

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

POSGRADO DE CIRUGÍA GENERAL



“FACTORES PRONÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES
INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE SOLCA DE
QUITO, ENTRE ENERO DEL 2005 HASTA DICIEMBRE DEL 2009”

TESIS PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE CIRUJANO GENERAL

AUTOR: DR. ANDRES ESTEBAN MORA USECHE

DIRECTOR: DR. RAUL VILLACIS

LOJA, SEPTIEMBRE 2012



1859

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

POSGRADO DE CIRUGÍA GENERAL

“FACTORES PRONÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES
INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE SOLCA DE
QUITO, ENTRE ENERO DEL 2005 HASTA DICIEMBRE DEL 2009”

TESIS DE ESPECIALIZACION

DR. ANDRES ESTEBAN MORA USECHE

QUITO, 2012

© Andrés Esteban Mora Useche

Quito, 26 de septiembre del 2012

Dr. Nelson Samaniego
Coordinador del Posgrado de Cirugía General
Universidad Nacional de Loja
Presente.

Agradezco la presente para saludarlo y a la vez certificando que la Tesis de Especialización, previa a la obtención del título en Cirujano General del Dr. Andrés Esteban Mora Useche, que tiene por título “FACTORES PRONÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE SOLCA DE QUITO, ENTRE ENERO DEL 2005 HASTA DICIEMBRE DEL 2009”, ha cumplido con los requisitos necesarios, el cronograma establecido y es apta para su defensa y sustentación.

Atentamente:

Dr. Raúl Villacís
Director de Tesis
Jefe de Cirugía General Hospital Eugenio Espejo
Docente de Posgrado UNL

cc. archivo

CERTIFICADO DE AUTORIA:

Certifico que la Tesis de Especialización, previa a la obtención del título de Cirujano General, que tiene como título “FACTORES PRONÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE SOLCA DE QUITO, ENTRE ENERO DEL 2005 HASTA DICIEMBRE DEL 2009” escrita por el del Dr. Andrés Esteban Mora Useche, trabajo que pertenece exclusivamente al autor y a la Universidad Nacional de Loja. Autorizo al Área de Salud Humana hacer uso del presente documento en lo que considere conveniente para el progreso de la investigación y de la institución.

Dr. Andrés Esteban Mora Useche
P.G. Cirugía General
Universidad Nacional de Loja

LOJA 2012

© Andrés Esteban Mora Useche

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi Padre y a mis Hermanos por el apoyo incondicional que me han dado en todos estos años, por la fuerza y el amor puestos en mi. Agradezco a la Universidad nacional de Loja por acogerme en su seno y brindarme los conocimientos; a mis profesores que han sido mis maestros, en especial al Dr. Nelson Samaniego por su apoyo y por creer en mí. Agradezco a todas las personas que de una u otra forma se encontraron presentes en mi carrera de cirujano.

DEDICATORIA

Dedicado a mi Padre que con su fuerza, genio y constancia a sacado cuatro hijos adelante; a mis hermanos mayores que han sido el pilar y ejemplo a seguir, son el camino guía a donde ir; a mi hermano menor que me ha enseñado que cuando las cosas se hacen con pasión se hacen bien.

Dedicado a mis profesores y tutores que han puesto su conocimiento en mi formación.

Dedicado a mis pacientes que me han acompañado en todas las noches de desvelo y que por el bien de ellos es mi estudio incansable.

© Andrés Esteban Mora Useche

INDICE

Contenido

CERTIFICADO DE AUTORIA:.....	4
AGRADECIMIENTO	5
INDICE.....	7
SUMMARY.....	17
TITULO	22
INTRODUCCION.....	22
REVISION DE LA LITERATURA	27
Anatomía de la Mama	27
Histología.....	29
Componente Neurovascular y Drenaje linfático	30
Embriología y Desarrollo.....	34
Funciones de la mama:.....	35
Lactancia	35
Función sexual.....	37
Patología Mamaria	38
Carcinogénesis.....	40
Cáncer de Mama (Generalidades)	42
Otras Patologías Mamarias	46
Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama.....	46
FACTORES RELACIONADOS CON CANCER DE MAMA	48
Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.	49
Factores Pronósticos de Segunda Generación.....	49
Sexo:	50
Edad:.....	50
Antecedentes familiares:.....	50
Antecedentes personales de cáncer.....	51
Antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama:	51
Factores reproductivos y hormonales:.....	52
Hábitos y factores dietéticos:.....	53

<i>Radiaciones ionizantes:</i>	54
<i>Factores Genéticos:</i>	54
<i>Tamaño tumoral:</i>	55
FACTORES PRONÓSTICOS	56
Factores pronósticos dependientes del tumor	57
<i>Afectación ganglionar:</i>	57
<i>Tamaño tumoral:</i>	58
<i>Tipo histológico:</i>	58
<i>Grado histológico:</i>	60
<i>Expresión de receptores hormonales:</i>	60
<i>Índices de proliferación celular:</i>	61
<i>Reguladores del ciclo celular:</i>	61
<i>Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico:</i>	61
Factores pronósticos dependientes del paciente	62
<i>Edad:</i>	62
<i>Comorbilidad:</i>	62
<i>Nivel socioeconómico y raza:</i>	63
CLASIFICACIÓN CELULAR DEL CÁNCER DE MAMA:	64
Enfermedad Contralateral:	65
Evaluación De La Paciente:	66
Autoexploración y Examen Clínico	66
DIAGNÓSTICO PARA EL CÁNCER DE MAMA	70
TÉCNICAS DE IMAGEN	70
Mamografía	70
Ecografía	72
Tomografía Computarizada (TC)	73
Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	73
Gammagrafía con Sestamibi	74
Tomografía por Emisión de Positrones (PET)	75
TÉCNICAS INVASIVAS	76
PROCEDIMIENTOS	77
DEFINICIONES TNM	79

TRATAMIENTO:.....	89
Cirugía y Reconstrucción de la Mama	90
Cirugía conservadora	91
Técnica Quirúrgica:.....	92
<i>Mastectomía radical de Halsted:</i>	93
<i>Mastectomía radical modificada.</i>	93
<i>Mastectomía simple:</i>	94
<i>Mastectomía subcutánea.</i>	94
Linfadenectomía:.....	95
Terapia Neoadyuvante (Primaria):	98
Terapia Adyuvante	99
Terapia de Reemplazo Hormonal.....	100
Radioterapia.....	103
Quimioterapia.....	106
Cáncer Metastásico:	109
Seguimiento	110
ESTUDIO CIENTIFICO.....	110
HIPOTESIS:	110
OBJETIVOS:.....	111
Objetivos generales:	111
Objetivos específicos:.....	111
METODOLOGIA:.....	112
DISEÑO	112
POBLACION	113
VARIABLES	113
MATRIZ DE VARIABLES.....	114
MATERIALES Y METODOS.....	117
Criterios de Inclusión:	117
Criterios de exclusión:	117
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CUMPLIDO.....	118
RESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	120
RESULTADOS:.....	120

EDAD:	121
DOBLE TUMOR DE MAMA:	121
OCUPACIÓN:	122
ESTADO CIVIL	122
INSTRUCCIÓN.....	122
LOCALIZACIÓN DE SITIO PRIMARIO	122
ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER	123
ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA EN FAMILIARES DIRECTOS.....	123
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER.....	123
DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO INICIAL.....	124
EDAD DE MENARQUÍA	124
EDAD DE MENOPAUSIA.....	124
USO DE ANTICONCEPTIVOS	125
LATERALIDAD	125
GANGLIOS EXAMINADOS.....	125
CIRUGÍA REALIZADA.....	125
GANGLIOS EXAMINADOS POSTQUIRURGICOS	126
TAMAÑO DEL TUMOR.....	126
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	126
DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO FINAL	127
ESTADIAJE TUMORAL	127
DATOS ESTADISTICOS ADICIONALES	127
Cruce de Variables:	128
DISCUSION:	128
Fuente: Breast Cancer Risk Factors ^{101, 136}	133
Fuente: Breast Cancer Risk Factors ^{101, 137, 136}	136
CONCLUSIONES:	139
RECOMENDACIONES:.....	142
BIBLIOGRAFIA:	147
ANEXOS:	164
INDICE DE TABLA DE ANEXOS	164

RESUMEN

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo.¹

Cada año, se diagnostica por primera vez cáncer de mama en más de 1,1 millones de mujeres, y estos casos representan más de 10% de todos los casos nuevos de cáncer. Con más de 410.000 defunciones cada año, este padecimiento es la causa de más de 1,6% de las defunciones de mujeres en todo el mundo.¹

Después de 2 décadas de tasas de incidencia cada vez mayor, el número de nuevos cánceres de mama femenino disminuyó en un 2,2% por año entre 1999 y 2005.¹¹

En los EE.UU., aproximadamente 207.090 nuevos casos de cáncer invasivo de mama femenino se prevé que se produzcan en 2010, junto con 1.970 casos en hombres.¹³³ El riesgo actual de cáncer de mama en los EE.UU. se estima en el 12,7% de todas las mujeres, el 13,3% de los blancos no hispanos, y 9,98% para las mujeres negras. Las mujeres negras son más propensas que las blancas a ser diagnosticados con grandes y tumores en estadios avanzados (> 5 cm).¹³³

En el 2012, un estimado de 112.800 casos nuevos de cáncer serán diagnosticados y 33.200 muertes por cáncer se producen entre los hispanos.

En Ecuador el organismo rector siendo el Ministerio de Salud Pública, ha registrado en los Indicadores de Salud Básicos el número de defunciones por Neoplasia Maligna de la Mama,⁵ se reporto en el 2006 un total de 337 defunciones, siendo el 0.6% y con tasa de 2,6. Aumentando en los indicadores del 2008 a 356 defunciones, siendo la misma tasa y porcentaje a la medida del 2006.⁶

La gran mayoría de los carcinomas de mama tempranos pueden ser asintomáticos, y cuando este se detecta por primera vez, suele ser como una anomalía en la mamografía antes de que sea sentida por el paciente o el médico.²

Las estrategias para reducir el riesgo de cáncer entre los hispanos incluyen la utilización cada vez mayor de vacunas y detección disponibles, así como la implementación de intervenciones efectivas para reducir la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco.^{3,135}

El enfoque general de la evaluación del cáncer de mama se formaliza como triple evaluación: examen clínico, imagenología y la biopsia de aguja.

Una mayor conciencia pública da lugar a un diagnóstico más precoz así mas se evidencian en las fases de resección quirúrgica y tratamientos curativos.

La cirugía se considera el tratamiento primario para el cáncer de mama.

Muchos pacientes con cáncer de mama en etapa temprana se curan con la cirugía sola.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido diseñado para tratar la enfermedad de micrometástasis o células de cáncer de mama que migrado a los ganglios linfáticos regionales, pero que aún no han tenido una metástasis de identificación establecida.

Existen diferentes factores en el cáncer de mama, se han determinado en múltiples estudios, los cuales sirven de pronóstico para el cáncer de mama.

El cáncer de mama se debe a una constelación de factores epidemiológicos, muchas mujeres poseen más de un factor de riesgo, el uso estos permite delimitar el grupo de pacientes con riesgo a presentar cáncer de mama.

El diagnóstico de cáncer de mama es de manejo multidisciplinario, tanto del paciente como del personal médico; personal preparado para el diagnóstico y la dirección primaria en identificación de patología mamaria. El médico cirujano, el médico ginecólogo y el cirujano oncólogo deben realizar valoraciones clínicas y complementarias para la identificación temprana de patología mamaria maligna. Es así que desde el historial clínico y con un examen físico tener un diagnóstico más específico.

Teniendo en cuenta que el 30% de los cánceres puede ser atribuido a factores de riesgo conocido.⁷

Múltiples factores se han estudiado en grupos de casos – controles, estudio de cohortes y meta análisis; pueden aumentar o disminuir el riesgo de cáncer de mama.¹ Dentro de estos tenemos la edad, raza, historial ginecológico, patología mamaria previa, historia familiar, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, exámenes complementarios el patrón mamográfico, localización, tamaño de tumor, invasión, estadiaje, ganglios afectados, entre otros.⁸

El análisis de los factores de riesgo tiene como objetivo detectar precozmente aquellas mujeres que tienen riesgo de cáncer de mama,⁹ de esta manera formar programas preventivos basados en la realidad nacional.

El estudio de la tesis se han identificado dichos factores y así su incidencia de cada uno de ellos, los cuales han sido intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico de cáncer de mama en los años 2000 a 2009, con el estudio de 1445 historias clínicas anotadas en el Registro nacional de tumores, hospital de SOLCA QUITO; los cuales entraron al estudio 740 pacientes.

Se identificaron los factores pronósticos de mayor preponderancia en dichos pacientes y se realizó un análisis total de 22 variables, con estas

se elaboró una base de datos de dos hojas en EPI – INFO 7, y se realizó la estadística respectiva de cada una de ellas y ulteriores cruces de variables, obteniendo numerosos resultados.

Dentro de los más importantes podemos destacar dentro de los factores primarios, dependientes del paciente; la edad media fue de 56.05 años con una meseta de los 48 a 51 años; el 1.35% de presentaron doble tumor de mama; el 65.4% son amas de casa y casadas. El 77% son de escolaridad primaria y secundaria. Es predominantemente el lado izquierdo por 52.78%. El sitio de mayor localización fue el cuadrante superior externo en porcentaje 46.62%, seguido del cuadrante superior interno en 18.65%.

Con respecto a los antecedentes, el 97.7% no posee antecedentes personales de cáncer, sin embargo se vio que casi el 1% presentó cáncer de mama previo y el 0.81% cáncer de ovario previo. El 11.91% de los pacientes, tienen familiares directos con cáncer de mama diagnosticado. Y antecedentes de cáncer en la familia sea de cualquier tipo, son el 42.43%.

La mayor incidencia de la edad de menarquía se registró un total del 65.54% en las edades comprendidas entre los 12 a 14 años. El 57.97% de pacientes son menopáusicas. El 20.41% usaron anticonceptivos por más de 5 años.

El 83.82% fueron carcinoma ductal diagnosticado previo a la cirugía, y el 84.38% fueron de la misma estirpe como diagnóstico final en el histopatológico.

La intervención quirúrgica que más se realizó fue la Mastectomía radical Modificada con un porcentaje de 51.01%, seguido de Mastectomías Segmentarias en 40.87%. Y el tamaño tumor promedio fue de 20 mm. y en un 35% tumores de 2 a 3 cm

Dentro del grado más diagnosticado de diferenciación, el grado II, Moderadamente diferenciado se evidencio en un 43.21%, seguido del grado I Bien diferenciado en 22.15% y grado III en 20.11%.

Los estadios tumorales el de mayor predominio a la intervención quirúrgica fue el estadio II con un porcentaje total de 50.41%, seguido del estadio I con 23.85%. La mayoría fueron T2 en 52.17%, N0 54% y M0 el 99.3%.

Con estos resultados y análisis, podemos basarnos en una realidad estadística mas solida que servirá de muchos estudios futuros a nivel nacional, siendo esta una base de datos extensa y completa, se pueden realizar múltiples análisis y así extender los resultados.

© Andrés Esteban Mora Useche

SUMMARY

Breast cancer is the most common cause of cancer death in women worldwide.

Each year diagnosed breast cancer in more than 1.1 million women, and these cases account for over 10% of all new cancer cases. With more than 410,000 deaths each year, and is the cause of more than 1.6% of female deaths worldwide.

After two decades of incidence rates, the number of new female breast cancer decreased by 2.2% per year between 1999 and 2005.

In the U.S., approximately 207,090 new cases of female invasive breast cancer are expected to occur in 2010, the current risk of breast cancer is estimated at 12.7% of all women, 13.3% of non-Hispanic whites, and 9.98% for black women.

In 2012, an estimated 112,800 new cases of cancer will be diagnosed and 33,200 deaths from cancer will occur among Hispanics.

In Ecuador the lead agency with the Ministry of Public Health, registered with the Basic Health Indicators the number of deaths from malignant neoplasm of the breast reported in 2006 a total of 337 deaths, with 0.6% and the rate 2.6. Increasing indicators 2008-356 deaths, with the same percentage rate and the extent of 2006.

Strategies to reduce cancer risk among Hispanics include the increasing use of available vaccines and detection, and the implementation of effective interventions to reduce obesity, alcohol consumption and tobacco.

The general approach to breast cancer screening is formalized as triple assessment: clinical examination, imaging and needle biopsy.

Greater public awareness leading to earlier diagnosis and more are evident in the phases of surgical resection and curative treatments. Surgery is the primary treatment for breast cancer. Many breast cancer patients with early stage are cured with surgery alone.

Adjuvant treatment of breast cancer has been designed to treat disease or micrometastases of breast cancer cells that migrated to the regional lymph nodes, but who have not yet had an established identification metastases.

There are different factors in breast cancer, have been identified in multiple studies, which serve prognosis for breast cancer.

Breast cancer is due to a constellation of epidemiological factors, many women have more than one risk factor, use these to delimit the group of patients at risk for developing breast cancer.

The diagnosis of breast cancer is multidisciplinary management, both, the patient and the medical staff, staff prepared for the diagnosis and management of primary breast disease identification. The surgeon, a gynecologist and surgical oncologist should perform clinical assessments and complementary to the early identification of malignant breast disease. Considering that 30% of cancers could be attributed to risk factors.

Multiple factors have been studied in groups of case - control, cohort study and meta-analysis, can increase or decrease the risk of cancer mama. They are age, race, gynecological history, previous breast disease, family history, oral contraceptives, hormone replacement therapy, mammography examinations complementary pattern, location, tumor size, invasion, staging, etc.

The study of the thesis have been identified and these factors and the incidence of each of them, which have been surgically diagnosed with breast cancer in the years 2000-2009, with the study of 1445 medical records listed in the Register National Tumors in hospital SOLCA Quito, which 740 patients entered the study.

We identified predictors of higher prevalence in these patients and performed a total of 22 variables analysis, these were developed a database of two sheets in EPI - INFO 7, and performed the statistical respective of each and crossings further variables, obtaining numerous results.

Among the most important we highlight within the primary factors, dependent on the patient; the mean age was 56.05 years with a plateau of 48 to 51 years, 1.35% of the breast tumor had double, 65.4% are housewives home and married. 77% are primary and secondary schooling. It is predominantly the left side by 52.78%. The largest site location was the upper outer quadrant in percentage of 46.62%, followed by the upper inner quadrant in 18.65%.

In background, 97.7% have no personal history of cancer, however it was found that almost 1% had previous breast cancer and ovarian cancer 0.81% prior.

The 11.91% of patients have family members diagnosed with breast cancer, and history of cancer in the family of any kind, are 42.43%.

The highest incidence of the age of menarche were a total of 65.54% in the age between 12 to 14 years. The 57.97% of patients are menopausal. The 20.41% used contraceptives for more than five years.

The 83.82% were ductal carcinoma diagnosed before surgery, and 84.38% were of the same race as the final diagnosis in histopathology.

The surgery was more performed: modified radical mastectomy with a

percentage of 51.01%, followed by 40.87% in Segmental Mastectomy. And the average tumor size was 20 mm. and 35% of tumors from 2 to 3 cm.

Diagnosed within the degree of differentiation, grade II, Moderately differentiated is evidenced by 43.21%, followed by the well differentiated grade I, 22.15%; and grade III, 20.11%.

The tumor stages the most prevalent surgical intervention was stage II with a total percentage of 50.41%, followed by stage I with 23.85%. Most were 52.17% in T2, N0 M0 54% and 99.3%.

With these results and analysis, we can build a more solid statistical reality that will serve many future studies nationally, being one extensive database and complete, you can perform different analysis and extending the results.

TITULO

“FACTORES PRONÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE SOLCA DE QUITO, ENTRE ENERO DEL 2005 HASTA DICIEMBRE DEL 2009”

INTRODUCCION

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo.¹

Cada año, se diagnostica por primera vez cáncer de mama en más de 1,1 millones de mujeres, y estos casos representan más de 10% de todos los casos nuevos de cáncer. Con más de 410.000 defunciones cada año, este padecimiento es la causa de más de 1,6% de las defunciones de mujeres en todo el mundo.¹

El cáncer de mama ya es un problema apremiante de salud pública en las regiones de altos recursos, y es un problema cada vez más apremiante en las regiones de bajos recursos, donde las tasas de incidencia se han incrementado hasta 5% por año.^{1,2}

En los países industrializados el cáncer de mama constituye un problema sanitario y social de primer orden.³ Es el cáncer más frecuente del sexo femenino y desde que a partir de los años treinta se empieza a recolectar información de esta patología y se constata un incremento progresivo de su incidencia.⁴

Europa en el 2006, la estimación ajustada por edad de incidencia anual de cáncer de mama en la Unión Europea (25 países) fue 110.3/100 000 y la mortalidad 25.0/100 000. La incidencia está aumentando debido al cribado mamográfico y envejecimiento de la población. La tasa de mortalidad ha disminuido sobre todo en los grupos de edad más jóvenes debido a la detección temprana y el tratamiento mejorado. Sin embargo, el cáncer de mama sigue siendo la causa principal de muertes relacionadas con cáncer en las mujeres europeas.⁵

En América Latina la incidencia del cáncer de mama es menor a la demostrada en países industrializados. La mayor incidencia es en Uruguay y Argentina, con 110.9 y 88.1 casos por 100,000 habitantes respectivamente, comparado con 143.8 casos por 100,000 habitantes en estados Unidos.³

En Ecuador el organismo rector siendo el Ministerio de Salud Pública, ha registrado en los Indicadores de Salud Básicos el número de defunciones por Neoplasia Maligna de la Mama,⁶ se reporto en el 2006 un total de 337 defunciones, siendo el 0.6% y con tasa de 2,6. Aumentando en los indicadores del 2008 a 356 defunciones, siendo la misma tasa y porcentaje a la medida del 2006.⁷

Existen diferentes factores que explican la incidencia y gravedad el cáncer de mama, son factores epidemiológicos, estos se han catalogado como factores de pronóstico para el cáncer de mama.

