



11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL DE LA MUJER**

**“CANCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE  
35 AÑOS REVISION DE LOS ULTIMOS CINCO AÑOS  
EN EL HOSPITAL DE LA MUJER.”**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PRESENTA**

**DRA. ARTFY BANDERA DELGADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. DIOGENES RAMIREZ PALACIOS**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA  
HOSPITAL DE LA MUJER SSA**

Facultad de Medicina



MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2005.

m348189



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**“CANCER DE MAMA EN MUJERES  
MENORES DE 35 AÑOS REVISION DE LOS  
ULTIMOS CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL  
DE LA MUJER.”**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ALICY SANDERA

FECHA: 22-09-05

FIRMA: \_\_\_\_\_



---

DR. DIOGENES RAMIREZ PALACIOS.  
JEFE DE LA DIVISION DE GINECOLOGIA Y TUTOR DE TESIS



---

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



**HOSPITAL DE LA MUJER  
JEFATURA DE ENSEÑANZA**

A faint circular stamp is partially visible above a handwritten signature. The text of the stamp includes "SUBDIVISION DE...", "DIVISION DE...", "FACULTAD DE MEDICINA", and "A.M.". The signature is written over the stamp.

SUBDIVISION DE...  
DIVISION DE...  
FACULTAD DE MEDICINA  
A.M.

## DEDICATORIAS AGRADECIMIENTOS

Agradezco Dios por abrirme todas las puertas.  
A mi padre que es incondicional y que sin su ayuda no habria podido llegar hasta aqui.  
A mi madre que me a enseñado a ser perseverante.  
A mi esposo al que admiro y amo muchisimo.

## INDICE

INTRODUCCION	.....	1
MARCO TEORICO	.....	2
2.1 Antecedentes	.....	2
2.2 Epidemiología	.....	2
2.3 Historia Natural	.....	11
2.4 Cuadro Clínico	.....	12
2.5 Diagnostico	.....	13
2.6 Patología	.....	20
2.7 Estadificación	.....	21
2.8 Factores Pronósticos	.....	24
2.9 Tratamiento	.....	30
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	.....	37
4 HIPOTESIS	.....	37
5 OBJETIVOS	.....	37
6 JUSTIFICACION	.....	37
7 MATERIAL Y METODOS	.....	38
8 RESULTADOS	.....	40
9 ANALISIS	.....	56
10 CONCLUSIONES	.....	57
11 BIBLIOGRAFIA	.....	58

## 1.INTRODUCCION

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino. En algunos países toma gran importancia por sus altas tasas de incidencia mientras en otros lugares se presenta en forma más esporádica. Sin embargo, es un tipo de cáncer que, de detectarse en forma temprana, es curable. En todo el mundo se hacen esfuerzos importantes para detener su avance, para encontrar una cura más efectiva, para detectarlo en forma más temprana. En los países económicamente más atrasados predominan las enfermedades infectocontagiosas como causas de morbimortalidad, mientras que en los países con economías más fuertes predominan las enfermedades crónico-degenerativas. México comienza a padecer también de enfermedades que caracterizan a los países desarrollados, entre las cuales está el cáncer mamario.

En las dos últimas décadas, la incidencia de cáncer mamario en México ha ido en aumento. Este fenómeno ha ocurrido en varios países, donde se observa un aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años. Se atribuye este efecto a programas de detección más efectivos, mejoría en los sistemas de estadísticas en salud, mejor educación a las mujeres para cuidar su salud.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en la mujer, le siguen el de colon, pulmón, útero y ovarios. Es el cáncer más temido debido a su elevada frecuencia, la incidencia está creciendo ya que 1 de cada 9 mujeres desarrolla un cáncer de mama a lo largo de su vida, y porque todavía la comunidad científica no sabe como prevenirlo y el tratamiento, a menudo incluye la pérdida de un pecho. El 80-90% de los cánceres de mama se originan en los conductos de leche que llegan hasta el pezón y se les llama carcinomas ductales. Cuando están localizados en el conducto pero sin atravesar su pared hablamos de carcinoma Intraductal in situ y cuando atraviesan la pared e invaden a los tejidos de alrededor se denominan carcinomas ductales invasivos.

Los carcinomas lobulillares se originan en las glándulas productoras de leche y representan el 5% de los cánceres de mama.

Es importante conocer que existen una serie de factores de riesgo que, aunque no son determinantes para el desarrollo de un cáncer de mama, sí pueden favorecer su aparición.

El mejor tratamiento del cáncer de mama es conseguir diagnosticarlo lo más precozmente posible, en estadios in situ (sin extensión a otros tejidos), ya que hoy por hoy, no podemos evitar que aparezca.

La mastografía es la técnica más precisa para detectar el cáncer de mama en estadio precoz, nos ayuda a definir ciertos trastornos benignos y es la clave para disminuir la mortalidad por cáncer de mama. Es el único método capaz de detectar microcalcificaciones o asimetrías en las mamas que puedan relacionarse con lesiones malignas.

La Sociedad Americana del Cáncer, la Asociación Médica Americana y el Colegio Americano de Radiólogos, aconsejan la realización de la primera mastografía a los 35 años de edad; entre los 40 y 50 años. Una mastografía cada 1-3 años; después de los 50 años, anualmente. Los ultrasonidos no son útiles como prueba de detección precoz del cáncer de mama pero es una técnica que tiene valor para distinguir las lesiones quísticas de las sólidas, en especial cuando éstas no son palpables.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 Antecedentes

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular de los conductos de la mama. Como en otros tumores malignos, estas células se caracterizan por presentar particularidades propias de las células embrionarias: son células des-diferenciadas que han aumentado sus capacidades reproductivas enormemente y que se han vuelto inmortales, es decir, no pueden envejecer. Tampoco suelen madurar, aunque con frecuencia se diferencian adoptando características propias de estirpes celulares diferentes a las de las células de las que proceden, lo que se conoce como metaplasia, un fenómeno por el que adquieren características que las acercan a las de las células totipotenciales.

### 2.2 Epidemiología

El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las neoplasias que afectan a la mujer en países desarrollados. En México es más frecuente el cervicouterino seguido por el de mama. En el Instituto Nacional de Cancerología representa el segundo lugar general, con promedio de 400 nuevos casos por año.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo, por medio de revisión de expedientes, de los años 1989-1990, incluyendo también a las pacientes que presentaron padecimientos benignos de la mama, con el fin de establecer si había diferencias entre ambos grupos en cuanto a la presencia o ausencia de los factores de riesgo ampliamente descritos en la literatura.

El número total de pacientes fue de 1,313. De éstas, 813 casos correspondieron a neoplasias malignas y 500 a benignas. Los factores de riesgo se observaron distribuidos en forma similar en ambos grupos, aunque la población de padecimientos benignos fue más joven y la de neoplasias malignas presentó obesidad con mayor frecuencia. La población con neoplasias malignas difiere a la de la reportada en la literatura, son pacientes más jóvenes, de clase socioeconómica baja, con menarca después de los 12 años, multíparas, primer parto antes de los 30 años, obesas en un porcentaje elevado, se presentan en etapas clínicas avanzadas y se pierden en porcentaje elevado a corto plazo.

#### 2.2.1 Incidencia

El Cáncer en general se presenta actualmente como la segunda causa de muerte en nuestro país y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero, el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres.

Se considera hoy que al año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4500 defunciones por año por esta causa en México.

En el mundo se presentan alrededor de 570,000 casos nuevos por año y se estiman 1,000,000 (un millón) de nuevos casos para el año 2,000. sin embargo, no es México un país con la mayor incidencia de cáncer mamario. Solamente en los estados unidos se calculan 200,000 casos nuevos por año y 40,000 defunciones anuales por esta causa.

Actualmente la *American Cancer Society* predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida.

#### 2.2.2. Factores de riesgo:

Numerosos factores han sido relacionados con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de presentar cáncer de mama. A pesar del importante número de estudios epidemiológicos, pocos casos han podido ser atribuidos a la exposición a estos factores y tampoco se ha podido demostrar una clara relación causa efecto entre ellos y esta enfermedad (18-19).

Los factores que se han asociado con un riesgo incrementado de padecer cáncer de mama se pueden dividir en factores establecidos y factores que probablemente se asocien con un riesgo aumentado:

Factor de Riesgo Establecido	R.R. *	Factor de Riesgo Probable	
Edad (65-69 vs 30-34 años)	17	Aborto inducido o espontáneo	?
Residencia en áreas urbanas	1.5	Infertilidad y tratamientos asoc.	?
Clase sociocultural elevada	1.5	Aumentada exposición a estrógenos in útero	?
Madre o hermana con Ca. mama	2-3	Haber sido amamantada	?
Nulipara o 1º parto tarde (>30 vs <20 años)	2-3	Campos electromagnéticos	?
Lactancia breve	1.5	Excesiva exposición a la luz solar	?
Menarca temprana (< 12 vs > 15 años)	1.5	Falta de exposición a la luz solar	?
Menopausia tardía (>55 vs. < 45 años)	2	Productos Organoclorados	?
Enf. proliferativa confirmada por Bx	2-4	Dieta rica en grasa	?
Mama mamográficamente densas	2-4	Vida Sedentaria	?
Obesidad en posmenop (>200 vs <125 lb)	2		
Altura (>1.63 vs < 1.49 m.)	1.2 - 2		
Radiación en tórax ( dosis moder. o altas)	2-4		
Historia de cáncer en la mama contralateral	2-4		
Cáncer previo de ovario o endometrio	1.5 - 2		
Uso de Anticonceptivos orales en los últimos 10 años	1.07		
Ingesta de alcohol	1.5		
Estrogenoterapia de reemplazo	1.6		
* Riesgo Relativo estimado			

#### 1) Edad y género:

Como sucede con la mayoría de los cánceres, la edad es un factor muy importante. De hecho, un 77% de los casos nuevos y 84% de las muertes por cáncer de seno ocurren en mujeres de 50 años o más. Más del 80% de todos los casos ocurre en mujeres de más de 50 años. Menos del 1% ocurre en hombres. El riesgo de cáncer de seno está claramente relacionado con influencias hormonales, pero no está claro cómo afectan éstas la enfermedad y particularmente los tipos de enfermedad. La incidencia del cáncer de mama varía con la edad.

Existe un aumento súbito de la incidencia a partir de los 45 años para luego estabilizarse en el período comprendido entre los 45 y 50 años y posteriormente aumentar en forma sostenida hasta los 75 años(22). Según este modelo el riesgo de presentar cáncer de mama que posee una mujer que se halla en sus 40's es de 1:1000, mientras que el de una mujer en sus 50's es de 1:500. Sin embargo aunque el 77% de las muertes por cáncer de mama ocurren en mujeres mayores de 55 años, esta enfermedad es una de las principales

causas de muerte en el grupo etareo comprendido entre los 45 y 55 años (23). El siguiente gráfico muestra la relación entre edad y riesgo de presentar cáncer de mama

Intervalo de Edad(años)	Riesgo de presentar Ca. de mama (%)	Riesgo de presentar Ca. de mama Invasivo(%)	Riesgo de fallecer por Ca de mama (%)
0-110	10.2	9.8	3.6
20-40	0.49	0.42	0.009
35-45	0.88	0.83	0.14
35-55	2.53	2.37	0.56
50-60	1.95	1.86	0.33
50-70	4.67	4.48	1.04
50-110	8.96	8.66	2.75
65-75	3.17	3.08	0.43
65-85	5.48	5.29	1.01
65-110	6.53	6.29	1.53

Seldman H et al: Ca- A Journal for Clinicians, 1985:35:36

Estas cifras convierten a la edad en el factor de riesgo más importante para presentar cáncer de mama.

## 2) Antecedentes familiares:

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama sean probablemente esporádicos, en el siglo pasado ya se observó la existencia de un agrupamiento de casos de cáncer de mama en algunas familias.

Gracias al desarrollo de la genética molecular y a su influencia en el ámbito de la Medicina, en la última década se ha asumido la existencia de una predisposición heredada al cáncer de mama, que explicaría la existencia de numerosos casos en una misma familia.

Existen otras explicaciones, no genéticas del agrupamiento familiar del cáncer de mama, como son:

- La exposición a determinados carcinógenos ambientales, limitados geográficamente que podrían afectar a los miembros de la familia que vivieran en esa área geográfica
- Comportamientos culturales que alterarían el perfil de los factores de riesgo de padecer cáncer de mama, como la edad al nacimiento del primer hijo
- Influencias socioeconómicas que podrían dar como resultado la exposición dietética, por ejemplo.

Pero aunque estos factores no hereditarios jueguen un papel importante en la aparición de casos de cáncer de mama, las numerosas investigaciones realizadas en los últimos años han proporcionado una evidencia inequívoca de la presencia de genes que son responsables de la predisposición heredada al cáncer de mama (Weber BL y col, 1996). (132)

El cáncer de mama hereditario representa un 5-10% de todos los casos de cáncer de mama y presenta varias características distintivas cuando se compara con el cáncer de mama no hereditario o somático. La edad de aparición es considerablemente inferior a la de los casos esporádicos, la prevalencia de cáncer de mama bilateral es más alta y en algunas familias aparecen tumores asociados en estos individuos. Entre los tumores asociados se encuentran los de ovario, colon, próstata, endometrio y sarcomas (Anderson DE y col, 1993).(111) Existen diferentes síndromes que incluyen un aumento en la incidencia de cáncer de mama. El estudio de numerosos pedigrees ha dado como resultado el reconocimiento de diferentes síndromes en los que predomina la existencia de cáncer de mama hereditario.

#### *a- Síndrome de Li-Fraumeni*

Se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia. Incluye la asociación de tumores de mama, sarcomas de partes blandas, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas suprarrenales. De las mujeres con este síndrome que presentan cáncer de mama, el 77% se diagnostican entre los 22 y 45 años y el 25% tienen tumores bilaterales. Cerca del 30% de los tumores descritos en estas familias son diagnosticados antes de la edad de 15 años. La alteración genética de base es una mutación en el gen p53, localizado en el cromosoma 17p13.1 (Li FP y col, 1988) .(122).

La prevalencia de las alteraciones en la línea germinal de la p53 entre las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama a una edad inferior a los 40 años se estima que es alrededor del 1%. Por tanto esta alteración no es una explicación común para la aparición de cáncer de mama en esta población.

#### *b- Enfermedad de Cowden*

También llamado síndrome de múltiples hamartomas que incluye lesiones mucocutáneas, tumores benignos de tiroides, pólipos de colon, leiomiomas uterinos y cáncer de mama. El cáncer de mama afecta al 90% de las mujeres con una edad media al diagnóstico de 40 años. Con frecuencia es de presentación bilateral. Tiene herencia autosómica dominante con baja expresión. Hasta el momento no se ha hallado el gen responsable de este síndrome hereditario.

#### *c- Síndrome mama-ovario o síndrome de Lynch*

La asociación entre el cáncer de mama y ovario fue descrita por Lynch y avalado posteriormente por otros investigadores. Se estima que el riesgo acumulado de cáncer de mama o de ovario en las hijas de las madres afectas de este síndrome es del 46%, lo que se corresponde con una herencia autosómica dominante de alta penetrancia. En estas familias suele coexistir la asociación de cáncer de ovario con cáncer de mama de diagnóstico a una edad joven.

Narod y sus colaboradores encontraron una relación inequívoca entre el marcador genético D17S74 en 17q21 y la aparición de cáncer de ovario en los miembros de la familia (Narod SA y col, 1991).(125)

#### *d- Cáncer de mama hereditario sin asociación a otras neoplasias*

Se trata de familias en las que la edad al diagnóstico es mayor que en otras formas hereditarias, aunque la edad media se encuentra por debajo de los 45 años (heterogeneidad en la distribución por edades). A menor edad de diagnóstico y mayor frecuencia de bilateralidad, es más pequeña la probabilidad de que la asociación sea debida al azar. Los estudios de ligamiento realizados para el marcador DS17S74 localizan el gen del cáncer de mama hereditario de inicio precoz en el cromosoma 17q21, aunque algunos estudios posteriores no han podido confirmarlo (Skolnick MH y col, 1990).(130)

Existen algunas familias con patrón hereditario para el cáncer de mama de inicio tardío, en postmenopáusicas, en las que se está investigando marcadores polimórficos de ligamiento con el gen del receptor de estrógenos.

#### *e- Cáncer de mama y asociación a otras neoplasias con agregación familiar*

Las neoplasias del tracto gastrointestinal son los tumores que con más frecuencia se presentan entre las familias con cáncer de mama. No se ha confirmado un patrón hereditario claro, pudiendo deberse la asociación a la alta incidencia de estos tumores entre la población general.

Barnes y sus colaboradores describen una familia con antecedentes de múltiples neoplasias (mama, endometrio, cerebral, colon, nasofaringe) no enmarcable en los síndromes anteriores, en la que madre e hija afectas de cáncer de mama presentan una gran acumulación de proteína p53 normal tanto en tejidos mesenquimatosos como en el propio tumor, lo cual sugiere que podría tratarse de un nuevo síndrome (Barnes DM y col, 1992).(112) Los primeros estudios que localizaron el gen de susceptibilidad heredada al cáncer de

mama en el cromosoma 17, estimaban que el 90% de los cánceres familiares de mama y ovario, es decir aquellos con cuatro o más casos de cáncer de mama diagnosticados a edad temprana y al menos un caso de cáncer de ovario, estaban ligados a este locus. En aquellas familias en las que solo existen casos de cáncer de mama, un 45% estaban ligados al 17q21 (Easton DF y col, 1993).(117)

En 1994 se localizó otro gen relacionado con la susceptibilidad heredada al cáncer de mama, el BRCA2, ligado al cromosoma 13. Este gen podría ser el responsable del 25-30% de los casos de cáncer de mama (Wooster R y col, 1994).(133)

Pero los primeros estudios de ligamiento tendían a sobrestimar la verdadera cuantía de cánceres de mama hereditarios debidos a la existencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, como ha sido demostrado más recientemente en estudios realizados en familias en las que no se ha realizado análisis de ligamiento, pero que presentaban el más típico espectro de cáncer de mama familiar. En estos estudios las mutaciones de BRCA1 aparecen en un 11-17% de los casos de cáncer de mama hereditario. En familias con cáncer de mama y ovario hasta un 45% pueden ser portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 (Serova OM y col, 1997) (Shattuck-Eidens D y col, 1997) (Couch FJ y col, 1997).(129,116)

Para intentar hacer una estimación más exacta de los cánceres de mama familiares atribuibles a las mutaciones del BRCA1, algunos grupos han estado trabajando en modelos basados en factores individuales y familiares para predecir la probabilidad de encontrar mutaciones germinales del gen.

Han encontrado algunos rasgos que aumentan la probabilidad de poseer mutaciones de BRCA1: la existencia de cáncer de mama y ovario en un mismo individuo de la familia, el diagnóstico de cáncer de mama a una edad joven, y la existencia entre los ancestros de judíos Askenazis (a causa de la alta frecuencia de mutaciones en esta población) (Berry DA y col, 1997).(113)

Estos estudios y otros que están en marcha en la actualidad serán de gran utilidad en la práctica clínica para elegir aquellas mujeres de mayor riesgo para realizar los estudios genéticos en busca de las mutaciones del gen BRCA1.

Claus, en un grupo de 4730 pacientes con cáncer de mama diagnosticado entre los 20 y 54 años, y 4688 controles, detectó la existencia de un alelo autosómico dominante que llevaba a un aumento en la susceptibilidad de cáncer de mama (Claus EB y col, 1991).(115) El riesgo acumulado de cáncer de mama a lo largo de la vida para las mujeres que eran portadoras del gen de susceptibilidad, se estimaba en un 92%, mientras que en las no portadoras el riesgo acumulado se estimaba en un 10% aproximadamente.

Aunque la penetrancia del gen es alta, ha sido sobrevalorada inicialmente sobre todo a causa de las características de las familias usadas para los estudios genéticos. Se ha estimado que las mujeres portadoras de la mutación presentaban un riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida de un 85-87% y un riesgo de desarrollar cáncer de ovario de un 40-60% (Ford D y col, 1994) (Easton DF y col, 1995).(118,119) El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer de mama contralateral en estas mujeres portadoras de mutaciones de BRCA1 que siguen vivas a los 70 años, se ha calculado en estos trabajos que es del 65%.

