lapso de tiempo investigado versus un 10% que si la presentaron, además se pudo concluir que del 10% de las recaídas el 75% fue en el tejido óseo, mientras que el 25% fue en el tejido pulmonar; en un estudio retrospectivo-descriptivo realizado en el Hospital Belén (Trujillo-Perú) por realizado por Juan Díaz, Enrique Tantalean, Pedro Villar, Carlos Vilela, William Calipuy, Jorge Pomatanta, ya citado anteriormente, se revisaron las historias clínicas de 39 pacientes con carcinoma de mama invasor operable con axila negativa, sometidas a mastectomía radical clásica ( $n=29$ ) o modificada ( $n=10$ ) desde 1966 a 1995, donde el tiempo de sobrevida medio al momento del análisis (diciembre 1997) fue de 177,1 meses para las 19 sobrevivientes a largo plazo de carcinoma de mama. De las 39 pacientes, 14 presentaron recurrencia a los 5 años: 6 a nivel local y 8 a distancia (3 en pulmón, 3 en ganglios cervicales y 2 en cerebro) (Juan Díaz, Ginecología y Obstetricia, 1998).

En el presente estudio la supervivencia a 5 años por estadio clínico, las pacientes diagnosticadas en el estadio I presentan una supervivencia del 100%, de las pacientes diagnosticadas en el estadio II existió una fallecido a los 8 meses aproximadamente de terminado el tratamiento, lo cual le da a este estadio una supervivencia del 96%, las pacientes del estadio III tuvieron una supervivencia del 100%, mientras que en el estadio IV existió también una paciente fallecida lo cual da una supervivencia del 75%.

En un estudio publicado en la revista española de salud pública en el año 2010, donde se investigó la “supervivencia a los cinco años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el periodo 1997-1999 en el área de

Toledo centro y Mancha” es una revisión que incluyó a 366 mujeres donde tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (59,6%), donde se aprecia que las pacientes con diagnóstico de tumor localizado presentan una supervivencia global de un 90,7%, mientras que en las pacientes con ganglios afectados dicha supervivencia es del 73,5%. Las pacientes con metástasis a distancia al diagnóstico presentan un alto riesgo de fallecer a los 5 años (SO=17,1%) (José García Rodríguez, 2010).

Además en otro estudio publicado en la revista cubana de oncología, realizado en el (Servicio de Mastología del INOR), se investigó la “Cirugía conservadora + radioterapia en el cáncer temprano de mama”, también se evaluó la supervivencia y el periodo libre de enfermedad, y donde se estudiaron 145 historias clínicas de pacientes inscriptos entre 1985 y 1989. Se seleccionaron pacientes menores de 65 años de edad, con diagnóstico histológico de carcinoma, que no habían recibido ningún tratamiento previo por el tumor de la mama y que se clasificaron en etapas I o II. A todas se les realizó cirugía conservadora servicio. En el estadio I se incluyeron 74 pacientes y 71 en el estadio II. La sobrevida global a 5 años fue del 95,44 % y a 12 años del 76 % con un intervalo libre de enfermedad (ILE) a 5 años del 82 % y a los 12 del 70,9 %.

En el estadio I la sobrevida a 5 años y a 12 años fueron del 98,5 % y 83,9 %, con un ILE, en igual período de tiempo, del 87,1 % y 79 % respectivamente. Para el estadio IIa, la sobrevida a 5 y a 12 años fue del 94,1 % y 77,7 % con un ILE del 79,5 % y 72,1 % respectivamente. En el estadio IIb la sobrevida 5 y a 12 años fue de 85,6 % y 72,4 % con un ILE en iguales períodos de tiempo del 66,6 % (Dr. Luis F. Moreno de Miguel, 1998).

Por último en lo que corresponde a la supervivencia libre de enfermedad por estadios clínicos a los 5 años de seguimiento, existió una supervivencia libre de enfermedad del 100% en el estadio I, mientras que en estadio II existieron 2 pacientes que recayeron dándole a este estadio una supervivencia libre de enfermedad del 92% aproximadamente, en el estadio III recayó una sola persona, pero por la corta cantidad de pacientes diagnosticadas en este estadio presenta una supervivencia libre de enfermedad del 82% aproximadamente. Por

último el estadio IV en este estudio investigativo presenta una supervivencia libre de enfermedad del 67% aproximadamente.

En un trabajo realizado en la (Unidad Oncológica Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes-Mérida, durante el período 2004 – 2009), donde se evaluó la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama con estudio inmunohistológico que reportó triple negativo, como factor pronóstico.