El cáncer de mama se debe a una constelación de factores epidemiológicos, muchas mujeres poseen más de un factor de riesgo, lo ideal sería calcular el riesgo para cada paciente, razón por la que deberíamos conocer la interacción entre dichos factores.

El uso de los factores pronósticos permitiría delimitar el grupo de pacientes con riesgo a presentar cáncer de mama, aunque dentro de los factores se ha valorado una prevalencia del 10 al 15%.⁸ Es por eso la importancia de la identificación de ellos, su diagnóstico temprano, la prevención primaria de la enfermedad; con este del tratamiento adecuado, por otra parte puede permitirnos establecer el riesgo individual para cada paciente de padecer la enfermedad.

El diagnóstico de cáncer de mama es de manejo multidisciplinario, tanto del paciente como del personal médico; personal preparado para el diagnóstico y la dirección primaria en identificación de patología mamaria. El médico cirujano, el médico ginecólogo y el cirujano oncólogo deben realizar valoraciones clínicas y complementarias para la identificación temprana de patología mamaria maligna. Es así que desde el historial clínico y con un examen físico tener un diagnóstico más específico. Teniendo en cuenta que el 30% de los cánceres puede ser atribuido a factores de riesgo conocido.⁹

Múltiples factores se han estudiado en grupos de casos – controles, estudio de cohortes y meta análisis; se ha demostrado que estos pueden ser de primera y segunda generación, pueden aumentar o disminuir el riesgo de cáncer de mama.¹ Dentro de estos tenemos la edad, raza, historial

ginecológico, patología mamaria previa, historia familiar, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, exámenes complementarios el patrón mamográfico, localización, tamaño de tumor, invasión, estadiaje, ganglios afectados, entre otros.¹⁰

El análisis de los factores de riesgo tiene como objetivo detectar precozmente aquellas mujeres que tienen riesgo de cáncer de mama,¹¹ de esta manera formar programas preventivos basados en la realidad nacional.

El estudio de la tesis sirve identificar dichos factores y así analizar estos en pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico de cáncer de mama en los años 2005 a 2009, con el estudio de 1455 historias clínicas anotadas en el Registro nacional de tumores, de estas se excluirán las de tratamiento no quirúrgico, se buscara en el hospital de SOLCA de Quito; establecer dentro de la realidad nacional los datos y determinar si los factores son predisponentes para cáncer de mama en nuestro país.

El diagnóstico de cáncer de mama es mejor definido en estos tiempos y con esto el tratamiento, existen discusiones multidisciplinarias que implican un oncólogo, un cirujano de mama, radiólogo, oncólogo radiólogo y el patólogo que conduce a la planificación del tratamiento debe ser utilizado para integrar terapias locales, sistémicas y su secuencias. La posibilidad de cáncer hereditario debe ser explorado y, si es necesario, los procedimientos

profilácticos discutidos después de una adecuada consejería genética y pruebas del paciente.⁵

REVISION DE LA LITERATURA

Anatomía de la Mama

Las glándulas mamarias son dos, y están situadas en la pared anterior del tórax, alojadas en la fascia superficial de la misma, y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla (inclusive) y horizontalmente, desde el esternón a la línea axilar media. En su cara posterior se apoya sobre la fascia profunda que contiene los músculos pectorales mayor y menor y, lateralmente, se relaciona con el músculo serrato mayor.¹²

El aspecto exterior es prominencia de tamaño y turgencia variables, posee ciertas estructuras tanto externas e internas, iniciando por las del exterior en donde se puede visualizar al pezón y a la areola.¹³

La ubicación del pezón en relación al pliegue inframamario define el término ptosis, en el cual la mama cuelga de tal manera sobre el pecho que el pezón sobrepasa el pliegue inframamario. En algunos casos el conjunto pezón-areola puede eventualmente llegar a colgar hasta el nivel del ombligo. La distancia entre el pezón y la base superior del esternón en un seno joven, promedia 21 cm y es una medida antropométrica usada para determinar la

simetría mamaria y el ptosis. Las mamas existen en un rango de proporción entre longitud y diámetro de la base, variando de 1:2 hasta 1:1.¹²

El cuadrante superior lateral (el más alejado del esternón) se extiende ndiagonalmente en dirección a la axila y se le conoce como la *cola de Spence*. Una delgada capa de tejido mamario se extiende desde la clavícula por arriba, hasta la séptima u octava costilla por abajo y desde la línea media hasta el borde del músculo dorsal ancho. No es raro encontrar tejido mamario en pleno hueco de la axila o bajo la piel, en la cara anterior del abdomen.¹³

Internamente la mama posee gran parte de tejido adiposo, que la constituye en un 90% dándole la forma abultada, además se integran al tejido los conductos galactóforos y la glándula mamaria encargados ambos de la producción y secreción de leche materna, está compuesta por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma radiada, que alcanzan la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper.¹²

Las glándulas mamarias se distribuyen por todo el seno, aunque las dos terceras partes del tejido glandular se encuentran en los 30 mm más cercanos a la base del pezón. Estas glándulas drenan en el pezón por medio de ductos, cada uno de los cuales tiene su propia apertura o poro. La intrincada red formada por los ductos se ordena de forma radial y converge en el pezón. Sin embargo los ductos más próximos a éste no actúan como reservorios de leche.

Grafico 1:

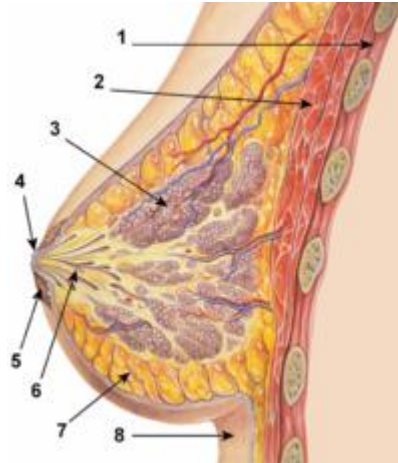


Diagrama esquemático de un seno: 1. Caja torácica 2. Músculo pectoral 3. Lóbulos 4. Pezones 5. Areola 6. Ducto 7. Tejido adiposo 8. Piel.

Fuente:

http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Breast_anatomy_normal_scheme.png

Histología

La glándula mamaria consta de dos elementos fundamentales: los acinos glandulares, donde se encuentran las células productoras de leche y los ductos, un conjunto de estructuras tubulares y huecas, ramificadas en forma de árbol¹³, Cada lóbulo, revestido por epitelio escamoso estratificado, está compuesto por múltiples lobulillos conectados por tejido areolar, vasos sanguíneos y conductos, y a su vez, los lobulillos, recubiertos por epitelio

cilíndrico, están constituidos por conjuntos de alveolos que se abren a múltiples conductos galactóforos. Estos pequeños conductos se unen para formar otros mayores y finalmente, se forma un conducto simple para cada lóbulo o conducto galactóforo principal que tiene su propia salida en el pezón. El tejido adiposo se distribuye preglandularmente, en las celdas adiposas de Duret, y también retroglandular.¹⁴

Los galactóforos son dilataciones ductales a modo de reservorios situados inmediatamente por detrás del pezón, formados por un epitelio escamoso no queratinizado.³ En la base del conjunto areola-pezón se localizan las células mioepiteliales, estrictamente epiteliales en cuanto a su origen, aunque con la particularidad de que son capaces de contraerse a la manera de fibras musculares. Estas células, rodeadas por fibras musculares lisas en forma radial, provocan la erección del pezón ante estímulos como succión, roce, tacto y frío produciendo la salida de la leche almacenada en los galactóforos.¹⁵

El resto de las mamas está compuesto por tejido conjuntivo -colágeno y elastina-, tejido adiposo (grasa) y una aponeurosis llamada ligamento de Cooper. La proporción de glándula y tejido adiposo parte de 1:1 en mujeres que no están lactando, hasta 2:1 en mujeres lactantes.¹⁵

Componente Neurovascular y Drenaje linfático

El aporte arterial de la mama se establece por ramas perforantes de la mamaria interna, actualmente llamada torácica, que deriva de la arteria subclavia; de la arteria torácica lateral, de la arteria toracoacromial (ambas nacen de la arteria axilar) y de las arterias intercostales posteriores, ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores y ramas de la arteria axilar. El drenaje venoso de los senos es realizado principalmente por la vena axilar, aunque también pueden participar las venas torácica interna e intercostales, este sistema venoso escribe un círculo anastomótico alrededor de la base de los pezones (círculo venoso de Haller). Tanto los hombres como las mujeres tienen una gran concentración de vasos sanguíneos y nervios en los pezones.¹⁶

En ambos sexos, los pezones tienen capacidad eréctil como respuesta tanto a estímulos sexuales, como al frío. La inervación de las mamas es dada por estímulos de ramas anteriores y laterales de los nervios intercostales cuatro a seis, provenientes de los nervios espinales. El pezón es inervado por la distribución dermatómica del nervio torácico T4.

Aproximadamente un 75% de la linfa proveniente de las mamas viaja a los ganglios linfáticos de la axila del mismo lado. El resto viaja a los nódulos paraesternales, a la mama del lado opuesto y finalmente hasta los ganglios linfáticos abdominales.¹⁶

Se describe dos redes linfáticas mamarias: el plexo superficial o papilar avalvular, 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. En condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos del plexo subareolar discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. Así, la afectación ganglionar se lleva a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar.¹³

Los nódulos axilares incluyen el grupo inferior o pectoral que drena la parte profunda y transmuscular, el grupo interno o subescapular, que drena la parte interna de la glándula mamaria, y el grupo externo o humeral, que drena el borde externo de la mama.

El drenaje linfático de las mamas drena en los ganglios linfáticos de la axila, este drenaje tiene particular importancia en la oncología, debido a que las mamas son un lugar frecuente de desarrollo de cáncer, si células malignas se desprenden del tejido mamario, podrían dispersarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático produciendo metástasis.¹⁷

La axila representa una parte fundamental de la cirugía en la patología mamaria. Constituye un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular, que contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior y los ganglios linfáticos que, inmersos en un denso tejido céluo-adiposo, habrán de ser extirpados en el abordaje oncológico de la mama.

Con el fin de simplificar la localización de los grupos ganglionares, se elabora una clasificación de los mismos basada en su situación axilar con respecto al pectoral menor. Así, se establecen tres niveles)¹⁷:

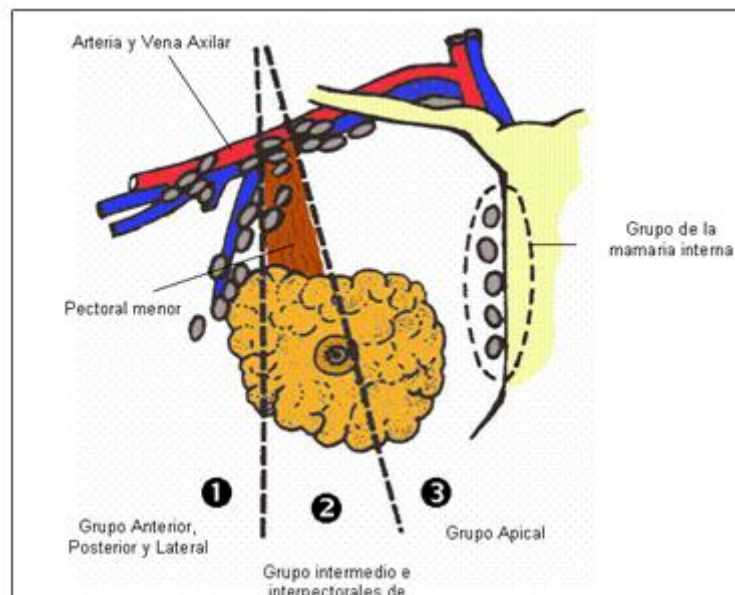
Nivel I: Ganglios inferiores y laterales al pectoral menor.

Nivel II: para los de localización retromuscular

Nivel III, para los ganglios de situación medial y superior

Grafico 2:

Niveles Ganglionares de Berg



Fuente:

<http://www.mastologia.net/contenidospecial/2anatomia/ANATOMIA%20AXI>

LA.HTML

Embriología y Desarrollo

Embriológicamente el tejido glandular de la mama se basa en glándulas sudoríparas modificadas de la piel, adaptadas para la producción de leche. La leche materna es un tipo de secreción de valor nutricional alto, adecuadamente adaptado a las necesidades de los recién nacidos y única fuente de alimento y anticuerpos durante los primeros meses de vida

El desarrollo mamario durante la pubertad obedece al estímulo de hormonas ováricas, principalmente estrógeno y progesterona. El estrógeno estimula el desarrollo de la porción excretora de la glándula mamaria principalmente los galactóforos y la progesterona es responsable del desarrollo de la porción secretora. Estas hormonas impulsan el desarrollo de características femeninas.¹⁵

El crecimiento ductal es promovido por los estrógenos, el lóbulo-alveolar por la progesterona y la prolactina, y la lactancia, que constituye la función principal de esta glándula, está regulada por la prolactina. A partir de los 40 años y sobre todo durante la menopausia, se inician cambios atróficos con sustitución del componente glandular por grasa y tejido conectivo (involución postmenopáusica). Durante cada ciclo menstrual se producen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos, igual que ocurre durante el embarazo y la lactancia. Así, la fisiología de la mama depende de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario y de la compleja interacción del tejido mamario con las distintas hormonas para su correcto funcionamiento.¹⁸

Funciones de la mama:

Lactancia

La producción de leche en las mamas comienza desde antes del parto, sin embargo, la salida de líquido no se suele producir hasta ese momento, debido a la disminución en las concentraciones de progesterona y la producción de prolactina y oxitocina. A partir del momento la mama segrega calostro, un líquido espeso con suaves propiedades laxantes (tiene un contenido elevado de cloro, sodio, potasio y proteínas) que facilita la evacuación del meconio del intestino del recién nacido. El calostro es segregado durante tres días, una leche intermedia durante los quince siguientes para dar paso a la leche madura posteriormente, que contiene más de 300 componentes, entre los que incluye proporciones elevadas de agua (hasta un 85%).¹⁵

En la leche se encuentran numerosos nutrientes, así como proteínas, aminoácidos, vitaminas, y minerales esenciales además de encontrarse una potente de inmunoglobulinas tipo IgA que actúan como anticuerpos proporcionando al neonato una importante protección ante potenciales infecciones. Las formulas lácteas elaboradas a partir de leche bovina, carecen de este componente, y aunque recientemente algunos laboratorios tal es el caso de Bayer, indican que la gammaglobulina IgA se conserva en microfragmentos dentro de la fórmula, está fútilmente no es provechosa para el ser humano debido a su estructura molecular ligada a ciertos eslabones

de aminoácidos que el organismo humano no puede reconocer y que incluso en ciertos individuos se puede rechazar. Esta es una de las razones por las que se recomienda la lactancia materna durante, al menos, el primer año de vida. Incluso la Organización Mundial de la Salud sugiere amamantar seis meses con lactancia exclusiva (solo leche materna, sin agua, tés o fórmulas lácteas bóvinas o caprinas) y continuar lactando por lo menos hasta los dos años complementando con sólidos la alimentación del neonato.¹⁹

La psiquiatría estudia el modo en que la lactancia materna refuerza de manera particular el vínculo emocional en la relación madre-hijo de una forma tan sólida como primaria, lo que proporciona una satisfacción particular a ambos, desarrollando en el neonato la semblanza de afecto humano. Algunas madres prolongan la lactancia de su hijo durante dos años o más, aún a pesar de que el niño toma ya una alimentación muy variada y completa.

En teoría, la prolongación de la lactancia tiene además otra consecuencia: durante la misma los niveles de prolactina en sangre se mantienen elevados, lo que impide que se produzca una secreción adecuada de hormona folículo estimulante FSH y luteínica LH con lo que se inhibe la ovulación. Este retraso al retorno de la fertilidad ha dado lugar a un método de anticoncepción llamado MELA, que podría servir durante los primeros seis meses de vida del bebé. Sin embargo, la lactancia como tal no es eficaz como método anticonceptivo.¹²

Se puede inducir la lactancia en una mujer que no haya estado embarazada. No se han reportado diferencias nutricionales entre la leche materna inducida o aquella que resulta de un embarazo.

Función sexual

Las mamas cumplen un papel fisiológico y cultural en la función sexual del ser humano como zona erógena, es importante su participación en las relaciones sexuales. Existen numerosas prácticas sexuales centradas en las mamas. En las sociedades occidentales tecnológicamente desarrolladas muchos varones se sienten atraídos por las mamas. En realidad, el tamaño y la forma, así como la consistencia, no predicen en absoluto la capacidad de la mama para producir eficazmente leche. De hecho, gran parte de la mama es tejido adiposo, que, en parte, tiene funciones estructurales y de sostén y que contribuye a proporcionar atractivo sexual a la mujer, pero en absoluto a la lactancia.²⁰

La función sexual femenina de la mama, después del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, no tiende a disminuir o diferir, en especial en mujeres sometidas a cirugías de reconstrucción estética (mamoplastia). Sin embargo, en las mujeres que hayan tenido una mastectomía total se ha notado una disminución en el interés sexual. La quimioterapia tiende a cursar con problemas en la función sexual de la mujer tratada.^{20, 21}

Patología Mamaria

Las patologías mamarias son unas de las enfermedades más frecuentes en la mujer y muchas de ellas como la enfermedad fibroquística con cambios atípicos o el tumor phyllodes pueden desencadenar en un cáncer, esta patología de gran importancia por los millones de vida que cobra cada año en todo el mundo puede ser adecuadamente tratada de acuerdo al estadio en que se encuentre.

En un estudio realizado por Susana de Ferrini, Verónica Cerdera, María Piuzzi y A. Cerdera se encontró que la patología más frecuente fue la enfermedad Fibroquística (40,32%), seguida del carcinoma (27,5%) y el Fibroadenoma (13%) y un pequeño porcentaje presentaron mastitis (7,4%).²²

La enfermedad Fibroquística es una patología que se estima se presenta en más del 60% de mujeres entre los 30 y 50 años. Ciertos hallazgos histológicos en la enfermedad fibroquística están asociados a un mayor riesgo de desarrollo de un carcinoma, así una hiperplasia epitelial simple (25% de casos) duplica el riesgo de desarrollar un cáncer y una hiperplasia atípica (5% de los casos) lo quintuplica si la mujer no tiene antecedentes familiares, pero si los tiene el riesgo es once veces mayor.²³

La mama puede presentar procesos inflamatorios que se encuentran restringidos a la etapa de lactancia, ya que durante esta etapa las fisuras en pezón y areola permiten el ingreso de bacterias (Staphylococcus aureus y

Streptococcus), la infección suele remitir con una adecuada antibióticoterapia, pero sin tratamiento favorece el desarrollo de un absceso mamario.

Otra patología frecuente es el fibroadenoma, una patología benigna que se cree es debida a un incremento absoluto o relativo de la actividad estrogénica por lo que se presenta en mujeres jóvenes, siendo su incidencia máxima en el tercer decenio de la vida. En ocasiones remite y se calcifica después de la menopausia y casi nunca se maligniza. Clínicamente se reconocen como tumores de superficie lisa, móviles, no adheridos a planos superficiales o profundos. Pueden ser únicos o múltiples, redondeados, discoides o lobulares de consistencia blanda o usualmente firme y bien delimitados.

Los papilomas intraductales son afecciones mamarias que ocasionan secreción sanguinolenta por el pezón. Pueden ser múltiples o solitarios, estos últimos suelen localizarse en los conductos galactóforos cercanos al pezón. Son más frecuentes en mujeres de edad media, las lesiones suelen tener de 1-2 cm, de diámetro y están formados por estroma conectivo cubiertos por una doble capa de células epiteliales cúbicas o cilíndricas. La transformación maligna es rara. Los papilomas múltiples son menos frecuentes que los solitarios, se localizan en conductos de menor tamaño en la periferia de la mama. Este tipo se asocia con un mayor riesgo de carcinoma.

Los adenomas primarios de la mama son tumores poco frecuentes. Los adenomas tubulares aparecen en mujeres jóvenes y están formados por glándulas regulares de morfología tubular y escasos estroma, no existe riesgo de desarrollo de cáncer.

Los adenomas del pezón suelen aparecer con ulceración y enrojecimiento del pezón y es clínicamente fácil de confundir con la enfermedad de Paget.

Los tumores filodes son un tipo de patología formada por espacios en forma de hendidura, revestidos por epitelio y rodeados por un estroma de células fusiformes.

