



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**“LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA POBLACION DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DE LA UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” DEL 01 DE ENERO DEL 2011 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2012”**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**P R E S E N T A :**

**ALEJANDRO ORDOÑEZ RUEDA**

**ASESORES: DR. EDGAR ROMAN BASSAURE  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
CIRUGÍA ONCOLOGICA  
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MÉXICO**

**DR. ARTURO HERNANDEZ CUELLAR  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**DR. LEOPOLDO AVILA MEDRANO  
JEFE DE LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÁXICO**

**México D.F. Noviembre del 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

### **DR. EDGAR ROMAN BASSAURE**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA  
ONCOLÓGICA  
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"

### **DR. ARTURO HERNANDEZ CUELLAR**

COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE  
ONCOLOGÍA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
TUMORES DE CABEZA Y CUELLO  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"

### **DR. LEOPOLDO AVILA MEDRANO**

JEFE DE LA CONSULTA EXTERNA DE  
ONCOLOGIA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
TUMORES MAMARIOS  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"  
ASESOR DE TESIS

### **ALEJANDRO ORDÓÑEZ RUEDA**

MEDICO RESIDENTE DE CIRUGÍA  
ONCOLÓGICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"  
AUTOR

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS NUESTRO SEÑOR**

Por darme la dicha de existir y la oportunidad de lograr mis metas hasta ahora.  
GRACIAS...

### **A MI MADRE**

Por darme la vida, por tu gran cariño de madre, por confiar en mi desde siempre a pesar de mis errores, por tu gran esfuerzo de apoyarme en todo. Gracias Madre que Dios te bendiga siempre.

### **A MI PADRE**

Por el gran cariño y apoyo incondicional que me has brindado, así como tu gran esfuerzo por impulsarme para ser un hombre de éxito.

### **A MI ESPOSA**

Moni, por tu amor sincero e incondicional, comprensión y sobre todo paciencia, por ser mi inspiración e impulsarme a ser mejor persona y profesionalista día a día. Te amo!

### **A MIS HERMANOS**

IGNACIO  
ARTURO  
MARÍA DE LOS ANGELES  
ISMAEL  
SILVANA

Por su gran ejemplo, por todo su cariño que me han demostrado así como el apoyo brindado, gracias por ser mis hermanos, siempre juntos.

### **A MIS SOBRINOS**

Mariana, Odón, Miriam, Samanta, Dante, Adriana, Marissa, Mael y Camila .

Los quiero mucho.

### **A MIS CUÑADOS**

Por su amistad y cariño

### **A MIS TIOS Y PRIMOS**

Por su cariño y consejos

### **A MIS AMIGOS DE RESIDENCIA**

María Dolores, Azcary, Rodrigo, Johnny, Armando, Edgardo, Claudia, César, Ramsés, Juan Carlos y Víctor.

Por su gran amistad, cariño y apoyo incondicional.

## **AGRADEDIMIENTOS**

### **A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Por mi raza hablará el espíritu, nuestra máxima casa de estudios, Goya, Goya Universidad !!!

### **AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

Por permitirme formar parte de él y dejarme conocer a mis maestros quienes me proporcionaron elementos necesarios para formarme como médico especialista en cirugía oncológica pero sobre todo ser mejor persona de lo cual estaré siempre orgulloso y por haber sido mi casa en éstos últimos 8 años de mi vida.

Al Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" por haber formado parte de éste gran servicio cuna de la oncología en México y formador de excelentes especialistas. Gracias!

### **A MIS MAESTROS**

Quienes son pilares principales de mi formación como especialista además de ser mis amigos.

Al Dr. Edgar Román Bassaure, Jefe de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", profesor titular del curso de especialización de cirugía oncológica, tutor de tesis, por permitirme aprender y ser parte del mejor hospital y escuela de oncología de México.

Al Dr. Arturo Hernández Cuellar, coordinador de enseñanza de oncología, médico adscrito a la unidad de tumores de cabeza y cuello del servicio de oncología, por compartir su destrezas quirúrgicas que me dieran tanta enseñanza, por su gran dedicación a la docencia.