Se ha sugerido también que los portadores de esta mutación poseen un incremento del riesgo de desarrollar otras neoplasias como cáncer del colon o de próstata en los hombres. A diferencia de lo que ocurre con el cáncer de mama estos tumores no aparecen a edades menores de lo habitual (Rosenblatt KA y col, 1991) (Anderson DE y col, 1992).(110,127)

Estudios más recientes realizados en la población de mujeres con cáncer de mama y ovario, sugieren que la penetrancia es de un 70-75% para el cáncer de mama y de un 20-30% para el cáncer de ovario (Serova OM y col, 1997).(129)

Existen diferentes razones que justifican las discrepancias encontradas entre los primeros estudios, de ligamiento, y los más actuales. En primer lugar, en los estudios de ligamiento solo se tenían en cuenta las familias más afectadas por cáncer de mama familiar. Por otra parte, incluso las técnicas más sensibles fallan a la hora de detectar mutaciones que no se encuentran en la región del gen que codifica para la proteína BRCA1 y que son capaces de ser detectadas por el análisis de ligamiento (representa un 10-20% de las

mutaciones) y finalmente, se han utilizado técnicas de cribaje de las mutaciones de la región codificante del gen, de menor sensibilidad, mientras que las familias perdidas serían detectadas por análisis de ligamiento

Los cánceres hereditarios poseen características clínicas e histopatológicas diferentes de las que presentan los cánceres de mama esporádicos. Entre estas características se incluyen la edad más joven al diagnóstico, la frecuencia de afectación bilateral, y características histopatológicas de peor pronóstico (aneuploidia, alto grado histológico, índice de proliferación elevado) (Hall JM y col, 1990) (Jacquemier J y col, 1995) (Marcus JN y col, 1996).(120,121,124) Basándose en los estudios epidemiológicos, se acepta que los cánceres de mama

Desde la localización y posterior clonación del gen BRCA1 se han podido realizar estudios que distinguen con más precisión los casos de cáncer hereditario de los esporádicos, para poder luego determinar las posibles diferencias clínicas y patológicas entre ambos. El conocimiento de estas características tendría importantes implicaciones en la vigilancia, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en las portadoras de mutaciones del BRCA1 (Breast Cancer Linkage Consortium, 1997).(114)

Antes de que se pudieran realizar las técnicas de secuenciación del gen, algunos grupos de trabajo analizaron los tumores de familias con cáncer de mama. Marcus y colaboradores, encontraron que aquellas mujeres con cáncer de mama y una alta probabilidad de ser portadoras de mutaciones en el gen BRCA1, presentaban una mayor incidencia de tumores aneuploides y tenían una alta fracción de fase S. En estas pacientes era raro encontrar tumores tubulares o lobulares. Pero paradójicamente cuando estos autores analizaron la supervivencia libre de enfermedad, era mayor entre las mujeres con alta probabilidad de ser portadoras de la mutación en BRCA1 que en el grupo control. Del mismo modo, la tasa de muertes también presentaba una tendencia a ser más baja en el grupo de las portadoras. Sin embargo, cuando se ajustaban estas tasas por la edad y el estadio de las pacientes no encontraron diferencias entre el grupo de las probables portadoras y el grupo control. Estos datos han sido confirmados por otros investigadores (Lynch HT y col, 1994).(123)

En los casos de cáncer de ovario asociado a mutaciones de BRCA1 también ha sido descrita esta ventaja en la supervivencia entre las portadoras con respecto al grupo control por otros investigadores (Rubin SC y col, 1996).(128)

Por otra parte se ha publicado un estudio que concluye en que existe una mayor supervivencia para las pacientes con cáncer de mama familiar ligado al BRCA1 comparadas con pacientes del registro de cáncer de mama diagnosticadas a una edad similar. Sin embargo sus autores no muestran datos acerca del estadio de la enfermedad en estas pacientes (Porter DE y col, 1994).(126)

Existen, por tanto, datos contradictorios en la literatura acerca de si la existencia de mutaciones en el gen BRCA1 confiere un pronóstico adverso a las mujeres con cáncer de mama hereditario frente aquellas con cáncer esporádico, es decir no asociado a la existencia de mutaciones en este gen. Una posible explicación para estos datos conflictivos podría ser las diferencias en la definición de cáncer de mama familiar y en las poblaciones estudiadas así como de los grupos control en los estudios mencionados.

Se ha correlacionado la supervivencia de los cánceres de mama asociados al BRCA1 con la posición de las mutaciones en el gen. Las mutaciones que afectan al dominio terminal podrían estar relacionadas con tumores altamente proliferativos, afectando a los resultados clínicos de los cánceres de mama asociados al BRCA1 (Sobel H y col, 1996).(131)

En los estudios mencionados que analizan la supervivencia de los cánceres de mama ligados al BRCA1, las mutaciones del gen no han sido probadas. En estos trabajos, no se tienen en cuenta algunos factores importantes como la edad (estableciendo grupos comparables en los casos y en los controles) y esto podría dar lugar a interpretaciones erróneas. Por otra parte, los estudios de ligamiento realizados en familias que tienen un gran número de parientes vivos, hace que sea más fácil sacar conclusiones que introducen un sesgo en la longevidad.

Parece, pues, clara la necesidad de realizar más estudios en poblaciones con mutaciones probadas de BRCA1 y no seleccionadas en un intento de establecer el auténtico valor pronóstico de las mutaciones de este gen en las mujeres con cáncer de mama.

### 3) factores reproductivos y menstruales:

Varios autores han descrito la evidencia de que la paridad y la lactancia tienen un efecto protector con respecto al cáncer de mama; lo mismo sucedió con un estudio de casos y controles realizado hace poco tiempo en el área metropolitana de la Ciudad de México. A este respecto Wigle, en un estudio ecológico, postuló la hipótesis de que la disminución de las tasas de fecundidad en el Canadá, observada desde la década de los años sesenta, produciría un incremento en la incidencia de cáncer de mama, lo que efectivamente sucedió.

En México, la evolución de la fecundidad tiende hacia un patrón en el que las mujeres tienen una descendencia final\* baja. En efecto, la tasa global de fecundidad o descendencia final ha disminuido de manera diferencial según las categorías socioeconómicas y las regiones; en el nivel nacional. La descendencia final muestra una importante disminución: en 1960 era de siete hijos por mujer y en 1996 fue de 2.7 por mujer. En contraste con la disminución observada en la fecundidad, la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en los últimos 15 años se ha triplicado y se prevé que esta tendencia continúe en el futuro. Por esa razón, se busca evaluar la posible relación entre la disminución de las tasas de fecundidad y el aumento observado en la mortalidad por cáncer de mama en México. Los resultados son relevantes pues ponen de manifiesto la necesidad de contar con una mejor organización de los servicios de salud para generar la capacidad de respuesta ante el gran aumento de la incidencia de cáncer de mama que se observa hoy en día en México, posiblemente como consecuencia de los cambios en el estilo de vida y en los patrones de fecundidad. el riesgo aumenta si tu primera regla ha sido temprana, o no has dejado de menstruar hasta los 53-55 años.

Por el contrario, las mujeres que han perdido la menstruación antes de los 40 años, es decir, que han tenido una menopausia adelantada ya sea espontánea o secundaria a cirugía, tienen un menor riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, no nos olvidemos que debido a esta menopausia precoz tendrán mayor riesgo de padecer osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.

### 4) Ingesta de hormonas:

Píldora:

Los trabajos desarrollados hasta la actualidad no demuestran un aumento del cáncer de mama en la mayoría de las mujeres que han tomado anticonceptivos orales. Sólo se ha encontrado un aumento del riesgo en un grupo de mujeres menores de 45 años que han usado anticonceptivos orales durante más de 8 años, habiendo iniciado su uso a edades tempranas.

Terapia hormonal sustitutiva:

El tratamiento con estrógenos en la menopausia o no aumenta el riesgo de cáncer de mama o éste es muy pequeño tras más de 10 años de utilización. Además, no ha podido demostrarse un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres usuarias de tratamiento estrogénico en la menopausia. El hecho de que el tratamiento de sustitución con estrógenos pueda tener relación con el cáncer de mama, ha sido debatido durante muchos años. Existen informes recientes que indican que los estrógenos aumentan muy ligeramente el riesgo de cáncer de mama; otros, sin embargo, no encuentran una clara relación. Por otra parte, varias investigaciones nos muestran que el administrar progestágenos junto con los estrógenos, no tiene un efecto protector sobre la aparición del cáncer de mama, incluso puede ser perjudicial. Todos estos hechos nos indican que sobre este aspecto de la terapia hormonal sustitutiva y cáncer de mama, no está dicha la última palabra, por lo que debemos ser cautos sobre este tema.

### CONDICION FIBROQUISTICA (CFQ)

La CFQ tiene múltiples denominaciones o sinónimos, las más comunes, Mastopatía Fibroquística (MFO), Fibrosis Quística (FQ), Adenosis, Fibrosis, Quistes Mamarios y muchas más. Estas se refieren a un incremento en la reactividad del tejido, generalmente consecutivos a un desequilibrio hormonal; de hecho 2/3 partes de las pacientes presentan evidencia de hiperestrogenismo (aumento de estrógenos) relativo o absoluto, experimentalmente se han reproducido estos cambios tisulares (en el tejido) en animales de laboratorio. Los estrógenos naturales (hormonas femeninas) pueden ser de acción corta (estriol) o de acción prolongada (estradiol); en contraparte, la progesterona contrarresta un tanto estos efectos en el tejido y en la

paciente. Una de cada 4 mujeres adultas la padece en el mundo occidental, por lo que la enfermedad de los senos se convierte en una de las más comunes.

Hay 2 síntomas principales y casi constantes (el dolor y la nodularidad) y uno inconstante (galactorrea=secreción por el pezón). El Dolor puede ser espontáneo, generalmente es bilateral, ya sea difuso o localizado en algunas áreas, se intensifica clásicamente poco antes de la "regla" y disminuye cuando se presenta la menstruación. La nodularidad se percibe como la suma de una induración local (área más dura) más la irregularidad (nodulaciones), presenta características particulares según la etapa en la que se encuentre (que tan avanzada está) y que van desde un ligero incremento en la consistencia hasta una tumoración dura e irregular; se ubica preferencialmente en los cuadrantes superiores y externos y varía de intensidad de caso a caso. La Galactorrea se presenta en el 10% de las pacientes, a menudo es bilateral pues aparece por varios poros del pezón. El líquido suele ser claro, transparente o más viscoso, similar al calostro, sin embargo en ciertas circunstancias puede ser sanguinolento y a veces cuando se infecta purulento.

El Ultrasonido y la Mamografía son los estudios más frecuentemente utilizados, son útiles pero requieren de una realización e interpretación experta y cuidadosa, pues no es raro que o no sean de buena calidad, o que se indiquen mal. El Ultrasonido es más útil en las mujeres por debajo de los 35-40 años, mientras que la Mamografía lo es en mujeres por encima de esta edad, frecuentemente se complementan, por lo que hay que hacer ambos. Estos estudios son seguros, no tienen riesgos mayores, no deben ser molestos, ni demasiados costosos, pueden también ser muy útiles para guiar una aguja a fin de biopsiar (muestrear) alguna lesión o hacer algún procedimiento diagnóstico determinado. Otros estudios como la Termografía, Xeromamografía, TAC (Tomografía Computada) o RMN (Resonancia Magnética Nuclear) pocas veces tienen indicación y su costo es mucho más elevado.

Es importante tomar en cuenta los factores hormonales que intervienen en el desarrollo y cambios fisiológicos de la glándula mamaria, para entonces entender el proceso de las diversas enfermedades y racionalizar el tratamiento que se utiliza tanto en las enfermedades benignas como en las malignas.

En la práctica cotidiana, el tratamiento médico de la CFQ persigue 3 metas:

- a) Alivio del dolor
- b) Desaparición de la nodularidad
- c) Reducción de la tasa de multiplicación celular con el fin de evitar el efecto proliferativo de los estrógenos.

Hay generalmente acuerdo en que las lesiones de la CFQ reciente, tiene mejoría subjetiva y objetiva con el tratamiento, suelen mejorar el dolor cíclico y la tensión premenstrual, mientras que la nodularidad y sensibilidad se alivian en forma más lenta; por supuesto en casos más crónicos la utilidad del tratamiento en menor.

Existen diferentes investigaciones realizadas sobre el efecto nocivo que pudieran tener los alimentos ricos en melixantinas, y aunque existen algunos datos contradictorios, en la práctica hemos observado utilidad cuando se lleva una dieta baja en melixantinas y grasas, por lo que se recomienda eliminar o disminuir alimentos encurtidos, con vinagre, embutidos (salmón, salchicha, etc) enlatados, ahumados y empanzados, salsas artificiales, quesos "fuertes", café o té (se pueden tomar descafeinados), refrescos de cola (sodas negras), margarina, chocolates, cacahuates, almendras, nueces, avellanas, vísceras y vino de mesa; se recomienda limitar el consumo de carnes "rojas" y bebidas alcohólicas a dos o tres veces por semana. Por el contrario, resulta de utilidad el consumir frutas y vegetales con alto contenido de fibra y vitaminas A, C y E, así, como la preparación de alimentos "a la plancha".

Hoy día existen múltiples opciones de tratar exitosamente con medicamentos a la Condición Fibroquística (CFQ), tanto así que la Cirugía, se ha convertido en una excepción; hecha (valga la redundancia) de la Biopsia (muestra) y corroboración del diagnóstico. Algunos de los fármacos más utilizados son las Vitaminas A y E con acción en regeneración tisular y como antioxidantes. El Danazol (un andrógeno modificado) o la Bromocriptina resultan efectivas en algunas formas de CFQ (resultados entre el 40 y 70%); sin embargo, desde mi punto de vista, tienen efectos secundarios excesivos, personalmente casi no lo recomiendo, en cambio el uso de Progestágenos o los llamados SERMS (Modificadores Selectivos de Receptores de Estrógenos) como el Tamoxifeno o el Raloxifeno, tienen una base mucho más racional y un mejor perfil de seguridad, lo que deriva de muy pocos efectos adversos y finalmente una tasa de éxitos parciales o totales del 80%. Cabe destacar que fármacos de este tipo se utilizan desde hace años en el tratamiento hormonal del Cáncer Mamario, pero su uso en CFQ es con dosis menores y por tiempos cortos, de tal suerte que los efectos secundarios son prácticamente nulos, usualmente se requieren períodos de 4 a 6 meses de

tratamiento para eliminar el problema, aunque desde un inicio se mejoran las molestias.

La Cirugía como ya se mencionó es hoy día una excepción, debe reservarse para los casos de falla al tratamiento médico actual (siempre que haya sido prescrito y/o llevado convenientemente), o para situaciones muy específicas y usualmente muy avanzadas dentro de la evolución de la CFQ. Los procedimientos son diversos, sin embargo, la recurrencia de los nódulos y el dolor son comunes, por lo que de todas formas será necesario tomar algún medicamento

#### FIBROADENOMAS

Los Fibroadenomas mamarios son los tumores sólidos benignos más frecuentes, suelen aparecer en la pubertad y en más del 80% son masas únicas, semiesféricas u ovoides, lisas, uni o multilobuladas, móviles y circunscritos; algunas jóvenes hacen lesiones múltiples, en cuyo caso usualmente son bilaterales.

El Fibroadenoma por lo general no excede de los 5 cm, sin embargo hay algunos gigantes, incluso el llamado Tumor (Cistosarcoma) Phylloides que puede sustituir prácticamente la Mama, pero por fortuna son bastantes raros. Los Fibroadenomas no suelen ser dolorosos, crecen lentamente a través de los años, con frecuencia se forman macro-calcificaciones en su interior y también su aumento de volumen cuando se asocian al embarazo. El tratamiento convencional es la extirpación con anestesia local, sin embargo hay gran número de recurrencias, lo que ha llevado a intentar un tratamiento semejante al descrito para la CFQ, aunque los resultados no son tan buenos ni tan consistentes. En la práctica se intenta a veces antes, o a veces después de la extirpación, y pocas veces se consigue reducir un poco su tamaño, por lo menos el tamaño de la cicatriz a veces es menor, pero casi siempre hay que finalmente operarlos. La asociación entre Fibroadenoma y Cáncer de Mama, es extraordinariamente infrecuente.

#### OTRAS LESIONES

Hay tres entidades relacionadas con cierto riesgo de Cáncer de Mama, y estas son las llamadas: *Adenosis Esclerosante*, *Papiloma Intraductal* y *Papilomatosis Florida* del pezón. La mayoría de las pacientes afectadas por estas enfermedades presentan secreción sanguinolenta por el pezón. Puede o no palparse alguna pequeña masa y menos comúnmente presentar ulceración del pezón, lo que podría confundirse con una Enfermedad de Paget (otro tipo de Cáncer Mamario), se presentan mayormente en mujeres entre 35 y 50 años, mientras el papiloma intraductal se confunde con frecuencia con el Cáncer papilar. Cabe mencionar que en el hombre se han descrito cerca del 5% de los casos de *Papilomatosis florida*, pero en ellos el desarrollo de Cáncer Mamario en el Varón se presentan hasta en un 50% de las ocasiones.

Se denominan Adenosis, a lesiones comunes en jóvenes adultas en donde encontraron una zona indurada sin márgenes precisos. Esto es el resultado de la proliferación de pequeñas células de tejido mamario y graso, son muy semejantes a las llamadas zonas de sistematización que palpamos en la MFQ (nodularidad) pero con márgenes menos precisos, no tienen ninguna relación con Cáncer de Mama.

Las infecciones mamarias son relativamente comunes, las cuales pueden ser agudas o crónicas, y son más frecuentes en el período de lactancia. Al mismo tiempo se asocian a bacterias como el *staphylococcus*, *streptococcus* o *micrococcus*; se describen también a la Mastitis periductal o de células plasmáticas (ectasia de los conductos) en donde el pezón se "retrae", se forma una masa dolorosa con enrojecimiento de la piel o la llamada Necrosis Grasa, o una masa dura, mal delimitada y como consecuencia de un golpe directo, a veces se forma un absceso y a veces se puede confundir con un Cáncer tanto en la clínica como en la Mamografía. Se describen además infecciones causadas por diferentes gérmenes: Tuberculosis, Sífilis, Micosis (Hongos), Diabetes y Sarcoidosis; las Fístulas y los abscesos, son las secuelas producidas por las Mastitis y ectasias insuficientemente tratadas.

La Galactorrea (Escurreamiento o secreción por el pezón), es relativamente común y cuando se presenta fuera del puerperio, debe estudiarse cuidadosamente, pues puede relacionarse con problemas en hipófisis (Prolactinomas) o del Tiroides, aunque también se deben considerar otras posibilidades, como la ingesta de medicamentos que incrementan la prolactina y la irritación local.

Finalmente se considera que el síntoma más común por lo que se asiste a la consulta, es la Mastalgia, es decir, dolor en una o ambas mamas. La Mastalgia suele ser parte del síndrome premenstrual, en ocasiones se encuentran pequeños quistes que cambian de tamaño en los ciclos menstruales y que pueden o no formar parte de la CFQ. De hecho se estima que en el mundo occidental, una de cada cuatro mujeres adultas tenga quistes mamarios en el transcurso de su vida

Las lesiones se clasifican en base grupos de riesgo:

- 1 **Sin incremento de riesgo:** Adenosis, cambios apócrinos, Ectasia ductal, Mastitis, Hiperplasia discreta, Fibroadenomas y Fibrosis mamaria.
- 2 **Incremento leve del riesgo (1.5 a 2 veces):** Enfermedades proliferativas sin atípicas, como Hiperplasia moderada o florida, Adenosis y Papiloma.
- 3 **Incremento moderado del riesgo (4 a 5 veces):** Hiperplasias ductal y lobulillar atípicas.
- 4 **Incremento alto del riesgo (8 a 10 veces):** Carcinoma lobulillar in-situ (para ambas mamas), Ductal in-situ (no comedo o de bajo grado nuclear) unilateral y cerca del sitio de la biopsia.

5) nutrición y obesidad:

Desde un punto de vista orgánico, la alimentación constituye el principal factor para evitar el cáncer, incluido el cáncer de mama. Se sabe que las mujeres de países occidentales son más propensas a sufrir esta enfermedad, especialmente aquellas que viven en países que poseen una dieta muy poco cuidada, muy rica en grasas, con gran ingestión de azúcares y harina refinados, con una industria alimentaria de comida rápida, llena de edulcorantes, conservantes y aditivos alimentarios. Todo ello con un alto poder calórico que conlleva a una tasa muy elevada de obesidad. Se han hecho comparaciones sobre la incidencia de esta enfermedad en mujeres que se ciñen al modelo anterior respecto a otras que viven en culturas donde se le da una importancia mayor a los alimentos naturales vegetales ( Frutas, verduras, legumbres, etc.) y donde la ingestión de comida de origen animal, especialmente en forma de grasas, no es tan grande. Los resultados han mostrado como las mujeres que adoptan el segundo tipo de dieta no presentan un porcentaje tan elevado de cáncer de mama. Sin embargo, cuando estas mujeres se trasladan a vivir a un país occidental y adoptan la dieta propia de aquel país, su porcentaje de enfermas aumenta, incluso se hace paralela en sus hijas o nietas. Todo ello nos demuestra la incidencia de la alimentación en el desarrollo del cáncer de mama.

## 2.3 HISTORIA NATURAL

El cáncer de mama, como el de otras localizaciones, parece comportarse siguiendo al menos dos patrones diferentes. En ocasiones prolifera lentamente sin invadir ni infiltrar, ocupando y ensanchando la luz de los ductos, y llegando formar un nódulo prominente que desplaza estructuras vecinas y pudiendo alcanzar gran tamaño sin dejar de ser un cáncer 'in situ'. Estos cánceres con frecuencia se convierten en infiltrantes después de que gran parte de su historia ha transcurrido como tumores 'in situ'

En otras ocasiones el cáncer infiltra los tejidos vecinos, rompiendo la membrana basal y se comporta como invasivo muy precozmente, cuando todavía es microscópico y no es posible identificarlo por ningún procedimiento diagnóstico (excepto por biopsia).

La diferencia entre estos dos tipos es importante porque el diagnóstico precoz garantiza la curabilidad de la casi totalidad del primer tipo de cánceres, pero de un número limitado de los segundos. Además los tratamientos de cánceres 'in situ' de un tamaño mediano o pequeño, no requieren cirugía axilar, cosa que sí ocurre con los tumores infiltrantes, con el consecuente riesgo de linfedema del brazo.

Cuando un cáncer de mama ha comenzado a invadir los tejidos vecinos el cáncer ha comenzado su diseminación. Al inicio las células forman grupos cerrados o 'nidios' y en ocasiones pueden verse a linfocitos que se disponen rodeando a estos 'nidios' o incluso dentro de ellos, lo que supone una forma de respuesta defensiva del organismo frente a lo que ha identificado como un agente extraño a él. La presencia de células tumorales dentro de vasos sanguíneos o vasos linfáticos supone una cierta agresividad o un grado relativamente avanzado de evolución tumoral, lo que empeora el pronóstico.