Clínicamente se manifiesta por un nódulo mamario a cualquier edad a partir de la pubertad, aun que la mayoría aparecen a partir de los 40 años , en el 90% de los casos los elementos epiteliales y estromales son anodinos y no despiertan preocupación; sin embargo en el 10% restante hay signos atípicos en el elemento estromal con pleomorfismo y mitosis por lo que se clasifican como border-line o malignos.¹³

Carcinogénesis

La carcinogénesis es un complejo proceso que se a estudiado por muchas décadas y constituye un proceso complejo que implica un gran número de alteraciones a nivel molecular. De ahí la enorme heterogeneidad y

variabilidad, tanto morfológica como pronóstico de los distintos tipos de tumores.

La formación de un tumor resulta de la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo forman. Estos cambios pueden clasificarse dentro de dos grupos:

- Alteraciones en la secuencia del ADN y
- Cambios epigenéticos que afectan a la expresión de los genes.

La mayoría de los cánceres aparecen como consecuencia de mutaciones a nivel somático, y un pequeño porcentaje (5-10%) tiene un componente hereditario que deriva de mutaciones germinales que contribuyen al inicio de la carcinogénesis.²⁴

El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y provocan daño en distintos tejidos y órganos. Su desarrollo es debido a dos clases diferentes de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes constituyen variantes alteradas de genes implicados principalmente en el crecimiento y proliferación celular. Los genes supresores se encargan de inhibir el crecimiento celular, promover la apoptosis o bien pueden dar lugar a la inestabilidad genómica y, por lo tanto, a un aumento general de la velocidad de mutación y al desarrollo del cáncer. La existencia en un individuo de una

alteración en cualquiera de estos grupos de genes tiene como consecuencia un incremento del riesgo para desarrollar uno o más tipos de cáncer.²⁵

Cáncer de Mama (Generalidades)

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular entre los conductos delgados que conectan a modo de ramas de un árbol los racimos de lóbulos y lobulillos que componen la glándula mamaria. Como en otros tumores malignos, estas células se caracterizan por presentar particularidades propias de las células embrionarias: son células diferenciadas que han aumentado enormemente sus capacidades reproductivas y que se han vuelto inmortales, es decir, no pueden envejecer. El diagnóstico del cáncer de mama requiere el examen microscópico de una biopsia del tejido mamario sospechoso. La exploración física, la mamografía y otros exámenes de rutina son eficaces en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

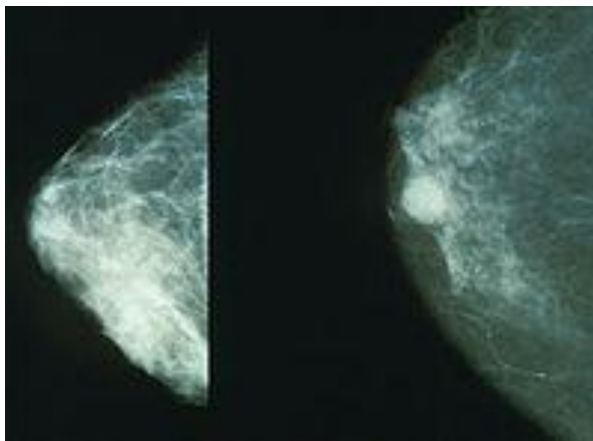
Los tipos de cáncer que se desarrollan con más frecuencia son el cáncer ductal, si ocurre en los conductos, y el carcinoma lobular, si ocurre en los lóbulos. El cáncer de mama es raro en los varones. Más del 99% de los casos ocurre en mujeres.²⁶

Varios estudios han demostrado que las mujeres de raza negra, en los Estados Unidos, tienen una mayor mortalidad por cáncer de mama, aunque las mujeres de raza blanca tienen una mayor incidencia. Después de ser

diagnosticadas, las mujeres de raza negra tienen menos probabilidad de recibir tratamiento en comparación con mujeres de raza blanca. Otros estudios se han enfocado en estas disparidades, y las teorías giran en torno a una menor accesibilidad a los chequeos precoces, de técnicas de diagnóstico y de tratamiento temprano.

Imagen 1

Mamografía de una mama normal (izq) y de cáncer de mama (der).



Fuente: http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Mammo_breast_cancer.jpg

La mayor parte de los cánceres se origina en el epitelio ductal (90,5%) y los restantes en el epitelio lobulillo. Se los divide en no invasores e invasores siendo estas últimas las más frecuentes.

Dentro de los carcinomas no invasores el carcinoma intraductal es el más frecuente (20 – 25% del total de carcinomas de mama).

Dentro de las carcinomas invasores el carcinoma ductal infiltrante representa más del 70% mientras que la variedad lobulillar solo el 5% y la medular y mucinosa cerca del 1% cada una

El carcinoma intraductal es más frecuente entre los 40 a 60 años tienen 4 variantes histológicas: Sólido, comedo, cribiforme y micropapilar. Se ha calculado que abandonados a su suerte un 30% de los casos progresará a invasivo.

El carcinoma lobulillar in situ es una patología que no suele presentar una masa palpable, representa un 6% de los casos de cáncer de mama y usualmente se encuentra como hallazgo histológico en tejido mamaria extirpado por otra razón. Histológicamente en tejido mamario extirpado por otra razón. Histológicamente se observan lobulillos repletos de células anormales, esta patología aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo en ambas mamas y se puede desarrollar un carcinoma invasivo tanto lobulillar como ductal.²²

El carcinoma ductal invasivo puede ser mixto o puro, las células tumorales invaden los tejidos y se produce una respuesta desmoplásica con formación de un estroma fibroso. Si el tumor ductal es mixto con tumores de un buen pronóstico (Por Ejemplo carcinoma tubular o coloide) el pronóstico es ligeramente mejor que el carcinoma dúctil puro

El carcinoma lobulillar invasivo es el segundo tipo más frecuente de cáncer de mama, suele ser multifocal en la misma mama y se asocia a una

afectación mamaria bilateral con una mayor frecuencia que con otros subtipos. Las células tumorales invaden tejido mamaria con respuesta desmoplásica, es característica la compresión de células tumorales en cordones estrechos que han sido descritas como punto invasivo "en fila india".¹⁶

Otros tipos de carcinoma representan un 10% de los cánceres invasivos y están relacionados a un mejor pronóstico:

Los carcinomas tubulares están formados por células bien diferenciadas que forman estructuras tubulares regulares, representan un 2% de los carcinomas invasivos y 20% de los casos diagnosticados por mamografía, dado que sus células están muy bien diferenciadas este tipo de cáncer tiene una supervivencia muy prolongada

El carcinoma mucoide o coloide es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, las células de la lesión segregan mucina al estroma lo que le da una textura blanda y viscosa. Este patrón tiene una supervivencia muy buena en comparación con los carcinomas ductales del mismo tamaño

Los carcinomas medulares son tumores frecuentes en mujeres postmenopáusicas, forman masas aparentemente bien delimitadas y al carecer de respuesta desmoplásica son carnosas y blandas, estas lesiones tienen una supervivencia solo un poco mejor que los carcinomas ductales de similar tamaño.

Cerca 50% de las mujeres con cáncer ginecológico y de seno, tratadas o no, padecen de disfunción sexual a largo plazo. A menudo, las pacientes tratadas por cáncer sienten que la enfermedad fue producto de su actividad sexual y que nuevas relaciones sexuales podrían contribuir a su reaparición. Aunque son creencias erróneas, son preocupaciones y sentimientos reales que deberían ser compartidos con el profesional de salud. La disminución de la libido y otros problemas sexuales en pacientes con cáncer de mama, son síntomas comunes de depresión y, por lo general, al tratar la depresión, mejora la función sexual de la paciente.²⁷

Otras Patologías Mamarias

La infección o inflamación del seno se conoce como mastitis y puede ser de causa bacteriana, por parálisis del flujo glandular (ectasia ductal), abscesos, sífilis, por hongos (actinomicosis), etc.¹³

Otras afecciones benignas incluyen el pezón invertido o congénitas como la (polimastia). Quistes (como la enfermedad fibroquística de las mamas) y otros cambios fibróticos, adenomas, fístulas, galactorrea y papilomas son también frecuentes. Cualquier anomalía en el seno debe ser consultada con un especialista.

Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama

En todo el mundo, el cáncer de mama es el que se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres y la causa más común de muerte por cáncer. Los datos de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) con relaciona la morbilidad mundial del cáncer de mama corresponden a 2002; en ese año, el IARC calcula que se diagnosticaron aproximadamente 1.150.000 casos nuevos y hubo aproximadamente 411.000 defunciones por esta causa,²⁸ representan más de 10% de todos los casos nuevos de cáncer,¹ es por eso de la importancia del diagnóstico temprano apoyan la utilidad de diagnosticar el cáncer de mama en una fase temprana.^{29, 30, 31, 32.}

El cálculo del número de casos nuevos y defunciones por cáncer de mama —solamente en mujeres— en los Estados Unidos en 2011 es de Casos nuevos: 230 480 y Defunciones: 39 520 casos³³

Tanto los ensayos clínicos aleatorizados individuales,³⁴⁻³⁵ como los metanálisis,³⁶⁻³⁷ han demostrado la ventaja de invitar al tamizaje, el análisis detallado de las características de los tumores, y la supervivencia a largo plazo ha demostrado la ventaja en el pronóstico de los casos, de descubrir tumores cada vez mas pequeños al momento del diagnóstico³⁵.

Dentro del tamizaje entra la valoración clínica y complementarios, aunque la tecnología de la mamografía ofrece la ventaja singular de detectar el cáncer

de mama no palpable, los datos sobre el tamaño tumoral y la supervivencia también indican que detectar los tumores palpables lo más temprano posible también ofrece ciertas ventajas ^{35, 34, 38}. Está claro que el tamizaje mamográfico se acompaña de una reducción sustancial en la mortalidad por cáncer de mama ^{32, 37, 35}, atribuible al hecho de que se detecta la enfermedad en una fase temprana. La reducción de la mortalidad en los citados estudios aleatorizados sobre el tamizaje mamográfico se predijo con base en la reducción en las tasas de casos de cáncer con ganglios linfáticos positivos, y la magnitud de la reducción en la tasa de cáncer avanzado es un buen indicador sustituto de la consiguiente reducción en la mortalidad³⁷.

FACTORES RELACIONADOS CON CÁNCER DE MAMA

Existen una serie de factores relacionados al desarrollo de cáncer de mama, tales como:

Varios factores bien establecidos se relacionaron con un aumento del riesgo de padecer de cáncer de mama, como antecedentes familiares, nuliparidad, menarquía prematura, edad avanzada, uso de anticonceptivos y antecedentes personales de cáncer de mama, siendo estos dos últimos los de mayor incidencia.^{25, 39}

Varios factores bien establecidos se relacionaron con un aumento del riesgo de padecer de cáncer de mama, la mayor incidencia se da en la mujeres siendo el principal factor, otros como antecedentes familiares, nuliparidad, menarquía prematura, edad avanzada, uso de anticonceptivos y antecedentes personales de cáncer de mama, siendo estos dos últimos los de mayor incidencia después del sexo.^{25, 39}

Los factores pronósticos que se aceptan universalmente, Ojeda los clasifica²⁵:

Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.

Variables clínicas: edad, menopausia, localización.

Variables Patológicas: tamaño tumoral, tipo y grado histológico o nuclear, necrosis tumoral, permeabilidad vascular o linfática.

Variables Biológicas: Receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

Factores Pronósticos de Segunda Generación.

Con los avances de la moderna biología celular y molecular, han surgido otros de “Segunda Generación”: contenido de ADN, proteínas celulares, factores de crecimiento, índice de proliferación, genes superiores y oncógenes, muchos pendientes aún de valoración definitiva

A continuación vamos a detallar los importantes:

Sexo:

Este es el factor de riesgo más importante. El 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres.⁴⁰

Edad:

La incidencia del cáncer de mama se incrementa progresivamente con la edad. La mayoría se desarrollan mas de los 40 años alcanzando una meseta en la premenopausia entre los 45-55 años, con un nuevo pico de entre los 75-79 años. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 60 años.⁴¹ La edad, ya que tiene una escasa incidencia antes de los 30 años y aumenta progresivamente con la edad de manera que el 80% se diagnósticos se realizan después de los 50 años.⁴²

Antecedentes familiares:

Pacientes con un familiar de primer grado que padece cáncer de mama duplican el riesgo de presentar esta enfermedad. Este se incrementa si los parientes afectos desarrollaron el cáncer a edad temprana, y este se multiplica por tres cuando aparece antes de los 40 años. En el caso de presentar un familiar con cáncer de mama bilateral, se considera como tener dos familiares con esta patología.⁴² Y si se da en más de 2 familiares

directos el riesgo se quintuplica. Se sabe que la herencia es responsable de un 5 a 10% de todos los carcinomas.

Antecedentes personales de cáncer:

Pacientes que presentan antecedentes de cáncer de ovario, endometrio, próstata y colon se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con antecedente de cáncer de mama presentan un riesgo 5 veces mayor que la población general de desarrollar cáncer en la mama contralateral.²⁷. Y hay otras bibliografías que describen que si se ha desarrollado cáncer en una mamá el riesgo de que se presente en la otra es de 3 a 4 veces mayor.

Antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama:

Enfermedades que en inicio aparentan benignas como la hiperplasia ductal o lobulillar con atipias se traduce en un riesgo relativo de 4-5 para la aparición de cáncer de mama, mientras que la hiperplasia epitelial típica se asocia con un riesgo relativo de 1-2.⁴² Las lesiones no proliferativas, incluyendo los cambios histológicos involutivos, no condicionan un aumento del riesgo de cáncer.

Factores reproductivos y hormonales:

El cáncer de mama tiene una relación directa a la exposición de hormonas reproductoras femeninas. Desde que estas empiezan a circular, es así como la menarquía precoz (<12 años), la menopausia tardía (>50 años) o la nuliparidad incrementan el riesgo relativo de padecer esta enfermedad.²¹

El hecho de la incidencia hormonal se determina por una mayor exposición del tejido glandular mamario al estímulo estrogénica, que cesa con el embarazo y la lactancia materna, siendo la lactancia considerada como factor reductor de riesgo.

El proceso de diferenciación que experimenta la glándula mamaria durante el embarazo confiere cierta resistencia frente a la transformación neoplásica, que se hace más evidente cuando este se produce antes de los 20-25 años, disminuyendo el riesgo hasta un 50% en relación con las nulíparas.^{43, 20}

Se ha determinado que las mujeres que no han tenido hijos o cuyo primer embarazo ocurrió después de los 35 años presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer

La terapia de reemplazo hormonal combinada ininterrumpidamente por más de 5 años, el uso de estrógenos y progesterona por periodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer de mama.⁴⁴

Hábitos y factores dietéticos:

El alcohol, el tabaco y el estrés se han relacionado con un incremento del riesgo, pero hoy en día no se dispone de datos que demuestren una asociación directa, hay estudios que discrepa esto a poca escala, sin embargo se ha visto un incremento de todos los tipos de neoplasias. Se ha demostrado que la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama y más en las mujeres postmenopáusicas. También se explica que un elevado volumen de tejido adiposo se asocia con elevados niveles de estrógenos debido a la transformación de los andrógenos en dicho tejido y una mayor exposición del tejido mamario a la acción hormonal.⁴⁵

Existen además estudios que certifican un aumento en el porcentaje de incidencia en cáncer de mama como el sedentarismo, ya que se sabe que una hora de ejercicio al día reduce en un 18% el riesgo de desarrollar cáncer de mama, tabaco: aumenta significativamente el riesgo en mujeres con historia familiar de cáncer mama o de ovario y el alcohol: el consumo de dos o más bebidas al día aumenta en 20 % el riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con las mujeres que no beben. Sin embargo hacen falta más estudios y metaanálisis para certificar esto.⁴⁵

Radiaciones ionizantes:

Hasta los 40-45 años la exposición a radiaciones ionizantes se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, situándose la máxima vulnerabilidad en la época prepuberal, entre los 10 y los 14 años.¹⁹

Más controvertida es la relación con la irradiación a dosis reducidas, como pueden ser las pruebas de imagen (mamografías, radiografías, tomografía computarizada).

Factores Genéticos:

Se sabe además que un 40% de los cánceres de mama presentan una mutación en el gen supresor de tumores p53, así mismo una mutación en el gen BRCA-1 ubicado en el locus 17q 21 predispone a la mujer que lo hereda por cualquiera de los progenitores a un riesgo del 60-80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida. El gen BRCA -2 también ubicado en el cromosoma 11 se asocia igualmente a un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama tanto en varones como en mujeres.⁴⁶

Se dispone de cálculos de riesgo específicos para la edad para ayudar a orientar y diseñar estrategias de detección para mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.^{47, 48} De todas las mujeres con cáncer de mama, entre 5 y 10% pueden tener una mutación de la línea germinal de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.⁴⁹ Las mutaciones específicas del *BRCA1* y el *BRCA2* suelen ser más comunes en las mujeres de ascendencia judía.⁵⁰ El

cálculo de riesgo vitalicio de padecer de cáncer de mama para las mujeres con mutaciones del *BRCA1* y el *BRCA2* oscila entre 40 y 85%. Las portadoras con antecedentes de cáncer de mama tienen mayor riesgo de padecer de enfermedad contralateral, un riesgo anual que puede ser tan alto como 5%.⁵¹ Los hombres portadores de mutaciones del *BRCA2* también tienen mayor riesgo de padecer de cáncer de mama.⁴⁷

Además, las portadoras de la mutación pueden tener un riesgo mayor de padecer de otros cánceres primarios.⁵² Se dispone de pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los miembros de familias de riesgo alto.⁵³

Tamaño tumoral:

La importancia del *tamaño del tumor* en el incremento de la supervivencia es cada vez más evidente, y las evidencias recientes de Elkin y colaboradores,⁵⁴ indican que cuantificar las repercusiones de un programa de detección temprano tan solo por el estadio del cáncer no lograría poner de manifiesto las ventajas de identificar tumores más pequeños dentro de grupos de pacientes de un mismo estadio. Estos investigadores demostraron que, con respecto a los cánceres de mama diagnosticados en Estados Unidos entre 1975 y 1999, la tendencia a diagnosticar tumores más pequeños dentro de un mismo estadio también fue causa, de un incremento significativo de la supervivencia observada durante ese periodo⁵⁴. Si bien no es posible calcular que proporción de dicha mejoría en la supervivencia de las pacientes de Estados Unidos puede atribuirse a la mamografía por sí

misma, en la medida en que un porcentaje considerable de los casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados durante ese período eran sintomáticos, es probable que una mayor concientización y una respuesta mas rápida ante los síntomas, tanto de las mujeres como de los médicos, hayan influido de manera importante. Cabe destacar un último punto. Con cualquier nivel dado de servicios, desde las mejoras sencillas en la concientización sobre la salud de la mama y en la respuesta ante los síntomas hasta la disponibilidad de tecnología avanzada de imagenología, para lograr mayores índices de detección temprana es necesario mejorar la sensibilidad de la herramienta empleada para el tamizaje y aumentar la cobertura y la participación de la población. Las observaciones acerca de la fuerte asociación entre el tamaño tumoral, el cáncer en estado avanzado y el pronóstico, así como las evidencias acerca de la utilidad de las intervenciones conductuales.^{54 55}

FACTORES PRONÓSTICOS

El cáncer de mama es una patología heterogénea, con historia natural diferente entre los distintos tipos de tumores malignos y los pacientes que la padecen. Por esta razón se establecen una serie de factores pronósticos que van a proporcionar información objetiva acerca del tumor o del paciente, influyendo directamente en la evolución natural de la enfermedad y permitiendo predecir los resultados de su seguimiento.⁵⁶

Para que sea aplicable a la práctica clínica, un factor pronóstico debe estar validado y su cuantificación debe ser sencilla, estandarizada y reproducible por diferentes investigadores. Aunque existe una interacción dinámica entre todos ellos, podemos clasificarlos en dos grupos:

1) Factores dependientes del tumor, que por un lado miden la extensión anatómica en el momento del diagnóstico y por otro analizan su potencial de crecimiento y agresividad.

2) Factores dependientes del paciente, como la raza, la edad, la comorbilidad y el nivel socioeconómico.

Factores pronósticos dependientes del tumor.

Afectación ganglionar:

Representa el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global de los pacientes como para la supervivencia libre de enfermedad. Para su diagnóstico requiere del estudio anatomopatológico de los ganglios tras linfadenectomía o biopsia selectiva del ganglio centinela. Dada su relevancia, otros métodos no disponen de la sensibilidad y especificidad necesaria. La presencia de metástasis

ganglionares axilares es un indicador de posibles metástasis a distancia, lo que ensombrece el pronóstico. Del mismo modo, el pronóstico empeora si existe invasión extracapsular ganglionar, cuatro o más ganglios afectados o afectación de los niveles anatómicos axilares II y III.⁵⁷

Tamaño tumoral:

Constituye el segundo factor pronóstico en importancia después de la afectación ganglionar. Existe una relación directamente proporcional entre el tamaño tumoral, el grado de invasión ganglionar y la posibilidad de enfermedad a distancia, así como una relación inversa con la supervivencia de los pacientes. El riesgo de recurrencia a los 20 años en tumores menores de 1 cm es del 10-12%, alcanzando el 50% en aquellos tumores con un tamaño entre 4-4,9 cm.⁵⁸

También se utiliza como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante: ante tumores mayores de 1-2 cm se aconseja asociar tratamiento (hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia).

Tipo histológico:

El 75 % de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, estos tumores pueden agruparse en categorías, cada una de ellas con distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo.

Tabla I.