El total de pacientes diagnosticadas y tratadas con cáncer de mama en la unidad de oncología del IAHULA fueron 472 pacientes entre enero 2004 y diciembre 2009, sin embargo obedeciendo a los criterios de exclusión ya establecidos, quedaron un total de 52 pacientes en el mismo (11 % del total). El estadio de mayor incidencia se encontró en el estadio IIb con 13 pacientes, seguidas por el estadio IIa 11 pacientes y IIIb con 10 pacientes

La supervivencia relacionada con el estado hormonal, en esta serie se pudo observar que las pacientes premenopáusicas presentaron mayor sobrevida superando los 60 meses con menor número de recidiva en 3 pacientes, dos de las cuales ocurrieron antes de los 20 meses y una entre los 20 y 30 meses. En las pacientes posmenopáusicas se observó el doble de recidiva y una sobrevida menor a las pacientes premenopáusicas.

En relación con el tamaño tumoral y la invasión de ganglios axilares se pudo observar que las pacientes con un tamaño tumoral menor a 2 cm no presentaron invasión ganglionar en un 83,3 %, el 16,7 % presentó invasión de 1 a 3 ganglios axilares y ninguna paciente presentó invasión de 4 o más ganglios.

Mientras que para el tamaño tumoral entre 2 a 5 cm, el 52,9 % no presentó invasión ganglionar, el 35,3 % presentaron invasión de 1 a 3 ganglios y el 11,8 % presentaron invasión a 4 o más ganglios. En cuanto al tamaño tumoral mayor de 5 cm se hizo evidente el incremento de invasión ganglionar axilar a 4 o más ganglios con el 26,1 %. Presentaron mayor sobrevida libre de enfermedad, las pacientes que ingresaron al estudio con estadio precoces I y IIA. Se observó en esta serie que al cierre del estudio solo 6 pacientes estaban vivas (Dra. Moraima Márquez, 2012).

## **h. CONCLUSIONES**

1. Dentro del periodo de tiempo comprendido entre el 2007-2012 y 2008-2013 existieron 43 pacientes mayores de 18 años diagnosticadas de cáncer ductal

infiltrante del glándula mamaria, las mismas que fueron clasificadas según su estadio clínico, observándose que la mayoría fueron diagnosticadas en el estadio II, seguido en segundo lugar del estadio III, en tercer lugar el estadio I y por último es estadio IV. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica para detectar receptores hormonales, así como receptores HER 2 NEW, las mismas que fueron positivas en un 63% y en un 32% de los casos respectivamente.

El 93% de las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico, el 49% radioterapéutico y el 11% cuidados paliativos.

2. En el presente estudio, de las pacientes diagnosticadas de cáncer ductal infiltrante de la glándula mamaria se evidencio que el período libre de enfermedad en el 90% de los casos superó los 5 años mientras que el 10% de las mismas recayeron dentro de este tiempo.
3. Dentro de las cuatro pacientes que sufrieron recaída, se identificó que las formas de presentaciones de las mismas fueron como metástasis óseas generalizadas en dos de las pacientes, metástasis ósea del primer dedo del pie derecho en una de las mismas y progresión pulmonar en la paciente restante.
4. En el presente estudio se pudo concluir en cuanto a la probabilidad de supervivencia, que las pacientes diagnosticadas en el estadio I presentan una supervivencia del 100%, de las pacientes diagnosticadas en el estadio II existió una fallecido a los 8 meses aproximadamente de terminado el tratamiento, lo cual le da a este estadio una supervivencia del 96%, las pacientes del estadio III tuvieron una supervivencia del 100%, mientras que en el estadio IV existió también una paciente fallecida lo cual da una supervivencia del 75% a este estadio.
5. Por último, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad por estadios clínicos a los 5 años de seguimiento, existió una supervivencia libre de enfermedad del 100% en el estadio I, mientras que en estadio II existieron 2 pacientes que recayeron dándole a este estadio una supervivencia libre de enfermedad del 92% aproximadamente, en el estadio III recayó una sola persona, pero por la corta cantidad de pacientes diagnosticadas en este estadio presenta una supervivencia libre de enfermedad del 82%

aproximadamente. Por último el estadio IV en este estudio investigativo presenta una supervivencia libre de enfermedad del 67% aproximadamente.

## **i. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda que todas las mujeres entre los 40 y 49 años de edad y antes de los 40 años en mujeres con riesgo aumentado, se realicen una



mamografía de cribado anualmente, según los resultados del estudio de Gotemburgo mostraron una reducción de la mortalidad del 45%, junto con la autoexploración de ambas mamas mensualmente a partir de los 20 años y la exploración clínica de las mismas, debido a que aproximadamente del 10 al 50% de los cánceres detectados por mamografías no son palpables, mientras que la exploración física detecta del 10 al 20% de los cánceres no observados en la mamografía, según el estudio Missed Breast Carcinoma: pitfalls and pearls.

2. La autoexploración bilateral de la mama debe realizarse 5-7 días después de la regla, mensualmente en las mujeres premenopáusicas y el mismo día cada mes en mujeres posmenopáusicas. Entre los 20 y los 40 años, la exploración debe ser por el médico cada 3 años o anualmente si tiene antecedentes, en mujeres mayores de 40 años, la exploración debe ser anual por el médico, según las recomendaciones de American Cancer Society, Screening for the early detection of breast cancer, 2003.