Al Dr. Leopoldo Ávila Medrano, jefe de consulta externa de oncología, Médico Adscrito a la Unidad de tumores mamarios del servicio de Oncología, por su gran cariño incondicional, enseñanza, paciencia y principalmente que el paciente es ante todo.

Al Dr. Juan Carlos Oliva, jefe de la unidad de tumores ginecológicos del servicio de oncología, por su amistad y apoyo en momentos difíciles.

Al Dr. Roberto Mosiño Montes, jefe de la unidad de tumores mamarios del servicio de oncología, por compartir sus conocimientos y su apoyo incondicional.

Mención especial a mi maestro Dr. José Mario de la Garza Navarro †, por enseñarme lo más importante que debe tener el ser humano... corazón, para ser mejor persona cada día y ayudar a sus semejantes, por su gran ejemplo de vida, Gracias maestro por todo!

A todos aquellos pacientes que tuve la fortuna de tratar y aprender de ellos y permitieron que alcanzará mi más anhelado sueño que es el de ser cirujano oncológico formado en el Hospital General de México. Gracias!

A todas aquellas personas que me han apoyado desde el inicio de mi vida tanto personal como profesional, algunas de ellas hoy ya no se encuentran presente entre nosotros, pero nos acompañan siempre en el pensamiento y en nuestros corazones.

Alejandro Ordóñez Rueda

## RESUMEN

**Título del protocolo:** La inmunohistoquímica en la población de pacientes con cáncer de mama de la unidad de Tumores Mamaros del Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" del 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012

**Planteamiento del problema:** En México el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa el 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad, sin embargo conocemos los factores de riesgo así como la histopatología y la inmunohistoquímica más frecuente a nivel mundial, es por esto que decidimos investigar cual era la inmunohistoquímica más frecuente en nuestra población de pacientes con cáncer de mama que acuden y tratan en nuestro hospital, para contar con nuestra propia estadística ya que nuestro servicio es considerado un centro de referencia a nivel nacional, ya que actualmente la inmunohistoquímica determina el tratamiento individualizado que será aplicado a cada paciente.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de factores clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos más frecuentes que se presentan en la población de pacientes de nuestra unidad tumores mamaros del servicio de oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", vistos por primera vez con diagnóstico de probable cáncer de mama, desde el 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012.

**Diseño:** se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional.

**Pacientes y métodos:** se incluyeron todos los pacientes vistos por primera vez con el diagnóstico de probable cáncer de mama en la unidad de tumores mamaros del servicio de oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en el periodo comprendido desde el 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012.

**Análisis estadístico:** se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, trasversal y observacional.

**Resultados:** Se revisaron 748 casos con sus expedientes clínicos, tomando en cuenta las siguientes variables como edad, sexo, reporte histopatológico con su inmunohistoquímica respectiva. De los 748 casos con diagnóstico de probable cáncer de mama se encontró lo siguiente: se reportaron 596 (79.67%) casos confirmados con reporte histopatológico de cáncer de mama y 152 (20.33%) casos de patología benigna. El sexo femenino 595 casos (99.83%), solo un caso masculino. La edad promedio para diagnosticar cáncer de mama fue de 52 años de edad. El grupo de edad más afectado en nuestra población fue desde los 36 hasta los 69 años de edad con un 82%. La histopatología más frecuente fue el adenocarcinoma ductal en un 82%, seguido del adenocarcinoma lobulillar en un 8.2%, el cáncer In situ de la mama se reportó en un 5.11 %. La inmunohistoquímica más frecuente reportada fue la Luminal B con HER2/Neu negativo en un 34%, seguida de la Luminal B con Her2/Neu positivo con un 21.9%, en tercer lugar se encontró la IHQ tipo triple negativo con un 16.34%, seguido muy de cerca la IHQ tipo Luminal A con un 16.15%, y por último la IHQ HER2 sobreexpresado ( RE y RP negativos) presente en un 11.5%. Destacan los 18 casos de en donde la oncoproteína HER-2Neu (3.2%) se encontraba como indeterminada por lo cual se le realizó la amplificación del gen HER-2 con la hibridación in situ fluorescente (FISH) en 13 ocasiones (72%) y la hibridación in situ cromogénica (CISH) en 5 ocasiones (28%). De los 13 casos determinados por FISH se observó que el HER-2 resultó positivo en 9 ocasiones (70%) y 4 negativas (30%), y de las 5 determinaciones mediante CISH se encontró positivo en 4 ocasiones (80%) y 1 caso negativa (20%), así solo 5 determinaciones (27.7%) resultaron negativas en total. La proteína HER2/Neu se encontró negativo en un 66.6% de todos los casos (557 casos), encontrándose positiva en un 33.4%.