Tipos histológicos de cáncer de mama y pronóstico asociado a los mismos
(Olier Gárate y cols. 2009).

TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA Y PRONÓSTICO ASOCIADO

Pronóstico excelente

(SG a 10 años >80%)

Carcinoma tubular puro

Carcinoma cribiforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma tubulolobulillar

Carcinoma adenoide-quístico

Pronóstico bueno

(SG a 10 años 60-80%)

Carcinoma tubular mixto

Carcinoma lobulillar clásico

Pronóstico intermedio

(SG a 10 años 50-60%)

Carcinoma medular

Carcinoma lobulillar, variante

Pronóstico malo

(SG a 10 años <50%)

Carcinoma ductal infiltrante

Carcinoma lobulillar, pleomórfico

Carcinoma micropapilar infiltrante

SG= Supervivencia Global

Grado histológico:

La diferenciación histológica, basada en las características histopatológicas y estructurales, se ha relacionado tanto con la supervivencia como con la tasa de recidiva de la enfermedad. Los tumores de alto grado (poco diferenciados) son los de peor pronóstico, con una supervivencia a los 10 años <45%.^{19, 42}

Es un factor pronóstico fundamental en pacientes con ganglios negativos y, junto con el tamaño tumoral, permite tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante.⁵⁹

Expresión de receptores hormonales:

Su importancia radica en que el cáncer de mama es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer postmenopáusica. Los tumores de bajo grado o bien diferenciados suelen expresar receptores hormonales, mientras que en los de alto grado estos receptores son, por lo general, negativos.⁶⁰ Este hecho se relaciona con la supervivencia, pues se ha comprobado que esta es mayor, de forma global y tras recurrencia tumoral, en el grupo de mujeres con receptores positivos.

También representa un excelente factor predictivo de respuesta al tratamiento. Su positividad permite discriminar aquellas pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento hormonal, del mismo modo que la negatividad de uno de ellos (progesterona o estrógenos), se asocia a una probabilidad reducida de respuesta a la hormonoterapia.⁶¹

Índices de proliferación celular:

La capacidad de las células para dividirse define, al menos en parte, la posibilidad de crecimiento y diseminación de un tumor. Existen diferentes técnicas para evaluar la proporción de células en fase de proliferación, siendo estos marcadores un instrumento indirecto útil para estimar el grado de agresividad del tumor.⁶² Se ha investigado sobre el índice mitótico, la determinación de la fase S, pero los que en la actualidad tienen mayor utilidad son dos anticuerpos: el MIB-1 (monoclonal) y el Ki-67 (policlonal). Se unen a un antígeno celular expresado en fase G1 tardía, S, M y G2, permitiendo la estimación de la capacidad proliferativa del tumor. Una expresión elevada de estos marcadores se asocia a un peor pronóstico (Urruticoechea et al. 2005). También pueden servir para medir el grado de respuesta a la quimioterapia.⁶³

Reguladores del ciclo celular:

La proteína p53 regula la división celular, de tal forma que en células normales evita la mitosis cuando estas contienen ADN dañado. La mutación en el gen supresor que la codifica aparece en el 20- 30% de los cánceres de mama. Su sobreexpresión se traduce en un incremento de la proliferación celular y se asocia a resistencias al tratamiento quimioterápico y a un peor pronóstico.⁶⁴

Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico:

El receptor transmembrana cerB-2, codificado por el oncogen HER-2/neu (cerB-2), es una glicoproteína con actividad tirosín-quinasa de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano. Su sobreexpresión ocurre entre el

15-30% de los carcinomas de mama y se correlaciona con tumores de alto grado histológico, con receptores hormonales negativos y resistentes a la hormonoterapia. Así, se asocia con un peor pronóstico independientemente de la afectación ganglionar.⁶⁵

Factores pronósticos dependientes del paciente

Aunque ya se habían descrito con anterioridad, sin embargo cabe recalcar la dependencia del paciente y se describen otros no contemplados anteriormente:

Edad:

Las mujeres muy jóvenes al diagnóstico, especialmente las menores de 35 años, presentan un peor pronóstico que aquellas mayores de 70 años, vinculando mayor frecuencia de tumores agresivos, más indiferenciados, con afectación ganglionar y receptores hormonales negativos e incluso mayor riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora.

Comorbilidad:

La presencia de patología añadida al diagnóstico de cáncer de mama confiere peor pronóstico, con disminución de la supervivencia global, especialmente enfermedades cardiovasculares, la obesidad, segundas neoplasias y diabetes mellitus, todas ellas más frecuentes según aumenta la edad de la paciente.⁴⁵

Nivel socioeconómico y raza:

las mujeres con menor nivel socioeconómico presentan peor pronóstico, quizá de forma secundaria a un peor acceso hospitalario, mayor tiempo hasta el diagnóstico y mayor dificultad para establecer tratamientos de larga duración. La raza negra presenta peor pronóstico que la caucásica, probablemente debido a diferencias en el estilo de vida, comorbilidad y susceptibilidad genética (subtipo molecular), que pueden influir en la agresividad del tumor.^{66, 67}

CLASIFICACIÓN CELULAR DEL CÁNCER DE MAMA:

La siguiente es una lista de clasificaciones histológicas del cáncer de mama. El cáncer ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama que se presenta y abarca entre 70 y 80% de todos los casos.⁶⁸

Tabla II.

CARCINOMA, SAI (SIN OTRA ESPECIFICACIÓN).

Ductal:

Intraductal (*in situ*).
Invasivo con componente predominante intraductal.
Invasivo, SAI.
Comedón.
Inflamatorio.
Medular con infiltración linfocítica.
Mucinoso (coloide).
Papilar.
Escirroso.
Tubular.

Lobular.

In situ.
Invasivo con componente predominante in situ.
Invasivo.⁶⁹

Pezón.

Enfermedad de Paget, SAI.
Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo.

Otro.

Carcinoma indiferenciado: Los siguientes son subtipos de tumores que se presentan en la mama, pero que no se consideran cánceres típicos de mama:^{70,71}

Tumor filoides.
Angiosarcoma.
Linfoma primario.

Enfermedad Contralateral:

Desde el punto de vista patológico, el cáncer de mama puede ser una enfermedad multicéntrica y bilateral. La enfermedad bilateral es, hasta cierto punto, más común en las pacientes con carcinoma lobular infiltrante. Las pacientes de cáncer de mama se deberán someter a una mamografía bilateral en el momento del diagnóstico para descartar la posibilidad de una enfermedad sincrónica. La función de las imágenes por resonancia magnética (IRM) para la detección y el seguimiento de la enfermedad continúan evolucionando. Como con el uso de las IRM se vio un aumento de la tasa de detección de enfermedad mamográficamente oculta, el uso selectivo de la IRM para exámenes adicionales de detección se usa con mayor frecuencia a pesar de la ausencia de datos controlados aleatorizados. Debido a que solo 25% de los hallazgos positivos mediante el IRM son neoplasias malignas, se recomienda confirmación patológica antes de iniciar el tratamiento. Se desconoce si este aumento de la tasa de detección se traducirá en una mejoría del desenlace del tratamiento.⁷² Cuando las portadoras de las mutaciones *BRCA1/BRCA2* se diagnosticaron en una edad temprana, el riesgo de cáncer de mama contralateral alcanzó cerca de 50% en los siguientes 25 años.^{72,73}

Las pacientes se deberán seguir sometiendo a exámenes físicos de la mama y mamografía para detectar una recidiva en la mama ipsilateral en aquellas

pacientes tratadas con cirugía para preservar la mama o un segundo cáncer primario en la mama contralateral.⁷³ El riesgo anual de cáncer primario en la mama contralateral es de aproximadamente 1%.^{74,75} Si la paciente es menor de 55 años en el momento del diagnóstico o la histología del tumor es lobular, este riesgo parece aumentar a 1,5%.⁷⁶ La presentación de un cáncer en la mama contralateral se relaciona con un mayor riesgo de recidiva a distancia.⁷⁷

Evaluación De La Paciente:

La valoración de la paciente después de una sospecha inicial de cáncer de mama generalmente incluye confirmación del diagnóstico, evaluación del estadio de la enfermedad y selección del tratamiento. En el momento de la extracción quirúrgica del tejido tumoral, se debe determinar el estado del receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP).¹¹

Autoexploración y Examen Clínico

La autoexploración mamaria es una técnica de detección del cáncer mamario basada en la observación y palpación que hace la mujer en sus propias mamas. En un alto porcentaje son las mujeres quienes detectan los nódulos que indican una alteración mamaria. La autoexploración es referida

por algunos críticos como una herramienta de poca utilidad ya que no detecta lesiones tempranas.⁷⁸

La Asociación Estadounidense de Cáncer (ACA) recomienda la autoexploración de glándula mamaria de forma mensual a todas las mujeres a partir de la menarquía, sobre todo en las mayores de 20 años. Existen diversas publicaciones con respecto a enseñanza y prevalencia de la aplicación de autoexploración mamaria y se concluye que las mujeres son capaces de detectar lesiones de, al menos, 1 cm y, cuando son superficiales, de hasta 0.5 cm una vez que han recibido capacitación. El impacto mundial de la autoexploración mamaria muestra datos inconsistentes y no refleja disminución de la mortalidad, pero algunos reportes refieren un mejor pronóstico para las pacientes, ya que se detectan lesiones en etapas clínicas I y II.⁷⁹ El 90% de los casos de cáncer de mama en México son detectados gracias a que la propia paciente detecta un abultamiento o nódulo, y en estos casos ya se trata de un estadio avanzado de la patología.⁸⁰

Grafico 3:

EXPLORACION MAMARIA



Fuente: <http://health.shorehealth.org/graphics/images/es/17021.jpg>

Obtener una historia clínica completa es el primer paso del examen clínico mamario, y esta debe incluir antecedentes importantes tales como el estado hormonal y la historia familiar de cáncer de mama. El examen clínico mamario debe incluir una exploración física en que se observara la configuración general y se palparan los senos revisando también axilas y pezones.⁸¹

Se ha encontrado que la exploración física de la mama permite una detección de hasta 50% de lesiones no vistas en mamografías, con un valor predictivo positivo de 73% y negativo de 87%. La sensibilidad de mamografía mas la exploración física sería del 75%.⁸¹

Sin embargo nuevos estudios declaran que no se observaron diferencias en la mortalidad por cáncer de mama se observó después de 10 años de trabajadores de la fábrica de Shangai asignados al azar para recibir un autoexamen de mamas instrucción y refuerzo, en comparación con el grupo control. El cuarenta por ciento de las mujeres que participaron, sin embargo, eran menores de 40.⁸²

DIAGNÓSTICO PARA EL CÁNCER DE MAMA

Exámenes de detección:

En los ensayos clínicos se estableció que los exámenes de detección por mamografía con examen clínico de mama o sin este, pueden disminuir la mortalidad por cáncer de mama.^{10, 30, 36, 55}

TÉCNICAS DE IMAGEN

Mamografía

La mamografía es la modalidad de tamizaje preferida para detectar el cáncer de mama en fase temprana. Es el único método de detección temprana basado en evidencias, y tanto las evidencias de los estudios clínicos aleatorizados como los que muestran mejores cifras de supervivencia a 20 años o más en relación con el diagnóstico de tumores cada vez más pequeños respaldan las ventajas de detectar el cáncer de mama inadvertido sobre el cáncer de mama sintomático.³⁷

Es la más común y constituye la técnica estándar para la detección del cáncer de mama en mujeres asintomáticas. Su utilidad se centra en la posibilidad de evidenciar de forma precoz lesiones malignas, mejorando

sensiblemente su pronóstico. La mamografía es la herramienta fundamental en los actuales programas de detección precoz. Es la única técnica que ha demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente un 30%.⁸³ La Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) recomienda la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y hasta los 75, adelantando la edad de inicio a 35 años para las mujeres con antecedentes familiares directos de cáncer de mama.⁸⁴

Con una sensibilidad de un 70%, la mamografía es especialmente útil en pacientes mayores de 40 años, con mamas menos densas y mayor proporción de grasa que permite un mejor contraste de densidades. También se emplea como complemento de algunas técnicas de diagnóstico invasivo para localizar la lesión y en el seguimiento de pacientes ya tratadas para detectar posibles recidivas.⁸⁴

En la actualidad disponemos de la mamografía digital, de uso no estandarizado y de mayor coste pero que aporta una serie de ventajas a la técnica convencional. Supone una reducción del tiempo exploratorio y permite modificar y ajustar las imágenes obtenidas, consiguiendo así mayor resolución y un diagnóstico más exacto.⁸⁵ Las nuevas tecnologías tienen como objetivo el desarrollo y mejora de las técnicas diagnósticas, con el fin de elaborar un diagnóstico cada vez más precoz y con mayor precisión.^{55,10,36,66}

Con la mamografía la relativa mortalidad específica por cáncer se reduce en un 15% para el análisis del seguimiento y del 20% para el análisis de evaluación,⁸⁶ un beneficio en la mortalidad absoluta para las mujeres examinadas anualmente a partir de los 40 años es de 4 por 10.000 a los 10,7 años.⁸⁷ El número comparable de mujeres examinadas anualmente a partir de los 50 años es aproximadamente el 5 por 1.000. El beneficio absoluto es de aproximadamente 1% en general, pero depende del riesgo inherente cáncer de mama, que aumenta con la edad.

Ecografía

Es una técnica secundaria en el diagnóstico de cáncer de mama. Su utilidad se encuentra en que con ella se pueden diferenciar los tumores quísticos de las masas sólidas. La importancia de detectar esa diferencia es mucha pues los quistes no suelen necesitar un tratamiento si no hay otros síntomas, mientras que las masas sólidas precisan de una biopsia.¹⁹

La principal utilidad de esta técnica radica en su capacidad de diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas. Su papel como método de cribado queda limitado por su tasa de falsos positivos (5-7%) y su uso estaría reservado para aquellos casos con mamas densas, fundamentalmente mujeres jóvenes, en los que la mamografía resulta poco rentable.^{84,88}

Puede servir como guía para la realización de biopsias mamarias, pero con la limitación de no evidenciar algunas lesiones tan frecuentes como las microcalcificaciones. También puede utilizarse como complemento de la mamografía en mujeres sintomáticas o con lesiones palpables para ajustar el diagnóstico.⁸⁹

Tomografía Computarizada (TC)

Su utilidad en el diagnóstico diferencial de las lesiones de la mama es muy limitada, con una sensibilidad y especificidad inferiores al resto de pruebas disponibles. La indicación fundamental de esta técnica sería la estadificación de la patología maligna, permitiendo la detección de metástasis a distancia, la presencia de adenopatías axilares e, incluso, la valoración de recidivas parietales o en otros órganos tras cirugía radical.^{84,90}

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Es una técnica que no se emplea de manera rutinaria en el diagnóstico del cáncer de mama. Está indicada en las siguientes situaciones:

- 1) seguimiento de pacientes con prótesis
- 2) estudio del carcinoma oculto de mama, con afectación axilar sin primario conocido
- 3) sospecha de lesiones multifocales o multicéntricas

4) en el seguimiento tras cirugía conservadora.

Su participación en la detección precoz queda restringida a los casos de mujeres con sospecha o diagnóstico conocido de mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2) en los que la sensibilidad de esta técnica es muy superior a la mamografía (77% vs 40%).^{84,91,92}

Gammagrafía con Sestamibi

Se indica como exploración complementaria en el seguimiento de pacientes con cirugía previa o en portadoras de prótesis para el diagnóstico de recidivas locorregionales. Su especificidad queda limitada al poder verse captación del radiotrazador por procesos benignos asociados a proliferación celular.^{84,93}

Puede llegar a ser un complemento muy útil para una mamografía dudosa de diagnosticar. Futuros estudios prospectivos tendrán que ser diseñados de manera que las aplicaciones clínicas específicas del Sestamibi sea definido. Para ser clínicamente relevante, la gammagrafía debiera ser claramente evaluados e incorporados en un algoritmo de investigación del cáncer de mama, teniendo en cuenta las ventajas y limitaciones de la gammagrafía mamaria. Cuidados especiales para obtener estudios de alta calidad scintimammographic es obligatoria. Dado que los estudios de baja calidad puede ser el mayor inconveniente, la comunidad de medicina nuclear debe

recordar la lección aprendida de la mamografía radiológica. Además, también se espera que una mejora significativa en el equipo de centellografía y la adquisición de datos se verá en un futuro muy próximo a tener más generalizados aplicaciones clínicas de diagnóstico de gammagrafía.⁹³

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Su utilidad fundamental es la estadificación y, sobre todo, la detección de recidivas y enfermedad a distancia, así como el seguimiento de la respuesta a terapias adyuvantes.

Proporciona información metabólica que se ha documentado que es útil en la atención del paciente, la utilización importante de PET es clínicamente en oncología y consta de formación de imágenes de la distribución de flúor 18 fluorodeoxiglucosa (FDG). FDG, un análogo de la glucosa, se acumula en la mayoría de los tumores en una cantidad mayor que lo hace en el tejido normal. FDG PET se utiliza en el diagnóstico y seguimiento de tumores malignos varios, y la lista de los artículos en apoyo de su uso sigue creciendo.⁹⁴

TÉCNICAS INVASIVAS

La prueba invasiva es la biopsia mamaria, se cataloga como un procedimiento diagnóstico el cual es dudoso para exámenes de imagen, este sirve para descartar o confirmar la existencia de células malignas en las lesiones detectadas tanto clínica como mamográfica y/o ecográficamente.

Está indicada en las siguientes circunstancias:

- Lesiones clínicamente palpables sospechosas de carcinoma.
- Lesiones con paaf (punción-aspiración con aguja fina) no concluyente con mamografía o clínica sugerente de carcinoma.
- Lesiones mamográficamente sospechosas (microcalcificaciones pleomórficas, densidades focales asimétricas, distorsiones arquitecturales).
- Lesiones cutáneas o axilares sospechosas sobre todo en pacientes con historia familiar o antecedentes personales de cáncer de mama.
- Tumoración de nueva aparición con mamografía normal.
- Tumoración sin sospecha clínica en paciente demandante.

PROCEDIMIENTOS

PAAF: fiabilidad del 80% con muy bajo porcentaje de falsos positivos.⁹⁵

BAG (Biopsia con aguja gruesa): obtiene una mayor muestra tumoral permitiendo una mayor precisión diagnóstica (sensibilidad 100%; especificidad 98%).^{96,97}

Los dos estudios anteriores se pueden realizar en consultorio, después del resultado histopatológico obtenido no confirma la existencia de carcinoma, con tumores clínica o mamográficamente sospechosos, se hace necesaria una biopsia quirúrgica.

Biopsia quirúrgica: esta puede ser incisional y escisional:

a) Biopsia incisional: Reservada para tumores de más de 4 cm, en los que se indica directamente, o en los excepcionales casos en los que la BAG no ha resuelto el diagnóstico.

b) Biopsia escisional: Se considera un procedimiento insuficiente como tratamiento quirúrgico de una lesión que posteriormente se confirma que es carcinomatosa, se ha discontinuado en la última década⁹⁵, por lo que en la actualidad se tiende a realizar mastectomías segmentarias (segmentectomías, cuadrantectomías), que garantizan con mayor probabilidad unos márgenes libres de enfermedad y reducen la necesidad de reintervenciones sobre la mama. La existencia de un margen afectado por carcinoma, obliga a la reescisión del mismo.⁸⁴

Si las lesiones de mama son no palpables, pueden llevarse a cabo cualquiera de las técnicas antes mencionadas guiadas por técnicas de imagen (mamografía, ecografía) que faciliten la localización de la tumoración, a esto se lo conoce como biopsia guiada por ECO o TAC.⁹⁸ cabe destacar la biopsia guiada por arpón. Y Para el diagnóstico de metástasis no debemos dejar de nombrar el estudio de ganglio centinela.⁹⁹

© Andrés Esteban Mora Useche

DEFINICIONES TNM

Hoy en día el sistema de estadificación más utilizado y con significado pronóstico demostrado es el conocido como TNM. Elaborado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), fue actualizado por última vez en la revisión del año 2002, y actualizado en el 2010 lo que se corresponde con la 7ª edición.

Intenta establecer una nomenclatura común que va a permitir unificar los criterios que suponen el punto de partida a la hora de indicar una línea de tratamiento. Con respecto a la clasificación previa de 2002, incorpora modificaciones que ayudan a realizar una clasificación más minuciosa de este tipo de tumores.¹⁰⁰

A pesar de ello, el sistema no es perfecto y, en la actualidad, se continúa trabajando, fundamentalmente desde el punto de vista molecular, con el fin de determinar nuevos parámetros que lo complementen y que, por tanto, contribuyan a su mejora.

Este sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con categorías de estadificación pero, principalmente, de acuerdo con el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, los índices de los receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral, el estado del

receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2/neu*), el estado menopáusico y la salud general de la paciente.³³

El AJCC designó los estadios mediante la estadificación TNM.³³ Este sistema se modificó en 2002 y clasifica algunas categorías ganglionares que previamente se consideraba que correspondían al estadio II, como estadio III.⁴⁷ Como resultado del fenómeno de migración de estadio, la supervivencia por estadio para series de casos clasificados con el nuevo sistema parecerá superior a aquella en la que se usa el sistema antiguo.⁴⁸

Tabla III.

CLASIFICACIONES TNM

Tumor primario (T)^{a,b 100}

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤20 mm en su mayor dimensión.