3. Para las mujeres en mayor riesgo que el riesgo promedio de cáncer de seno basado en ciertos factores deben someterse a una imagen de resonancia magnética (RNM) y a un mamograma anualmente.

Esto incluye a mujeres que: Tienen un riesgo de padecer cáncer de seno durante su vida de aproximadamente 20 al 25 por ciento o mayor, de acuerdo con las herramientas de evaluación del riesgo que se basan principalmente en el antecedente si tienen un pariente de primer grado (madre, padre, hermano, hermana o hija) con una mutación del gen BRCA1 o BRCA2, y no se han sometido ellas mismas a una prueba genética, si han sido sometidas a radioterapia en el área del tórax cuando tenían una edad de entre 10 y 30 años o si tienen el síndrome de Li-Fraumeni, de Cowden o de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o tienen parientes de primer grado con uno de estos síndromes.

4. Ayudar a las pacientes diagnosticadas y a sus familiares más cercanos a aprender a cómo sobrellevar los cambios físicos, emocionales y de estilo de vida relacionados con su tratamiento, mediante ayuda psicológica a través de un profesional en esa área y darle una apertura amplia a sus dudas o inquietudes en cuanto a esta patología. Cabe recalcar que para muchas

mujeres, esta crisis potencialmente mortal, puede resultar una oportunidad de crecimiento personal que mejora la vida.

## **j. BIBLIOGRAFÍA**

**A De la Rochefordière, B Asselain, F Campana. 1993.** Pubmed.gov. *Pubmed.gov.* [En línea] 24 de Abril de 1993. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096955>.

**A Eisen, TR Rebbeck, WC Wood. 2000.** Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2000, Vol. 18, 38, pág. 1668.

**A Fourquet, F Campana, B Zafrani. 1989.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] Octubre de 1989. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.

**A Howell, J Cuzick, M Baum. 2005.** Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 365, 38, pág. 1685.

— **2005.** Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 365, 38, pág. 1685.

**AE Giuliano, PI Haigh, MB Brennan. 2000.** Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2000, Vol. 13, 38, pág. 1681.

**AL Hayanga, LA Newman. 2007.** Investigating the phenotypes and genotypes of breast cancer in women with African ancestry: the need for more genetic epidemiology. *Surg Clin North Am.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 551, 23, pág. 1076.

**Allred, DC. 2008.** Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 370, 23.

— **2008.** Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 370, 23, pág. 1079.

**AM Chen, F Meric-Berstam, KK Hunt. 2005.** Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 103, 38, pág. 1684.

**AM Hanby, TA Hughes. 2008.** In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 58, 23, pág. 1083.

—. **2008.** In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 58, 23, pág. 1083.

**American Cancer Society.** Breast Cancer Facts and figures 2005-2006. Atlanta: American Cancer Society. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 38, pág. 1668.

**American Joint Committee on Cancer. Breast. In: FL Greene, DL Page, ID Fleming. 2002.** AJCC cancer staging manual, sexta edición. New York, NY: Springer. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2002, 38, pág. 1673.

*Análisis de sobrevivencia de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. Trabajo de equipo multidisciplinario. Drs. Tabaré Vázquez, Gabriel Krygier, Enrique Barrios, Sandra Cataldi, Álvaro Vázquez, Ing. Rafael Alonso, Dres. Fernando Estellano, Enrique Folle, Raúl Laviña, Fernando Delgado, Carlos Pressa. 2005.* 2, Montevideo : s.n., Junio de 2005, Revista Médica del Uruguay, Vol. 21, pág. 114.

**AR Bradbury, OI Olopade. 2007.** Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 225, 23, pág. 1077.

**AS Majid, ES de Paredes, RD Doherty. 2003.** Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2003, Vol. 23, 38, pág. 1669.

**B Fisher, J Digman, N Wolmark. 1997.** Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1997, Vol. 89, 38, pág. 1684.

**B Fisher, JH Jeong, S Anderson. 2002.** Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan

S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2002, Vol. 347, 38, pág. 1679.

—. **2002**. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2002, Vol. 347, 38, pág. 1679.

**B Fisher, S Anderson. 1994**. Springer Link. *Springer Link*. [En línea] Enero de 1994. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00348193>.

**B Fisher, S Anderson, CK Redmond. 1995**. The New England Journal of Medicine. *PubMed.gov*. [En línea] 30 de Noviembre de 1995. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199511303332203>.

**Bempt, IV. 2007**. The complexity of genotypic alterations underlying HER2-positive breast cancer: an explanation for its clinical heterogeneity. *Curr Opin Oncol*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 552, 23, pág. 1085.

**Bertucci, F. 2006**. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 4636, 23, pág. 1087.

**BG Haffty, LD Wilson, R Smith. 1995**. *PubMed.gov*. *PubMed.gov*. [En línea] 30 de Agosto de 1995. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642431>.

**BL Fowble, DJ Schultz, B Overmoyer. 1994**. *PubMed.gov*. *PubMed.gov*. [En línea] 30 de Agosto de 1994. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083119>.