La afección de los tejidos vecinos al tumor puede ir más de la propia mama en sentido estricto del término: son los tumores localmente avanzados. Estos tumores han llegado a fijar la mama a la pared torácica, invadiendo la fascia subyacente (que corresponde al músculo pectoral) o a la piel que cubre la mama.

Cuando un tumor mamario crece lo suficiente da signos o síntomas que permiten sospechar su presencia. Cuando esto ocurre puede confirmarse su presencia e iniciar el tratamiento, lo que cambia la que sería la historia natural de ese tumor. Pero si un cáncer mamario es dejado a su libre evolución éste va a poder seguir caminos diferentes. Una de las posibilidades es la de una evolución pausada, con una progresión predominantemente local. A su vez, el tumor puede adquirir un carácter infiltrativo o bien experimentar un crecimiento tumoral.

En el primer caso el tumor, después de haber ido aumentando de tamaño, comienza a tornarse más y más duro y a afectar a todos los planos de la mama, incluidas la pared torácica, con fascia, músculos y huesos y provocando la aparición de múltiples nódulos cutáneos (cutánides). Con el tiempo se afecta toda o casi toda la mama, que llega perder volumen y a volverse muy dura al tacto, formando un todo sin solución de continuidad con piel y pared torácica. En las fases últimas puede aparecer una ulceración superficial o una fístula hacia los planos más profundos.

En el segundo caso el tumor aumenta de volumen. Aunque no tan tempranamente como en el anterior, suele también tener un componente infiltrante, extendiéndose a todos los planos de la mama, fijándola finalmente a la piel y/o a la pared torácica. Sin embargo, aquí el cáncer lo que hace es aumentar de volumen, pudiendo alcanzar los diez centímetros de diámetro o más.

En algunos casos los síntomas se deben a la presencia de metástasis mientras el tumor primitivo es todavía demasiado pequeño para ser identificado. La evolución local de los tumores de mama puede llegar a ser causa directa de la muerte de la enferma. Aunque es raro en la práctica, una ulceración tumoral puede infectarse y una infección no tratada puede ser causa de muerte. Una ulceración que afecte a la pared torácica puede acabar afectando a la pleura y al pulmón y ser causa de complicaciones que terminen con la muerte.

Diseminación ganglionar del cáncer de mama.

El paso siguiente del tumor es la afección ganglionar. En la mayoría de los casos se afecta un ganglio axilar concreto, que es la primera 'estación de paso' linfática hacia otros territorios. Este se conoce como 'ganglio centinela'. En la mayoría de casos el ganglio centinela se sitúa en la región axilar del mismo lado que el seno afectado. Sin embargo a veces un tumor mamario elige un camino poco usual, extendiéndose a la cadena de ganglios del territorio de vena mamaria interna, que se sitúa a lo largo del borde del esternón, por detrás de la pared torácica. En otras ocasiones, también poco comunes, el cáncer se 'salta' al ganglio centinela y alcanza a ganglios de 'estaciones' situadas más allá. Y, por último, a veces existe más de un ganglio centinela (de dos a cuatro.)

Independientemente de cuál sea el tipo de evolución local, la progresión por la vía del sistema linfático puede ir cumpliéndose a ritmos muy diferentes de un caso a otro. El pronóstico se ensombrece cuando el número de ganglios axilares aumenta y también cuando existe algún 'ganglio estallado', es decir, cuando el cáncer ha invadido masivamente un ganglio, le ha hecho crecer infiltrando todas sus capas e incluso ha invadido los tejidos vecinos.

Los primeros en afectarse son los ganglios locorregionales, que son los situados en la propia mama (ganglios intramamarios), los axilares y los situados en relación anatómica con los pectorales. Más allá están los supraclaviculares, los del cuello y los del mediastino, cuya afectación empeora todavía más el pronóstico. La afectación ganglionar aislada puede ser causa de la muerte si se produce una afectación masiva de los ganglios del mediastino y un bloqueo linfático que termina en afectación difusa del intersticio pulmonar con derrames en ambas pleuras.

Enfermedad metastásica.

La aparición de metástasis a distancia suele señalar enfermedad ominosa. En algún caso la aparición de metástasis solitarias permite que su extirpación sea un procedimiento relativamente eficaz, pero estos casos, que pueden verse con alguna frecuencia en otro tipo de tumores, no son habituales en la mama, ya que cuando se detectan suelen ser numerosas y están más extendidas de lo que parece.

La causa más frecuente de muerte es la enfermedad metastásica diseminándose principalmente a hígado, pulmones, huesos y cerebro.

## 2.4 CUADRO CLINICO

El cáncer de mama en su estadio precoz no se manifiesta con dolor o ningún otro síntoma. A medida que va creciendo, sí que se notan pequeñas alteraciones en la mama, aunque también estos signos pueden deberse a otras enfermedades. El dolor no suele ser un signo de cáncer de mama

La primera sospecha ocurre cuando se palpa un nódulo de consistencia diferente al resto de la mama. En etapas tempranas, estos nódulos tienden a desplazarse debajo de la piel, mientras que en casos más avanzados se notan adheridos a la misma. En algunos casos no muy frecuentes se puede sentir dolor en la mama sin notar ningún bulto.

Un signo importante es la retracción ligera de la piel o el pezón. Tal vez, la única manifestación del carcinoma de Paget sean erosiones muy pequeñas (1-2 mm) del epitelio del pezón. El exudado acuoso, seroso o sanguinolento es un signo temprano ocasional, pero se relaciona con mayor frecuencia con una enfermedad benigna

Signos tempranos:

1. Tumor detectada mediante autoexploración.
2. Retracción provocada por el médico en la exploración física.
3. Secresión del pezón.
4. Lesiones dérmicas del pezón.

Signos tardíos:

1. Retracción espontánea.
2. Adenopatías axilares.

Signos muy tardíos:

1. Signos tumorales: > de 5 cm.
2. Signos cutáneos: invasión, ulceración.
3. Signos ganglionares: empastamiento y ulceración a piel.
4. Signos generales: caquexia.
5. Signos metastásicos: dolor óseo, síndrome de hipertensión endocraneana, cutánides.

## Fases iniciales

El cáncer de mama en sus fases iniciales acostumbra a presentarse como una nudosidad o endurecimiento en una zona del pecho, acompañada a veces de una sensación de tensión o pesadez. En algunas ocasiones pueden aparecer cambios en el color y/o tirantez en la piel de la zona afectada. Más raramente, puede haber retracción y salida de líquido por el pezón. En fases primeras de la enfermedad, la mayoría de las mujeres no presentan dolor ni cualquier otro síntoma de alteración del estado de salud, y se encuentran bien en el momento del diagnóstico.

## Fases avanzadas

En fases más avanzadas de la enfermedad, los síntomas del cáncer de mama son muy variados y dependen del tamaño y extensión del tumor. En estos casos, el tumor es claramente palpable en la zona afectada e, incluso, los ganglios axilares se hacen clínicamente evidentes.

## 2.5 DIAGNOSTICO

### Exploración

EL AUTOEXAMEN detecta generalmente lesiones superiores a los 2 cm (el 50% de estos casos ya tiene diseminación sistémica (Bauser W 1980).

La EXPLORACION CLINICA de la mama y regiones ganglionares es importante y debe realizarse siempre y de forma cuidadosa, ya que en ocasiones la mamografía y la ecografía pueden ser negativas y en cambio es la exploración clínica la que nos indica la conveniencia de realizar una intervención quirúrgica (especialmente las atrofias del tejido celular subcutáneo o las desviaciones del pezón, muchas veces solo perceptibles en las maniobras de movilización glandular)

### Imágenes

#### Mamografía

Tiene una sensibilidad y especificidad del 90%, siendo el método aislado de diagnóstico más eficaz, aunque en mamas densas pierde sensibilidad. Utilizada para el screening puede reducir la mortalidad del cáncer de mama en un 33%. Nos puede dar el diagnóstico, la presencia de multicentricidad o de lesiones sincrónicas.

La mamografía nos va a valorar distintos tipos de imágenes:

#### 1: Signos primarios:

A. Masa dominante: Valorando tamaño, densidad, forma nitidez y estabilidad en el seguimiento. Es la lesión más frecuentemente hallada. Considerando la clínica y los datos mamográficos, ecográficos, etc. se establece la probabilidad de malignidad del nódulo, pudiendo expresarla en las siguientes cuatro categorías:

- Benigno
- Probablemente benigno
- Probablemente maligno
- Maligno



- B. Lesiones estrelladas (o de alteración de la arquitectura): Representadas por áreas de distorsión de la arquitectura mamaria, de bordes irregulares y que adoptan una morfología radiada. Suele ser un signo temprano en el carcinoma de mama y es de difícil interpretación. Posee menos valor predictivo positivo que el nódulo o las microcalcificaciones, por lo que se recomienda biopsia quirúrgica en todos los casos excepto en los que los antecedentes de traumatismo, cirugía previa o inflamación permitan optar por el seguimiento de la lesión. En estos casos siempre es conveniente haber realizado una citología con resultado negativo.
- C. Microcalcificaciones: Son hallazgos frecuentes y el análisis de sus características nos puede ayudar a diferenciar las benignas de las sospechosas y de las claramente malignas.

Las benignas no requieren más pruebas diagnósticas complementarias, las probablemente benignas precisas de un seguimiento mamográfico no inferior a los dos años y en las sugestivas de malignidad, la biopsia es preceptiva. Hay que analizar las siguientes características:

- **Tamaño**: Las superiores a 2 mm. se clasifican de macrocalcificaciones y suelen ser benignas. Por debajo de los 2 mm. se denominan microcalcificaciones y cuanto más pequeñas y agrupadas más sospechosas son de malignidad
- **Morfología**: Las calcificaciones malignas suelen ser heterogéneas en forma y tamaño, puntiagudas, anguladas, irregulares, en "coma", ramificadas y con forma de punto y raya. Las benignas suelen ser homogéneas, redondas y en ocasiones anulares y de centro claro.
- **Número**: Se considera que cuando hay cinco o más calcificaciones menores de 1 mm. en un área de 1x1 cm. de mamografía, existe sospecha de malignidad. Cuanto mayor es el nº de calcificaciones en esa área, más sospechosas son.
- **Distribución**: Las calcificaciones distribuidas de forma segmentaria, no al azar, son sospechosas e indicativas de biopsia.
- **Variación en el tiempo de las calcificaciones**: Las calcificaciones malignas varían con el tiempo. La estabilidad de las calcificaciones durante año y medio - dos años, se consideran como benignas.
- **Calcificaciones asociadas a mama**: Los carcinomas de mama calcifican en un 50 %. Cuando hay calcificaciones internas en lesiones con signos de malignidad, aumentan las posibilidades de malignidad. Se hallan en un 75% de los cánceres ocultos y suponen el 30-47% de hallazgo aislado en los cánceres de mama. Son el primer marcador de cáncer de mama en las mujeres jóvenes.

## 2: Signos secundarios:

1. Engrosamiento de la piel.
2. Permeabilidad linfática.
3. Aumento de la vascularización.
4. Afectación linfática.
5. Dilatación ductal.

### Galactografía:

Se realiza en pacientes con secreción por el pezón.

### Esterotaxia

Permite la localización de las lesiones en un 90% de las pacientes y la realización de técnicas de punción o biopsia dirigida. Puede realizarse la punción aspiración con aguja fina (P.A.A.F.), Tru-Cut o biopsia con ABB1, pudiendo esta última técnica incluir la exéresis completa de la lesión.

## Ecografía

Al combinarse con la mamografía aumenta las probabilidades diagnósticas. Valora principalmente la diferencia entre sólido y quístico (95% de certeza para el diagnóstico de quiste).

Es un buen método para el seguimiento de lesiones inflamatorias o traumáticas. No permite en un 92% el diagnóstico de lesiones inferiores a 1 cm. Y no presenta especificidad en el diagnóstico de malignidad. Puede ser útil para la realización de pruebas histológicas dirigidas.

## Termografía

Presenta resultados muy variables e imprecisos, con una sensibilidad inferior al 50%. Métodos: Teletermografía.

- Termografía por contacto.
- Termografía computarizada.

## Diafanoscopia

Tiene baja especificidad y sensibilidad (en lesiones inferiores a 1 cm. 19 - 44%), sin embargo es útil en ocasiones, especialmente en traumatismos, telorragias y procesos muy vascularizados. Presenta las ventajas del bajo coste, el no producir molestias a las pacientes y la realización inmediata cuando se cree conveniente.

## Tomografía axial computarizada

No se utiliza habitualmente dado que generalmente, con las técnicas anteriores se puede llegar a un diagnóstico seguro o a una presunción de diagnóstico que nos indique la actitud terapéutica. Pese a ello en ocasiones es conveniente recurrir a esta técnica que en ocasiones descubre en la realización de una TAC torácica una lesión mamaria inadvertida hasta ese momento.

## Resonancia magnética nuclear

Produce imágenes de alta resolución, con criterios similares a los de la mamografía. Puede ser útil en la valoración de la respuesta a la quimioterapia, pero no valora las microcalcificaciones, ni las lesiones tempranas.

## P.A.A.F o Tru-Cut

Presenta para el diagnóstico de lesiones palpables una sensibilidad del 90% y una especificidad del 90-98%, similar a la que se obtienen en lesiones no palpables cuando se realiza la PAAF dirigida por eco o esterotaxia.

## Biopsias

Cuando con las técnicas anteriores no se llega a un diagnóstico seguro es obligado realizar una biopsia de la lesión, que si las características de la misma lo permiten debe extirparse completa, marcando los bordes de resección si macroscópicamente se considera aconsejable.

### Diagnóstico de lesiones palpables

#### Historia clínica

Debe establecer el tiempo de evolución, los cambios observados y la existencia de cirugía previa, así como la presencia de factores de riesgo elevados. Pero la presencia o ausencia de estos no debe influir en los siguientes pasos de investigación de la lesión. De hecho la mayoría de las mujeres en las que se diagnostica cáncer de mama no se identificaron factores de riesgo, así como muchas con factores de riesgo no desarrollaron cáncer de mama.

#### Exploración

- Valorar tamaño, simetría y características de la lesión, así como la presencia de adenopatías axilares, supraclaviculares y cervicales.
- Lesión eczematosa del pezón que puede hacer sospechar una enfermedad de Paget, que precisa de biopsia, especialmente si ha llevado ya tratamiento clínico y no ha respondido.
- Secreción por el pezón, que si es unilateral se asocia a cáncer en un 4-21% de casos ( Donegan W.L). Se deben valorar las características de la secreción y realizar estudio citológico de la misma.
- La presencia o ausencia de dolor no influencia en el estudio de la lesión.
- La mayoría de las lesiones benignas de la mama pueden ser certeramente valoradas con la exploración y la historia clínica (fibroadenomas y cambios fibroquisticos).

La eficacia de la exploración para distinguir entre lesiones benignas y malignas depende de la experiencia del examinador. Van Dam y col. encontraron un valor predictivo positivo del 73% y un valor predictivo negativo del 87%.

La elección del siguiente paso diagnostico va a depender de:

- La edad de la paciente.
- Las características del nódulo o induración.
- Viabilidad y rentabilidad de las técnicas en cada lugar de trabajo.

#### Mamografía

La mamografía suele clarificar la naturaleza de la lesión y puede detectar otras lesiones ocultas en cualquiera de las dos mamas. Se deben obtener dos/tres proyecciones diferentes de cada mama con imágenes de compresión o magnificadas si fueran necesarias. La sensibilidad de la mamografía para cáncer de mama palpable no es mas del 82% y disminuye en mujeres premenopáusicas (Donegan W. L.). En consecuencia unas imágenes mamográficas sospechosas son altamente indicativas de malignidad, pero unas imágenes normales no excluyen el cáncer si existe sospecha clínica.

Algunos clínicos prefieren la realización previa de una PAAF a la mamografía, dependiendo de la experiencia con los resultados, pero es aconsejable realizar primero la mamografía para evitar una alteración de la imagen radiológica por un posible hematoma.

#### Ecografía

Su principal utilidad es la de distinguir entre lesión sólida o quística. Menos eficaz que la mamografía para el diagnóstico del cáncer de mama, permite sin embargo la sospecha de dicho diagnóstico en los quistes en los

que se describe una masa en el interior, apreciándose en ocasiones infiltración de la pared y en los tumores sólidos, heterogéneos en su consistencia o con bordes irregulares.

Termografía, Diafanoscopia y resonancia magnética nuclear

No se utilizan habitualmente, pero pueden realizarse si con las anteriores exploraciones quedan dudas diagnósticas.

P.A.A.F. - Tru-Cut

Son técnicas sencillas, no son cara, no requieren una preparación complicada, no suelen ser dolorosas y se pueden realizar en el consultorio.

Establece la diferencia entre lesiones sólidas y quísticas obteniendo material para el estudio histológico.

Un estudio de Ballo (Cáncer 1996) compara la PAAF y la biopsia de corte, obteniendo para la primera una sensibilidad del 97,5% y para la segunda del 90%, aunque estos resultados no están confirmados por otros autores.

Cuando la exploración, la mamografía y la PAAF han sido positivas para cáncer, este se ha encontrado en el 99% de las muestras y cuando estas tres pruebas han sido negativas para cáncer, este se ha encontrado en menos del 0,5 % de las muestras (Donegan W.L.).

Biopsia

Debe llevarse a cabo cuando existe una duda razonable sobre la naturaleza de la lesión. La decisión de realizar una biopsia de corte o cirugía abierta depende del nivel de experiencia y preferencias del clínico. Cuando se realiza la biopsia abierta debe extirparse en lo posible la lesión completa con márgenes de tejido sano alrededor.

La biopsia de corte puede tener una sensibilidad para lesiones palpables del 89% al 99% si la lesión es superior a 2,5 cm. , sin encontrar falsos positivos (Minkowitz, S y Donegan W.L.). Si la lesión es de dudosa localización pueden utilizarse la biopsia de corte dirigida por eco o esterotaxia. La biopsia de corte puede reducir el número de intervenciones quirúrgicas y cuando sea necesaria la cirugía permitirá planificar previamente la operación.

La elección del proceder diagnóstico dependerá de cada centro según la experiencia en los medios comentados y el desarrollo de la metodología diagnóstica deberá ser explicada a la paciente y realizarse en el menor tiempo posible.

Cuando no se ha hallado evidencia de malignidad y no se extirpa la lesión debe realizarse un seguimiento cercano de estas pacientes.

### **Diagnóstico de lesiones no palpables**

La realización de mamografías sin presencia de clínica, en programas de detección precoz o de screening, demuestra en ocasiones alteraciones de las imágenes radiológicas (masas, alteraciones de la arquitectura, microcalcificaciones), que si bien a veces son indicativas de cáncer, en pocos casos son causados por él. Menos del 6% de estas anomalías radiográficas son causadas por cáncer (Clay M.G.).

## Historia clínica

Dado que no es una lesión conocida anteriormente por la paciente, la anamnesis se refiere únicamente a los antecedentes familiares y personales de otras enfermedades, así como a los datos ginecológicos-obstétricos y de tratamientos anteriores que haya llevado la paciente.

## Mamografía

Deben realizarse al menos dos proyecciones diferentes (craneo-caudal y oblicua) de cada mama y si se precisa para definir la lesión debe obtenerse una imagen magnificada y compresión de la zona. Es conveniente también una tercera radiografía de perfil, que ayuda a situar la lesión dentro de la mama y si existen imágenes anteriores compararlas con las actuales, ya que ayudan al diagnóstico y a tomar la actitud terapéutica más conveniente. En los programas de screening debe realizarse una doble lectura.

La mamografía debe describir la lesión y además estimar el nivel de sospecha de cáncer, según sus características.

El informe mamográfico debe describir la presencia o ausencia de lesiones, su localización, tamaño, densidad y márgenes, incluyendo la presencia de microcalcificaciones con sus características, distorsión de la arquitectura, anomalías en la vascularización y asimetría.

La probabilidad de cáncer ("índice de sospecha") de las imágenes implica directamente la toma de decisiones. El índice de sospecha está basado en la clasificación del American College of Radiology y adaptado por Morrow y col.(1994).

- Categoría 1: Benigno. No relacionado con el cáncer.
- Categoría 2: Bajo riesgo. Probabilidad de cáncer menor del 2%.
- Categoría 3: Riesgo intermedio. Probabilidad de cáncer entre el 2% al 10%.
- Categoría 4: Alto riesgo. Probabilidad del cáncer sobre el 10%.

Esta clasificación permite la reducción del número de biopsias necesarias.

## Ecografía

El valor de la ecografía se va a basar en la diferenciación de imágenes sólidas o quísticas, valorando bordes de la lesión y el interior de los quistes. En la realización en algunos casos puede servir para la P.A.A.F. dirigida.

### Decisiones según el índice de sospecha

1. Categoría 1: No precisa más que el seguimiento correspondiente según edad. Pero la paciente puede crear un grado alto de ansiedad, por lo que es necesario una explicación detallada y la colaboración en el seguimiento.
2. Categoría 2: Requiere de controles periódicos con mamografía y exploración. El seguimiento se realizará entre 6 y 12 meses y si la lesión se ha mantenido estable se repetirá entre 1 y 2 años. (No existen estudios que determinen con claridad el período adecuado de seguimiento). Puede ocurrir que la lesión se modifique en el seguimiento o que la paciente prefiera la biopsia a seguir las revisiones. En ambos casos se realizará la biopsia de la lesión.
3. Categoría 3: Estas lesiones requieren de PAAF dirigida o de biopsia de corte. En algunos casos como microcalcificaciones dispersas, lesiones estrelladas o sospecha de papilomas se preferirá la biopsia quirúrgica. La realización de una técnica u otra dependerá de la experiencia y los medios de cada Centro.