T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). ^c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

CDIS = carcinoma ductal in situ; CLIS = carcinoma lobular in situ.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^bLa clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

^cLa invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

Tabla IV.
Ganglios linfáticos regionales (N)^a

<i>Clínico</i>	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	O Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) ^b con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^b Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo cN3a(f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico, por ejemplo, cN1. La información correspondiente a la confirmación de estatus ganglionar se designará con factores específicos al sitio tales como clínicos, aspiración con aguja fina, biopsia central o biopsia de ganglio linfático centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia de ganglio linfático centinela solo en conjunción con una asignación patológica T.

**Tabla V.
(pN) Patológico^{a,b}**

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
<p><i>Nota:</i> los ITC se definen como pequeños grumos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.</p>	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis.
	O
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	O
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica. ^c
pN1mi	Micrometástasis ($> 0,2$ mm o > 200 células pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica. ^c

pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	<p>O</p> <p>Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente^d en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.</p>
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente ^d en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares.
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente ^c en <i>presencia</i> de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. ^c
	O
Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.	
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).
	O
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios

	mamarios internos detectados clínicamente ^d en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥1 ganglio linfático axilar positivo;
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. ^c
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
Postratamiento ypN	
–Postratamiento yp "N" se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.	
–Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el postratamiento yp SN o DGA.	
–N las categorías son las mismas que se usan para la pN.	

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.

^a*Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.*

^b*La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo pN0(sn).*

^c*"Sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.*

^d*"Detectado clínicamente" se define como localizable mediante estudios de imaginología (que excluye la linfocentellografía) o mediante examen clínico, y tener características altamente sospechosas de una neoplasia o una presunta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.*

Tabla VI.
Metástasis a Distancia (M)^a

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

Clasificación postratamiento yp M. La categoría M para las pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría que se asigna en el estadio clínico, previo a la iniciación de la terapia neoadyuvante. La identificación de la metástasis a distancia, luego del comienzo de la terapia en aquellos casos en que la evaluación preterapéutica no mostró metástasis, se considera como enfermedad evolutiva. Si a una paciente se le designa como portadora de metástasis a distancia localizable (M1) antes de la quimioterapia, a la paciente se le designará siempre como M1 a través de todo el proceso.¹⁰⁰

Tabla VII.
Estadio Anatómico/Grupos Pronósticos ^{A,B}

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^b	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^b	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^c	M0
	T1 ^b	N1 ^c	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

^aReproducido con permiso del AJCC: *Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.*

^bT1 incluye T1mi.

^cTumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.

–M0 incluye M0(i+).

–La designación pM0 no es válida; Cualquier M0 deber ser clínico.

–Si una paciente presenta M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, el

estadio se considera como Estadio IV y permanece en estadio IV independientemente de la respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante.

–La designación del estadio podría cambiar si los estudios de imaginología posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se lleven a cabo dentro de los cuatro meses del diagnóstico ante la ausencia de enfermedad evolutiva y cuando la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

–Terapia posneoadyuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp". Nótese, que no se asigna ningún grupo de estadificación si se presenta una respuesta patológica completa (CR) ante el tratamiento neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

Referencias de tablas II-VI: ^{100–102}, ¹⁰³

Hay diferentes tipos de tratamiento para las pacientes de cáncer de mama.

Se usan cinco tipos de tratamiento estándar que son:

- Cirugía,
- Biopsia del ganglio linfático centinela seguida de cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Hormonoterapia.

Cirugía y Reconstrucción de la Mama

Las intervenciones quirúrgicas son la base del tratamiento del cáncer de mama, a raíz del tiempo han ocurrido múltiples cambios que han sido influenciados por las distintas corrientes y teorías formuladas a lo largo de los años.

Por primera vez se describió la técnica reglada de la mastectomía en el siglo XIX por Moore, han sido muchos los cirujanos que han introducido modificaciones encaminadas a establecer los principios fundamentales de la técnica quirúrgica.¹⁰⁴

Las mejoras en los métodos diagnósticos facilitan una detección más precoz del cáncer, permite un manejo cada vez menos agresivo cirugías menos

radicales, con una tasa de supervivencia comparable a la obtenida con técnicas más radicales. La cirugía del cáncer de mama ha evolucionado de manera que posibilita la individualización de cada caso, evitando resecciones excesivas muchas ocasiones innecesarias, el abordaje ya se vuelve en temas oncológicos.

La mayoría de las pacientes de cáncer de mama se someten a cirugía a fin de extirpar el cáncer de la mama. Con o sin ganglios linfáticos. Existen actualmente diferentes intervenciones quirúrgicas tales como:

Cirugía conservadora

Estas intervenciones quirúrgicas tienen como principal objetivo el control local y regional de la enfermedad, se intenta conservar la mama de manera estéticamente aceptable y con resultados equiparables a la mastectomía, existen indicaciones precisas para la realización de esta técnica.^{105,106} Estas son:

Indicaciones Quirúrgicas¹⁰⁶

- Deseo explícito de la paciente
- Tumor palpable o radiológicamente localizable (T0, T1, T2)
- Disponer de un equipo quirúrgico y oncológico expertos.

Contraindicaciones Quirúrgicas¹⁰⁶

- Lesiones multicéntricas o multifocales
- Tumor se asociado a lesiones de alto riesgo
- Cancerofobia por parte de la paciente.

Técnica Quirúrgica:

se localiza el núcleo tumoral, de ser necesario con técnicas de imagen descritas anteriormente. Las incisiones se harán siguiendo las líneas de Langhans de la piel. Se extirpa el tumor con unos márgenes de 1-2 cm de tejido sano, que han de marcarse y deberán ser informados intraoperatoriamente por el patólogo como macroscópicamente libres de enfermedad. En caso contrario, se procederá a la rescisión del tejido. Cabe contar que también podría modificarse y apoyarse con cirugía de ganglio centinela.⁹⁹¹⁰⁷

Por lo general, se exige que la exéresis del tumor y de los márgenes no sea mayor de una quinta parte del volumen de la mama. Un tamaño superior no sería oncológica ni estéticamente aceptable, alejándonos de los objetivos del procedimiento y haciendo necesaria la utilización de otro tipo de intervención.

Entre estas intervenciones quirúrgicas tenemos:

Lumpectomía: cirugía para extirpar el tumor (masa) y una pequeña cantidad de tejido normal alrededor del mismo.

Mastectomía parcial: cirugía para extirpar la parte de la mama que tiene cáncer y algo del tejido normal que la rodea. Este procedimiento también se llama mastectomía segmentaria.

Cuadrantectomía con o sin ganglio centinela. Cirugía conservadora segmentaria con o sin vaciamiento axilar.

A continuación se describe los procedimientos quirúrgicos más nombrados:

Mastectomía radical de Halsted:

ha sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama hasta hace 25 años. Tiene indicación en tumores con afectación locorregional avanzada, invasión del pectoral mayor, tumores localmente avanzados que no responden a quimioterapia o cuando existe clara afectación de los ganglios interpectorales de Rotter.¹⁰⁶

Mastectomía radical modificada.

Constituye la técnica más utilizada en la actualidad. Su realización está indicada en las siguientes situaciones:¹⁴

- Tumores de >3 cm
- Tumores multifocales y multicéntricos, estadios I, II y III
- Como parte de un tratamiento multimodal

- Sarcomas sin invasión del pectoral.
- Cáncer de mama durante el embarazo y
- Recidiva tras cirugía conservadora.

Mastectomía simple:

tiene una finalidad paliativa. Se realiza en:

- Lesiones multicéntricas de carcinoma intraductal
- Tumor Phyllodes
- Sarcomas invasivos
- Lesiones de mama poco frecuentes (melanoma, linfoma, actinomicosis...)
- Profilaxis en pacientes de alto riesgo.

Mastectomía subcutánea.

Tiene dos indicaciones fundamentales:

- Mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y
- Presencia de patología mamaria benigna extensa.

Se están probando nuevos tipos de tratamiento en ensayos clínicos: Quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre, Inhibidores de la tirosina cinasa como terapia adyuvante.

Pacientes que optan por una mastectomía total, se puede usar cirugía plástica en el momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o en algún momento posterior (reconstrucción diferida).^{108, 109} El contorno de la mama se puede restaurar por medio de la inserción submuscular de un implante artificial (lleno de solución salina) o por un colgajo del músculo recto u otro colgajo.

Después de la reconstrucción de la mama, se puede administrar radioterapia dirigida a la pared pectoral y los ganglios regionales, ya sea en el entorno adyuvante o si recidiva la enfermedad local. La radioterapia posterior a la reconstrucción de la mama con una prótesis puede afectar la cosmética e incrementar la incidencia de fibrosis capsular, dolor o la necesidad de retirar el implante.¹¹⁰

Linfadenectomía:

Teniendo en cuenta la circulación de drenaje linfático y la diseminación de células malignas, la linfadenectomía axilar aporta información pronóstica del cáncer de mama, así como servir de guía para optimizar la indicación de posibles tratamientos adyuvantes.

El valor terapéutico se centra en el control regional del proceso en las pacientes con afectación ganglionar, sin que se hayan demostrado efectos sobre la supervivencia global.¹¹¹

El desarrollo de procedimientos menos invasivos, como la biopsia selectiva del ganglio centinela, aportan menor morbilidad y han ido desplazando de forma progresiva la realización de la linfadenectomía. El estándar consiste en mantener la precisión en el estadiaje de la axila sin detrimento en el control regional de la enfermedad y en la supervivencia.¹⁰⁵

Se ha sugerido que la cirugía selectiva de biopsia por ganglio centinela sólo se puede utilizar para controlar el cáncer de mama temprano, pero la evidencia clara que apoye esta idea es deficiente. El objetivo de estudios recientes fue investigar si la abstención de la disección axilar completa de los ganglios linfáticos basta para producir la misma información sobre el pronóstico y el control de enfermedades como proceder a la determinación de esta en pacientes con principios de cáncer de mama que muestran micrometástasis en dicha biopsia. Los resultados sugieren fuertemente pacientes de cáncer de mama con micrometástasis del ganglio centinela, el procedimiento de linfadenectomía selectiva suficiente para controlar la enfermedad loco-regional ya distancia, sin efectos significativos sobre la supervivencia.¹¹²

La principal indicación para la realización de la linfadenectomía axilar se da fundamentalmente en aquellas pacientes con adenopatías axilares sospechosas de infiltración neoplásica, ya sea como hallazgo clínico, durante evaluación ecográfica o ante una citología ganglionar positiva. También estaría indicada en caso de tumores localmente avanzados, axila

con radioterapia o cirugía previa y cuando se llevan a cabo resecciones mamarias amplias que contraindican la técnica del ganglio centinela.

El estado de los ganglios axilares es un factor importante de pronóstico en enfermedad en estadio temprano. Puesta en escena tradicional tiene los niveles I y II axilar de disección de ganglios, la afectación axilar se encuentra en el 10% -30% de los pacientes con T1 (<2 cm) tumores. La biopsia del ganglio centinela es un método mínimamente invasivo de comprobar el potencial de afectación ganglionar. Se basa en la suposición de una progresión ordenada de invasión de ganglios linfáticos por las células metastásicas de sitio del tumor. Así, cuando ganglio centinela está libre de metástasis de los nodos restantes son libres, también (con una tasa de falsos negativos menor que 5%). Por otra parte, los ensayos aleatorios demostraron una marcada reducción de las complicaciones asociadas con la biopsia del ganglio centinela linfático en comparación con la disección de ganglios linfáticos axilares. Actualmente, el procedimiento de biopsia del ganglio centinela se reconoce como el tratamiento estándar para las etapas I y II. En estas etapas, este enfoque tiene una tasa de ganglios positivos similares a los observados después de la linfadenectomía, una disminución significativa en la morbilidad y similares tasas de recaída nodales a los 5 años. En la revisión citada, las indicaciones y contraindicaciones de la biopsia del ganglio centinela se resumen y comentan los aspectos metodológicos. Finalmente, los nuevos desarrollos tecnológicos y histológico permitirá desarrollar una técnica más exacta y refinada que puede alcanzar

prácticamente el 100% de la identificación de ganglios centinela y reducir la tasa de falsos negativos.^{112,113}

Este procedimiento debe garantizar un mínimo de diez ganglios para el estudio histológico, comprender los niveles I y II de Berg, así como preservar el músculo pectoral menor y los nervios torácico largo y el del dorsal ancho. La disección del nivel III se realiza cuando existe clara afectación de los otros dos niveles. Si existe baja probabilidad de afectación axilar deberá valorarse la biopsia selectiva del ganglio centinela y, sólo si esta no es posible, practicar una linfadenectomía de los niveles I y II.¹¹⁴

Terapia Neoadyuvante (Primaria):

La terapia sistémica primaria está indicado para el cáncer de mama localmente avanzado (etapas IIIA-B), incluyendo el cáncer de mama inflamatorio y también indicada en grandes tumores operables para reducir el tamaño del tumor con el fin de realizar posiblemente vaciamiento ganglionar. Antes de la terapia sistémica primaria una biopsia para análisis de histopatología y análisis de los factores predictivos debe ser realizada. Además, para estos pacientes de alto riesgo se debe estudiar la estadificación clínica completa para descartar enfermedad metastásica es necesario. Se puede emplear la terapia de quimio-o endocrinas en base a factores predictivos similares al tratamiento adyuvante. Trastuzumab se

debe considerar en el protocolo de tratamiento en tumores HER2 positivos.^{5,115}

Terapia Adyuvante

Se debe ir seguida de la cirugía y la radioterapia y tratamiento postoperatorio adyuvante sistémico. Los receptores hormonales y HER2 son los factores predictivos más importantes para la elección de la modalidad de tratamiento.¹¹⁶

Los tumores con un grado incompleto o alto de expresión de ER y / o reguladores de crecimiento son considerados endocrino sensibles. Los pacientes sin expresión detectable de ER y PgR en sus tumores, son considerados no endocrinos por no haber respuesta. Características indicativas de la incertidumbre de la respuesta endocrina incluyen bajos niveles de inmunoreactividad receptor de la hormona esteroide, la falta de PgR, G3, marcadores altos de proliferación (Ki-67), la sobreexpresión de HER2 y posiblemente de uPA y PAI.

Los pacientes con tumores endocrinos considerados sensibles pueden recibir tratamiento endocrino solo, o una combinación de terapia endocrina y la quimioterapia. Los pacientes con tumores de la respuesta endocrina incierta generalmente se tratan con una combinación de terapia endocrina y la quimioterapia. Los pacientes con endocrinos tumores que no responden obtener un mayor beneficio de la quimioterapia y no deben recibir terapia

endocrina. Además de endocrina y la quimioterapia, los pacientes con sobreexpresión de HER2 o amplificación debe ser considerado para el tratamiento adyuvante con trastuzumab. Para cada individuo, la elección de la terapia adyuvante debe tener en cuenta los beneficios potenciales, los posibles efectos secundarios y las preferencias del paciente.^{5,117}

El Grupo de los autores de los ensayos de cáncer de mama precoz 'Collaborative (EBCTCG) fue fundada en 1983. El EBCTCG coordina las quinquenales en todo el mundo meta-análisis de datos de una ubicación céntrica sobre la mujer en todos los ensayos aleatorios de cáncer de mama temprano. Esta cuarta meta-análisis, con un seguimiento de 15 años, mostró un aumento de la supervivencia tras el uso de hormonoterapia adyuvante o quimioterapia. Los análisis EBCTCG han sido responsables de grandes cambios en el tratamiento del cáncer de mama en el pasado. Sin embargo, no necesitamos otro meta-análisis antes de la implementación, por ejemplo, la mejora de la quimioterapia con taxanos y la mejora del tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa. Hoy en día, los nuevos tratamientos se llevan a cabo antes de los 5 años de seguimiento y se dirige más específicamente a ciertas características del tumor.^{118,119}

Terapia de Reemplazo Hormonal

La terapia endocrina para el cáncer de mama se ha establecido en el tratamiento adyuvante para la enfermedad primaria y en el tratamiento de la

enfermedad avanzada. El ER sigue siendo el mejor predictor de la respuesta, aunque existen otros factores y deben ser identificados. La manipulación farmacológica ha sido sustituir los procedimientos ablativos. El tamoxifeno solía ser el agente más popular de la opción y prometedores nuevos agentes incluyen los puros antiestrógenos y los inhibidores selectivos de la aromatasa de tercera generación. Los estudios en curso y futuras optimizar el tratamiento en las zonas establecidas y explotar sus posibles funciones en uso preoperatorio y la quimioprevención¹²⁰

El uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) presenta un dilema por el número creciente de sobrevivientes de cáncer de mama, muchas de las cuales entran prematuramente en la menopausia como resultado de la terapia. Generalmente no se usó la TRH para mujeres con antecedentes de cáncer de mama porque el estrógeno es un factor de crecimiento para la mayoría de las células del cáncer de mama estudiadas en el laboratorio; sin embargo, los datos empíricos sobre la inocuidad de la TRH después del cáncer de mama son limitados.^{102,121}

La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento dirigido contra una diana molecular concreta: el receptor de estrógeno (RE). Su valor como parámetro de selección para la administración del tratamiento ha sido corroborado en infinidad de estudios que demuestran la ausencia de respuesta de esta terapia en los tumores con receptores negativos, y una relación directa entre el grado de respuesta y la intensidad en la positividad de los mismos.¹¹⁹

Aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes con cáncer de mama presentan receptores hormonales positivos. De ahí la importancia de este tratamiento, que sigue siendo una de las bases fundamentales de la terapia adyuvante, mejorando tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en todos los subgrupos de pacientes.¹²²

En pacientes premenopáusicas se prescribe tamoxifeno (20 mg al día durante 5 años) o la combinación de la ablación de la función ovárica con tamoxifeno son tratamientos estándar. La ablación de la función ovárica se puede lograr por ooforectomía bilateral irreversible que conduce a la ablación de la función ovárica. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa análogos de la hormona) generalmente conducen a la supresión ovárica reversible suficiente para la actividad terapéutica. GnRHa debe administrarse durante al menos 2 años, aunque la duración óptima de este tratamiento no se ha establecido. La combinación de GnRHa y los inhibidores de la aromatasa en pacientes premenopáusicas no está indicada, como es el uso de inhibidores de la aromatasa solo. En pacientes premenopáusicas GnRHa puede iniciarse simultáneamente con la quimioterapia, lo que conduce a la amenorrea rápido. En pacientes posmenopáusicas 5 años de tamoxifeno solo sigue siendo una opción viable para ciertas categorías de pacientes. Para el uso de inhibidores de la aromatasa un interruptor de tamoxifeno a un inhibidor de aromatasa después de 2-3 años de tamoxifeno o el uso inicial de un inhibidor de aromatasa por 5 años son los más comúnmente aceptada

estrategias. El uso inicial de un inhibidor de aromatasa es la opción preferida en los pacientes con mayor riesgo de recaída (tamaño grande del tumor, la positividad ganglionar, HER2-positivo enfermedad). Para los pacientes que han completado 5 años de tamoxifeno la adición de un IA por un nuevo período de 2-3 años se puede recomendar en casos con ganglios positivos. La duración total del tratamiento endocrino adyuvante óptimo es entre 5 y 10 años, 5 años de tamoxifeno solo siendo el estándar. No está claro si los inhibidores de aromatasas deben iniciarse simultáneamente con la quimioterapia o de forma secuencial después de la quimioterapia.⁵

Diferentes grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción, pero con un objetivo: frenar la producción hormonal que estimula el crecimiento de las células tumorales. De entre todos ellos, el tamoxifeno que es un modulador selectivo del RE, ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de elección. Su empleo durante 5 años produce un 30-40% de reducción del riesgo de recidiva locorregional a los 10 años y una disminución de la mortalidad en torno al 25%.¹²⁰ En la actualidad, agentes como los inhibidores selectivos de la aromatasa o los antagonistas del RE (fulvestrán) están demostrando su efectividad en determinados grupos de pacientes con resultados más que prometedores. El futuro pasa por el desarrollo y descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que permitan, de nuevo, una evolución en el control de la enfermedad.