**C Brezden, KA Phillips, M Abdoell. 2000**. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2000, Vol. 18, 38, pág. 1681.

**C Changsri, S Prakash, L Sandweiss. 2004**. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 10, 38, pág. 1680.

**C Gajdos, PI Tartter, IJ Bleiweiss. 2000**. *PubMed.gov*. *PubMed.gov*. [En línea] Septiembre de 2000. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084121>.

*Cáncer de mama.* **Uribe, Alonso.** 2015. 2015, Revista obstétrica y ginecológica Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse, págs. 1,2,3.

*Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer más común .* **Karla Guzmán-Santos, Karla Verónica Morales-Cordero, Alejandra Wendoly Hernández-Rodríguez, Edgardo Gómez Torres, Fernando García Cabral, Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez.** 2012. 2012, ¡MedPub Journals, pág. 8.

*Carcinoma infiltrante de mama operable con axila negativa: cuadro clínico-patológico y factores pronósticos de sobrevivida.* **Juan Díaz, Enrique Tantalean, Pedro Villar, Carlos Vilela, William Calipuy, Jorge Pomatanta.** 1998. 3, Octubre de 1998, BVS, Vol. 44.

—. **Juan Díaz, Enrique Tantalean, Pedro Villar, Carlos Vilela, William Calipuy, Jorge Pomatanta.** 1998. 3, Octubre de 1998, BVS, Vol. 44.

*Carcinomas invasores triple negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas.* **Quirós José Luis, Jiménez Yendry, Jiménez Ernesto, Monge Melissa, Salazar Lizbeth.** 2010. 2010, Kérwá repositorio institucional de la Universidad de Costa Rica, pág. 6.

**CC Park, M Mitsumori, A Nixon.** 2000. PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] Abril de 2000. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764427>.

*Cirugía conservadora + radioterapia en el cáncer temprano de mama.* **Dr. Luis F. Moreno de Miguel, Dra. Inés Pérez Braojo, Dra. Idania Sánchez Varela, Dr. Ronald Rodríguez Díaz.** 1998. Ciudad de La Habana, Cuba. : s.n., 10 de Septiembre de 1998, Reviasta cubana de oncología.

**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** 1996. 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. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1996, Vol. 347, 38.

**Collaborite Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Beral V.** 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborite reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50, 302 women with breast cancer and 96, 973 women without the disease. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2002, Vol. 187, 23, pág. 1077.

*Correlación entre distintos tipos histológicos de cancer de mama y receptores estrogénicos.* **Rodrigo Schiaffino O., Andrés Ibarra P., Raúl González A., Julio Urrutia M.** 2002. 5, Santiago : s.n., 2002, Revista chilena de obstetricia y ginecología, Vol. 67, págs. 377-380. ISSN.

**Cristofanilli, M. 2007.** Inflammatory breast cancer (IBC) and recurrence. Understanding the biology of a unique disease. Cancer. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 1436, 23, pág. 1083.

**D Hanahan, RA Weinberg. 2000.** The hallmarks of cancer. Cell. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2000, Vol. 57, 23, pág. 1079.

**D Sarrazin, M Le, J Rouesse. 1984.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] 1 de Marzo de 1984. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6362840>.

**D Sarrazin, MG Le, R Arrigada. 1989.** Ten-years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1989, Vol. 14, 38, pág. 1679.

**DH Clarke, MG Le, D Sarrazin. 1985.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] Enero de 1985. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981790>.

**DJ Slamon, B Leyland-Jones, S Shak. 2001.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2001, Vol. 344, 38, pág. 1682.

**DN Krag, DL Weaver, JC Slex. 1993.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1993, Vol. 2, 38, pág. 1680.

**E Obedian, BG Haffty. 2000.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] Enero-Febrero de 2000. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696736>.

**E Rapiti, G Fioretta, HM Verkooygen. 2005.** Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. Eur J Cancer. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 41, 38, pág. 1682.

**E Romond, E Perez, J Bryant. 2005.** Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with Her-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP B13/NCCTG N931. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; abst. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, 38, pág. 1683.

**E Van Limbergen, W Van Der Bogaert, E Van Der Schueren. 1987.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] Enero de 1987. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3809596>.

**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 1998.** Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1998, Vol. 352, 38, pág. 1684.

**ED Montague. 1985.** Radiation therapy and breast cancer: past, present and future. *Am J Clin Oncol*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1985, Vol. 8, 38, pág. 1678.

**El Comercio.com. 2013.** Aumenta la incidencia del cáncer de mama, según OMS. *El Comercio.com*. 12 de Diciembre de 2013, pág. 1.

**El Telégrafo. 2012.** Cáncer de seno, tercero más letal entre ecuatorianas. *El Telégrafo*. 2012.

**G Arpino, VJ Bardou, GM Clark. 2004.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 6, 38, pág. 1672.

**G Freedman, B Fowble, A Hanlon. 1999.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] 15 de Julio de 1999. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421533>.

**Gail, MH. 2007.** Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American Women. *J Natl Cancer Inst*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEN CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 1782, 23, pág. 1076.