- La PAAF puede ser muy útil en manos adiestradas, pero no es válida en las microcalcificaciones y no distingue entre carcinoma invasivo e in situ. La PAAF guiada por ecografía obtiene en un 11% muestras insuficientes. Presenta una sensibilidad del 91% y una especificidad del 97% (Snelge N.) La PAAF dirigida por esterotaxia presenta una sensibilidad del 68% - 93% y una especificidad que oscila entre el 88% y el 100%, siendo el número de muestras obtenidas insuficientes entre el 0% y el 38%(estudio canadiense, Sullivan D.C. 1994).
  - La biopsia de corte no precisa para su valoración de patólogos tan experimentados como para los estudios citológicos y permite resultados más definitivos. Pueden obtenerse resultados de alta fiabilidad. Cada centro debe valorar los resultados obtenidos con esta técnica en comparación con los encontrados en la biopsia quirúrgica. La unión de la PAAF y la biopsia de corte suponen una alta rentabilidad.
  - La biopsia quirúrgica debe realizarse en los casos en los que no se pueda practicar con confianza una biopsia de corte.
4. Categoría 4: Precisan de una biopsia quirúrgica, ya que la probabilidad de malignidad es elevada. Se debe resear toda la lesión con márgenes de seguridad y tener en cuenta el lugar de abordaje para planear la posible intervención. Posterior a la resección y tras marcar los bordes de la pieza se confirma radiológicamente.

## 2.6 PATOLOGIA

Los carcinomas de mama pueden encontrarse en dos formas principales según su origen. Un noventa por ciento, aproximadamente, tienen su origen en el epitelio ductal. El restante diez por ciento, en las células de los acinos glandulares. El primer tipo, además, puede presentarse en formas variadas que suelen clasificarse como subtipos, existiendo distintos tipos de rasgos anatomopatológicos, macroscópicos y microscópicos, que los distinguen. La clasificación puede presentarse como sigue:

### Carcinoma ductal in situ (CDIS):

Es un trastorno precanceroso no invasivo, donde se encuentran células anormales en el revestimiento del ducto. Se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado, que no se ha extendido a otras zonas. Por este motivo, puede extirparse fácilmente; es decir, a veces el CDIS se convierte en un tipo de cáncer invasivo mamario, aunque se desconoce como predecir cuales lesiones se convertirán en invasivas.

La cifra de curación en las mujeres que presentan este tipo de cáncer ronda el 100%. Este tipo de tumor se puede detectar a través de una mamografía.

### Carcinoma ductal infiltrante o invasivo:

Se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama; tiene una alta probabilidad metastásica en otras partes del organismo. Es el más frecuente de los carcinomas de la mama, aproximadamente en el 80% de los casos.

### Carcinoma lobular in situ (CLIS):

Se origina en las glándulas mamarias o en los lóbulos y aunque no es un cáncer "verdadero", aumenta el riesgo de que el paciente pueda desarrollar un cáncer en el futuro; pero rara vez llega

a ser cáncer invasivo. En la mujer, suele darse antes de la menopausia. Una vez detectado, y según las recomendaciones de la OMS, es importante que la mujer se realice una mamografía de control al año y varios exámenes clínicos para vigilar el posible desarrollo de cáncer.

Carcinoma lobular infiltrante o invasivo:

Se origina en las glándulas mamarias pero se puede extender y destruir otros tejidos del cuerpo. Entre el 10% y el 15% de los tumores de mama son de este tipo. Este carcinoma es más difícil detectarlo a través de una mamografía.

Carcinoma inflamatorio:

Es poco común, tan sólo se presenta en un 1% del total de los tumores cancerosos de la mama. Es agresivo y de crecimiento rápido. Hace enrojecer la piel de la mama y aumentar su temperatura. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, como la de una naranja y pueden aparecer arrugas y protuberancias en ella; estos síntomas son debidos al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos.

### TIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CARCINOMAS DE MAMA

1. Carcinoma lobulillar 'in situ'
2. Carcinoma lobulillar infiltrante
3. Carcinoma ductal 'in situ' o carcinoma intraductal

Comedocarcinoma

Enfermedad de Paget del pezón

Carcinoma 'in situ' cribiforme

Carcinoma 'in situ' micropapilar

Carcinoma 'in situ' con cancerización lobular

#### 4. Carcinoma ductal infiltrante

Carcinoma Medular

Carcinoma Papilar

Carcinoma Coloide

Carcinoma Tubular

Carcinoma Escirro

Carcinoma Inflamatorio

Carcinoma Multifocal

Carcinoma Multicéntrico

## **5. Carcinoma Metaplásico**

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma de células escamosas de origen ductal

Carcinosarcoma

Carcinoma productor de matriz

Carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclasticas

### **2.7 ESTADIFICACION**

Según la clasificación TNM del Comité Norteamericano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, The American Joint Committee on Cancer)

El cáncer tiene un pronóstico y tratamiento distintos en función de la etapa de desarrollo que se encuentre y de los factores de riesgo que tenga la mujer. Para conocer esto, hay que realizar una serie de análisis que nos facilitarán clasificarlo en uno u otro estadio.

El AJCC, utiliza el sistema de clasificación TNM:

La letra T, seguida por un número que va del 0 al IV, indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y/o una mayor propagación a los tejidos cercanos.

La letra N, seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, si es así, si éstos ganglios están adheridos a otras estructuras.

La letra M, seguida por un 0 o un 1, expresa si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes o a ganglios linfáticos no próximos a la mama; es decir si existe metástasis.

La clasificación, para los subgrupos, se realiza con números que van del 0 al IV.

El ESTADIO 0, (Carcinoma in situ).

Hay dos tipos de carcinoma mamario in situ:

Dentro de este, hay dos tipos el CDIS y el CLIS. Explicadas en el anterior apartado.

El ESTADIO I, indica que el tumor es menor de 2 cm y no hay metástasis.

El ESTADIO II:

o En el estadio IIA:

No hay presencia de tumor en la mama, pero se ve que el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares; o

El tumor tiene un tamaño no mayor a dos centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o

El tumor tiene entre dos y cinco centímetros pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

- En el estadio IIB; el tumor es:

Entre dos y cinco centímetros y se ha esparcido a los ganglios linfáticos axilares, o

Tiene un tamaño mayor a cinco centímetros pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

EL ESTADIO III se divide en estadio IIIA y IIIB.

- En el estadio IIIA:

No hay presencia de tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares que están unidos el uno al otro o a otras estructuras; o

Tienen un tamaño inferior a cinco centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares que están unidos el uno al otro o a otras estructuras; o

El tumor tiene un tamaño mayor a cinco centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares y los ganglios linfáticos podrían estar adheridos entre ellos o a otras estructuras o no.

- En el estadio IIIB, el cáncer podría tener cualquier tamaño y:

Se ha diseminado a tejidos cerca de la mama (la piel o la pared pectoral, incluyendo las costillas y los músculos pectorales); y

Se ha esparcido a los ganglios linfáticos dentro de las mamas o axilares.

- En el estadio IIIC, el cáncer:

Se ha diseminado a los ganglios linfáticos subclaviculares y laterocervicales; y

Podría haberse diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la mama o axilares y tejidos cercanos a la mama.

- El cáncer de la mama en estadio IIIC se divide en:

El estadio IIIC operable y no operable.

En el estadio IIIC operable el cáncer;

Se encuentra en diez o más de los ganglios linfáticos axilares, o

Se encuentra en los ganglios linfáticos subclaviculares y laterocervicales en la misma parte del cuerpo en que se encuentra la mama con cáncer, o

Se encuentra en ganglios linfáticos dentro de la mama en sí y en ganglios linfáticos axilares

En el estadio IIIC no operable:

El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos supraclaviculares y laterocervicales en la misma parte del cuerpo en que se encuentra la mama con cáncer.

ESTADIO IV:

- En el estadio IV, el cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a los huesos, pulmones, hígado o cerebro.
- El tumor afecta también a la piel y a los ganglios linfáticos cervicales y claviculares.

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

Una vez que se confirma el diagnóstico de cáncer de mama se debe conocer el tamaño y características de la lesión y si hay proliferación de células malignas en otros lugares (metástasis a distancia). Para analizar y clasificar en estadios la extensión del cáncer de mama nos servimos de la palpación de la mama y regiones ganglionares y de pruebas radiológicas como mamografía, ecografía hepática y resonancia nuclear magnética (RNM) y de pruebas de medicina nuclear como gammagrafía ósea y PET. El grado de extensión del cáncer se expresa mediante la clasificación TNM: la afectación local se expresa por una T, la afectación regional por una N y la afectación a distancia (metástasis) por una M:

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin infiltración del tejido de mama normal
  - Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ
  - Tis (LCIS): Carcinoma lobular in situ
  - Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor. [Nota: La enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.]
- T1: Tumor  $\leq 2,0$  cm en su mayor dimensión
  - T1mic: Microinvasión  $\leq 0,1$  cm en su mayor dimensión
  - T1a: Tumor  $>0,1$  cm pero  $\leq 0,5$  cm en su mayor dimensión
  - T1b: Tumor  $>0,5$  cm pero  $\leq 1,0$  cm en su mayor dimensión
  - T1c: Tumor  $>1,0$  cm pero  $\leq 2,0$  cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor  $>2,0$  cm pero  $\leq 5,0$  cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide  $>5,0$  cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, sólo como se describe a continuación
  - T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
  - T4b: Edema (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel del seno o ganglios satélites de la piel limitados al mismo seno
  - T4c: Ambos casos T4a y T4b
  - T4d: Carcinoma inflamatorio
- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos
- N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
- N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales fijos o emparejados, o en ganglios mamarrios internos ipsilaterales clínicamente aparente\* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes

- N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos uno con el otro (emparejados) o con otras estructuras
- N2b: Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente\* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparente\* en la presencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglios linfáticos mamarios axilares o internos, o sin ella
  - N3a: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
  - N3b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
  - N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)
- M0 sin metástasis
- M1 con metástasis

#### CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

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

#### 2.8 VALORACION DE LOS FACTORES PRONOSTICOS

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente de la población femenina española, y representa entre el 23% - 28% de todos los tumores incidentes, si se exceptúa el cáncer de piel no melanoma. Su incidencia en España varía entre 40 y 75 por 100.000 mujeres, según los datos obtenidos por los distintos registros españoles de cáncer de base poblacional. La posibilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima a un 5%. Esto significa que una de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 28'2 por 100.000, lo que representa el 18,4% del total de muertes por cáncer en mujeres.

La supervivencia depende más de la extensión en el momento del diagnóstico que de la histología. Además, existen una serie de parámetros que han sido valorados como indicadores pronósticos del cáncer de mama, habiendo aparecido muchas revisiones sobre este particular en la literatura (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Exponemos a continuación, algunos de los factores pronósticos más importantes y aquellos que potencialmente pueden influir en el tratamiento del cáncer de mama. Estos factores pueden ser utilizados para dividir el cáncer de mama en aquellos con mejor y peor pronóstico (tabla 1).

Tabla 1. Influencia de varios indicadores pronósticos en el cáncer de mama.

	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Tamaño	1 cm.	5 cm.
Extensión local	Ausente	Presente
Grado	Bajo	Alto
Receptores hormonales	ER+, PR+	ER-, PR-
Ganglios axilares	Tumor	Tumor +

#### ESTADIAJE:

El estadio del cáncer de mama es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento. El cáncer de mama se clasifica sobre la base de la extensión anatómica de la lesión en cuatro estadios; cada estadio identifica un grupo de tumores que tienen aproximadamente un pronóstico similar.

El estadio del carcinoma es un importante factor pronóstico de la supervivencia (11, 12, 13, 14), y su valoración es crucial en el tratamiento de las pacientes (15, 16). El estadiaje puede ser exclusivamente clínico que está basado en una combinación del examen clínico y radiológico (17, 11). El examen clínico debería incluir la evaluación del tamaño, movilidad y cambios asociados en la piel por el tumor primario, valoración del tamaño y movilidad de los ganglios linfáticos regionales y cualquier evidencia de metástasis a distancia.

El estadiaje anatomopatológico, requiere un examen exhaustivo de la pieza, desde el tumor primario hasta los ganglios axilares para confirmar la presencia del tumor y el tamaño de la lesión (11).

El estadio clínico y patológico no siempre se correlacionan. Por ejemplo, los cambios inflamatorios en la piel de la mama no reflejan necesariamente invasión linfática dérmica (carcinoma inflamatorio), y la estimación clínica de la presencia o ausencia de afectación ganglionar es incorrecta en alrededor de un tercio de los casos (18).

El sistema de estadiaje del cáncer de mama basado en una evaluación metódica del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N), y las metástasis a distancia (M) fue primeramente propuesta en 1954 (15) por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Las varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV en orden ascendente de gravedad, y es conocido como el sistema TNM de estadiaje, que ha sufrido diversas revisiones desde su implantación (19, 20, 21).

#### INVASION ESTROMAL:

Entre los parámetros morfológicos, la presencia de invasión estromal, es el más importante factor pronóstico ya que el carcinoma "in situ" o no invasivo es casi invariablemente curado por mastectomía. Aunque la identificación de la invasión es de suprema importancia, es también muy útil la determinación de la extensión de la enfermedad "in situ" dentro y fuera del componente invasivo, cuando se contempla la conservación de la mama (22, 23).

#### METASTASIS GANGLIONARES:

##### 1º Metástasis ganglionares axilares:

El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos (24). El número de ganglios obtenidos por disección axilar es variable. Cuanto mayor es el número de ganglios identificados, mayor es el número de ganglios positivos (25). Cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años es del 76%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64,5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86,5% con cuatro o más (26).

Por tanto, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico (27). Sin embargo, las opiniones varían con respecto al significado de las metástasis ocultas o microscópicas (sólo identificadas en cortes rutinarios o secciones seriadas microscópicas).

Algunos estudios (principalmente de Estados Unidos) han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0,2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares (28, 29, 30). Además, las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen un pronóstico peor que aquellas con ganglios axilares móviles o no palpables (31).

Los estudios europeos conceden un gran significado pronóstico a la presencia de metástasis axilares microscópicas (ocultas). Friedman y cols. (32) encontraron que la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares descubiertos en cortes seriados estaba asociada con un riesgo relativo de metástasis a distancia de un 1,7 en comparación con las pacientes sin metástasis ganglionares axilares, debiendo por ello también ser tomado en cuenta en la manipulación de las pacientes y en la consideración de quimioterapia adyuvante.

En un estudio prospectivo del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama (Ludwig) (28, 36), se señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico rutinario revelaron micrometástasis en el 9% de los casos; estas pacientes tuvieron una supervivencia libre de enfermedad y global peor después de cinco años de seguimiento que las pacientes cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados.

También, la presencia de micrometástasis se correlacionaba con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor; tumores con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm., era más probable que tuvieran micrometástasis. Las técnicas de inmunotinción han sido útiles en detectar metástasis ganglionares pasadas por alto en los cortes de rutina con las técnicas habituales (35). Los estudios por métodos inmunohistoquímicos para la detección de metástasis ocultas también han mostrado una más alta recurrencia y peores cifras de supervivencia para las mujeres con carcinoma ductal infiltrante que se convertían en ganglio-positivas como resultado de los estudios especiales (35).

Por tanto, se podría concluir señalando que el examen patológico de un solo corte ganglionar teñido con hematoxilina-eosina probablemente no sea ya clínicamente defendible. Por ello, mientras la propuesta más óptima para la evaluación de los ganglios linfáticos está en estudio, se aconseja la división del ganglio axilar en filetes de 2 mm. (30), y tinción de los cortes con métodos inmunohistoquímicos (36, 37) y, si es posible, la determinación de las propiedades funcionales del tumor primario (factores de crecimiento, protooncogenes, ploidía, etc.), pensando que todo ello pueda ser útil para identificar a las pacientes con un alto riesgo en el grupo de las ganglio-negativas, pero teniendo en cuenta que algunas de estas técnicas no son de utilización habitual sino más bien como método de investigación y por tanto no se utilizan en la rutina diagnóstica.

## 2º Metástasis de los ganglios supraclaviculares y de la mama interna:

La presencia de metástasis tumoral en los ganglios de la mama interna se asocia con una peor supervivencia (16, 40). Las perspectivas son particularmente amenazadoras en las pacientes que tienen metástasis en los ganglios axilares y en los de la mama interna. La supervivencia a los cinco años de las pacientes con metástasis solo en los ganglios axilares o en los de la mama interna era del 56% y 52% respectivamente, pero bajaba al 24% cuando ambas regiones eran afectadas (41).

La afectación de los ganglios supraclaviculares presagia una perspectiva particularmente amenazadora ya que estos ganglios son generalmente alcanzados después de la invasión de los ganglios axilares o de los de la mama interna (42, 43, 44)

Otros hallazgos asociados con un pronóstico desfavorable incluyen la extensión del tumor a los tejidos extranodales en pacientes con tres o menos ganglios metastatizados (45), y la afectación de los ganglios linfáticos apicales (15, 40).

## TAMAÑO TUMORAL:

El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera como uno de los más importantes factores pronósticos (2, 8), y junto con la afectación ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje. Hay actualmente una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares (40); estas metástasis están presentes en el 28% de los tumores de 1 cm. o menos de diámetro, comparado con el 78% en los de más de 10 cm. de diámetro. Las pacientes en las que el tumor es de 2 cm. o menos de diámetro máximo tienen un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor comparada con las pacientes con tumores más grandes (46).

Por tanto, la indicación del tamaño tumoral debe de ser considerada obligatoria en los informes anatomopatológicos de patología quirúrgica mamaria.

#### TIPO TUMORAL:

Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos: de pronóstico favorable y de pronóstico desfavorable (47). El tipo de tumor, aunque importante, no influye en el estadiaje del tumor. Ciertos tipos de carcinoma de mama - medular, tubular, mucinoso (coloide), y carcinoma adenóide quístico - son cánceres de bajo grado y asociados con una baja frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con un relativo buen pronóstico. Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio, así como los carcinosarcomas son generalmente considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio con una supervivencia a los cinco años de sólo el 11%. Sin embargo con la utilización de la quimioterapia, las cifras de supervivencia de pacientes con carcinoma inflamatorio puede mejorar. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de alto grado.

#### GRADO TUMORAL:

El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante aunque no sea utilizado como parámetro en el estadiaje del tumor. Ya incluso en la década de 1920 (48, 49) y de 1930 (50), se demostró una clara asociación entre grado tumoral y supervivencia. En 1950, Bloom (51, 52) revisó la literatura examinando los diversos sistemas de graduación utilizados y propuso un método que valoraba tres factores: 1º) el grado de formación de túbulos, 2º) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3º) hiperchromasia nuclear y actividad mitótica. Basado en la evaluación subjetiva de estos hallazgos, los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado, o alto grado de malignidad.

Años más tarde, Bloom y Richardson (53) proporcionaron una versión modificada del sistema de graduación, el cual utilizaba un sistema de calificación. A cada uno de los tres factores anteriormente señalados se les asignó una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto podía ser alcanzada una calificación total de 3 a 9 por un determinado tumor. Una calificación de 3 a 5 etiquetaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado), 6 o 7 como grado II (moderadamente diferenciado), y 8 o 9 como grado III (poco diferenciado).

Posteriormente, Elston (54-57) en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson (55, 57). Además, señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales de carcinoma ductal infiltrante (carcinoma coloide, medular, etc.).

Finalmente, Hulpap (58) ha propuesto una modificación del método de Bloom y Richardson para incluir los hallazgos nucleolares tales como su frecuencia, tamaño, número y localización.

Por todo ello, es obvio que el sistema de graduación está aún en evolución y por tanto no se ha llegado todavía al sistema ideal.

#### EL INDICE PRONOSTICO DE NOTTINGHAM (NPI):

Este índice está basado en que las más importantes características pronósticas de un tumor son: su tamaño, el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos. Con estos datos el grupo de Nottingham (59) ha elaborado el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI). La fórmula para obtener este índice es la siguiente:

$$NPI = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm.)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)} + \text{grado tumoral (1, 2, 3)}.$$

El valor más inferior del NPI, tiene el mejor pronóstico.

#### INVASION VASCULAR:

Los vasos sanguíneos y los linfáticos de alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significativo valor de predicción sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes (60, 61, 62, 63, 64, 65), indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico (61, 66).

A causa de la variación interobservador que existe en la identificación de invasión vascular o linfática por células tumorales en cortes teñidos con hematoxilina-eosina (67), se han utilizado para confirmar este hallazgo técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 ó CD 34 (60, 68, 69), que tiñen las paredes vasculares.

#### CINETICA CELULAR:

Como parámetro pronóstico, el análisis de la cinética celular de los carcinomas de mama tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo, independiente del estado de los ganglios axilares y aplicable a las pacientes ganglio-negativas (70, 71). Esta característica puede ser evaluada por medio de marcaje con Timidina o por análisis del ADN por citometría de flujo. El índice de marcaje con Timidina (IMT) indica la proporción de células que están en la fase S dentro del tumor. En general, los carcinomas de bajo grado, tienen un IMT bajo, mientras que los carcinomas con IMT alto tienen un potencial para crecer rápidamente y recaer precozmente. El IMT se correlaciona poco con el estadio clínico del tumor, inversamente con el contenido de receptores estrogénicos (72, 73), y directamente proporcional al grado histológico (74). Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes y el corto seguimiento que se lleva con esta técnica, hace que todavía se obtengan resultados diversos (75).

Las células en fase S también pueden ser identificadas utilizando la citometría de flujo (76). La fracción de la fase S (FFS) determinada por citometría de flujo es considerada generalmente equivalente al IMT. Además de proporcionar el valor de la FFS, la citometría de flujo puede suministrar también el índice de ADN, comparando el contenido de ADN de las células tumorales con el de las células benignas.