**Conclusiones:** el cáncer de mama en nuestra población se diagnostica a los 52 años de edad, el estadio clínico presente al momento el diagnóstico es el EC III con un 37.6%. La inmunohistoquímica que con mayor frecuencia se encuentra en nuestra población es el Luminal B con HER2/Neu negativo con un 34%. Nuestro estudio demuestra que la proteína HER2/Neu se encuentra sobreexpresada en un 33.4% en las pacientes con cáncer de mama de nuestra población. La proteína HER2/Neu con reporte indeterminado de los cuales se envían a amplificación por la hibridación ya sea FISH o CISH resultará positiva en un 72%.

## INDICE

	Pag.
DEDICATORIA .....	1
AGRADEDIMIENTOS .....	2
RESUMEN .....	3
INDICE .....	4
INTRODUCCIÓN .....	5
GLANDULA MAMARIA	
Antecedentes .....	7
Embriología .....	9
Anatomía .....	10
Fisiología .....	15
CÁNCER DE MAMA	
Epidemiología.....	17
Factores de Riesgo.....	20
Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	23
Estudios de imagen.....	24
Biopsia.....	25
Estadificación .....	25
Clasificación TNM.....	26
Evaluación patológica y factores pronósticos.....	30
Estudios genéticos.....	32
Clasificación genética de la mama y su correlación histopatológica.....	33
Tratamiento .....	35
Tratamiento adyuvante, quimioterapia .....	37
Terapia endócrina.....	37
Radioterapia .....	38
Tratamiento neoadyuvante.....	39
Enfermedad metastásica.....	39
Terapias biológicas.....	40
Tratamiento de las metástasis y seguimiento .....	41
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	42
JUSTIFICACIÓN .....	42
OBJETIVO .....	42
MATERIAL Y MÉTODO .....	42
Tamaño de la muestra	
Tipo del estudio	
RESULTADOS .....	43
DISCUSIÓN .....	59
CONCLUSIONES .....	60
BIBLIOGRAFÍA .....	81

## Introducción

El cáncer de mama es actualmente el cáncer más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres del mundo. El número de fallecimientos por ésta causa se ha duplicado en los últimos 22 años, y afecta tanto a los países industrializados como a los menos desarrollados. [1]

El panorama epidemiológico de ésta patología en la población mexicana se transformo en los últimos 50 años y el cáncer de mama ha pasado a ser un problema de salud pública. Sus principales factores de riesgo conocidos están asociados a la exposición prolongada a estrógenos, son indicadores de estilos de vida y patrones reproductivos, y por esto resultan difíciles de modificar, reducir la mortalidad requiere, entonces mejorar la detección temprana y las estrategias de tratamiento. [2,3] Entre los procedimientos de detección, que incluyen también la autoexploración y el examen clínico, la mamografía es la única técnica que puede ofrecer una detección suficientemente oportuna.

En países desarrollados, los programas de detección mediante mastografía han permitido encontrar lesiones no palpables confinadas a la mama desde un histórico 3% hasta 30% en los casos, sobre todo en mujeres entre 40 a 69 años de edad. [3] En México, donde la mayoría de los tumores malignos de la mama son diagnosticados en etapa avanzada, las mamografías se han utilizado casi totalmente con fines diagnóstico. [4,5]