—. **1989.** Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white female who are being examined annually. *J. Natl Cancer Inst*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, 1989, Vol. 1879, 23, págs. 1075-1076.

**Garcia-Closas, M. 2008.** Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLOS Genetics*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. e10000054, 23, pág. 1077.

—. **2008.** Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLOS Genetics*. [aut. libro] Cotran Robbins. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. e10000054, 23, pág. 1078.



**Gauthier, ML. 2007.** Abrogated response to cellular stress identifies DCIS associated with subsequent tumor events and defines basal-like breast tumors. *Cancer cell.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 479, 23, pág. 1081.

—. **2007.** Abrogated response tu cellular stress identifies DCIS associated with subsequent tumor events and defines basal-likes breast tumors. *Cancer cell.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 479, 23, pág. 1079.

**GENESER, FINN. 1999.** *HISTOLOGÍA. Sobre bases moléculares.* [ed.] Dra. Karen Mikkelsen. [trad.] Dra. Karen Mikkelsen. Tercera. Munksgaard - Copenhagen : Editorial Médica Panamericana S.A., 1999. págs. 680-684. ISBN 978-950-06-0883-1.

**GH de Bock, JA Van Der Hage, H Putter. 2006.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] Febrero de 2006. [Citado el: 11 de Mayo de 20015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314086>.

**Giuliano, A. 1989.** The pattern of recurrences of early stage breast cancer. *J Surg Oncol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1989, Vol. 31, 38, pág. 1673.

**GLOBOCAN 2012. 2015.** GLOBOCAN 2012. *GLOBOCAN 2012.* [En línea] IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, 12 de Mayo de 2015. [globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).

**GP Gui, DJ Joubert, R Reichert. 2005.** Continued axillary sampling is unnecessary and provides no further information to sentinel node biopsy in staging breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 31, 38, pág. 1680.

**GP Murphy, W Lawrence, RE Lenhard. 1995.** American Cancer Society textbook of clinical pncology. Atlanta, GA: American Cancer Society. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1995, 38, pág. 1681.

**Greene, MH. 1997.** Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1997, Vol. 72, 38, pág. 1668.

**Haagensen, CD. 1986.** Diseases of the breast, tercera edición. Philadelphia, PA: WB Saunders. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* s.l. : EDIDE, S.L., 1986, 38, pág. 1673. Cáncer de mama.

**Halsted, WS. 1907.** The results of radical operation for cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1907, Vol. 46, 38, pág. 1674.

**Handley, RS. 1976.** The conservative radical mastectomy of Patey: 10-year results in 425 patients. *Breast.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1976, Vol. 2, 38, pág. 1677.

**Harris, L. 2007.** American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 5287, 23, pág. 1084.

**HS Cody III, EH Laughlin, C Trillo. 1991.** Have changing treatment patterns affected outcome of operable breast cancer? Ten year follow-up in 1288 patients, 1965 to 1978. *Ann surg.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1991, Vol. 213, 38, pág. 1677.

**I Gage, SJ Schnitt, AJ Nixon. 1996.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 1 de Noviembre de 1996. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909312>.

**I Mattisson, E Wirfalt, Wallstrom. 2004.** High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: a prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. *Int J Cancer.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 110, 38, pág. 1668.

**IO Ellis, CW Elston.** Histologic grade. In O'Malley FP, Pinder SE, editors: *Breast Pathology,* Elsevier, 225-233. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 23, págs. 1085-1087.

**Iqbal, M. 2001.** Subgroups of non-atypical hyperplasia of breast defined by proliferation of oestrogen receptor - positive cells. *J Pathol.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2001, Vol. 333, 23, pág. 1079.

**J Kollias, CW Elston, IO Ellis. 1997.** Early-onset breast cancer - histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1997, Vol. 75, 38, pág. 1682.

**J Russo, R Moral, GA Balogh. 2005.** The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 7, 38, pág. 1668.

**J Sting, C Caldas. 2007.** Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. *Nat Rev Cancer*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 791, 23, pág. 1079.

**JA Van Dongen, AC Voogd, IS Fentiman. 2000.** Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10.801 trial. *J Natl Cancer Inst*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2000, Vol. 92, 38, pág. 1679.

**JD Yager, NE Davidson. 2006.** Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 270, 23, pág. 1079.

**JE Lang, HM Kuerer. 2007.** Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer control*. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 370, 23, pág. 1068.

**JE Nevin, JT Baggerly, TK Laird. 1982.** Radiotherapy as an adjuvant in the treatment of cancer of the breast. *Cancer*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1982, Vol. 49, 38, pág. 1678.

**JG Elmore, K Armstrong, CD Lehman. 2005.** Screening for breast cancer. *JAMA*. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 293, 38, pág. 1670.

**JJ Jobsen, J Van Der Palen, F Ong. 2003.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] 1 de Noviembre de 2003. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529777>.

—. 2003. PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] 1 de Noviembre de 2003. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529777>.