La citometría de flujo se puede aplicar también en tejido incluido en parafina, permitiendo poder realizar estudios retrospectivos de material archivado. En comparación con el IMT, la citometría de flujo proporciona un análisis automatizado y más rápido de la cinética celular, además de poder ser también determinada la ploidía del tumor.

La ploidía celular y la FFS se ha comprobado que son importantes indicadores pronósticos que pueden ayudar a seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento sistémico, sin embargo, el período libre de enfermedad y la supervivencia de las mujeres no es significativamente diferente en base a la ploidía celular (75, 77, 78). Por tanto, la ploidía y la FFS por citometría de flujo parecen tener un dudoso significado clínico en mujeres ganglio-positivas (77).

Con todo, estas técnicas para la determinación de la cinética celular son estudios que generalmente están limitados todavía a trabajos de investigación, aunque últimamente están pasando a ser empleadas en la práctica habitual de algunos laboratorios de Anatomía Patológica.

#### RECEPTORES HORMONALES:

La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes antes del comienzo de las medidas terapéuticas, se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. La utilidad clínica de los receptores hormonales fue sospechada hace ya unos 15 ó 20 años (79, 80); posteriormente se confirmó su correlación con el grado tumoral (81).

Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). También se ha demostrado que responden a la administración de terapia hormonal entre el 55% y el 60% de las mujeres con tumores RE+ y alrededor del 8% de las mujeres con receptores estrogénicos negativos (RE-) en el tumor. Además, los tumores RE- muestran una mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. Los tumores que son mejor diferenciados son más probablemente RE+ y tienen un pronóstico relativamente mejor (82).

Aproximadamente del 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastásicos contiene RP. La presencia de RE y RP en el mismo tumor aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales desde un 55% observado en pacientes con tumores RE+, a un 75% y 80% (80, 83). Los receptores de progesterona son pues al menos tan valorables como los receptores de estrógenos para predecir la conducta de los carcinomas de mama, y la pérdida de RP por las células tumorales está asociada con peor pronóstico (84). También se ha observado una fuerte correlación entre el grado histológico y los receptores hormonales (85, 86). Por tanto, en la actualidad, la determinación de RE y RP se considera uno de los más importantes datos del tumor para ser valorados; sus resultados se utilizan para tomar decisiones terapéuticas y son considerados como indicadores pronósticos independientes (87).

#### FACTORES DE PRONOSTICO AUXILIARES:

Actualmente, el tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama está basado principalmente en el estadio del tumor en el momento del diagnóstico, número de ganglios axilares con metástasis, tamaño tumoral y estado de los receptores de estrógenos y de progesterona. El grado tumoral y otros factores como el estudio de la ploidía y la fracción de la fase S también han sido utilizadas. Con todo, es prácticamente imposible

determinar el curso de la enfermedad incluso en pacientes sin evidencia de metástasis en ganglios axilares. El tumor recidivará en aproximadamente el 30% de las mujeres ganglio-negativas, y algunos autores han propuesto que todas las pacientes, incluso aquellas que son ganglio-negativas reciban terapia adyuvante sistémica (88). Sin embargo, ya que esta terapia no está desprovista de riesgos (89), se ha convertido en un objetivo importante en la investigación del cáncer de mama, la identificación de biomarcadores que puedan separar a las pacientes con buen pronóstico de aquellas que necesiten terapia adicional ya que lo más probable es que desarrollen recidivas y metástasis y por tanto sean quienes más probablemente se beneficien de la terapia adyuvante.

En la actualidad no hay ningún biomarcador material elaborado exclusivamente o en cantidades anormales por las células cancerosas que sea único para el carcinoma de mama. Sin embargo hay varios marcadores que han mostrado ser esperanzadores como factores pronósticos. La aplicación de una variedad de anticuerpos monoclonales junto con los otros parámetros establecidos constituyen una ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama (5, 90, 91).

Entre los anticuerpos monoclonales destacamos los siguientes:

Oncogen c-erbB-2 (HER-2/neu o HER 2):

El oncogen c-erbB-2 es un oncogen del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se ha observado que está amplificada en alrededor del 30% de los carcinomas de mama y se ha llegado a la conclusión de que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos (92, 93). La expresión de esta proteína ha sido asociada con un pobre grado histológico (94), extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados (92); además, la amplificación del oncogen HER-2 se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona (95).

También se ha comprobado en algunos estudios (96) la relación con cada uno de los elementos (patrón arquitectural, alipia nuclear y número de mitosis) del grado histológico. Incluso si un tumor primario no expresa la proteína

c-erbB-2, las subsiguientes metástasis pueden expresar la proteína; por el contrario, si un tumor primario expresa dicha proteína, esta capacidad se mantiene en todas las metástasis del tumor (97).

Catepsina D:

La Catepsina D es producida y secretada por las células cancerosa mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico (98). Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado.

La relación de la Catepsina D con la proteína c-erbB-2 y con la amplificación del oncogen c-myc fue estudiada por Brouillet y cols. (99) y determinaron que la Catepsina D no se correlaciona con la expresión del oncogen HER-2, pero sí con la amplificación del oncogen c-myc. La expresión de c-myc está generalmente relacionada con la proliferación celular, resultando que las pacientes en las que el ADN del tumor muestra un c-myc amplificado tienen un periodo de supervivencia acortado (100, 101).

Ki 67:

El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos, y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales (102, 103, 104).

P 53:

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas. La mutación de p53 se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia. La forma mutante de la proteína p53 se acumula en el núcleo celular, donde puede detectarse por técnicas de inmunohistoquímica sobre tejido incluido en parafina (102, 103, 104).

Pronóstico del cáncer de mama asociado a embarazo:

El carcinoma de mama asociado a embarazo se define clínicamente como un carcinoma diagnosticado simultáneamente, o bien dentro del primer año después del embarazo. Parece ser que estos carcinomas crecen a pesar, más bien que a causa, del embarazo (105), presentándose con igual frecuencia en los tres trimestres de la gestación (105). Tradicionalmente, se ha pensado que, los carcinomas de mama asociados a embarazo tienen un pronóstico similar o peor comparado con los cánceres no asociados a embarazo (106,

107, 108, 109). Sin embargo, parece ser que un retraso en el diagnóstico y tratamiento, pueda ser el responsable de los estadios más altos de los carcinomas de mama asociados a embarazo en el momento de su presentación; además, alrededor de un 70% de estos carcinomas son RĒ (105) proporcionando una adicional evidencia sobre el hecho de que los carcinomas de mama asociados a embarazo tienden a ser más agresivos.

## 2.9 TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA

#### **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA GANGLIOS NEGATIVOS ESTADIOS T1 Y T2.**

Para Fisher existen evidencias de que el cáncer de mama debe ser considerado como una enfermedad sistémica en la cual las metástasis o micrometástasis, ocurren en etapas muy tempranas de su evolución (Fisher. Lab. Ana. Clinical Research in Breast Cáncer 1980). Sin embargo la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en los últimos años como consecuencia de los screenings mamográficos, proporcionan evidencia de que el diagnóstico y tratamiento tempranos puede prevenir, o mejor dicho adelantarse a la cascada metastásica y puede considerarse que algunos cánceres en sus etapas iniciales pueden ser considerados enfermedades localizadas. Para determinar el tratamiento de estos pacientes deben considerarse una serie de factores como: Tamaño del tumor, tipo histológico, grado de diferenciación nuclear, estado de los receptores hormonales, determinación de ciertos factores pronósticos P-53, Ki-67, y oncogen Her2/neu. Considerando estos criterios, el tratamiento del cáncer de mama estadios I y II ganglios negativos puede subdividirse en los siguientes grupos:

**PRIMER GRUPO** Pacientes con tumores no mayores de 1 cm. de diámetro, no de tipo comedo, con bajo grado de diferenciación celular, independientemente del estado de sus receptores hormonales no necesitará tratamiento ulterior a la cirugía salvo que sea cirugía conservadora en cuyo caso se administrará radioterapia post-operatoria. La expectativa de vida de estas pacientes sobrepasa el 90% a los 10 años. Se excluyen los Her2/neu positivos en los que se les dará Quimioterapia 4 ciclos de AC.

**SEGUNDO GRUPO** Pacientes con tumores pequeños mayores de 1 cm. de diámetro, tipo comedo o de grado de diferenciación celular alto o con receptores hormonales negativos, deberán recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia. Si Her2/neu es positiva se hará AC 6 ciclos, si Her2/neu es negativo se hará CMF.

**TERCER GRUPO** Pacientes con tumor de tamaño variable mayor de 1 cm. de diámetro, de grado nuclear bajo (bien diferenciados), con receptores hormonales positivos, post-menopáusicas tienen un relativo buen pronóstico, la hormonoterapia con tamoxifeno por 5 años debe ser el tratamiento de elección, mas quimioterapia que podrá ser AC si tienen HER2/neu positivos o CMF si fueran HER2/neu negativos. Las pacientes premenopáusicas pueden someterse a Ooforectomia y esta es una propuesta que debe ser aceptada por la paciente o recibirá tratamiento con tamoxifeno. Se dará tratamiento de Quimioterapia si HER 2/neu es positivo con AC y si Her2/neu es negativo con CMF.

**CUARTO GRUPO** Pacientes con tumor de tamaño variable mayor de 1 cm. de diámetro, con grado de diferenciación celular alto (pobremente diferenciados), con receptores hormonales negativos, se consideran pacientes de alto riesgo de recurrencia y deben ser tratados con quimioterapia adyuvante

**QUINTO GRUPO** Corresponde a un cuadro heterogéneo que comprende entre el 50 y 60% de los casos con ganglios negativos estadios T1 y T2, grado de diferenciación variable 1 a II, receptores hormonales desconocidos, dudosos o en borderline. En estos casos los factores de pronóstico ayudan a la decisión. En todo caso este grupo debe recibir quimioterapia adyuvante AC y hormonoterapia con tamoxifeno, esta última por 5 años.

#### **TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS III AUNQUE SEAN GANGLIOS NEGATIVOS Y DE TUMORES CON GANGLIOS POSITIVOS.**

Los pacientes ya operados o con ganglios positivos recibirán tratamiento adyuvante con quimioterapia y hormonoterapia.

En los casos que no han sido operados se hará quimioterapia previa por tres ciclos y de acuerdo a los resultados obtenidos, quedará al criterio del Oncólogo clínico, derivarlo a cirugía o radioterapia, después de las cuales terminará tres ciclos más de quimioterapia y hormonoterapia por 5 años.

En el caso de mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos deberá ser considerada la ooforectomía previa o entre el primero y segundo ciclo de quimioterapia. El meta-análisis demostró una reducción en la mortalidad anual del 25% de las pacientes sometidas a este tratamiento.

#### **TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS T3 Y T4**

Los estadios T3N2 y los estadios T4 siempre que no presenten metástasis son casos de mal pronóstico. Si la mujer es premenopáusica y si el tumor es receptores hormonales positivos, serán sometidos a ooforectomía previa o entre el primero y segundo ciclo de quimioterapia. Las mujeres premenopáusicas con receptores hormonales negativos y las postmenopáusicas serán sometidas a quimioterapia - radioterapia - quimioterapia y hormonoterapia, puede considerarse la cirugía después de estos tratamientos de acuerdo a los resultados.

El tratamiento del cáncer metastásico de la mama ya fue expuesto anteriormente.

#### **CÁNCER DE MAMA ESTADIO IV INICIAL**

Representa aproximadamente el 7 % de los casos nuevos de cáncer en nuestra estadística.

Para su tratamiento es necesario considerar la localización de las metástasis:

Metástasis óseas y Metástasis viscerales

Otros factores a considerar son el grado de diferenciación nuclear (SBR), la presencia o ausencia de receptores hormonales y sobre-expresión del HER/2 neu.

Hay que considerar que en estos pacientes el tratamiento es siempre paliativo para mejorar la calidad de vida y es posible que mejore el tiempo de supervivencia.

La Radioterapia tiene un papel fundamental para coadyuvar el tratamiento de éstas pacientes.

En las pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos se hará ooforectomía o tratamiento supresor hormonal con tamoxifeno o inhibidores de las aromatasas en caso de rechazo a la castración. Las post-menopáusicas se trataran con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas como segunda línea de tratamiento. Las metástasis óseas se tratarán con Radioterapia, si éstas fueran generalizadas y dolorosas se podrá usar Samario. Las pacientes con metástasis viscerales y receptores hormonales positivos se tratarán con Qt. y hormonoterapia ya sea tamoxifeno o inhibidores de las aromatasas como segunda línea de tratamiento. Las pacientes con receptores hormonales negativos se trataran exclusivamente con Quimioterapia. En las pacientes con sobre expresión de HER/2 neu se podrá usar el trastuzumab, acotando que ésta es una medicación con la que no cuenta nuestro Instituto por su alto precio. Los protocolos de quimioterapia a usarse serán el AC, o tratamientos de segunda línea con taxanos, vinorelbine o gemcitabina.

#### **QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA**

##### **- TRATAMIENTOS DE PRIMERA LINEA.**

Controles previos al tratamiento:

1. Determinación del marcador tumoral Ca. 153 y CEA
2. Exámenes de laboratorio que incluyan: biometría hemática, pruebas de función hepática y renal.
3. Valoración cardiológica. y ecocardiográfica. Determinación de la Troponina después del primer ciclo y 3 semanas después, en las pacientes que reciben antraciclinas.

## PROTOCOLOS

### AC

Doxorubicina 60mg./m<sup>2</sup> IV día 1

Ciclofosfamida 600mg./m<sup>2</sup> IV día 1 a 8

Ciclos cada 3 semanas por 6 ciclos

Si existiera algún grado de insuficiencia hepática la dosis de Doxorubicina, deberá ser reducida en un 25%

### CAF

Doxorubicina 50mg./m<sup>2</sup> IV día 1

Ciclofosfamida 500mg./m<sup>2</sup> IV día 1

5 Fluorouracilo 500mg./m<sup>2</sup> IV día 1

Ciclos cada 3 semanas por 6 ciclos

### CMF

Ciclofosfamida 100m./m<sup>2</sup> po. Días 1 al 14

Methotrexate 40mg./m<sup>2</sup> IV. días 1 y 8

5 Fu 600mg./m<sup>2</sup> IV días 1 y 8

En > 65 años MTX 30mg, 5 Fu 400mg, CTX 500mg.

También puede ser: CTX 500mg./m<sup>2</sup> IV días 1 y 8

### AC+AT

En los casos de mal pronóstico se harán 3 ciclos de

Quimioterapia AC + 4 ciclos de quimioterapia de Adriamicina 50 mg./ m<sup>2</sup> y doxetacel 75 mg/m<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA

Los tratamientos de segunda línea, se harán previa consulta con el consejo de oncología clínica, a fin de considerar el costo beneficio de los mismos.

### A) VINOVELVINE:

Esta droga se compara en sus resultados a las antraciclinas y taxanos con respuestas mayores al 35%.

Pueden ser usadas solas o en combinación con antraciclinas de acuerdo al siguiente protocolo:

VINOVELVINE 25 mg./m<sup>2</sup> IV días 1 y 8

DOXORRUBICINA 50 mg./m<sup>2</sup> IV día 1 ciclos cada 3 a 4 semanas

### B) TAXANOS:

Docetaxel 80 mg./m<sup>2</sup> IV c/ 3 semanas hasta 9 ciclos

Paclitaxel 175 mg./m<sup>2</sup> IV c/ 3 semanas por 6 ciclos

Se puede agregar Doxorubicina respetando las dosis

tóxicas de 450 y 500 mg./m<sup>2</sup> para irradiados y no irradiados

Todos los casos que van a ser sometidos a terapia de segunda línea, deberá ser valorizados nuevamente en sus parámetros clínicos y cardiológicos. Los tratamientos de segunda línea deben ser valorados después de un segundo o tercer ciclo de tratamiento y solo proseguir si hay respuesta objetiva, ya sea estabilización de la enfermedad o respuesta objetiva. Para el cáncer inflamatorio de mama se usará el protocolo que por su complejidad se expone en hoja aparte. Pero también puede usarse la combinación con taxanos, a las dosis ya indicadas con antraciclinas.

#### **CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

Ya se mencionó anteriormente que previa a la iniciación del tratamiento quimioterapéutico, todo paciente deberá tener un control cardiológico, así como también, los exámenes de laboratorio que incluyan: Biometría hemática, pruebas de función hepática y renal. Durante el tratamiento, cada paciente deberá tener una biometría hemática antes de cada ciclo de quimioterapia. Pruebas de función hepática y función renal cada 3 ciclos. Cuando se usen antraciclinas deberá hacerse un control cardiológico después del tercer ciclo de quimioterapia o cuando se hayan completado 300 mg. de Adriamicina. Existen criterios de consenso sobre la atenuación de los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas, mediante la administración de fármaco en infusión de 6 horas sin que esto disminuya su efectividad terapéutica, por lo que se recomienda esta forma de administración.

#### **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE CANCER INFLAMATORIO DE MAMA**

Diagnóstico por biopsia escisional.

Castración o Tamoxifeno 20 mg. día

A=	ADM 90 mg./m <sup>2</sup> + G.CFS día 1	B=	50 mg./m <sup>2</sup> día 1
	VCR 1mg./m <sup>2</sup> día 1		CYT 500 mg./2 día 1
	5-Fu 300 mg./m <sup>2</sup> días 2, 3,4		5-Fu 500 mg./2 día 1
	CYT 200 mg./m <sup>2</sup> días 2, 3,4		
	MTX 10 mg./m <sup>2</sup> días 2, 3,4		

Radioterapia Bifraccionada:

1ª serie            45 Gy/3 semanas, 15 Gy semanales, 1,5 Gy dos veces por día a 6 horas de intervalo.

2da. serie        21 Gy en 10 días, 1,5 Gy dos veces por día

#### **TRATAMIENTO DEL CÁNCER INVASOR**

##### **CIRUGIA CONSERVADORA:**

Se hará cirugía conservadora en tumores hasta de 3 cm. de diámetro CON GANGLIOS NEGATIVOS, excluyendo aquellos de tipo comedo, en los que se realizará cirugía radical, así como aquellos en los que no exista una buena relación mama-tumor, que garantice un buen resultado estético. Se acompañará de linfadenectomía axilar de primero y segundo nivel.

Todos los casos recibirán quimioterapia adjuvante post-operatoria 6 ciclos y radioterapia posterior a la quimioterapia. Los estudios de la NSABP (Nacional Surgery Adjuvant Breast Project), demostraron un 39% de recidiva local en pacientes que no la recibieron frente al 10% en las que sí recibieron.

## **CIRUGÍA RADICAL DEL CÁNCER DE MAMA:**

La mastectomía radical, se hará en todos los casos en que la cirugía conservadora esté contraindicada. La mastectomía radical se podrá hacer como tratamiento inicial hasta el estadio T3N1M0 de la clasificación TNM o estadio IIIA. En los casos de alto riesgo: tumores mayores de 3 cm., ó de histología agresiva, receptores hormonales negativos, P-53 positivo Her2/Neu positivo, se hará 3 ciclos previos de quimioterapia después de los cuales se valorará la respuesta, si esta es buena, se hará cirugía seguida de tres ciclos más de quimioterapia. Si la respuesta es mala pasará a tratamiento radioterápico después del cual completará tratamiento quimioterapéutico. Estos casos pueden ser sometidos en sus ciclos subsiguientes a una quimioterapia de segunda línea, habida cuenta que no hubo respuesta a la primera línea de quimioterapia, para lo cual deberá presentar el caso en la reunión del Comité de Tumores. Los casos con receptores hormonales positivos si son premenopáusicas podrán ser sometidos a una ooforectomía o tratamiento con tamoxifeno si la rechazaran. En las mujeres post-menopáusicas se hará exclusivamente tratamiento con tamoxifeno. El meta-análisis ha demostrado que la adición de quimioterapia no aumenta la sobrevida de estas pacientes

### **INDICACIONES PARA LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA**

Un estudio de revisión de la literatura demostró que la tasa de recidivas locales en los tumores estadios 3 o con más de 4 ganglios positivos presentaban un porcentaje de recurrencias locales que llegaba hasta el 46% independientemente de que reciban quimioterapia adyuvante, lo que determina la necesidad de radioterapia post-operatoria en estos casos. Los estudios comparativos demuestran que en estos casos la quimioterapia presentó un 32% de recurrencias locales mientras que la combinación de quimioterapia y radioterapia bajó este porcentaje de recurrencias a un 9%.

La indicación para la radioterapia post-operatoria y axila deben ser consideradas separadamente, ya que la tasa de recurrencias en la axila es mucho menor que en la pared torácica.

El tratamiento de los ganglios de la cadena interna mamaria es aún materia de debate, el hallazgo de compromisos de estos nódulos es del 20% en la experiencia de Milán y sugieren que una irradiación sería de beneficio al paciente con riesgo aumentado de metástasis a este nivel. Un estudio conducido por la EORT no está aún concluido.

Sobre muchos años los ensayos clínicos aleatorizados han investigado potencial de la radioterapia post-operatoria y parece ser que esta metodología ha disminuido considerablemente las recurrencias locales del 30 al 10%.

Por lo expuesto, todo paciente con estadio III o con mas de 4 ganglios positivos, recibirán tratamiento radioterápico después de la quimioterapia.

### **MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA NO RESECABLE:**

Comprende los estadios T1-4 N2-3 de la clasificación TNM o los IIIB.

Se hará tratamiento quimioterapéutico por 6 ciclos después de los cuales recibirán radioterapia. Estos casos deberán ser sometidos a una cirugía de limpieza en caso de persistir tumor. En las pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos se hará ooforectomía quirúrgica previa, o entre el primero y segundo ciclo, con la aceptación de la paciente, en caso de negación se hará tratamiento con tamoxifeno por 5 años.