Radioterapia

La radioterapia constituye un componente esencial dentro del manejo multimodal con intención curativa del cáncer de mama tras la cirugía, tanto en el carcinoma no invasivo como en el invasivo confinado a la mama. La importancia de su papel ha sido confirmada con el mayor nivel de evidencia por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis. La irradiación mamaria tras cirugía conservadora es parte integral del manejo conservador del cáncer de mama, y sus indicaciones tras la mastectomía han sido clarificadas ampliamente en multitud de estudios, siendo un factor determinante en el control local y locorregional de la enfermedad. Así, la radioterapia complementaria reduce el porcentaje de recidivas locales y tiene un impacto positivo en la supervivencia global como factor pronóstico Independiente.¹²³ Este impacto estadísticamente significativo sólo se aprecia tras más de cinco años de seguimiento y está directamente relacionado con el estadio tumoral, siendo más evidente en los tumores con afectación ganglionar.¹²⁴

La radioterapia postoperatoria sigue siendo esencial en el cáncer de mama en 2012.^{124,125} Después de cirugía de conservación, que reduce los riesgos de recurrencia local de 50 a 70%, tanto para el carcinoma ductal carcinomas in situ e invasivos. Esto fue confirmado en varios estudios clínicos aleatorizados y tres metaanálisis. El impulso aumenta el control local en los cánceres invasivos, pero su papel debe ser mejor definido en el carcinoma ductal in situ. Entre estos últimos, no hay subgrupo indique claramente de qué radioterapia podría ser evitado. Factores locales de riesgo en recurrencia son ahora bien identificados tanto para el carcinoma ductal in

situ y cáncer invasivo, con una inclusión para este último de nuevos subgrupos moleculares. Después de la mastectomía la radioterapia reduce las tasas de recurrencia local de 60 a 70%, especialmente en los pacientes con afectación ganglionar axilar, y paralelamente un 7% a 9% aumentó la tasa de supervivencia. Con el fin de reducir la lista de espera y para evitar en tratamiento, especialmente en los ancianos, varios regímenes de radioterapia hipofraccionados se han desarrollado durante varios años. Tres ensayos aleatorios confirmado resultados similares a la radioterapia clásica. Durante diez años, varias técnicas de irradiación parcial de la mama se han desarrollado, con varias dosis y los volúmenes tratados. Las indicaciones óptimas deben ser definidos de acuerdo con las nuevas directrices internacionales.¹²⁴

Algunos centros de terapia con radiación usarán una exploración especial de tomografía computarizada antes de la sesión de planeación para una mejor localización de la glándula mamaria y precisar más el enfoque de la radiación. Ésta se conoce como terapia con radiación de conformación tridimensional o 3D-CRT. El empleo de la 3D-CRT parece reducir las posibilidades de la lesión a las estructuras orgánicas cercanas. Debido a que la 3D-CRT puede enfocar mejor el área del cáncer, los radio-oncólogos evalúan si las dosis altas de radiación pueden ser administradas con seguridad, mientras logran mayores tasas de curación. Datos preliminares de muchos programas de cáncer sugieren que las dosis altas de radiación administrada con 3D-CRT, pueden reducir las tasas de reincidencia local del

cáncer. El 3-D CRT se prefirió a todo esquema de radioterapia de mama, y en mujeres que puedan retrasar la radioterapia, lo que indica que el 3-D CRT podrían dirigirse de manera más eficiente antes de las pruebas de ensayos aleatorizados.⁶⁶

Quimioterapia

Este es un tratamiento sistémico, se inicio el tratamiento con la finalidad de reducir la aparición de nuevas células tumorales, inicio su tratamiento en las pacientes que a pesar de la cirugía, existe progresión de la enfermedad, sin embargo en la actualidad su uso es de adyuvancia y otros estudios avalan la neoadyuvancia.¹¹⁷

En la actualidad, la quimioterapia adyuvante ha demostrado una mejoría en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama, independientemente de la edad y del tipo de tumor, excepto en tumores pequeños menores de 1 cm con ganglios negativos.¹²⁶

La quimioterapia adyuvante se recomienda generalmente para los pacientes intermedios o de alto riesgo. Existe una multiplicidad de regímenes de quimioterapia para el tratamiento adyuvante. El uso de antraciclinas para todos los pacientes y en especial para los pacientes con enfermedad HER2-positivo puede ser recomendada, sin embargo, para algunos pacientes (contraindicación ancianos, cardíaco, etc) los regímenes que contienen antraciclina todavía puede ser apropiados. La duración óptima del

tratamiento no se conoce. Sin embargo, al menos cuatro ciclos (12-16 semanas) se debe administrar, en general, con el objetivo de seis a ocho ciclos (18-24 semanas). El uso de taxanos puede estar limitado a pacientes de alto riesgo. El uso de dosis con G-CSF es controvertida. Una duración más corta de la quimioterapia (12-16 semanas) puede ser adecuado para pacientes de edad avanzada, para los cuales la función de la quimioterapia sigue siendo incierto. Las mujeres premenopáusicas se pueden beneficiar de 3 - a infusiones de bifosfonatos cada 6 meses durante el primer año para prevenir la pérdida ósea asociada con cambios hormonales temporales o permanentes durante la quimioterapia adyuvante.⁵

Las dosis recibidas de quimioterapia que se prescriben a la mayoría de los pacientes en el tratamiento adyuvante es más exacta y precisa, pero no sucede en el tratamiento neoadyuvante necesariamente. El factor estimulador de colonias de granulocitos contribuye a la optimización del tratamiento y de la intensidad de la dosis en el tratamiento adyuvante, el cual es difícil medir en la neoadyuvancia. Como resultado se da que la intensidad de la dosis en el tratamiento del cáncer metastásico se consideró satisfactoria en adyuvancia, donde la calidad de vida es el principal objetivo, hay estudios que avalan la neoadyuvancia, sin embargo existe discrepancia en las dosis.^{117,126,127}

Entre los fármacos utilizados se usan dos o más fármacos, incluyen antraciclinas que a pesar de sus efectos cardiotóxicos, muestran resultados

sensiblemente superiores con una disminución del riesgo relativo de recidiva y muerte por cáncer de mama entre un 11-16%.¹²⁷ Actualmente existen protocolos de tratamiento y dosis individuales de tratamiento. La introducción de taxanos (paclitaxel y docetaxel) en el tratamiento de pacientes con ganglios positivos aporta un incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad.¹²⁸ Beneficios similares se observan con el empleo de trastuzumab en mujeres con sobreexpresión de cerB-2, de tal forma que en este subgrupo de pacientes y en un intento de reducir la toxicidad cardíaca, se plantean esquemas alternativos que excluyen las antraciclinas.¹¹⁶

Actualmente el tratamiento se proporciona con recomendaciones para la dosificación apropiada de quimioterapia citotóxica para los pacientes, es importante la edad y el peso de cada uno de ellos, las dosis son diferentes en jóvenes y obesos adultos con cáncer.

Por estas razones la Sociedad Americana de Oncología Clínica convocó a un panel de expertos en oncología médica y ginecológica, farmacología clínica, farmacocinética y farmacogenética y bioestadística y un representante de los pacientes. MEDLINE busca en los estudios identificados publicados en Inglés entre 1996 y 2010, y una revisión sistemática de la literatura llevó a cabo. La mayoría de los estudios incluyeron los cánceres de mama, ovario, colon, y pulmón. Esta norma no se refiere a la dosificación de nuevos agentes dirigidos. Y los estudios demostraron que el patrón de práctica hasta un 40% de los pacientes

obesos reciben dosis limitadas de quimioterapia que no se basan en el peso corporal real. Las preocupaciones sobre toxicidad o sobredosis en pacientes obesos con cáncer, basado en el uso de peso corporal real, carecen de fundamento. Y se recomienda valorar el peso completo, y formar dosis de quimioterapia citotóxica individuales tanto que el objetivo del tratamiento sea curar. No hay evidencia de que la toxicidad a corto o largo plazo se incrementa en los pacientes obesos que recibieron completos basados en el peso dosis. La mayoría de los datos indican que la mielosupresión es menos pronunciada entre los obesos que los no obesos que son administrados tratamientos completos basados en el peso dosis. Los médicos deben responder a todas las toxicidades relacionadas con el tratamiento en los pacientes obesos de la misma manera que lo hacen para los pacientes no obesos. El uso de dosis fija quimioterapia rara vez se justifica, pero el Grupo no recomienda fijar la dosificación para un selecto grupo de agentes. El Grupo recomienda investigar más a fondo el papel de la farmacocinética y farmacogenética para guiar la dosificación apropiada de los pacientes obesos con cáncer.^{117,129}

Cáncer Metastásico:

Los pacientes con cáncer de mama metastásico tienen un gran número de opciones de tratamiento, incluyendo las medidas de cuidados médicos, quirúrgicos y de apoyo. Las decisiones de tratamiento se basan en factores

de predicción y pronóstico y la elección informada de los pacientes. SEOM ha elaborado estas directrices con recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico de la elaboración, tratamiento (quimioterapia, hormonoterapia y terapias dirigidas) y la atención de apoyo para el manejo de estos pacientes¹³⁰

Seguimiento

Las pruebas de ensayos aleatorizados indican que el seguimiento periódico con exploración ósea, ecografía hepática, radiografías de tórax y análisis de sangre para evaluar la función hepática no mejoran la supervivencia ni la calidad de vida si se comparan con los exámenes físicos de rutina.^{39,131} Aún cuando estos exámenes permiten detectar más temprano la enfermedad recidivante, la supervivencia de la paciente no se ve afectada.¹¹⁵

ESTUDIO CIENTIFICO

HIPOTESIS:

Se pretende investigar los factores pronóstico que nos permitiera predecir cuál de ellos tiene asociación con el cáncer de mama en la ciudad de Quito, esto nos abriría camino a una valoración más enfatizada e individualizarlo,

así mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta patología, su valoración temprana y así mejorar el pronóstico.

OBJETIVOS:

Objetivos generales:

Identificar los factores pronósticos de mayor preponderancia en pacientes intervenidos quirúrgicamente en el hospital de SOLCA QUITO, identificar los predisponentes en la población de Quito entre Enero del 2005 hasta diciembre del 2009.

Objetivos específicos:

- Determinar y cuantificar el número de recurrencia contralateral en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.
- Detallar la incidencia del detalle del sitio primario y la correlación con la morfología tumoral.
- Estudiar qué grupo de edades afecta más al cáncer de mama en nuestra población y relacionarlo con los diferentes factores pronósticos.
- Valorar si existe relación entre el cáncer de mama, la ocupación laboral, estado civil e instrucción.
- Valorar el factor pronóstico de antecedentes personales, familiares de cáncer de mama y ver la recurrencia tumoral.

- Estadificar edades de menopausia y menarquía correlacionadas con cáncer de mama.
- Correlacionar nivel de gravedad e incidencia correlacionada con anticoncepción y terapias hormonales.
- Valorar estadísticamente las cirugías realizadas y la de su mayor realización.
- Valorar y correlacionar diagnósticos iniciales y finales histopatológicos y de mayor incidencia.
- Valorar tamaño tumoral y ganglios examinados, correlacionarlos con su positividad derivados de cirugía.

© Andrés Esteban Mora Useche

METODOLOGIA:

DISEÑO

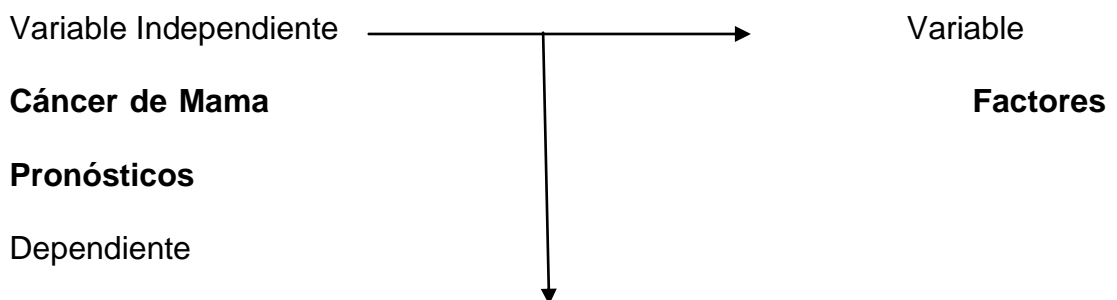
El presente trabajo es un estudio Retrospectivo, Descriptivo.

POBLACION

Todos los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico de Cáncer De Mama en los años 2005 a 2009, con historial en el Registro nacional de Tumores y que cumplan los criterios. Total de análisis 1455 pacientes y 740 que cumplen los criterios.

© Andrés Esteban Mora Useche

VARIABLES



Pacientes de Cirugía.

Variable Moderadora

1. Edad
2. Doble tumor de Mama
3. Ocupación
4. Estado Civil
5. Instrucción
6. Localización de Sitio Primario
7. Antecedentes Personales de Cáncer
8. Antecedentes de Cáncer de mama en familiares directos
9. Antecedentes Familiares de Cáncer
10. Diagnostico Histopatológico Inicial
11. Edad de Menarquía
12. Edad de Menopausia
13. Uso de Anticonceptivos
14. Lateralidad
15. Ganglios Examinados
16. Cirugía Realizada
17. Ganglios Examinados Postquirurgicos
18. Ganglios Positivos
19. Tamaño del Tumor
20. Grado de Diferenciación
21. Diagnostico Histopatológico Final
22. Estadiaje Tumoral

MATRIZ DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
1. Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnostico primario de cáncer de mama.	Cuantitativa	Numérico en años	0-100
Doble Tumor de Mama	Tumor en las dos glándulas mamarias al momento del diagnostico.	Cuantitativa	Afirmación Negación	Si-No
3. Ocupación	Profesión, acción o función q desempeña una persona para sustento de vida.	Cualitativa	Tipo de Labor	Empleado Privado. QQDD Comerciante

				Profesional
4. Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Cualitativa	Indicador Según ley del Ecuador	Soltera Casada Unión Libre. Divorciada Viuda.
5. Instrucción	Nivel de Estudios cursado al momento del diagnostico	Cualitativa	Nivel Educativo	Ninguno Primaria Secundaria Superior
6. Localización de Sitio Primario	Localización de lesión tumoral en área anatómica de mama afectada.	Cuantitativa	Áreas anatómicas de mama.	Cuadrante superior externo Cuadrante inferior externo Cuadrante superior interno Cuadrante inferior interno Lesión de piel Central
7. Antecedentes Personales de Cáncer	Diagnósticos anteriores personales de cáncer ocurridos en alguna etapa de la vida.	Cualitativo	Afirmación Negación	Si No
8. Antecedentes de Cáncer de mama en familiares directos	Diagnostico de cáncer de mama en cualquier etapa de familiar directo, madre, abuela, hermana, hija, prima o tía.	Cualitativo	Afirmación -Negación	
9. Antecedentes Familiares de Cáncer	Diagnósticos de cáncer en familiares de paciente.	Cualitativo	Afirmación Negación	Si No
10. Diagnostico Histopatológico Inicial	Tipo histológico diagnosticado de manera inicial para confirmación diagnostica previo a la cirugía.	Cualitativo	Tipo histológico en clasificación maligna.	Carcinoma ductal Carcinoma lobular Carcinoma papilar Carcinoma medular Comedocarcinoma Adenocarcinoma Otros
11. Edad de Menarquia	Tiempo en años en presentar la primera menstruación	Cuantitativo	Edad en años	0-20
12. Edad de Menopausia	Tiempo en años en que se pauso la menstruación	Cuantitativo	Edad en años si es correspondiente a la paciente.	0-60
13. Uso de Anticoncep	Uso de sustancias hormonales de manera	Cualitativo	Afirmación Negación	Si No

tivos	continua en alguna etapa de la vida, a sea como contraceptivo u otro.			
14. Lateralidad	Lugar corporal anatómico donde se ha encontrado lesión.	Cualitativo	Derecho Izquierdo	Derecho Izquierdo
15. Ganglios Examinados	Numero de Ganglios que se han resecado en la intervención quirúrgica.	Cuantitativa	Numérica	0-99
16. Cirugía Realizada	Tipo de intervención quirúrgica que se realizo	Cuantitativa	Técnica quirúrgica realizada.	Mastectomía Segmentaria Mastectomía total Mastectomía radical modificada Cirugía no conocida.
17. Ganglios Examinados Postquirurgicos				
18. Ganglios Positivos	Numero de ganglios que fueron positivos de los resecados quirúrgicamente	Cuantitativa	Numérica	0-99
19. Tamaño del Tumor	Dimensión tomada del record histopatológico de la lesión tumoral.	Cuantitativo	Numérico en milímetros	0-99
20. Grado de Diferenciación	Grado histológico de diferenciación tumoral dado en informe histopatologico	Cualitativo	Nivel medido en grados. I: bien diferenciado. II: Moderadamente Diferenciado. III: Pobremente Diferenciado. IV: Anaplasico indiferenciado.	Grado I Grado II Grado III Grado IV Grado no determinado.
21. Diagnostico Histopatológico Final	Diagnostico dado por histopatología final de la pieza tumoral resecada.	Cualitativo	Tipo de Cáncer diagnosticado.	Carcinoma ductal. Carcinoma lobular Carcinoma papilar Carcinoma medular Comedocarcinoma Adenocarcinoma
22. Estadiaje Tumoral	Tipo de estadio de acuerdo a la clasificación TNM.	Cualitativo	Estadio según TNM 2010	Estadio I Estadio II Estadio III a Estadio III b Estadio III c Estadio IV

SEGUIMIENTO

Con los datos obtenidos en este formulario se elaboró una base de datos la misma que se ingreso en el programa EPI – INFO 7. Donde se realizo el análisis respectivo.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de mama desde Enero del 2005 a diciembre del 2009, con un N=1455, de la unidad de patología mamaria del hospital de SOLCA QUITO, y que sus historias clínicas se encuentran en el banco nacional de tumores, se rigió el estudio de inclusión y exclusión de pacientes con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnostico de cáncer de mama, tratadas en la unidad de patología mamaria del hospital de SOLCA QUITO en el periodo comprendido entre Enero 2005 hasta Diciembre 2009.
- Constancia de record clínico en el Registro Nacional De Tumores.
- Que hayan sido intervenidas quirúrgicamente el hospital de SOLCA QUITO en los periodos descritos.

Criterios de exclusión:

- Haber sido tratado previamente en otro centro hospitalario, ya sea de forma clínica o quirúrgica.

- Tener Diagnóstico de un segundo primario u otro diagnostico tumoral no concerniente al cáncer de mama.
- Tener cáncer de mama in situ o cáncer metastásico.
- Que el diagnostico sea linfoma, sarcoma o melanoma.
- No ser intervenida quirúrgicamente.

Los datos tomados son basados en datos proporcionados por cada una de las historias clínicas, se valorara desde su diagnostico inicial de cáncer de mama y su intervención quirúrgica, de esto se realizo un formulario de 22 variables en el programa EPI – INFO 7, este se realizo en dos páginas y su interpretación en 456 cuadros, de esto se determino las frecuencias y cruses de variables para determinar factores pronósticos y formulas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CUMPLIDO

De acuerdo con el siguiente cronograma:

	Enero- Febrero 2012				Marzo 2012			Abril 2011			Mayo 2012		Jun-Jul 2012		Agos- Sept 2012		
ACTIVIDAD																	
Elaboración del protocolo	X	X	X	X	X	X	X										
Tutorías	X		X		X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X

RESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS HUMANOS	SOLCA	UNL	AUTOFINANCIADO	TOTAL
TUTOR	X	X		
ASESOR DE TESIS	X	X		
INVESTIGADOR		X		
ESTADISTA			X	\$ 450.00
MATERIALES				
INTERNET			5 horas día	\$ 400.00
PAPEL 75 G			4 remesas	\$ 20.00
COPIAS			3000	\$ 150.00
CD			2	\$ 5.00
MEMORIA EXTERNA			1	\$ 150.00
				\$ 1175.00

RESULTADOS:

Se analizo en el Registro Nacional de Tumores del Hospital de SOLCA (Sociedad de Lucha Contra el Cáncer) Solón Espinoza Ayala, ubicado en la ciudad de Quito Capital del Ecuador, y siendo este de referencia nacional, se

diagnosticaron un total de 1455 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de 5 años del 2005 al 2009. De estos con criterios de inclusión y exclusión, entraron al estudio un total de 740 pacientes.

A continuación exponemos los resultados de por las variables de estudio. Y posteriormente los cruces propuestos:

EDAD:

Al diagnóstico inicial se registro edades comprendidas entre los 24 a 87 años. Con un nivel de confianza del 95% se obtiene una media de 56.05, y una meseta máxima de los 48 a 51 años. (Ver Tabla de Anexos I)

DOBLE TUMOR DE MAMA:

En el total de 740 pacientes se evidenciaron 10 pacientes con doble tumor mamario, siendo un porcentaje del 1,35%. (Ver Tabla de Anexos II)

OCUPACIÓN:

Dentro de las opciones utilizadas se demuestra en un total de 737 pacientes con ocupación, se evidencio que el mayor porcentaje fueron amas de casa dedicadas a Quehaceres Domésticos en un 65.40%, seguidos de profesionales en 11.80%. (Ver tabla de Anexos III)

ESTADO CIVIL

En un universo total de 737 pacientes, se evidencio que las mujeres casadas tienen más incidencia en presentar cáncer de mama con un total de 486 pacientes en un porcentaje de 65.94%, seguidas de las solteras en 18.32%. (Ver Tabla de Anexos IV).

INSTRUCCIÓN

Se evidencio que en el total de 735 pacientes existieron 288 pacientes con instrucción secundaria en porcentaje de 39.18%, de primaria 278 pacientes siendo un total de 37.82%, seguidos de pacientes con instrucción superior de 22.72%. (Ver Tabla de Anexos V)

LOCALIZACIÓN DE SITIO PRIMARIO

El sitio de mayor localización fue el cuadrante superior externo en porcentaje 46.62%, seguido del cuadrante superior interno en 18.65%. Siendo en cuadrantes superiores el 65.27% del total. Y Los inferiores, porción central y otros, repartidos en el 34.73% restante. (Ver Tabla de Anexos VI).

ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER

En un total de 738 pacientes se evidencio que el 97.7% no posee antecedentes personales de cáncer, sin embargo se vio que casi el 1% presentó cancer de mama previo y el 0.81% cáncer de ovario previo. (Ver Tabla de Anexos VII)

ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA EN FAMILIARES DIRECTOS

Se evidencio que el 11.91% de los pacientes, tienen familiares directos con cáncer de mama diagnosticado. (Ver Tabla de Anexos VIII)

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

Antecedentes de cáncer en la familia sea de cualquier tipo, se evidencio que del total de pacientes analizados, el 42.43% si presento familiares implicados. (Ver Tabla de Anexos IX)

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO INICIAL

En los 740 pacientes estudiados, se comprobó que el 83.82% fueron carcinoma ductal de inicio, seguido de adenocarcinoma y otros en 5.95% y 4.46% respectivamente. (Ver Tabla de Anexos X)

EDAD DE MENARQUÍA

La mayor incidencia de la edad de menarquía se registró a los 13 años con 23,92%, a los 12 años de 22.7%, y a los 14 años de 18.92%. Siento un total del 65.54% en las edades comprendidas entre los 12 a 14 años. (Ver Tabla de Anexos XI)

EDAD DE MENOPAUSIA

En un total de 429 pacientes que presentaban menopausia diagnosticados de cáncer de mama, siendo en porcentaje el 57.97%, se evidencio que existieron pacientes jóvenes con menopausias inducida por procedimientos quirúrgicos desde los 25 años de edad, hasta los 68 años de edad. con una media de 43.71 años y una mediana de 43.5 años y desviación estándar de más 10.6 años. (Ver Tabla de Anexos XIIa Y XIIb)

USO DE ANTICONCEPTIVOS

En el total de los 740 pacientes se evidencio que 151 tienen antecedentes de tomar anticonceptivos hormonales por más de 5 años. Siendo un porcentaje del 20.41%.(Ver Tabla de Anexos XIII)

LATERALIDAD

En el total examinado, se evidencio que es predominantemente el lado izquierdo por 52.78% y el derecho de 47.22%.(Ver Tabla de Anexos XIV)

GANGLIOS EXAMINADOS

En la intervenciones quirúrgicas al extraer las piezas, previamente se evidencia en número de ganglios, estos van desde desde 0 hasta 41 ganglios, con una media de 19.7 y una mediana de 19.5 ganglios por pieza quirúrgica extraída. (Ver Tabla de Anexos XV)

CIRUGÍA REALIZADA

La intervención quirúrgica que más se realizó fue la Mastectomía radical Modificada con un porcentaje de 51.01%, seguido de Mastectomías Segmentarias en 40.87%.(Ver Tabla de Anexos XVI)

GANGLIOS EXAMINADOS POSTQUIRURGICOS

En las piezas quirúrgicas que se envían a histopatología se cuantifican los ganglios que toman el nombre de Nódulos Resecados. Se comprobó histopatológicamente que se extrajo desde 0 hasta 69 nódulos con una mediana de 17.5 y una media de 19.22. (Ver Tabla de Anexos XVII)

TAMAÑO DEL TUMOR

La mayoría de pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con un tamaño promedio de 20 mm. por 15% y de 2 a 3 cm en un 35%. Por el rango amplio de tamaños propuestos, se evidencio tumores desde 1 mm, hasta 65 mm. en su gran mayoría, con 16 pacientes que son el 1 % en rangos mayores. con una media de 22.38 y mediana de 17.5 mm. Con intervalo de confianza del 95%.(Ver Tabla de Anexos XVIII)

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Dentro del grado más diagnosticado de diferenciación, se evidencio que 368 pacientes fueron del grado II, es decir Moderadamente diferenciado, siendo un total de 43.21%, seguido del grado I Bien diferenciado en 22.15% y grado III en 20.11%.(Ver Tabla de Anexos XIX)

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO FINAL

Se vio que predomina el Carcinoma Ductal con un porcentaje del 84.38%, el resto de diagnósticos no son significativos en la estadística. (Ver Tabla de Anexos XX)

ESTADIAJE TUMORAL

en los estadios tumorales el de mayor predominio a la intervención quirúrgica fue el estadio II con un porcentaje total de 50.41%, seguido del estadio I con 23.85%.(Ver Tabla de Anexos XXI)

DATOS ESTADISTICOS ADICIONALES

Como datos adicionales también podemos observar que los pacientes intervenidos quirúrgicamente se presentaron al momento del examen histopatológico con metástasis en el 2.16%.(Ver Tabla de Anexos XXII) Y el TNM que la mayoría fueron T2 en 52.17%, N0 54% y M0 el 99.3% por cada uno de ellos que se explican en las tablas anexas (Ver Tabla de Anexos XXIII)

Cruce de Variables:

Al tener 22 variables y en formato de EPI INFO, se puede realizar un sin número de cruce de variables, por lo cual se marcan e interpretan en las tablas de anexos XXIV en adelante. Encontramos gran cantidad de variables, dichos datos sirven de base para futuras investigaciones y publicaciones.

© Andrés Esteban Mora Useche

DISCUSION:

A nivel mundial, el cáncer de mama es el mortal cáncer más frecuentemente diagnosticado en las mujeres y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres.

Muchos de los carcinomas de mama tempranos pueden ser asintomáticos.

El cáncer de mama a menudo se detecta por primera vez como una

anomalía en la mamografía antes de que sea sentida por el paciente o el médico.

El enfoque general de la evaluación del cáncer de mama se formaliza como triple evaluación: examen clínico, imagenología y la biopsia de aguja.

Una mayor conciencia pública da lugar a un diagnóstico más precoz así mas se evidencian en las fases de resección quirúrgica y tratamientos curativos. En consecuencia, las tasas de supervivencia para el cáncer de mama han mejorado notablemente, especialmente en las mujeres más jóvenes.

La cirugía se considera el tratamiento primario para el cáncer de mama. Muchos pacientes con cáncer de mama en etapa temprana se curan con la cirugía sola.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido diseñado para tratar la enfermedad de micrometástasis o células de cáncer de mama que migrado a los ganglios linfáticos regionales, pero que aún no han tenido una metástasis de identificación establecida.

Dependiendo del modelo de reducción del riesgo, la terapia adyuvante se ha estimado para ser responsable de 35-72% de la reducción en la tasa de mortalidad. En las últimas 2 décadas, la investigación del cáncer de mama ha conducido a un progreso extraordinario en nuestra comprensión de la enfermedad, dando lugar a tratamientos más eficaces y menos tóxicos.

Aunque la incidencia del cáncer de mama va en aumento a nivel mundial, la mortalidad por cáncer de mama ha ido disminuyendo, especialmente en los países industrializados. La Internacional de 2002 mujeres la incidencia de cáncer de mama varía en más de 25 veces, desde 3,9 casos por 100.000 en Mozambique a 101,1 casos por cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos. En 2008, la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) estima que hay cerca de 1,4 millones de casos nuevos de cáncer invasivo de mama en todo el mundo.¹³²

En los EE.UU., aproximadamente 207.090 nuevos casos de cáncer invasivo de mama femenino se prevé que se produzcan en 2010, junto con 1.970 casos en hombres.¹³³ Además de cáncer de mama invasivo, 54.010 nuevos casos de cáncer de mama in situ se espera que ocurra entre mujeres, de las cuales se espera que aproximadamente un 85% a ser carcinoma ductal in situ.¹³²

Después de 2 décadas de tasas de incidencia cada vez mayor, el número de nuevos cánceres de mama femenino disminuyó en un 2,2% por año entre 1999 y 2005.¹¹

El riesgo actual de cáncer de mama en los EE.UU. se estima en el 12,7% de todas las mujeres, el 13,3% de los blancos no hispanos, y 9,98% para las mujeres negras. En general, las tasas de incidencia anual en mujeres de

raza negra (119.4/100, 000) y las mujeres hispanas / latinas (89.9/100, 000) se han mantenido estables desde principios de 1990, y son más bajos que la incidencia anual de cáncer de mama en las mujeres blancas (141.1/100, 000). Sin embargo, las mujeres negras son más propensas que las blancas a ser diagnosticados con grandes y tumores en estadios avanzados (> 5 cm).¹³³

Aunque las tasas de incidencia entre Asia y las islas del Pacífico han seguido aumentando en 1,5% por año (89/100, 000), siguen siendo significativamente inferiores a las tasas en las mujeres blancas. Mujer japonesa y taiwanesa tiene una quinta parte del riesgo de las mujeres de Estados Unidos.¹³⁴

En el 2012, un estimado de 112.800 casos nuevos de cáncer serán diagnosticados y 33.200 muertes por cáncer se producen entre los hispanos. En 2009, el cáncer supero a las enfermedades del corazón como la causa principal de muerte entre los hispanos en EEUU. Durante los últimos 10 años (2000-2009), las tasas de incidencia de cáncer se redujeron en un 1,7% al año entre los hombres y un 0,3% al año entre las mujeres, mientras que las tasas de mortalidad por cáncer disminuyó en un 2,3% anual en los hombres y 1,4 % por año en las mujeres. Los hispanos tienen una menor incidencia, para los 4 tipos de cáncer más comunes (mama, próstata, pulmón y bronquios, colon y recto). Sin embargo, los hispanos tienen una

mayor incidencia y mortalidad por cáncer de estómago, hígado, cuello del útero y vesícula biliar, lo que refleja una mayor exposición a agentes cancerígenos, la reducción de las tasas de detección del cáncer cervical, las diferencias en los patrones de estilo de vida y dieta, y posiblemente factores genéticos. Las estrategias para reducir el riesgo de cáncer entre los hispanos incluyen la utilización cada vez mayor de vacunas y detección disponibles, así como la implementación de intervenciones efectivas para reducir la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco.^{3,135}

Estudios han identificado muchos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de un cáncer de mama la mujer en desarrollo (Cuadro a continuación).

Table 1. Risk Factors for Breast Cancer

Risk Factors	Estimated Relative Risk
Advanced age	>4
Family history	
▪ Family history of ovarian cancer in women < 50y	>5
▪ One first-degree relative	>2
▪ Two or more relatives (mother, sister)	>2
Personal history	
▪ Personal history	3-4
▪ Positive <i>BRCA1/BRCA2</i> mutation	>4
▪ Breast biopsy with atypical hyperplasia	4-5
▪ Breast biopsy with LCIS or DCIS	8-10
Reproductive history	
▪ Early age at menarche (< 12 y)	2

▪ Late age of first term pregnancy (>30 y)/nulliparity	2
Use of combined estrogen/progesterone HRT	1.5-2
Current or recent use of oral contraceptives	1.25
Lifestyle factors	
▪ Adult weight gain	1.5-2
▪ Sedentary lifestyle	1.3-1.5
▪ Alcohol consumption	1.5
DCIS = ductal carcinoma in situ; HRT = hormone replacement therapy; LCIS = lobular carcinoma in situ.	

Fuente: Breast Cancer Risk Factors^{101, 136},

- Autor: Rachel Swart

Muchos de estos factores son la base de las herramientas de evaluación de riesgo de cáncer de mama. El denominador común es su efecto sobre el nivel y la duración de la exposición al estrógeno endógeno.

Por ejemplo, la menarquía precoz, nuliparidad, menopausia tardía y aumentar la vida útil de exposición al estrógeno en las mujeres premenopáusicas, mientras que la sustitución de la obesidad y la terapia hormonal (TRH) tienden a aumentar los niveles de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas. El aumento del riesgo en mujeres obesas es probablemente debido a la conversión adiposo de andrógenos en estrógenos.

La edad es el factor de riesgo más importante para el cáncer de mama, el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 25 años. La incidencia aumenta con la edad, con una meseta en las mujeres de 50-55 años. En

nuestro estudio concuerda con la bibliografía; no se encontraron mujeres menores de 25 y evidenciamos una media de 56.05 años.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama en familiares de primer grado es el cáncer más ampliamente reconocido de mama factor de riesgo. El riesgo de por vida es de hasta 4 veces mayor si la madre y la hermana están afectados, el riesgo es aproximadamente 5 veces mayor en las mujeres con dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama, y también es mayor entre las mujeres con un primer grado relativo, sobre todo si se diagnostica a una edad temprana (50 años o menos). En nuestro estudio se vio que pacientes que presentan antecedentes de cáncer en la familia sea de cualquier tipo, fueron el 42.43%

Los antecedentes familiares de cáncer de ovario en un familiar de primer grado, especialmente si la enfermedad se produjo a una edad temprana (<50 años), se ha asociado con una duplicación del riesgo de cáncer de mama. Adicional en la investigación se evidencio que el 11.91% de los pacientes, tienen familiares directos con cáncer de mama diagnosticado de manera histopatológica.

Factores Genéticos, aunque el 20-30% de las mujeres con cáncer de mama tienen al menos un familiar con una historia de cáncer de mama, sólo el 5-10% de las mujeres con cáncer de mama tienen una predisposición

hereditaria identificable. Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son responsables de un 3-8% de todos los casos de cáncer de mama y el 15-20% de los casos familiares. Mutaciones raras se ven en el PTEN, TP53, MLH1, MLH2, y genes STK11.

El BRCA1 y BRCA2 mutaciones de genes, en los cromosomas 17 y 13, respectivamente, representan la mayoría de los cánceres autosómicos dominantes de mama hereditarios. Específicamente, las mutaciones de BRCA1 se observan en 7% de las familias con múltiples cánceres de mama y 40% de las familias con cáncer de mama y de ovario. Las mujeres con una mutación BRCA2 tienen un riesgo aproximadamente un 10% de por vida de cáncer.

Síndromes genéticos de cáncer de mama

Table 2. Genetic Breast Cancer Syndromes

Syndrome	Gene	Inheritance	Cancers	Other Features
Breast/ovarian	<i>BRCA1</i>	AD	Breast, ovarian	
Cancer syndrome	<i>BRCA2</i>	AD	Breast, ovarian, prostate, pancreatic	Fanconi anemia in homozygotes
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	AD	Breast, brain, soft-tissue sarcomas, leukemia, adrenocortical, others	
Cowden disease	<i>PTEN</i>	AD	Breast, ovary, follicular thyroid, colon	Adenomas of thyroid, fibroids, GI polyps
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11/LKB1</i>	AD	GI, breast	Hamartomas of bowel, pigmentation of buccal mucosa
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i>	AD	Breast	Homozygotes: leukemia, lymphoma, cerebella ataxia, immune deficiency, telangiectasias
Site-specific	<i>CHEK2</i>	AD	Breast	Low penetrance
Muir-Torre syndrome	<i>MSH2/MLH1</i>	AD	Colorectal, breast	

AD = autosomal dominant; GI = gastrointestinal.

Fuente: Breast Cancer Risk Factors^{101, 137, 136}

- Author: Rachel Swart

La evidencia general sugiere un riesgo modesto aumento entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales. El riesgo aumenta 1,24 veces para 10 años de uso, la normalización de 10 años después de la interrupción. La píldora que sólo contiene progesterona no se asocia con un mayor riesgo.¹³⁸

En nuestro estudio observamos que el uso de anticonceptivos hormonales por más de 5 años, es en porcentaje del 20.41%.

Datos epidemiológicos apoyan un mayor riesgo de incidencia de cáncer de mama y la mortalidad con el uso de la TRH posmenopáusica. El riesgo aumenta 1,35 veces por 5 o más años de uso de TRH.¹³⁹ En nuestro estudio existe un factor de predisposición positivo en mujeres menopáusicas formando una meseta en las que son menopáusicas tardías de 50-55 años.

El riesgo está directamente relacionado con la duración de la exposición, con el mayor riesgo observado para el desarrollo de lobular hormonalmente sensible, mixta ductal-lobular, y cánceres tubulares.¹⁴⁰

La incidencia de cáncer de mama fue mayor en las mujeres que tomaron estrógeno y progesterona en combinación más que en las formulaciones de tomar estrógeno solo, y los cánceres en las mujeres que toman TRH combinada tenían más comúnmente con ganglios positivos.¹⁴¹

El aumento del número de ciclos menstruales también aumentan el riesgo de cáncer de mama, probablemente debido a una mayor exposición estrógeno endógeno. Tales factores incluyen nuliparidad, primer pleno del embarazo cuando son mayores de 30 años, cuando la menarquía antes de los 13 años el riesgo aumenta dos veces, y aumenta en la menopausia cuando son mayores de 50 años, y no controversialmente la menarquía tardía, anovulación y la menopausia precoz (espontánea o inducido), estas son de protección, debido a su efecto en la reducción de los niveles endógenos de estrógeno o acortar la duración de la exposición estrogénica.

En el estudio se evidencio que la mayor meseta y un total del 65.54% en edades comprendidas de 12 a 14 años.

Existen otros factores exógenos que afectan el riesgo de cáncer de mama como:

- Consumo de alcohol, probablemente a través de los niveles de estrógeno crecientes.
- La irradiación, en particular en la primera década de la vida
- La exposición a diclorodifenildicloroetileno (DDE), un metabolito del insecticida diclorodifeniltricloroetano (DDT)

Un estudio realizado por Chen et al encontraron que los niveles bajos de consumo de alcohol se asocia con un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama, el consumo de alcohol acumulado durante la vida adulta era la medida más consistente. El consumo de alcohol que se produjo al principio y al final de la vida adulta se asoció de forma independiente con el riesgo.¹⁴²

- Además, la incidencia de cáncer de mama se incrementa en individuos en clases socioeconómicas más altas. Sin embargo, las tasas de supervivencia del cáncer de mama son más bajas en las mujeres de clases socioeconómicas más bajas.
- La obesidad también determina un aumento del riesgo de cáncer de mama, se vio más incidencia en las mujeres obesas.

CONCLUSIONES:

En este estudio se identificaron los factores pronósticos de mayor preponderancia y que coexistieron en pacientes intervenidos quirúrgicamente en el hospital de SOLCA QUITO, la literatura es amplia y dichos factores se correlacionaron a estudios internacionales.

La edad es el factor de mas preponderancia con una media de 56.5 años que se correlaciona con pacientes postmenopáusicas y algunas en relación con la terapia de reemplazo hormonal, aunque no es estadísticamente significativo en este estudio.

La recurrencia contralateral en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en este estudio es del 1%.

Se evidencia que el doble tumor de mama no es estadísticamente significativo, sin embargo se debe considerar la estadística previa de cáncer que aumenta de 4 a 6 veces más el riesgo, en el estudio vimos que lo tenía el 1,35%.

Las amas de casa son las que más padecen de esta enfermedad en un 65.40%, seguidos de profesionales en 11.80%. La mayoría casada de estatus en un 65.94%.

El 77% de las mujeres son de instrucción primaria y secundaria, a diferencia de instrucción superior de 22.72%.

La localización del sitio primario es mayor en el cuadrante superior externo en 46.62%, seguido del cuadrante superior interno en 18.65%. Siendo en cuadrantes superiores el 65.27% del total. Y Los inferiores, porción central y otros, repartidos en el 34.73% restante.

El diagnostico histopatológico se comprobó que el 83.82% fueron carcinoma ductal de inicio, seguido de adenocarcinoma y otros en 5.95% y 4.46% respectivamente. esto se correlaciona con estudios internacionales, y se

correlaciona con el diagnostico final al ser el Carcinoma Ductal con un porcentaje del 84.38%.

En la lateralidad se evidencio que es predominantemente el lado izquierdo por 52.78% y el derecho de 47.22%.

La cirugía realizada con más frecuencia fue la Mastectomía radical Modificada con un porcentaje de 51.01%, seguido de Mastectomías Segmentarias en 40.87% y con un tamaño promedio de tumor de 20 mm. con una media de 22.38 mm. Con intervalo de confianza del 95%. Y con respecto a los grados de diferenciación, la mayoría fueron moderadamente diferenciado en 43.21%, seguido del grado I Bien diferenciado en 22.15% y grado III en 20.11%.

Los estadios tumorales el de mayor predominio a la intervención quirúrgica fue el estadio II con un porcentaje total de 50.41%, seguido del estadio I con 23.85%. es decir que son estadios en los cuales se puede realizar intervenciones quirúrgicas por ser tumores menores a 2 cm.

El 97.7% no posee antecedentes personales de cáncer, sin embargo se vio que casi el 1% presentó cáncer de mama previo y el 0.81% cáncer de ovario previo.

El 11.91% de los pacientes, tienen familiares directos con cáncer de mama diagnosticado y el 42.43% si presento familiares implicados que tengan antecedentes de cáncer de cualquier tipo.

El 65.54% en las edades comprendidas entre los 12 a 14 años presentaron cáncer y con relación a la menopausia se evidencio una media de 43.71 años.

Solo el 20.41% usaron anticonceptivos hormonales por más de 5 años. y el lado predominante es el izquierdo en 52.78%.

Los datos estadísticos descritos en todas las variables propuestas es un punto de inicio para la literatura nacional, ya que de estas variables descritas se podrían realizar cruces innumerable, teniendo la base de datos confiable y de gran muestra, las capacidades de análisis son muchas. Algunas de ellas demostramos en las tablas de cruces localizadas en los anexos

RECOMENDACIONES:

Los estudios epidemiológicos han identificado muchos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de un cáncer de mama en desarrollo. Muchos factores son la base de las herramientas de la evaluación de riesgo de cáncer de mama. Como hemos visto en los estudios, el común denominador son los altos niveles y la duración de la exposición al estrógeno endógeno.

Deben existir mejoras futuras en la predicción del riesgo clínico y es probable que surjan en los próximos años con la adición de factores tales como los siguientes:

Densidad de mama, cambio de densidad mamográfica a través de exámenes, modificar el uso de terapia de reemplazo hormonal, el peso y genéticos.

Es probable que no habrá modelos específicos para los riesgos de cáncer en comparación con premenopáusicas y posmenopáusicas para subtipos específicos de cáncer de mama (basal vs luminal).

Por estas razones descritas anteriormente se han propuestos modelos para las evaluaciones de riesgos.