**JM Kurtz, JM Spitalier, R Amalric. 1988.** PubMed.gov. *PubMed.gov*. [En línea] 15 de Agosto de 1988. [Citado el: 11 de 05 de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3403310>.

**John, EM. 2007.** Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA*. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 2910, 23, pág. 1076.

**JR Harris, S Hellman, W Silen. 1983.** Conservative management of breast cancer. Philadelphia, PA: JB Lippincott. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1983, 38, pág. 1679.

**JS Reis-Filho, ANJ Tutt. 2008.** Triple negative tumours: a critical review. Histopathology. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 108, 23, págs. 1084-1085.

**K Albain, S Green, P Ravdin. 2001.** Overall survival after cyclophosphamide, Adriamycin, 5-FU, and tamoxifen is superior to tamoxifen alone in post-menopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: new findings from phase III Southwest Oncology Group Intergroup Trial. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2001, Vol. 20, 38, pág. 1684.

**Kang, SP. 2008.** Triple negative breast cancer : current understanding of biology and treatment options. Curr Opin Obstet Gynecol. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 40, 23, págs. 1084-1085.

**Kang, Y. 2006.** New tricks against an old foe: molecular dissection of metastasis tissue tropism in breast cancer. Breast Dis. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 129, 23, pág. 1087.

**Keynes, G. 1937.** Conservative treatment of cancer of the breast. BMJ. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1937, Vol. 2, 38, pág. 1679.

**Li, CI. 2006.** Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1998-2001. Cancer. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 2104, 23, pág. 1083.

**LL Campbell, K Polyak. 2007.** Breast tumor heterogeneity. Cancer stem cells or clonal evolution? Cell Cycle. [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 2332, 23, pág. 1079.

**LM Collaco, RS de Lima, B Werner. 1999.** Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. Acta Cytol. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak 2005*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1999, Vol. 43, 38, pág. 1671.

**LW Bassett, TH Liu, AE Giuliano. 1991.** The prevalence of carcinoma in palpable vs nonpalpable mammographically detected lesions. Am J Roentgenol.

[aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1991, Vol. 157, 38, pág. 1670.

**M Chavez-MacGregor, SG Elias, NC Onland-Moret. 2005.** Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 14, 38, pág. 1668.

**M Kriege, C Brekelmans, C Boetes. 2004.** Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer-screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 381, 38, pág. 1670.

**M Morrow. Breast. In: Greenfield LJ, MW Mulholland, KT Oldham. 2001.** Surgery: scientific principles and practice, tercera edición. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2001, 38, pág. 1671.

**M Trudeau, SE Sinclair, M Clemons. 2005.** Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systemic review. *Cancer Treat Rev.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 31, 38, pág. 1684.

**M Tubiana, JM Pejovic, A Renaud. 1981.** Kinetic parameters and the course of the disease in breast cancer. *Cancer.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1981, Vol. 47, 38, pág. 1673.

**MA Perrone, A Musolino, M Michiara. 2004.** Easy detection of recurrences in the follows-up of primary breast cancer in an asymptomatic or symptomatic phase. *Tumori.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 90, 38, pág. 1673.

**Masciari, S. 2007.** Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional*. Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 726, 23, pág. 1087.

**MC Barry, F Thornton, M Murphy. 1999.** The value of metastatic screening in early primary breast cancer. *Ir J Med Sci.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1999, Vol. 168, 38, pág. 1673.

**MC Green, GN Hortobagyi. 2002.** Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Langenbecks Arch Surg.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2002, Vol. 387, 38, pág. 1681.

**MC Weiss, BL Fowble, LJ Solin. 1992.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 1992. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1322387>.

**McWhirter, R. 1964.** Should more radical treatment be attempted in breast cancer? *AJR Am J Roentgenol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1964, Vol. 92, 38, pág. 1677.

**ME Peterson, DJ Schultz, C Reynolds. 1999.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 15 de Marzo de 1999. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192351>.

**ME Trudeau, KI Pritchard, JA Chapman. 2005.** Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 89, 38, pág. 1682.

**Meguid, M. 1995.** Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 1995, Vol. 775, 23, págs. 1068-1069.

**Meyer, W. 1905.** Carcinoma of the breast, ten years experience with my method of radical operation. *JAMA.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1905, Vol. 45, 38, pág. 1674.

**MG FitzGerald, DL McDonald, M Krainer. 1996.** Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and nonJewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1996, Vol. 334, 38, pág. 1668.

**MJ O' Sullivan, M Morrow. 2007.** Ductal carcinoma insitu - current management. *Surg Clin North Am.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 333, 23, págs. 1081-1082.

**Morris, CR. 2001.** The risk of developing breast cancer within the next 5, 10, or 20 years of womans life. *Am J. Prev Med.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2001, Vol. 213, 23, pág. 1076.

**Murad, TM. 1971.** A proposed histochemical and electron microscopic classification of human breast cancer according to cell of origin. *Cancer.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 1971, Vol. 288, 23, pág. 1079.