En las pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos se hará tratamiento con tamoxifeno por 5 años.

## MANEJO DEL CÁNCER AVANZADO DE MAMA METASTASICO

Pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos:

ooforectomía quirúrgica

Quimioterapia y hormonoterapia.

Radioterapia paliativa sobre el tumor y sus metástasis cuando esté indicada.

Mastectomía de limpieza cuando esté indicada.

Terapia del dolor.

## CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA

El carcinoma inflamatorio de la mama debe ser tratado con la urgencia que el caso merece. Aparte de las características clínicas que presenta, su diagnóstico anatomopatológico debe contar con biopsia que incluya piel. El tratamiento incluye quimioterapia y radioterapia conjuntamente de acuerdo al protocolo que se presenta en la hoja de protocolos más adelante. En las mujeres premenopáusicas se hará Ooforectomía. De acuerdo a los resultados obtenidos se valorará la posibilidad de mastectomía.

## CÁNCER Y EMBARAZO

El diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo, se hace difícil por el natural aumento y congestión de la mama. El estadiaje no puede contar con los métodos establecidos que incluyen mamografías y radiografías que afecten al feto. La exposición a la radiación durante el primer trimestre puede producir malformaciones congénitas como microcefalia y una dosis de 100 rads producirá anomalías en el 100% de los casos. Los receptores hormonales son habitualmente positivos ya que están bloqueados por el gran nivel de estrógenos circulantes. La interrupción del embarazo no ha demostrado tener ningún efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad y no debe ser considerado como una opción terapéutica.

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Estadios I y II: La cirugía está recomendada como primer tratamiento. Nunca cirugía conservadora, por los problemas que acarrea una mama en estas condiciones (secreción, vascularización, etc.).

La quimioterapia podrá ser administrada después del primer trimestre, ya que está demostrado que no está asociado a malformaciones fetales aunque sería ocasionalmente la responsable de partos prematuros.

Estadios III y IV: Se dará quimioterapia a partir del primer trimestre y se esperará la viabilidad del feto para el parto prematuro o la cesárea. Posteriormente la paciente podrá ser sometida a cirugía y/o radioterapia.

Es necesario considerar que la interrupción del embarazo no mejora la expectativa de vida de estas pacientes, ya que en la mayoría de estudios es menos al 10% a los 5 años.

La supresión de la lactancia no mejora el pronóstico pero debe ser efectuada en los casos que van a ser sometidos a mastectomía para disminuir la secreción, tamaño y vascularización de la mama. También debe ser suprimida en los casos no operables ya que ciertas drogas como la ciclofosfamida y el metotrexate se acumulan en niveles altos en la leche materna.

## SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Una vez terminado el tratamiento:

1. Valoración completa del paciente que incluye examen clínico, prueba de laboratorio sobre biometría hemática, función hepática y función renal. Determinación de los marcadores tumorales CEA y Ca 15-3.

Estudio imagenológico que incluya: radiografía estándar de tórax, mamografía unilateral o bilateral si hubo mastectomía conservadora Ecosonografía abdominal y gammagrafía ósea si el tumor fue estadio T3.

2. Cada tres meses valoración clínica y determinación de marcadores tumorales.

3. Una vez por años junto al examen clínico y de marcadores tumorales se solicitará el estudio imagenológico ya indicado.

4. Cuando se observe elevación de los marcadores tumorales se solicitarán las investigaciones imagenológica que incluyan gammagrafía ósea y de ser todas negativas se pedirá una gammagrafía con Sesta-Mibl.

## CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA

### 1. LOS MÉTODOS:

#### A) BIOPSIA Y TUMORECTOMÍA.

La biopsia exéresis tiene un interés diagnóstico y terapéutico, permite confirmar (si es posible con corte por congelación) el diagnóstico histológico de malignidad ya sospechada por la clínica y exámenes radiológicos.

El diagnóstico realizado por biopsia a cielo abierto es más fiable que el realizado por cito-punción, la cirugía permite una evaluación más precisa del tamaño del tumor, el estudio de los límites de resección, un diagnóstico histológico preciso que nos permite la determinación de receptores hormonales P53, Ki-67, Her 2 /neu.

Cuando la biopsia es realizada como primer tiempo de un tratamiento quirúrgico completo, debe realizarse una tumorectomía amplia, pasando a distancia del tumor. La pieza de exéresis será orientada con hilos y luego enviada al patólogo. Si la exéresis no es completa hay que realizar una re-exéresis del lecho tumoral. Es indispensable cambiar los instrumentos después de la biopsia exéresis antes de continuar la cirugía. La tumorectomía puede ser ampliada hasta una cuadrantectomía.

#### B) LA MASTECTOMIA SIMPLE.

Realiza una ablación de la glándula mamaria, del revestimiento cutáneo abarcando la piel sobre el tumor. En profundidad llega hasta la aponeurosis del músculo pectoral mayor. Hacia afuera hay que resecar cuidadosamente la prolongación glandular hacia la axila. Esta mastectomía simple esta indicada cuando no hay riesgo de invasión ganglionar en la axila.

#### C) MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA TIPO PATEY.

Es la intervención más empleada actualmente. Conserva los músculos pectorales preservando también su vascularización e inervación, ella permite realizar un vaciamiento ganglionar completo. La extensión del vaciamiento ganglionar axilar comprende la exéresis de los dos primeros niveles de BERG. En todos los casos es necesario preservar la rama nerviosa externa motriz del pectoral mayor en el sitio donde bordea el borde externo del pectoral menor, el paquete vascular nervioso del músculo gran dorsal y el del serrato. El drenaje se realiza con dos drenes aspirativos. El cierre cutáneo debe realizarse sin tensión.

### 2. LAS INDICACIONES DE LA CIRUGÍA:

1. **La cirugía como primer paso:** Tumor de menos de 5 cm. (T1a, T2a, < 5 cm.), Sin adherencia a músculos ni fascias. Sin invasión cutánea. Sin adenopatías palpables o con adenopatías móviles (N0, N1a, o N1b). Sin signos de tumor en fase evolutiva (inflamatorios). Sin metástasis a distancia ( M0). La extensión de la cirugía depende del tamaño del tumor y de la invasión ganglionar.

A) Indicaciones para un tratamiento conservador del seno: Cuando el tumor es pequeño (< 30 mm), medido por el patólogo en un corte por congelación). Después de la tumorectomía realizamos siempre un vaciamiento ganglionar axilar de los dos primeros niveles de Berg. El seno será irradiado luego con una dosis de 50 Gy. Con una sobre-impresión en el lecho tumoral de 10 Gy. Debe dejarse señalado el lecho tumoral.

B) Mastectomía radical tipo Patey. Para los tumores más voluminosos (más de 30 mm.). El vaciamiento ganglionar es igual que en el tratamiento conservador.

## **2. La cirugía secundaria:**

Se realiza después de una irradiación preoperatoria del seno o de las áreas ganglionares o después de una quimioterapia neoadyuvante ( 3 ciclos).

Tumores mayores de 5 cm. (T1b, T2b, T3). Con adherencias a los pectorales. Con ganglios fijos ( N2 ). Con signos de tumor en fase evolutiva ( inflamatorio ). Pero sin metástasis (M0).

## **3. En casos de paliación o limpieza se realizará mastectomía simple con muestreo ganglionar.**

### **CASOS PARTICULARES:**

1. La microcalcificaciones sin tumor palpable (T0 de la clasificación TNM): Estas microcalcificaciones deben hacer sospechar un cáncer en sus comienzos, el 60% corresponden a lesiones benignas, y el 40% restante corresponden a carcinomas. Más de la mitad están en relación con un carcinoma in situ. Menos del 10% corresponden a un verdadero cáncer infiltrante. La exéresis se realiza ayudados por un marcaje con una radiografía de la pieza resecada. El protocolo de manejo de estas microcalcificaciones depende del diagnóstico histológico

2. Cáncer in situ de seno: Se puede realizar un tratamiento conservador siguiendo el protocolo de los infiltrantes aunque la mayoría de los equipos practican un mastectomía simple, debido a la alta frecuencia de focos a distancia (75% de los casos).

3. Las secreciones del pezón: Si son claras son en regla benigna y si el estudio citológico y la mamografía son negativos entonces la paciente es solamente vigilada. Si la secreción es sanguinolenta se necesitará siempre de una verificación quirúrgica, puesto que, el 10% de ellos están en relación con carcinomas intracanaliculares o infiltrantes. Luego de identificar el galactóforo problema por la clínica, realizamos la excisión de todo el territorio galactofónico desde la cara profunda del pezón hasta el plano del pectoral, luego orientamos la pieza para el patólogo. Si se trata de un carcinoma intracanalicular estricto, no infiltrante, se realizará una mastectomía simple; Si el carcinoma es infiltrante, se tratará como un cáncer operable de entrada.

4. La enfermedad de Paget: La ablación del mamelón y de la zona retroareolar es realizada en un primer tiempo y el tratamiento depende del carácter infiltrante o no del carcinoma intracanalicular.

5. Cáncer de seno en el hombre: El mismo protocolo que para las mujeres.

## RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DESPUÉS DE MASTECTOMÍA POR CÁNCER

Los cánceres en fase evolutiva (inflamatorios) y los que presentan metástasis a distancia son las únicas y verdaderas contraindicaciones para una reconstrucción, al menos cuando es inmediata. Los progresos recientes permiten realizar una reconstrucción aún en casos en que la mutilación es importante o cuando el estado de la piel no es perfecto. Las contraindicaciones técnicas y carcinológicas han venido reduciéndose con el pasar del tiempo, pero hay ciertas contraindicaciones psicológicas que hay que tomar en cuenta antes de proponer la reconstrucción. Hay que respetar siempre la opinión y el deseo de la paciente. Tiempo después de la mastectomía: La reconstrucción debe ser propuesta en el mismo tiempo operatorio que la mastectomía, cuando por cualquier causa se ha diferido la reconstrucción parece suficiente el esperar 6 meses aproximadamente entre el fin de todo tratamiento carcinológico quirúrgico, radioterápico, quimioterapéutico y la reconstrucción mamaria.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama en México representa la segunda neoplasia mas frecuente entre las mujeres. Su frecuencia es de 0.56-21% entre las mujeres jóvenes.

La edad es considerada un factor pronóstico. Los factores que intervienen en el desarrollo de la biología tumoral de esta enfermedad están bien estudiados sin embargo el resultado del seguimiento de estas pacientes aun no a revelado si el pronostico es igual que el de las mujeres jóvenes

El gineco-obstetra debe tener la habilidad clínica y los conocimientos suficientes para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres jóvenes, ya que durante el trabajo realizado observamos que las pacientes jóvenes tienen peor pronostico que el descrito en la literatura para las mujeres mayores, sin embargo pensamos que no es por la biología tumoral sino por el retraso en el diagnostico oportuno.

Por lo tanto debemos estudiar detalladamente los métodos de escrutinio para este tipo de pacientes.

El medico gineco-obstetra en la actualidad debe de establecer un algoritmo de diagnostico y atención en las mujeres jóvenes de nuestro país.

La revisión de nuestros casos y el análisis retrospectivo nos lleva a la conclusión que el estadio de la enfermedad al momento del diagnostico es avanzado por lo que considero urgente adquirir conocimientos acerca de los nuevos métodos de diagnostico oportunos como lo es la resonancia magnética y dar a conocer su beneficio para la disminución de la morbimortalidad en la mujer mexicana

las dos prioridades principales del sistema de salud deben ser aumentar el porcentaje de exámenes de mamografía e invertir en investigaciones que mejoren la tecnología para detectar el cáncer de seno. Noventa y dos por ciento de los casos de cáncer de seno en la etapa avanzada se podrían diagnosticar cuando hay una mayor probabilidad de verse tratamientos efectivos, si el sistema de salud se concentrara en reclutar mujeres que no han sido examinadas recientemente y si la tecnología para detectar el cáncer de seno mejorara para detectar el cáncer más temprano y con mayor exactitud la sobrevivencia asi como el pronostico y el tratamiento se verían mejorados considerablemente.(134)

Para eliminar el sufrimiento y la muerte causados por el cáncer, necesitaremos mejorar los métodos para localizar la patología como lo es la resonancia magnetica que aunque el costo estaría elevado tal vez sería el equivalente de lo que se gasta el gobierno mexicano en los programas de ayuda al tratamientos y proporcionarles exámenes de detección a aquellas mujeres que no se hacen la mamografía regularmente, mejorar cómo interpretamos las mamografías y desarrollar exámenes nuevos. Estas medidas son importantes para alcanzar nuestras metas nacionales».(134)

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las características y comportamiento tumoral en mujeres menores de 35 años portadoras de cáncer de mama.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1.- Estudiar los factores de riesgo mas frecuentes en nuestra población
- 2.- identificar el método de escrutinio mas utilizado en este tipo de pacientes
- 3.- conocer cuadro clínico y antecedentes de importancia
- 4.- analizar el abordaje terapéutico, el tiempo de supervivencia y recurrencia
- 5.- analizar el protocolo de diagnóstico de nuestra institución
- 6.- encontrar el método de escrutinio adecuado para las mujeres menores de 35 años.

## **HIPOTESIS**

El cáncer de mama se presenta actualmente con mayor frecuencia en mujeres menores de 35 años.

**TIPO DE ESTUDIO:** Retrospectivo, descriptivo y observacional.

**UNIVERSO:** Pacientes del Hospital de la Mujer con diagnóstico de cáncer de mama con edad menor a 35 años. Registradas del año 2000- 2005 (1er. Semestre)

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1.- Pacientes mujeres mayores de 15 años y menores de 35 años con diagnóstico de cáncer de mama.
- 2.- pacientes con el diagnóstico mencionado y con expediente clínico completo en el archivo del hospital de la mujer.
- 3.- que acudan a consulta dentro del periodo 2000-2005.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1.- Pacientes fuera del grupo etario de estudio
- 2.- paciente con expediente clínico incompleto
- 3.- pacientes con lesiones benignas
- 4.- pacientes fuera del periodo de estudio e esta tesis.
- 5.- pacientes con lesión benigna
- 6.- pacientes que no siguieran tratamiento o que abandonaran el estudio

#### **VARIABLES:**

- 1.- Edad: Pacientes menores de 35 años
- 2.- Edad al primer hijo: la edad del primer parto
- 3.- Gestas: el número de embarazos de la paciente hallan llegado a término o no.
- 4.- Método de planificación familiar: Uso de cualquier método con fines de anticoncepción.
- 5.- Lateralidad: mama afectada.
- 6.- BIRADS: Lesión mastográfica inicial clasificada de acuerdo a lo establecido por el American Collage of Radiology.
- 7.- Patología: Se estableció como el diagnóstico histopatológico postoperatorio. (resultado final de la pieza)
- 8.- Metástasis: La presencia o ausencia de enfermedad a distancia durante la evolución del padecimiento.
- 9.-Estadio clínico: El estadio clínico en base a clasificación del AJCC (TNM) al ingreso de la paciente
- 10.- Tratamiento: Se estableció como las modalidades oncológicas de tratamiento a la que la paciente fue sometida (QT, RT, Cirugía) Nota: en el caso de que la paciente se sometiera a más de un tratamiento se tomaron en cuenta ambos.
- 11.- Mortalidad: se conceptualizo como el número de pacientes incluidas en el análisis que fallecieron en el periodo de estudio.
- 12.- Recurrencia: A la presencia de actividad tumoral local o a distancia por lo menos 6 meses después de terminado el tratamiento.
- 13.-Antecedentes de patología benigna: si la paciente presento enfermedad no neoplásica en alguna de las mamas.
- 14.-Lactancia: Si la paciente presento o no antecedente de haber dado seno materno a alguno de sus hijos.
- 15.- Tamaño tumoral: medido en centímetros la lesión predominante en la pieza de patología.
- 16.- Afección ganglionar: El Número de ganglios afectados en el reporte histopatológico de la pieza definitiva.

#### **METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

Se realizo una selección de muestra no aleatorizada ya que se incluyeron en el estudio solo aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizo la selección de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en la población atendida en el hospital de la mujer entre enero del año 2000 a junio del año 2005.

Se recabo información acerca de la edad del diagnostico, antecedentes, estadio clínico, estudios de extensión, y tratamiento.

Las pacientes tratadas en el hospital de la mujer se clasificaron en base al estadio clínico, según la clasificación de **TNM**.

Se recabo información acerca del seguimiento y periodo libre de enfermedad y recalda así como sobrevida global.

Para efecto de este estudio se denomino *recalda* como la presencia de actividad tumoral locoregional o a distancia de una paciente tratada potencialmente curable. *Periodo libre de enfermedad* al tiempo entre el tratamiento potencialmente curable y la recalda. Y *sobrevida global* el tiempo de vida posterior al tratamiento.

#### **PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION**

Se realiza análisis estadístico conforme a lo estipulado para estadística descriptiva. Se presenta el promedio de las variables numéricas y expresado en porcentaje de presentación para las variables no numéricas

#### **RECURSOS.**

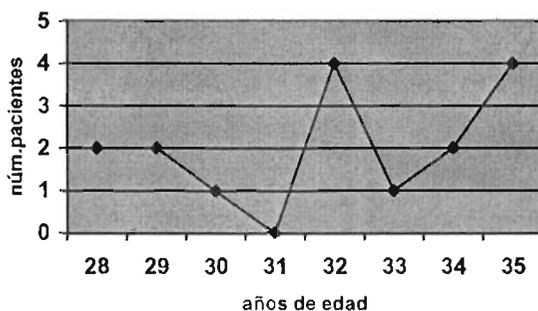
Se requirieron de los siguientes recursos

- 1.- sistema de expedientes de archivo clínico
- 2.- espacio físico de la biblioteca del hospital de la mujer
- 3.- espacio físico del área de informática del hospital de la mujer

## RESULTADOS

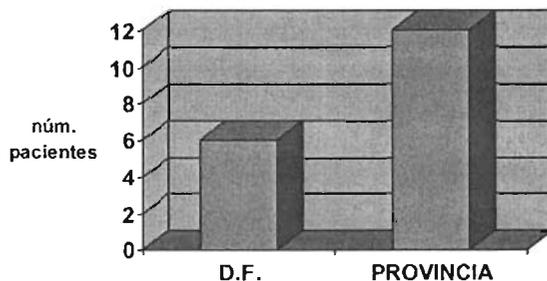
1.-Se estudiaron los expedientes de 18 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y con una edad menor a 35 años de las cuales 2 fueron de 27 años, 2 de 28 años, 2 de 29 años, 1 de 30 años, ninguna de 31 años, 4 de 32 años, 1 de 33 años, 2 de 34 años y 4 de 35 años.

### NUMERO DE PACIENTES POR EDAD



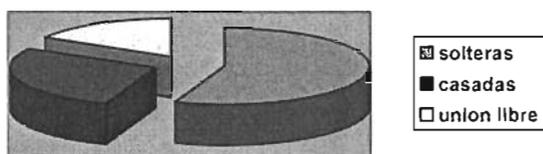
2.- se dividieron en dos grupos por origen llamando la atención que el valor fue mas elevado en las pacientes provenientes de provincia acudiendo solo 6 del DF. Y 12 pacientes de provincia.

### LUGAR DE PROCEDENCIA



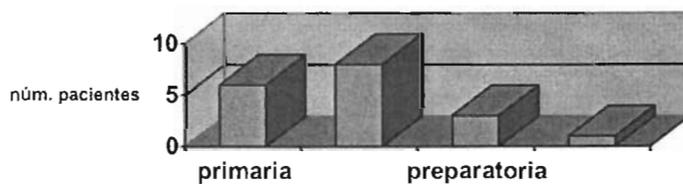
3.- también se investigo sobre el estado civil de las pacientes las cuales se dividieron en 3 grupos solteras con 10 pacientes, casadas 5 pacientes y en unión libre con 3 pacientes.

### ESTADO CIVIL

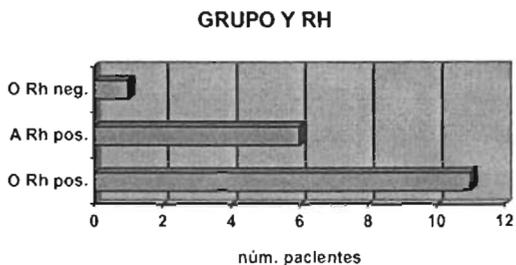


4.- Se investigo la escolaridad, nos dimos cuenta que la mayoría de las pacientes solo estudiaron hasta nivel básico y medio, siendo 6 pacientes para la primaria, 8 para la secundaria, 3 pacientes nivel medio superior y solo 1 licenciatura.

### ESCOLARIDAD

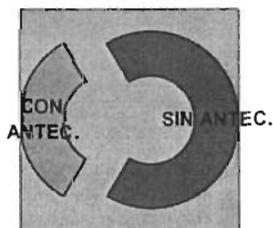


5.- Se investigo el Hemotipo donde predomino el grupo O Rh positivo con 11 pacientes, el grupo A Rh positivo con 6 pacientes y una paciente grupo O Rh negativo.



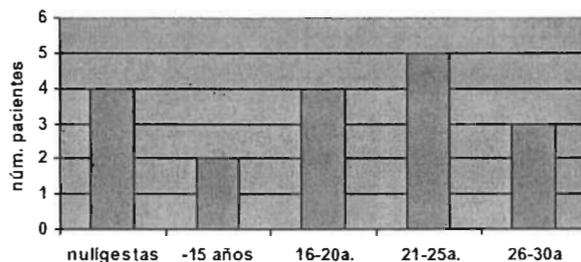
6.- investigamos cuantas pacientes tenían antecedentes de cáncer en la familia y cuantas no y encontramos que 6 pacientes tuvieron antecedente de cáncer y solo 2 fueron de mama, y 12 de nuestras pacientes no tuvieron ningún antecedente de cáncer de mama.