Varios grupos han hecho esfuerzos concertados para desarrollar métodos para derivar un riesgo de cáncer de mama, desarrollar una herramienta de evaluación, con grupos de factores de riesgo (genéticos y de otro tipo) que son informativos para estimar el riesgo de cáncer de mama.

Existen dos tipos de modelos de riesgo han sido desarrollados, son clínicamente relevantes:

- Los que valoran el riesgo absoluto en una mujer de desarrollar cáncer de mama con el tiempo y
- Los que determinan la probabilidad de que alguien es portador de una mutación BRCA1, BRCA2, o una mutación genética desconocida.

El modelo BRCAPRO, el más comúnmente utilizado, la BRCA probabilidad identifica aproximadamente 50% de los genes negativos que han mutado en generaciones, pero falla en 10% de los portadores de la mutación.

Otras herramientas de probabilidad incluyen los siguientes:

- Myriad I and II
- Manchester
- Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA)
- Ontario Family History Assessment Tool (FHAT)

En si estas herramientas genéticas se han elaborado utilizando las tasas de mutación en familias judías de origen asquenazí y familias de ascendencia europea. Sin embargo, han sido validados en poblaciones negras e hispanas.

Los modelos de EE.UU. como el Preventive Services Task Force (USPSTF) no se refiere específicamente a ninguno de estos modelos de evaluación de riesgo genético, debido a datos insuficientes para evaluar su aplicabilidad a los asintomáticos. Sin embargo, el USPSTF no apoya el uso de una probabilidad de riesgo superior al 10% para recomendar una evaluación adicional con un consejero experimentado genético para tomar decisiones sobre las pruebas. ^{143,144}

Modelo Gail.

Los modelos de predicción están diseñados para obtener estimaciones individuales de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con el tiempo. El modelo de Gail, desarrollado en 1989 a partir de los datos derivados del Proyecto de Demostración y Detección del cáncer de mama (BCDDP)(Breast Cancer Detection and Demonstration Project), este fue desarrollado para estimar la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en un intervalo de edad definido.

Sin embargo, el modelo fue revisado posteriormente (Modelo Gail 2) y validado para predecir el riesgo de cáncer de mama invasivo, incluye información sobre la historia del primer grado, miembros de la familia afectados. Este se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica y ha

servido como base para la elegibilidad para un número de los ensayos de prevención del cáncer de mama.

En los EE.UU. la Food and Drug Administration (FDA), utiliza el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP), modelo modificado de Gail como base para la elegibilidad para el uso profiláctico de tamoxifeno; está aprobada para mujeres de 35 años o más que tienen un riesgo de 5 años según modelo de Gail de presentar cáncer de mama en 1,67% o más. El modelo de Gail 2 también es la base del Instituto Nacional del Cáncer en National Cancer Institute's Breast Cancer Risk Assessment Tool.

El 2 Modelo Gail es más preciso para las mujeres no hispanas blancas que reciben mamografías anuales, tiende a sobrestimar el riesgo en las mujeres jóvenes que no reciben mamografías anuales.

A nivel individual, el modelo carece de una adecuada discriminación en la predicción de riesgo y ha sido cuestionado sobre su generalización en todas las poblaciones.

Es por las razones descritas y multiplicidad de modelos aun no estandarizados en América Latina, y medianamente aceptados a nivel mundial por la falta de adaptación de ellos a diferentes culturas que se necesita un modelo específico para latinas, pero primero se deben de identificar los factores de riesgo específicos.

Este estudio contribuye a la identificación de los factores de riesgo en una población, servirá de base para mas estudios y de esta manera formar un modelo, se debe concertar para desarrollar métodos que sirvan para identificar el riesgo de cáncer de mama, desarrollar una herramienta de evaluación, con grupos de factores de riesgo (genéticos y de otro tipo) que son informativos para estimar el riesgo de cáncer de mama. Aunque en nuestro país no se encuentra reglamentado o estandarizado las pruebas genéticas, se debe de realizar más estudios con dichas pruebas y así estandarizar protocolos y estimaciones diagnosticas para estar a la vanguardia mundial.

© Andrés Esteban Mora Useche

BIBLIOGRAFIA:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55(2):74–108. Available at: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/doi/10.3322/canjclin.55.2.74>. Accessed July 12, 2011.

2. Groot MT, Baltussen R, Groot CAU, Anderson BO, Hortobágyi GN. Costs and Health Effects of Breast Cancer Interventions in Epidemiologically Different Regions of Africa, North America, and Asia. *Cancer Research*. 2006.
3. Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, et al. Breast Cancer in Latin America. *October*. 2008;(October).
4. Yarnold J. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment National Institute for Health and Clinical Excellence guideline 2009. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2009;21(3):159–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167201>.
5. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v9–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555111>. Accessed September 21, 2012.
6. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR. INDICADORES BASICOS DE SALUD ECUADOR 2006. *INDICADORES DE SALUD DEL ECUADOR*. 2006. Available at: <http://www.msp.gov.ec/>.
7. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR. INDICADORES BASICOS DE SALUD 2008. *INDICADORES DE SALUD DEL ECUADOR*. 2008. Available at: <http://www.msp.gov.ec/>.
8. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(9):1650–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875222>. Accessed January 9, 2012.
9. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, et al. Breast Cancer and Pesticides in Hawaii: The Need for Further Study. *Environmental Health*. 1997;105(April):679–683.
10. Pc G, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (Review). *Library*. 2011;(4).
11. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(3):154–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988696>.

12. Daniel A. Cancer de Mama. In: *Medicina Interna de Farreras*. 5ta. ed. España: El Sevier; 2004:1354–6.
13. Harrisons. Cancer de Mama. In: Hill MG, ed. *Medicina Interna de Harrison*. 5ta ed. EE.UU; 2001:675–683.
14. Madden JL, Kandalajt S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of surgery*. 1972;175(5):624–34. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1355229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.
15. Collins T. CR y KV. Enfermedades de la Mama. In: *Patología Estructural y Funcional*. Vol 6ta edicio.; 2000:1137–1164.
16. Pardo F. *Anatomía Patologica de Mosby*. 4ta ed. (Mosby AP de, ed.). Madrid-España; 2001:421–431.
17. BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 8(4):776–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13240660>. Accessed September 17, 2012.
18. Mallon E, Osin P, Nasiri N, et al. The basic pathology of human breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2000;5(2):139–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149570>. Accessed July 23, 2012.
19. Ronckers CM, Land CE, Neglia JP, Meadows AT. Breast cancer. *Lancet*. 2005;366(9497):1605–6; author reply 1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271638>. Accessed September 17, 2012.
20. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2005;7(3):131–42. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1143568&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.
21. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast cancer research and treatment*. 2002;72(2):107–15. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1925053&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.
22. Cerdera A, Cerdera V, de Ferrini S P. Patologías Mamarias más frecuentes y sus asociaciones con Cáncer de Mama. 2000. Available at: <http://www.unne.edu.ar/cyt/2000/3-medicas/m-pdf/m-054>.

23. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Pathologic features of breast cancers in women with previous benign breast disease. *American journal of clinical pathology*. 2001;115(3):362–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242792>. Accessed September 17, 2012.
24. Knudson AG. Cancer genetics. *American journal of medical genetics*. 2002;111(1):96–102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124744>. Accessed September 17, 2012.
25. Ojeda B, Maroto P, Alonso MC LLJ. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia*. 1997;14(5):175–80.
26. ROBBINS GF, BERG JW, BROSS I, DE PADUA C, SARMIENTO AP. The significance of early treatment of breast cancer; changes correlated with the cancer education programs of 1940-1955. *Cancer*. 12(4):688–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13663010>. Accessed September 17, 2012.
27. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000;321(7261):624–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1118507&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 28, 2012.
28. Smith RA, Caleffi M, Albert U, et al. El Cancer de Mama en los Paises de Recursos Limitados : Deteccion Temprana y Acceso a la Asistencia. *The breast Journal - Cancer Research*. 2007;13(1):16–29.
29. Anderson BO, Yip C-H, Ramsey SD, et al. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *The breast journal*. 2006;12 Suppl 1:S54–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430399>.
30. Evans AJ, Pinder SE, James JJ, Ellis IO, Cornford E. Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer? *AJR. American journal of roentgenology*. 2006;187(5):1377–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056932>. Accessed January 6, 2012.
31. Albert U-S, Schulz K-D. Short version of the Guideline: Early Detection of Breast Cancer in Germany. An evidence-, consensus-, and outcome-based guideline according to the German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) and the German Agency for Quality in Medicine. *Journal*

of cancer research and clinical oncology. 2004;130(9):527–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221468>. Accessed January 6, 2012.

32. Strategies IWG on the E of C-P. Breast Cancer Screening. *Breast cancer screening*. 2002;7(IARC Handbooks of Cancer Prevention series):IARC Press.

33. Society. AC. Cancer Facts and Figures 2011. *American Cancer Society*. 2011;(Atlanta).

34. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 1997;(22):27–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709271>. Accessed January 7, 2012.

35. Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(4):625–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10943268>. Accessed January 7, 2012.

36. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 1997;(22):87–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709282>. Accessed January 7, 2012.

37. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiologic clinics of North America*. 2004;42(5):793–806, v. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337416>. Accessed January 7, 2012.

38. Michaelson JS, Satija S, Kopans D, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer*. 2003;98(10):2114–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601080>. Accessed January 8, 2012.

39. Anon. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(20):1587–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>. Accessed January 9, 2012.

40. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(2):67–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319846>. Accessed September 17, 2012.

41. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA: a cancer journal for clinicians*. 58(6):347–71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981297>. Accessed September 17, 2012.
42. Cuzick J. Assessing risk for breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2008;10 Suppl 4:S13. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2614839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.
43. Russo J, Balogh GA, Chen J, et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2006;11:151–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16146722>. Accessed September 17, 2012.
44. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;344(4):276–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172156>. Accessed September 17, 2012.
45. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(19):1467–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519753>. Accessed September 17, 2012.
46. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, et al. Estrogen--the good, the bad, and the unexpected. *Endocrine reviews*. 2005;26(3):322–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817672>. Accessed September 17, 2012.
47. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299086>. Accessed September 30, 2011.
48. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593165>. Accessed September 30, 2011.

49. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(5):1969–77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586917>. Accessed January 9, 2012.
50. Offit K, Gilewski T, McGuire P, et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet*. 1996;347(9016):1643–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8642955>. Accessed January 9, 2012.
51. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2417–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667259>. Accessed January 9, 2012.
52. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1994;343(8899):692–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907678>. Accessed January 7, 2012.
53. Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1993;269(15):1970–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8352830>. Accessed January 9, 2012.
54. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer*. 2005;104(6):1149–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088887>. Accessed January 8, 2012.
55. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909–19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918907>. Accessed January 8, 2012.
56. Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, et al. Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and a prognostic index. *British journal of cancer*. 2002;87(1):8–14. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2364292&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.
57. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2010;46(14):2581–92. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843487>. Accessed September 17, 2012.

58. Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2001;27(3):229–38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373098>. Accessed September 17, 2012.

59. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(12 Suppl):4419s–4422s; discussion 4411s–4412s. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916234>. Accessed September 17, 2012.

60. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2059–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811671>. Accessed January 9, 2012.

61. Schnitt SJ. Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(12):1797–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567766>. Accessed July 30, 2012.

62. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2001;6(4):375–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12013528>. Accessed September 17, 2012.

63. Petit T. [Multidisciplinary approach in breast cancer care]. *La Revue du praticien*. 2004;54(8):842–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274457>. Accessed September 17, 2012.

64. Reed DN, Johnson J, Richard P, et al. DNA flow cytometry does not predict 5- or 10-year recurrence rates for T1-2 node-negative breast cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 2000;135(12):1422–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115347>. Accessed September 17, 2012.

65. Howard EM, Lau SK, Lyles RH, et al. Expression of e-cadherin in high-risk breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2005;131(1):14–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459769>. Accessed September 17, 2012.
66. Robertson C, Ragupathy SKA, Boachie C, et al. The clinical effectiveness and cost- effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer : systematic reviews , registry database analyses and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011;15(34).
67. Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*. 2004;84(3):273–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026625>. Accessed September 18, 2012.
68. Springer ed. Breast. In: American Joint Committee on Cancer. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Vol 6th ed. 6th ed. New York; 2002:171–180.
69. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Annals of surgery*. 1995;222(4):549–59; discussion 559–61. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1234890&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 18, 2012.
70. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>. Accessed September 18, 2012.
71. Carter BA, Page DL. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Human pathology*. 2004;35(9):1051–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343504>. Accessed September 18, 2012.
72. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(13):1295–303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392300>. Accessed January 9, 2012.
73. Garber JE, Golshan M. Contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: the story of the other side. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5862–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858367>. Accessed January 9, 2012.

74. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *Journal of the American College of Surgeons*. 1994;178(2):111–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173719>. Accessed January 9, 2012.
75. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2090–100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229123>. Accessed January 9, 2012.
76. Broët P, de la Rochefordière A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(7):1578–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602346>. Accessed January 9, 2012.
77. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, et al. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(8):1545–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8336193>. Accessed January 9, 2012.
78. Ortega-Altamirano D, López-Carrillo L, López-Cervantes M. [Strategies for teaching self-examination of the breast to women in reproductive age]. *Salud pública de México*. 42(1):17–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10743395>. Accessed September 18, 2012.
79. AB. M. What is the role of early detection and screening in cancer control? *J Public Health Policy*. 1993:403–411.
80. López-Carrillo L, Suárez-López L, Torres-Sánchez L. [Breast cancer examination in Mexico: summary of the results from the National Survey of Reproductive Health]. *Salud pública de México*. 2009;51 Suppl 2:s345–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967292>. Accessed September 18, 2012.
81. Brandam M. VY. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerología*. 2006;1:147.162.
82. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1445–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359854>. Accessed September 18, 2012.

83. Lewin JM, Niklason L. Advanced applications of digital mammography: tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography. *Seminars in roentgenology*. 2007;42(4):243–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919527>. Accessed September 18, 2012.
84. GARCÍA CN. EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA: PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. 2011:5–15.
85. Berman CG. Recent advances in breast-specific imaging. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2007;14(4):338–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914334>. Accessed September 18, 2012.
86. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909–19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918907>. Accessed September 18, 2012.
87. Johns LE, Moss SM. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 (“Age” trial). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(11):2758–64. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2978129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 18, 2012.
88. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *British journal of cancer*. 2004;90(11):2118–22. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2410286&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 18, 2012.
89. Simmons R. Ultrasound in the changing approaches to breast cancer diagnosis and treatment. *The breast journal*. 10 Suppl 1:S13–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984483>. Accessed September 18, 2012.
90. Uematsu T, Sano M, Homma K, Sato N. Value of Three-Dimensional Helical CT Image-Guided Planning for Made-to-Order Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *The breast journal*. 10(1):33–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717757>. Accessed September 18, 2012.
91. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial

risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 365(9473):1769–78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910949>. Accessed September 18, 2012.

92. Nattkemper TW, Arnrich B, Lichte O, et al. Evaluation of radiological features for breast tumour classification in clinical screening with machine learning methods. *Artificial intelligence in medicine*. 2005;34(2):129–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894177>. Accessed September 18, 2012.

93. Taillefer R. Clinical applications of 99mTc-sestamibi scintimammography. *Seminars in nuclear medicine*. 2005;35(2):100–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765373>. Accessed September 18, 2012.

94. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231(2):305–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044750>. Accessed September 18, 2012.

95. Liberman L, Drotman M, Morris EA, et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. *Cancer*. 2000;89(12):2538–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135213>. Accessed September 18, 2012.

96. Irwig L, Houssami N, Armstrong B, Glasziou P. Evaluating new screening tests for breast cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;332(7543):678–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1410890&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 18, 2012.

97. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer*. 2007;109(3):487–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186530>. Accessed September 18, 2012.

98. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2003;39(2):170–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509948>. Accessed September 18, 2012.

99. Wells B, Saskin R, Wright F, McCready D, Quan ML. Measuring the Quality of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) for Breast Cancer: A

Population-Based Evaluation. *Annals of surgical oncology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941174>. Accessed September 18, 2012.

100. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010;7th ed(Springer):347–76.

101. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*. 2003;237(4):474–82. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1514477&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 17, 2012.

102. Cobleigh MA, Berris RF, Bush T, et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1994;272(7):540–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046809>. Accessed January 9, 2012.

103. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3244–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947058>. Accessed September 19, 2012.

104. Moore W. Extreme measures: the history of breast cancer surgery. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;344:e834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318439>. Accessed September 19, 2012.

105. Veronesi U, Goldhirsch A, Boyle P, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Discovery medicine*. 2005;5(27):271–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704887>. Accessed September 19, 2012.

106. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>. Accessed August 19, 2012.

107. Maaskant-Braat AJG, Roumen RMH, Voogd AC, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): Results of a Nationwide Registration Study. *Annals of surgical oncology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941173>. Accessed September 19, 2012.

108. Feller WF, Holt R, Spear S, Little JW. Modified radical mastectomy with immediate breast reconstruction. *The American surgeon*. 1986;52(3):129–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3006563>. Accessed January 9, 2012.
109. Hang-Fu L, Snyderman RK. State-of-the-art breast reconstruction. *Cancer*. 1991;68(5 Suppl):1148–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913497>. Accessed January 9, 2012.
110. Kuske RR, Schuster R, Klein E, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(2):339–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2061110>. Accessed January 9, 2012.
111. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Cáncer de mama en México : una prioridad apremiante *. *Reproductive Health Matters*. 2009;51(3):335–344.
112. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete Axillary Lymph Node Dissection Versus Clinical Follow-up in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Micrometastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Annals of surgical oncology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956062>. Accessed September 12, 2012.
113. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: current situation. *Journal of oncology*. 2012;2012:361341. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3426254&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 12, 2012.
114. Souza DN, Darmanin G, Fedorowicz Z, et al. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer (Review) Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Hospitals*. 2011;(9).
115. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(20):1593–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>. Accessed January 9, 2012.
116. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>. Accessed September 21, 2012.

117. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961065>. Accessed September 17, 2012.
118. van Nes JGH, Nortier WR, van de Velde CJH. [The 4th large meta-analysis of all trials of the treatment of operable breast cancer: increased survival after a longer follow-up]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2005;149(36):1978–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171107>. Accessed September 20, 2012.
119. Hudis CA, Dang CT. Adjuvant therapy for breast cancer: practical lessons from the early breast cancer trialists' collaborative group. *Breast disease*. 2004;21:3–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687717>. Accessed September 20, 2012.
120. Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2007;16(4):327–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499991>. Accessed September 20, 2012.
121. Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(3):997–1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622051>. Accessed January 9, 2012.
122. Goss PE, Muss HB, Ingle JN, Whelan TJ, Wu M. Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clinical breast cancer*. 2008;8(5):411–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952554>. Accessed September 20, 2012.
123. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2001;(30):62–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773294>. Accessed September 20, 2012.
124. Cutuli B. [Radiotherapy for breast cancer: Which strategy in 2012?]. *Cancer radiothérapie: journal de la Société française de radiothérapie oncologique*. 2012;16(5-6):493–502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925489>. Accessed September 20, 2012.

125. Gold HT, Hayes MK. Cost effectiveness of new breast cancer radiotherapy technologies in diverse populations. *Breast cancer research and treatment*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983837>. Accessed September 20, 2012.
126. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18 Suppl 6:vi63–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591835>. Accessed September 21, 2012.
127. Bae S, Yeung Y, Ng S, et al. Is chemotherapy dose intensity adequate in breast cancer management in the Australian healthcare setting: A retrospective analysis. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989364>. Accessed September 21, 2012.
128. Martin M, Mackey J, Vogel C. Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2007;16 Suppl 2:S127–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923408>. Accessed September 21, 2012.
129. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Review). *Library*. 2011;(7).
130. Alvarez López I, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simón A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2010;12(11):719–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974562>. Accessed September 20, 2012.
131. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5091–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033037>. Accessed January 9, 2012.
132. Downey L, Livingston R, Stopeck A. Diagnosing and treating breast cancer in elderly women: a call for improved understanding. *Journal of the*

American Geriatrics Society. 2007;55(10):1636–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17727649>. Accessed September 25, 2012.

133. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 60(5):277–300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>. Accessed July 18, 2012.

134. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4891–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2736998&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 25, 2012.

135. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(5). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987332>. Accessed September 20, 2012.

136. Swart R. Breast Cancer Risk Factors. *Medscape*. 2012. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1945957-overview#showall>. Accessed February 25, 2012.

137. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981738>. Accessed September 25, 2012.

138. Anon. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1996;347(9017):1713–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656904>. Accessed September 25, 2012.

139. Anon. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213546>. Accessed September 25, 2012.

140. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The lancet oncology*. 2006;7(11):910–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081916>. Accessed September 25, 2012.

141. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1684–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959578>. Accessed September 25, 2012.

142. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(17):1884–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045766>. Accessed September 25, 2012.

143. Aragon R, Morgan J, Wong JH, Lum S. Potential impact of USPSTF recommendations on early diagnosis of breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(11):3137–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947591>. Accessed September 25, 2012.

144. Ketrirtz U. Screening of Breast Cancer - an Eternal Discussion Revisited? *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2010;5(2):119–120. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2931048&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 25, 2012.

ANEXOS:

Se adjunta libro de anexos en índice de tablas en libro anexado.

INDICE DE TABLA DE ANEXOS