**N Bjurstam, L Bjorneld, SW Duffy. 1997.** The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1997, Vol. 22, 38, pág. 1669.

**National Institutes of Health. 1991.** NIH consensus conference on the treatment of early-stage breast cancer. *JAMA.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1991, Vol. 265, 38, pág. 1680.

**NF Boyd, J Stone, KN Vogt. 2003.** Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2003, Vol. 89, 38, pág. 1668.

**Organización Mundial de la Salud. 2014.** Organización Mundial de la Salud; Cáncer de mama. *Organización Mundial de la Salud; Cáncer de mama.* [En línea] 14 de Octubre de 2014. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&id=3400&layout=blog&Itemid=3639&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=3400&layout=blog&Itemid=3639&lang=es) .

—. **2015.** Organización Mundial de la Salud; Cáncer de mama: prevención y control. *Organización Mundial de la Salud; Cáncer de mama: prevención y control.* [En línea] 11 de Mayo de 2015. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] [www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html](http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html) .

**Page, DL. 1995.** Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 1995, Vol. 1197, 23, pág. 1081.

**Pageau, GJ. 2007.** The disappearing Barr body in breast and ovarian cancers. *Nat Rev Cancer.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 628, 23, págs. 1077-1078.

**Patocs, A. 2007.** Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 2543, 23, pág. 1079.

**PE Goss, JN Ingle, S Martino. 2003.** A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2003, Vol. 349, 38, pág. 1685.

**Peppercorn, J. 2008.** Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 1, 23, págs. 1083-1084.

**PP Rosen, S Groshen, DW Kinne. 1993.** Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1993, Vol. 11, 38, pág. 1682.

**PT Truong, E Berthelet, J Lee. 2005.** The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2005, Vol. 103, 38, pág. 1679.

**R Heimann, C Powers, HJ Halpem. 1996.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 15 de Octubre de 1996. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8859185>.

**R Holland, JL Connolly, R Gelman. 1990.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] Enero de 1990. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153190>.

*Receptores de estrógeno, progesterona y Her2/Neu, en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa.* **L Muñoz-Durán, J Alvarez-Mondaca, J Espino-Villalobos, J Murillo-Llanes, LN Alejo-Armenta. 2008.** 4, Sinaloa : s.n., 13 de Marzo de 2008, Vol. 2, pág. 128.

**Rossouw, JE. 2002.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2002, Vol. 321, 23, págs. 1173-1175.

**RT Chlebowski, SL Hendrix, RD Langer. 2003.** Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2003, Vol. 289, 38, pág. 1669.

**S Paik, J Bryant, C Park. 1998.** ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1998, Vol. 90, 38, pág. 1682.



**S Paik, S Shak, G Tang. 2004.** A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 351, 38, pág. 1681.

**SA Thurman, SJ Schnitt, JL Connolly. 2004.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 1 de Mayo de 2004. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093911>.

**Schedin, P. 2006.** Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 281, 23, pág. 1079.

**Schrader, KA. 2008.** Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam cancer.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2008, Vol. 73, 23, pág. 1087.

**Shipitisin, M. 2007.** Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 259, 23, pág. 1079.

**SJ Schnitt, A Abner, R Gelman. 1994.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] 15 de Septiembre de 1994. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8082077>.

**SK Pal, M Pegram. 2007.** HER2 targeted therapy in breast cancer...beyond Herceptin. *Rev Endocr Metab Disord.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2007, Vol. 269, 23, pág. 1085.

*Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo.* **Dra. Moraima Márquez, Dr. Julio César La Cruz, Dr. Francisco López, Dr. Rafael Borges. 2012.** 3, Caracas : s.n., Septiembre de 2012, Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Vol. 72. ISSN.

*Supervivencia a los cinco años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el periodo 1997-1999 en el área de Toledo centro y Mancha.* **José García Rodríguez, Carmen García Colmenero, Ramón Clèries Soler e Isabel Oleaga Sánchez. 2010.** 6, Madrid : s.n., Noviembre-Diciembre de 2010, Revista Española de Salud Pública, Vol. 85.

**T Sullivan, RA Raad, S Goldberg. 2005.** PubMed.gov. *PubMed.gov.* [En línea] Octubre de 2005. [Citado el: 11 de Mayo de 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142444>.

**T Tlsty, LM Coussens. 2006.** Tumor stroma and regulation of cancer development. *Ann Rev Pathol Mech Dis.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2006, Vol. 119, 23, pág. 1079.

**TE Goffman, C Laronga, L Wilson. 2004.** Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 10, 38, pág. 1680.

**The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. 1986.** Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1986, Vol. 315, 38, pág. 1669.

**U Veronesi, G Paganelli, G Viale. 2003.** A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2003, Vol. 349, 38, pág. 1681.

**U Veronesi, G Paganelli, V Galimberti. 1997.** Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative. [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de mama.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 1997, Vol. 349, 38, pág. 1680.

**U Veronesi, N Cascinelli, L Mariani. 2002.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2002, Vol. 347, 38, pág. 1679.