### ANTECEDENTES DE CANCER



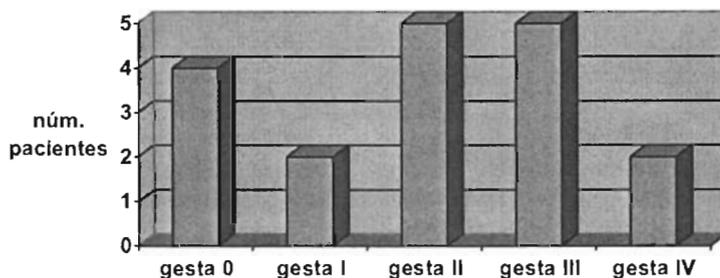
7.- Analizamos la edad que tenían las pacientes al primer hijo y nuestros resultados fueron los siguientes. 4 de nuestras pacientes no tenían ningún hijo, 2 tuvieron su primer hijo antes de los 15 años, 4 pacientes tuvieron su primer hijo de los 16 a los 20 años y 5 pacientes tuvieron su primer hijo de los 21 a los 25 años.

**EDAD DE LA PRIMERA GESTA**



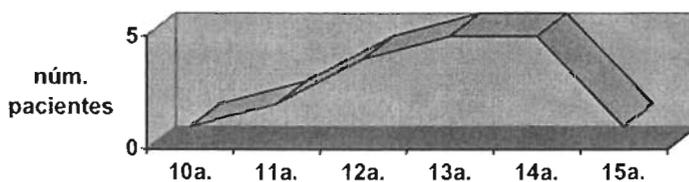
8.- Se indagó sobre el número de hijos que tenía cada paciente encontrándose que 4 de ellas como lo habíamos mencionado anteriormente no tenía hijos, 2 de ellas tienen 1 hijo, 5 tienen 2 hijos, otras 5 tienen 3 hijos y 2 tienen 4 hijos.

**NUMERO DE GESTAS**



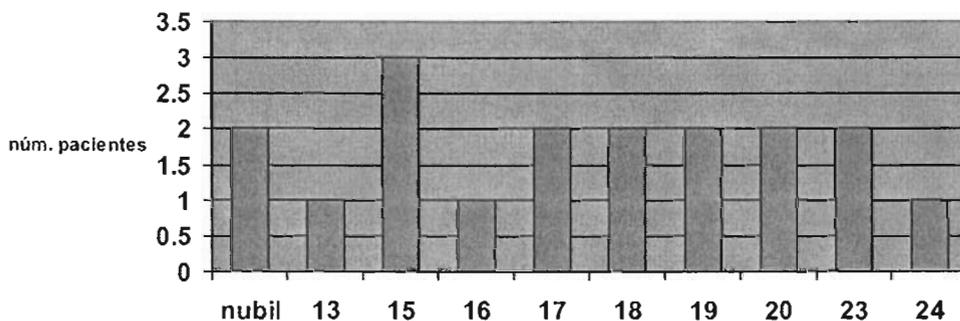
9.- Encontramos que la edad de la menarca fue el estándar de las mujeres mexicanas. A los 10 años 1 paciente, a los 11 años 2 pacientes, a los 12 años 4 pacientes, a los 13 años 5 pacientes, a los 14 años 5 pacientes y a los 15 años 1 paciente.

### EDAD DE LA MENARCA

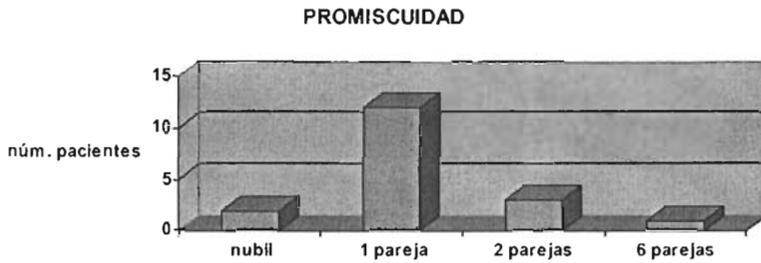


10.- El inicio de la vida sexual activa fue de 2 pacientes cubiles, 1 paciente con IVSA a los 13 años, 3 a los 15 años, 1 a los 16 años, 2 a los 17 años, 2 a los 18 años, 2 a los 19 años, 2 a los 20 años, 2 a los 23 años, 1 a los 24 años.

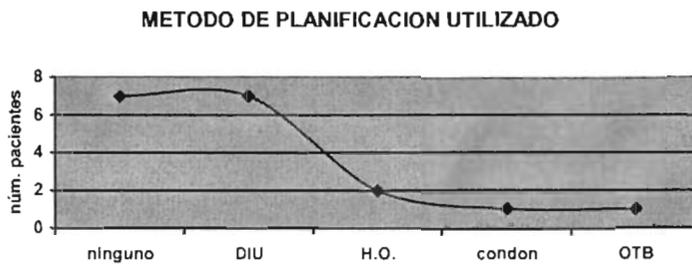
### EDAD DE IVSA



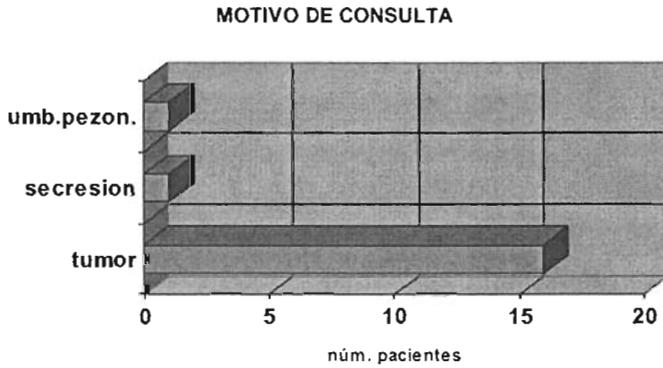
11.-se estudiaron el numero de parejas sexuales y encontramos que 2 pacientes eran nublles, 12 pacientes con una sola pareja sexual, 5 pacientes con 2 parejas sexuales, y solo una con 6 parejas sexuales.



12.-se busco el tipo de método de planificación familiar utilizado y se encontró que 7 no utilizaron ninguno entre ellas las 2 pacientes nublles, 7 utilizaron DIU, 2 hormonales orales, 1 preservativo y 1 OTB.

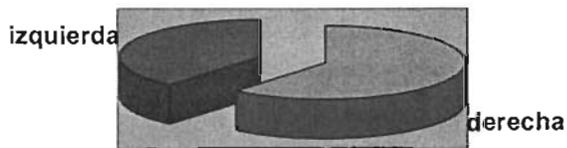


13.-Se busco la signo sintomatología por la que acudieron al medico y se encontró que 16 pacientes acudieron por presentar tumoración palpable en mama, 1 por presentar secreción sin tumoración con dolor e inflamación y la ultima por umbilicacion del pezón.



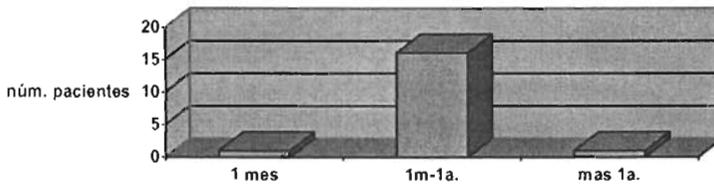
14.- Se encontró que la lateralidad es mas frecuente en el lado derecho con 11 pacientes, el lado izquierdo con 7 pacientes y ninguna paciente presento cáncer en ambas mamas.

### LATERALIDAD



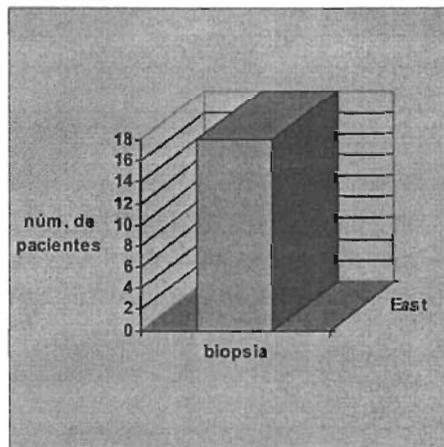
15.- También se busco el tiempo que paso desde el primer síntoma hasta el día de su primera consulta al medico y encontramos que 1 de nuestras pacientes acudió al mes de iniciada la sintomatología, 16 de entre 1 mes y un año, y 1 tardo mas de un año en acudir al medico

### TIEMPO EN QUE ACUDIO A SU PRIMERA CONSULTA DESPUES DE INICIADA LA SINTOMATOLOGIA

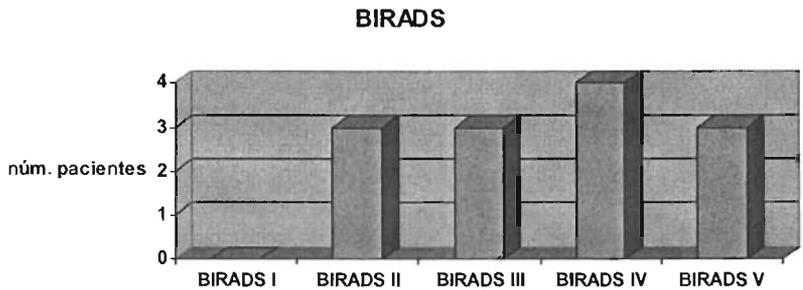


16.- El diagnostico de certeza que la institución manejo para poder iniciar tratamiento fue la blopsia en las 18 pacientes.

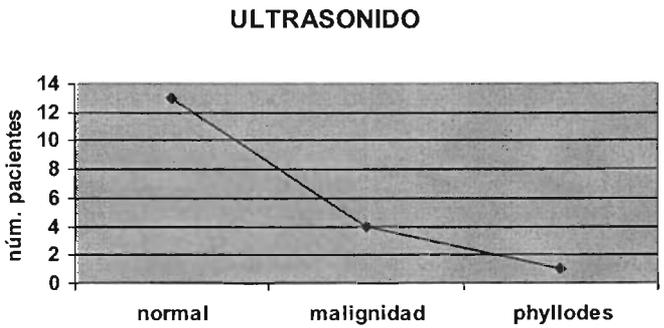
### METODO DIAGNOSTICO



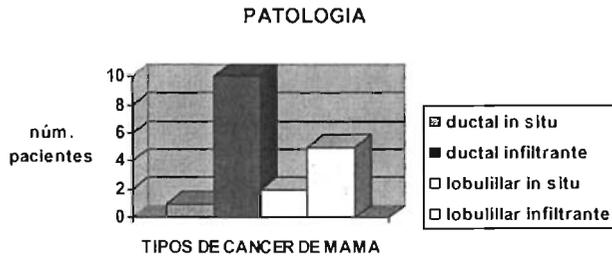
17.- Tomando en cuenta la edad de las pacientes tenemos que a 5 pacientes no se les realizo masto grafia y de las 13 pacientes sobrantes el resultado de dicho estudio fue el siguiente. BIRADS I ninguna paciente, BIRADS II 3 pacientes, BIRADS III 3 pacientes, BIRADS IV 4 pacientes y BIRADS V 3 pacientes.



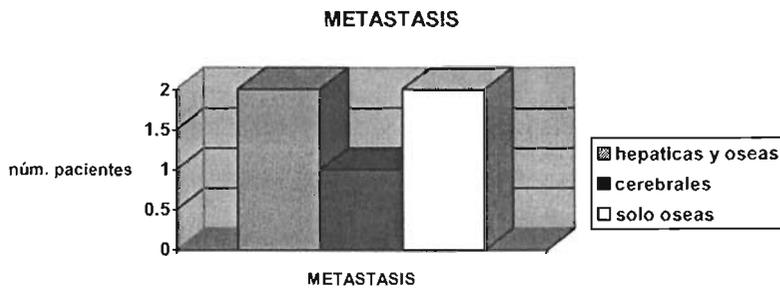
18.- Los resultados de USG mamario resultaron no tener una credibilidad adecuada ya que en su mayoría este estudio dio resultados negativos a lesiones sospechosas de cáncer de mama .solo 4 nos dieron resultado de pb. Malignidad, 13 resultaron ser normales y 1 reporto tumor phyllodes.



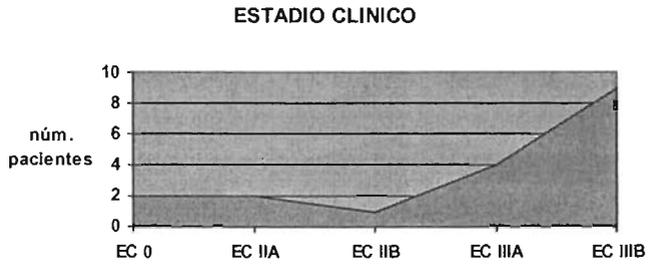
19.- se clasificaron por tipos de cáncer de mama de acuerdo al estudio anatomopatológico observando que las pacientes que llegaron a nuestra institución fueron en su mayoría pacientes con cánceres infiltrantes o invasivos y así obtenemos los siguientes resultados para el cáncer ductal in situ 1 paciente, cáncer ductal infiltrante 10 pacientes, cáncer lobulillar in situ 2 pacientes, cáncer lobulillar infiltrante 5 pacientes.



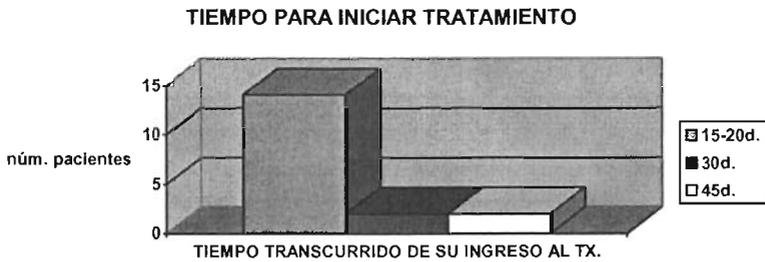
20.-se estudiaron las metástasis a distancia que tuvieron las 5 pacientes que tuvieron metástasis fueron recurrencias al año de realizar tratamiento completo del cáncer de mama. Y no tuvieron recurrencia a la mama contralateral.



21.-también clasificamos a las pacientes de acuerdo al estadio clinico que presentaban al momento del ingreso a la institución y así encontramos que en EC 0 2 pacientes, EC IIA 2 pacientes, EC IIB 1 paciente, EC IIIA 4 pacientes, EC IIIB 9 pacientes.



22.- Se busco el tiempo que nos tardamos en iniciar el tratamiento desde su ingreso a la consulta externa. Y encontramos que fue de 15-20 días en 14 pacientes ,1 mes para 2 pacientes, y 45 días en 2 pacientes más.



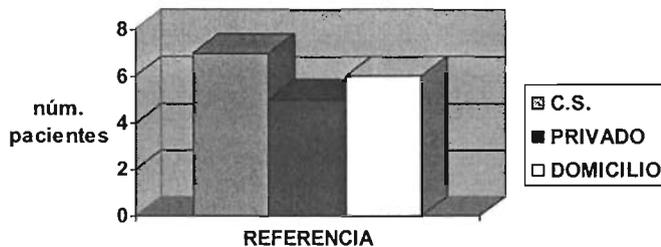
23.- Del total de las pacientes las 2 que se encontraban en estadio 0 se les realizo solo mastectomia simple, a 2 pacientes en estadio IIA se les realizo mastectomia radical modificada y radioterapia posterior, radioterapia posterior, 1 paciente que se encuentra en estadio IIB se realizo mastectomia radical modificada y posteriormente radioterapia, 13 pacientes de las cuales 4 se encuentran en estadio IIIA y 9 en estadio IIIB se les realizo quimioterapia en 4 ciclos de FEC, 50 Gy ,mastectomia radical modificada y posteriormente 4 ciclos de quimioterapia con FEC.

### TRATAMIENTO

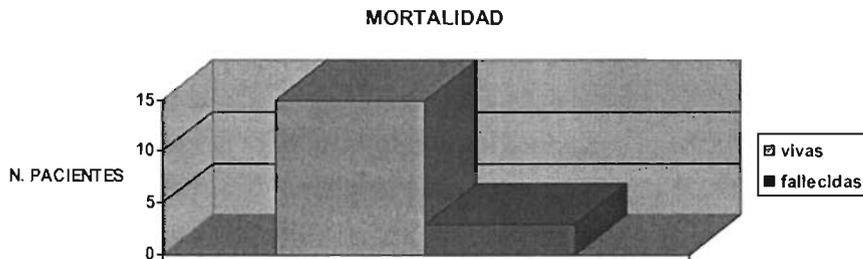
EC	QT	RT	MS	MRM	QT
0(2)			X		
IIA(2)		X		X	
IIB(1)		X		X	
IIIA(4)	X	X		X	X
IIIB(9)	X	X		X	X

24.- Se dividieron de acuerdo al tipo de ingreso a nuestra institución las que fueron enviadas del primer nivel (centro de salud), las que fueron referidas por medico particular y las que llegaron de su domicilio. De las primeras fueron 7, de las segundas 4, y las últimas 7.

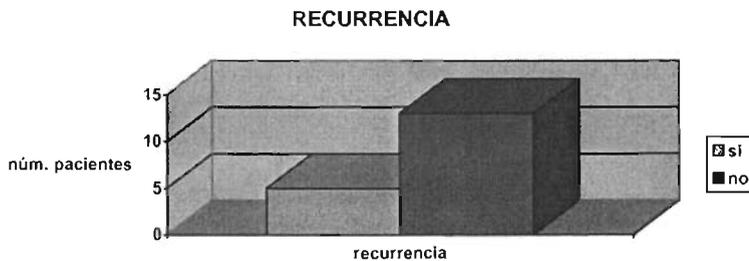
### LUGAR DE REFERENCIA



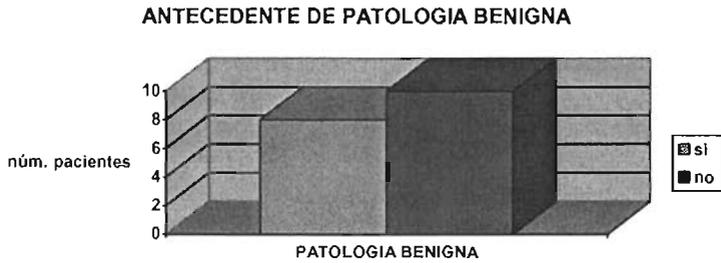
25.- 15 pacientes de 18 se encontraban vivas al momento del cierre del estudio ya que 3 fallecieron por recurrencia cerebral, ósea y hepática las 3 pacientes que fallecieron fueron diagnosticadas en estadio III A una de ellas y III B las otras 2.



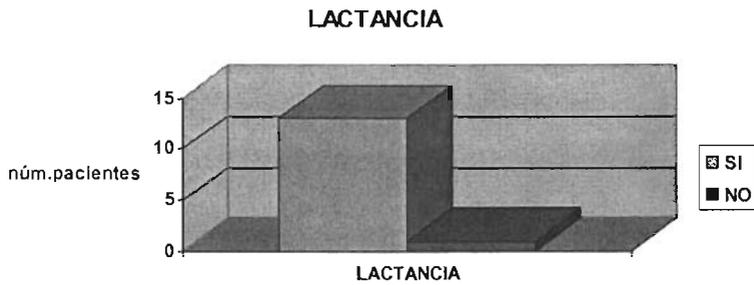
26.- La recurrencia fue en 5 pacientes y el tipo fue 1 recurrencia cerebral, 2 óseas y 2 hepáticas y óseas.



27.- Las pacientes que tuvieron antecedente de enfermedad benigna fueron 8 y 10 negaron haber tenido patología mamaria benigna previa.

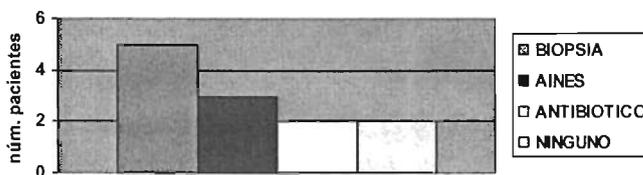


28.- De las 14 pacientes que tuvieron hijos 13 amamantaron y solo 1 no. Y de las 13 pacientes 8 durante 1 año, 2 por 2 años, 3 solo 6 meses.



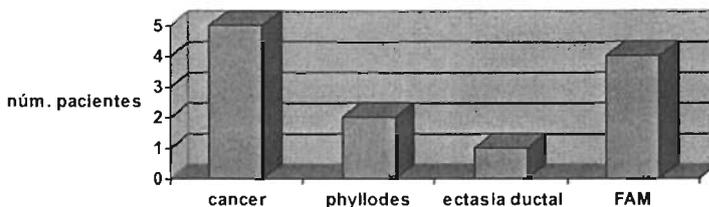
29.- De las 12 pacientes que tenían antecedente de haber acudido al medico 5 se les había realizado biopsia excisional y acudieron ya con el dx. De cáncer de mama a las cuales se les había dado como tratamiento AINES y antibióticos, 3 solo habían recibido AINES, 2 AINES y antibiótico, 2 ningún tratamiento.

**TRATAMIENTO ADMINISTRADO ANTES DEL DX. CA MAMA**

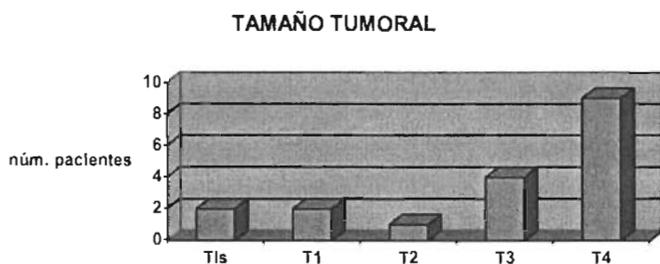


30.- de los diagnósticos a su ingreso a nuestra institución 5 tenían ya laminillas con el diagnóstico de cáncer de mama, 2 con diagnóstico de tumor phyllodes, 1 con diagnóstico de ectasia ductal y 4 con diagnóstico de fibroadenoma en estudio.

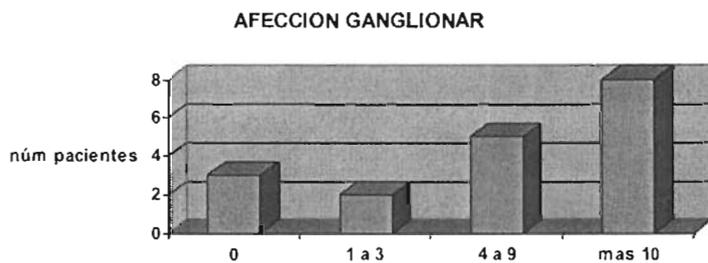
**DIAGNOSTICOS AL INGRESO**



31.- El tamaño tumoral de las 18 pacientes fue el siguiente para Tis 2 pacientes, T1 2 pacientes , T2 1 paciente, T3 4 pacientes, T4 9 pacientes. Por lo que se puede observar la mayoría llevo con una tumoración mayor a 5 cm.



32.- el numero de ganglios axilares afectados son de 0 para 3 pacientes, de 1-3 para 5 pacientes, de 4-9 para 2 pacientes y mayor de 10 para 8 pacientes.



## ANALISIS

En el hospital de la mujer se trataron 360 mujeres con cáncer de mama de diferentes edades de las cuales 18 fueron mujeres menores de 35 años, lo que representa el 5% de todos los casos de cáncer de mama que se registraron entre los años 2000-2005 (1er. Trimestre). Las edades mas representativas fueron a los 32 y 35 años, pero teniendo 7 casos en pacientes menores de 30 años y 11 de los 31-35 años.

Se observo que a pesar de que nuestra institución se encuentra en el Distrito Federal (D.F.) La mayoría de las pacientes acuden de provincia ya que de nuestras 18 pacientes solo 6 son del DF.

El estado civil fue soltera para 10 pacientes, y observamos que la mayoría no tienen un nivel académico suficiente. Con lo que respecta al grupo y Rh 11 fueron hemotipo

O Rh positivo, y también constatamos que a diferencia de la literatura 12 de nuestras pacientes no tenían ningún antecedente familiar de cáncer de mama. Con lo que respecta a la edad al primer hijo entre 15 y 25 años fueron la edad de mayor reproducción, y casi en su mayoría había tenido por lo menos una gesta y hasta 4 gestas en 2 pacientes, solo 4 pacientes cumplirían con lo publicado previamente donde mencionan que el cáncer de mama es mas frecuente en pacientes nuligestas. En la monarca la gran mayoría estuvo dentro del estándar de la mujer mexicana que es a los 13-14 años, por lo tanto no cumple con los criterios de la literatura donde mencionan que el cáncer de mama es mas frecuente en mujeres con menarquia tardía, con 10 pacientes en este rango para nuestro estudio, el IVSA fue mayor entre los 15-20 años con 12 pacientes, por lo tanto no cambia con respecto a los factores de riesgo constitucionales mencionados en la literatura, donde una vida sexual larga podría influir en la aparición temprana del cáncer de mama, el numero de parejas sexuales fue de 1 para 12 pacientes sin embargo la promiscuidad no tiene ninguna influencia en esta patología, el método de planificación mas utilizado fue el DIU por lo tanto en nuestro estudio los hormonales orales no tuvieron ninguna influencia en la aparición temprana de esta entidad ya que solo 2 pacientes de las 18 estudiadas los utilizaron y por periodos muy cortos. En el rubro de referencias 12 de nuestras pacientes ya habían acudido a un primer nivel las cuales posteriormente fueron referidas, 5 ya con diagnóstico de cáncer de mama por biopsia, aunque las otras 7 con diagnóstico de patología benigna. A diferencia de lo publicado nuestras pacientes en su mayoría no tuvo antecedente de historia de patología benigna.

El tiempo que transcurrió desde el inicio de la sintomatología hasta la primera consulta fue de 6-12 meses con 13 pacientes, por lo que confirmamos que se debe de hacer mayor propagación de la información entre las pacientes, y el tiempo en que se inicio tratamiento a partir de su primera consulta en la institución fue de 15 días para la mayoría y de 45 días el periodo mas largo para 2 pacientes, el diagnóstico de certeza antes de iniciar el tratamiento correspondiente fue hecho por biopsia en el 100%.

Se tomaron estudios de diagnostico como la mastografía y USG donde no se obtuvo un resultado favorable debido a la conocida falta de sensibilidad de la mastografía en mujeres menores de 35 años, donde solo se identificara el 50% de las lesiones o menos, en la mayoría de los casos no esta indicada, y la ecografía no es útil como prueba de detección sistemática. Es probable que una ecografía del tejido mamario no diferencia de forma confiable entre el tejido normal y lesiones malignas o benignas, siendo solo diagnosticadas por USG 4 pacientes.

En la Histpatología de nuestra población el cáncer fue ductal y de tipo infiltrativo, así que es preocupante el estadiaje avanzado y a tan temprana edad ya que el EC con mayor numero de pacientes fue el III (A y B),teniendo como consecuencia un tratamiento agresivo tanto quirúrgico como con quimio y radioterapia neoadyuvante.

La recurrencia fue en 5 pacientes en donde se observo que fue en forma sistémica

El tamaño del tumor y el numero de ganglios afectados fueron factores pronósticos importantes para nuestras pacientes.

## CONCLUSIONES

Debido a publicaciones iniciales, se pensó que el cáncer de mama en mujeres jóvenes era más agresivo que en mujeres del grupo etáreo convencional (entre 40-60 años). Sin embargo estudios posteriores han corroborado ciertas afirmaciones que este estudio arroja.

- 1.- El diagnóstico en pacientes jóvenes es más tardío, por ello existe una presentación clínica habitualmente en forma localmente avanzada (el estadio clínico más frecuente fue el III y la motivo de consulta fue la presencia de tumoración)
- 2.-En nuestra población de estudio el cáncer de mama en mujeres menores de 35 años representa el 5% de todos los casos sin embargo es una población que ciertamente tiende a crecer probablemente por los métodos de detección, la educación en la salud desde edades tempranas en las escuelas y promoción de la autoexploración.
- 3.-La recurrencia se presentó en forma sistémica y no local como lo reportado en la literatura.

Como conclusión general podemos afirmar que a pesar de ser un número limitado de pacientes detectados en el período de estudio la evolución clínica de la enfermedad no difiere a lo establecido para las mujeres de grupos etarios mayores, sin embargo ciertas características propias de la edad como la densidad grasa del tejido mamario hacen de difícil detección el cáncer de mama no palpable en mujeres menores de 35 años, no solo en los métodos de escrutinio convencionales como la mastografía si no en la exploración física dirigida. La mala evolución de estas pacientes más bien obedece a una detección tardía más que a una biología tumoral más agresiva.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Bonadonna G: Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-11397.
- 2 - Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
- 3 - Clark GM, McGuire WL: New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology* 1989; 3: 49-54.
- 4 - Contesso G, Mouriessse H: Facteurs anatomo-pathologiques du pronostic des cancers du sein. *Path Biol* 1990; 38: 834-835.
- 5 - Ingle JN: Assessing the risk of recurrence in breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 329-331.
- 6 - Jotti GS: New prognostic indicators in resectable breast cancer. *Anticancer Res* 1989; 9: 1227-1232.
- 7 - Merkel DE, Osborne CK: Prognostic factors in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3: 641-652.
- 8 - Page DL: Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-349.
- 9 - Saccanijotti G, Bonadonna G: The pathologist and the clinical oncologist: a new effective partnership in assessing tumor prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 585-598.
- 10 - Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1045-1053.
- 11 - Danforth D, Lichter AS, Lippmann ME: The diagnosis of breast cancer, in Lippmann ME, Lichter AS, Danforth D (eds): *Diagnosis and Management of Breast Cancer*: Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 50-94.
- 12 - Fuster E, Garcia-Vilanova A, Narbona B, et al: A statistical approach to an individualized index (IPI) for breast cancer survivability. *Cancer* 1983; 52: 728-736.
- 13 - Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al: A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45: 361-366.
- 14 - Rosen PP, Goshen S, Saigo PE, et al: A long-term follow-up of survival in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-366.
- 15 - Donegan WL: Staging and primary treatment, in Donegan WL, Spratt JS (eds): *Cancer of the Breast*. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 336-402.
- 16 - Donegan WL: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 39: 533-538.
- 17 - Berndt H, Titze U: TNM clinical stage classification of breast cancer. *Int J Cancer* 1969; 4: 837-844.

- 18 - Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-772.
- 19 - Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH (eds): *Manual of Staging of Cancer: American Joint Committee on Cancer*, ed 3. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1988, pp 145-148.
- 20 - Hermanek P, LH Sobin (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours*. UICC International Union Against Cancer. New York, Springer-Verlag, 1987, pp 93-99.
- 21 - Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, et al: *TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNP/pTNM-Classification of Malignant Tumours*. UICC International Union Against Cancer, 3 ed., New York, Springer-Verlag, 1989, pp 173-183.
- 22 - Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al: Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-1057.
- 23 - Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U: Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer*; 1987; 59: 675-681.
- 24 - Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, et al: The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 309-318.
- 25 - Fisher B, Slack NH: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 79-88.
- 26 - Fisher B, Slack N, Katrich D, et al: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
- 27 - Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, et al: Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 839-842.
- 28 - Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032-2038.
- 29 - Huvos AG, Hutter RV, Berg JW: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 44-46.
- 30 - Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, et al: Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17: 670-691.
- 31 - Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ: The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer* 1969; 23: 243-250.
- 32 - Friedman S, Bertin F, Mouriesse H, et al: Importance of tumor cells in axillary node sinus margins (clandestine metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncologica* 1988; 27: 483-487.
- 33 - Bettelheim R, Price KN, Gelber RD, et al: International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-1568.
- 34 - Neville AM, Price KN, Gleber RD, et al: Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 1110.

- 35 - Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, et al: Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast. Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55: 303-306.
- 36 - Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, et al: The immunohistochemical detection of lymph node metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 54: 631-636.
- 37 - Wells CA, Heryet A, Brochier J, et al: The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 193-197.
- 38 - Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, et al: Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 333-340.
- 39 - Martin SA, Perez-Reyes M, Meldensohn G: Angioinvasion in breast carcinoma. An immunohistochemical study of Factor VIII-related antigen. *Cancer* 1987; 59: 1918-1922.
- 40 - Haagensen CD: *Diseases of the Breast*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 656.
- 41 - Caceras E: An evaluation of radical mastectomy and extended radical mastectomy for cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 337-341.
- 42 - Fentiman IS, Lavelle MA, Caplan D, et al: The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. *Cancer* 1986; 57: 908-910.
- 43 - Papaioannou A, Urban JA: Scalene node biopsy in locally advanced primary breast cancer of questionable operability. *Cancer* 1964; 17: 1006-1011.
- 44 - Urban JA, Marjani MA: Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *AJR* 1971; 111: 130-136.
- 45 - Mambo NC, Gallager HS: Carcinoma of the breast. The prognostic significance of axillary disease. *Cancer* 1977; 39: 2280-2285.
- 46 - Palmer MK, Lythgoe JP, Smith A: Prognostic factors in breast cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 697-698.
- 47 - Ciatto S, Biggeri A, Del turco Mr, et al: Risk of breast cancer subsequent to proven gross cystic disease. *Eur J Cancer* 1990; 26: 555-557.
- 48 - Greenhough RB: Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *Cancer Res* 1925; 9: 452-463.
- 49 - Patey DH, Scarff RW: The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; 1: 801-804.
- 50 - Haagensen CD: The basis for histologic grading of carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1933; 1: 285-257.
- 51 - Bloom HJG: Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950; 4: 259-288.
- 52 - Bloom HJG: Further studies on prognosis of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1950; 4: 347-367.
- 53 - Bloom HJG, Richardson WW: Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1,709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-377.
- 54 - Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast, in Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. New York, Churchill Livingstone, 1987. Pp 300-311.

- 55 - Elston CW. The assessment of histological grade in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1984; 54: 11-15.
- 56 - Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- 57 - Elston CW, Gresham GA, Rao GS, et al: The cancer research campaign (Kings/Cambridge) trial for early breast cancer-pathological aspects. *Br J Cancer* 1982; 45: 655-669.
- 58 - Helpap B: Nucleolar grading of breast cancer. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 501-508.
- 59 - Ellis IO, Elston CW, Blamey RW: The Nottingham prognosis index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 1991; 4: 11A.
- 60 - Bettelheim R, Penman HG, Thorton-Jones H, et al: Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 771-777.
- 61 - Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A, et al: Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
- 62 - Nime F, Rosen PP, Thaler H, et al: Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
- 63 - Rosen PP: Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathologic criteria for diagnosis and clinical significance, in Sommers S, Rosen PP (eds): *Pathology Annual*. Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1983, pt 2, pp 215-232.
- 64 - Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, et al: Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193: 15-25.
- 65 - Roses DF, Bell DA, Flotte TJ, et al: Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 817-820.
- 66 - Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al: Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 639-641.
- 67 - Gilchrist KW, Gould VE, Hirscht S, et al: Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982; 13: 170-172.
- 68 - Lee AKC, DeLellis RA, Silverman MI, et al: Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: A useful prognostic indicator? *Hum Pathol* 1986; 17: 984-987.
- 69 - McGuire WL: Prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Surv* 1986; 5: 527-536.
- 70 - Gentili C, Sanfilippo O, Silvestrini R: Cell proliferation and its relationship to clinical features and relapse in breast cancers. *Cancer* 1981; 48: 974-979.
- 71 - Meyer JS: Cytokinetic analysis of breast carcinoma. Implications for adjuvant cytotoxic therapy of node-negative patients, in Blumenschein, GR (ed): *Current Controversies in Breast Cancer*. 26<sup>th</sup> Annual Clinical Conference, the University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute, 1983.
- 72 - Meyer JS, Bauer WC, Rao BR: Subpopulations of breast carcinoma defined by S-phase fraction, morphology, and estrogen receptor content. *Lab Invest* 1978; 39: 225-235.

- 73 - Silvestrini R, Sanfilippo O, Tedesco G: Kinetics of human mammary carcinomas and their correlation with the cancer and the host characteristics. *Cancer* 1974; 34: 1252-1258.
- 74 - Tubiana M, Pejovic MH, Renaud A, et al: Kinetic parameters and the course of the disease in breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 937-943.
- 75 - Fisher B, Gunduz N, Costantino J, et al: DNA flow cytometric analysis of primary operable breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 1465-1475.
- 76 - Brailan RC: Flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 1-6.
- 77 - Kute TE, Muss HB, Anderson D, et al: Relationship of steroid receptor, cell kinetics and clinical status in patients with breast cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 3524-3529.
- 78 - Witzig TE, Gonchoroff NJ, Therneau T, et al: DNA content flow cytometry as a prognostic factor for node-positive breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 1781-1788.
- 79 - Mass H, Engle B, Trams G: Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 743-749.
- 80 - Wittliff J: Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-643.
- 81 - McCarty KS Jr, McCarty KS Sr: Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. *Am J Pathol* 1977; 86: 705-744.
- 82 - Maynard PV, Davis CJ, Blamey RW, et al: Relationship between estrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br J Cancer* 1978; 38: 745-748.
- 83 - Stanford JL, Szklo M, Brinton LA: Estrogen receptor and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 42-56.
- 84 - McGuire WL, Clark GM: The role of progesterone receptors in breast cancer. *Semin Oncol* 1985; 12 (Suppl): 12-16.
- 85 - Contesso G, Delarue JC, Mouriesse H, et al: Anatomopathologie du cancer du sein et recepteurs hormonaux. *Pathol Biol* 1983; 31: 747-754.
- 86 - Elston CW, Blamey RW, Johnson J, et al: The relationship of oestradiol receptors (ER) and histological tumor differentiation with prognosis in human primary breast carcinoma, in Mouridsen, Palshof, (eds): *Breast Cancer: Experimental and Clinical Aspects*. Oxford, Pergamon, 1980, pp59-62.
- 87 - Knight WA, Livingston RB, Gregory BH, et al: Estrogen receptor as a independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37: 4669-4771.
- 88 - Lee KC, DeVita V: The "clinical alert" from the National Cancer Institute. *N Engl J Med* 1988; 319: 948-949.
- 89 - Kinne DW, Ashikari R, Butler A, et al: Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 1981; 47: 2364-2367.
- 90 - Ellis GK, Gown AM: New applications of monoclonal antibodies to the diagnosis and prognosis of breast cancer, in Rosen PP, Fechner RE, (eds): *Pathology Annual*. Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, vol 25, pt 2 pp 193-235.
- 91 - McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1006-1015.

- 92 - Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer-correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
- 93 - Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1120-1128.
- 94 - Berger MS, Locher GW, Saurer S, et al: Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988; 48: 1238-1243.
- 95 - Zeillinger R, Kury F, Czenwenska K, et al: HER-2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene* 1989; 4: 109-114.
- 96 - Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al: Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma: A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
- 97 - Nesland JM, Ottestad L, Borresen AL, et al: The c-erbB-2 protein in primary and metastatic breast carcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15: 281-289.
- 98 - Rochefort H, Capony E, Augereau P, et al: The estrogen-regulated 52-K-cathepsin-D in breast cancer: From biology to clinical application. *Int J Rad Appl Instrum* 1987; 14(B): 377-384.
- 99 - Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T, et al: Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: Relationship with c-myc, c-erbB-2 and int-2 oncogene amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* 1990; 26: 437-441.
- 100 - Guerin M, Barrois M, Terier MJ, et al: Overexpression of either c-myc or c-erbB-2/neu protooncogenes in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Oncogene Res* 1988; 3: 21-31.
- 101 - Varley JM, Swallow J, Brammer WJ, et al: Alterations to either c-erbB-2 or c-myc protooncogenes in breast carcinomas correlate with poor short term prognosis. *Oncogene* 1987; 1: 423-440.
- 102 - Serrano S, Cerdón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (I). *Med Clin* 1985; 84: 9.
- 103 - Serrano S, Cerdón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (II). *Med Clin* 1985; 85: 1.
- 104 - Lillie RD: *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*. Ed. 3. MacGraw-Hill, New York, 1965, p 579.
- 105 - Fentiman IS: *Detection and Treatment of Early Breast Cancer*. Philadelphia, JB Lippincott, 1990, pp 154-173.
- 106 - Bunker MI, Peters MV: Breast cancer associated with pregnancy or lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 85: 312-321.
- 107 - Haagensen CD: The treatment of breast carcinoma occurring during pregnancy or lactation, in Haagensen CD: *Diseases of the Breast*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1986; pp 927-928.
- 108 - Peters MV: The effect of pregnancy in breast cancer. In Forrest APM, Kunkler PB, (eds): *Prognostic Factors in Breast Cancer*. Baltimore, William & Wilkins, 1968, pp 65-80.
- 109 - Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869-872.

- 110.- Anderson DE, Badzlock MD. Breast cancer risks in relatives of male breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1114-1117
- 111.- Anderson DE, Badzioch MD. Familial breast cancer risk: effects of prostate and other cancers. *Cancer* 1993;72:114-119
- 112.- Barnes DM, Hanby AM, Gillet CE, et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cells of a cancer family patient. *Lancet* 1992;340:259-263
- 113.- Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:227-238
- 114.- Breast Cancer Linkage Consortium. Pathologic of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-1510  
identifying germline mutations in breast cancer susceptibility genes. *J Med Genet* 1998;35:116-121
- 115.-Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232-242
- 116.- Couch FJ, DeShano M, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-1415
- 117.- Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer. Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701
- 118.- Easton DF, Ford D, Bishop T, and Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995;56:265-271
- 119.- Ford D, Easton DF, Bishop T, et al. Risk of cancer in BRCA1- mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692-695
- 120.- Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-1689
- 121.- Jacquemier J, Eisinger F, Birnbaum D, Sobol H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. 1995.
- 122.- Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-5362
- 123.- Lynch H, Marcus JN, Watson P, Conway T, Lynch J, Page D. Increased proliferation in hereditary breast cancer. *Proc ASCO*1993;13:56 (abstr 27)
- 124.- Marcus JN, Watson P, Page DL, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996;77:697-709
- 125.- Narod SA, Feuteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet* 1991;338:82-83
- 126.- Porter D, Cohen B, Wallace N, et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q 12-21. *Br J Surg* 1994;81:1512-1515

- 127.- Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A, et al. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation. J Natl Cancer Inst 1991;83:849-854
- 128.- Rubin SC, Benjamin I, Behbakht k, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germline mutations of BRCA1. N Engl J Med 1996;19:1413-1416
- 129.- Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families. Are there more breast cancer susceptibility genes?. Am J Hum Genet 1997;60:486-495
- 130.- Skolnick MH, Cannon-Albright LA, Goldgard DE et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. Science 1990;250:1715-1720
- 131.- Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de-Paillerets B, et al. Truncation at conserved terminal regions of BRCA1 proteins is associated with highly proliferating hereditary breast cancers. Cancer Res 1996;56:3216-3219
- 132.- Weber BL, Garber JE. Familial Breast Cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott-Raven publishers 1996:168-184
- 133.- Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994;265:2088-2092.
- 134.- Journal of the National Cancer Institute , 20 de octubre de 2004, tomo 96, número 20: páginas 15, 18-1527.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**