**VINAGRE MARTÍNEZ, L. M.** Guía clínica de cirugía de la mama. *Anatomía Quirúrgica de la Mama.*

**WC Hahn, RA Weinberg. 2002.** Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med.* [aut. libro] Cotran Robbins. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 2002, Vol. 1593, 23, pág. 1079.

**Wellings, SR. 1980.** A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract.* [aut. libro] Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Octava. s.l. : GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L., 1980, Vol. 515, 23, pág. 1079.

**WF Anderson, KC Chu, SS Devesa. 2004.** Distinct incidence patterns among in situ and invasive breast carcinomas, with possible etiologic implications. *Breast Cancer Res Treat.* [aut. libro] MD, MMS Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak.* Catorce. s.l. : EDIDE, S.L., 2004, Vol. 88, 38, pág. 1668.



## ÍNDICE

CERTIFICACIÓN.....	ii
AUTORÍA.....	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN.....	iv
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTO.....	vi

a. TÍTULO.....	1
b. RESUMEN.....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	3
c. INTRODUCCIÓN.....	4
d. REVISIÓN LITERARIA:.....	8
<b>Capítulo I</b> .....	8
1. Anatomía de glándulas mamarias.....	8
<b>Capítulo II</b> .....	19
2. Histología de glándulas mamarias.....	19
<b>Capítulo III</b> .....	25
3. Cáncer de glándula mamaria.....	25
<b>3.1</b> Epidemiología del cáncer de glándula mamaria.....	26
<b>3.2</b> Factores de riesgo.....	27
<b>3.3</b> Clasificación del carcinoma de mama.....	33
<b>3.3.1</b> Carcinoma in situ:.....	33
Carcinoma ductal in situ (CDIS).....	33
Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).....	33
<b>3.3.2</b> Carcinoma invasivo:.....	37
Carcinoma invasivo infiltrante.....	37
Carcinoma invasivo sin tipo especial (STE; carcinoma ductal invasivo).....	38
Carcinoma lobulillar invasivo.....	42
Carcinoma medular.....	43
Carcinoma mucinoso (coloide).....	44
Carcinoma tubular.....	45

Carcinoma papilar invasivo.....	45
Carcinoma metaplásico.....	45
<b>3.4 Factores predisponentes.....</b>	<b>46</b>
<b>3.5 Patogenia del cáncer de mama.....</b>	<b>49</b>
<b>3.6 Presentación clínica de la enfermedad mamaria.....</b>	<b>54</b>
<b>3.7 Diagnostico.....</b>	<b>57</b>
<b>3.7.1 Clasificación de BI-RADS.....</b>	<b>59</b>
<b>3.7.2 Técnicas de biopsia:.....</b>	<b>62</b>
Punción-aspiración con aguja fina.....	62
Biopsia con aguja gruesa.....	62
Biopsia abierta.....	63
Biopsia guiada por técnicas de imagen.....	64
<b>3.7.3 Anatomía patológica y evolución natural.....</b>	<b>64</b>
<b>3.7.4 Estadificación del cáncer de glándula mamaria.....</b>	<b>67</b>
<b>3.8 Tratamiento.....</b>	<b>72</b>
<b>3.8.1 Estudio preoperatorio.....</b>	<b>72</b>
<b>3.8.2 Mastectomía radical.....</b>	<b>72</b>
<b>3.8.3 Mastectomía radical modificada.....</b>	<b>73</b>
<b>3.8.4 Mastectomía total.....</b>	<b>73</b>
<b>3.8.5 Radioterapia posmastectomía.....</b>	<b>73</b>
<b>3.8.6 Tratamiento conservador de la mama con o sin radioterapia.....</b>	<b>74</b>
<b>3.8.7 Tratamiento adyuvante sistémico.....</b>	<b>76</b>
<b>3.8.8 Indicadores pronósticos.....</b>	<b>77</b>

3.8.9 Tratamiento sistémico neoadyuvante.....	80
3.8.10 Tratamiento hormonal.....	80
3.9 Factores pronósticos para recaída local luego cirugía conservadora de mama más radioterapia:.....	82
3.9.1 Edad.....	82
3.9.2 Estado de los márgenes.....	84
3.9.3 Interacción entre estado de márgenes y otras variables.....	86
3.9.4 Efectos de la terapia sistémica para control local.....	87
3.9.5 Tamaño tumoral.....	88
3.9.6 Localización del tumor.....	89
<b>Capítulo IV.....</b>	<b>90</b>
4. Carcinoma ductal infiltrante de mama.....	90
4.1 Histología.....	91
4.2 Estado ganglionar.....	91
4.3 Factores moleculares y recaída local.....	93
<b>e. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>95</b>
<b>f. RESULTADOS.....</b>	<b>97</b>
<b>g. DISCUSIÓN.....</b>	<b>107</b>
<b>h. CONCLUSIONES.....</b>	<b>112</b>
<b>i. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>114</b>
<b>j. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>116</b>
<b>k. ANEXOS.....</b>	<b>133</b>