La detección temprana del cáncer de mama y los avances en la quimioterapia adyuvante han reducido la tasa de recurrencia y mortalidad. La enfermedad micrometastásica es responsable de la recurrencia, el riesgo de recurrencia y recurrencia se estima a través del análisis de diversas características de la paciente y del tumor; entre ellas la edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, grado de diferenciación e invasión vascular y/o linfática, éstos factores ayudan a determinar el grupo de pacientes que requieren tratamiento adyuvante, evitando la exposición a efectos tóxicos para quienes no la necesitan. Sin embargo, ante tumores pequeños y ganglios axilares negativos, la información clínica e histopatológica es insuficiente para identificar con máxima precisión a quienes pueden beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante. [6]

Las características clínicas, histológicas del cáncer de mama, han sido utilizadas y lo siguen siendo, como elementos importantes para la definición de los diferentes factores pronóstico y de tratamiento de ésta enfermedad, sin embargo, la identificación de las características inmunohistoquímicas del tumor nos permiten diferenciar alteraciones genéticas que proporcionan la posibilidad de clasificar el cáncer de mama de una manera más adecuada en lo que se refiere a pronóstico y efectividad en el tratamiento. [7]

Diversos biomarcadores biológicos han sido estudiados para tratar de refinar la selección de candidatos a adyuvancia, entre ellos se encuentran los receptores de estrógenos (RE), y progesterona (RP), la onco proteína HER2 ( *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), así como algunos marcadores de la actividad angiogénica y/o apoptótica. Recientemente, la determinación de perfiles de expresión genética ha mostrado ser capaz

de identificar la heterogeneidad molecular del cáncer de mama y el riesgo de recurrencia. [6]

Ki-67 es una proteína nuclear del tipo no histona, relacionada con el control de la proliferación celular. La expresión de ésta proteína correlaciona con el resultado de otros marcadores de proliferación celular, como la fracción de fase S, índice mitótico, índice de tirosina-cinasa y la captación en vivo de la bromodesoxiuridina. Ha mostrado ser útil como factor pronóstico de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con ganglios axilares negativos. [6]

El objetivo primario de éste trabajo fue determinar la frecuencia de factores clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos más frecuentes que se presentan en la población de pacientes con cáncer de mama de nuestra unidad de tumores mamarios del servicio de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, vistos por primera vez en la consulta externa desde el 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2013.

## **Glándula mamaria**

### **Antecedentes**

El cáncer de mama es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos ancestrales.

La primera descripción escrita de cáncer proviene de los egipcios, en el papiro de Edwin Smith, alrededor del año 3000 - 2500 a.C. se describen 8 casos de tumores mamarios, el tratamiento era de cauterización con un instrumento llamado “un simulacro de incendio”. El papiro informó que no había ningún tratamiento eficaz para los tumores cancerosos. [8,9]

Fue Hipócrates (460 – 370 a.C.) quien dio el nombre de cáncer a las enfermedades malignas por su semejanza al cangrejo señalando en sus escritos posteriores la evolución mortal de las mujeres con tumores mamarios “ocultos”, y evitar cualquier tratamiento ya que éste aceleraba su muerte, la cual se presentaba por caquexia y las pacientes sin tratamiento vivían por largos períodos de tiempo. [10]

El médico romano Celso (50 – 25 a.C) tradujo los términos griegos de Hipócrates al latín, lo que resultó en el término cáncer, intentó extirpar los tumores mediante cirugía, pero descubrió que simplemente volvían a crecer. [11]

En el segundo siglo de era Cristiana, Galeno (131-203 d.C) reafirmó la etiología humoral del cáncer postulada por Hipócrates, consideró al cáncer de mama como una enfermedad sistémica causada por un aumento de la bilis negra (atrabilis) y recomendó para su manejo “limpia inicialmente el humor melancólico con purgantes y después, haz incisiones precisas alrededor del tumor sin dejar una sola raíz”. Recomendó exprimir los vasos sangrantes y sugirió no usar ligaduras ya que provocan recurrencias en tejidos vecinos. [12]

Muy poco progreso hubo durante la edad media. Los postulados de Hipócrates y Galeno, persistieron durante este periodo, considerando casi una herejía su cuestionamiento. El concilio de Tours en 1162, no recomendó la cirugía como tratamiento del cáncer de mama. [12]

Durante la época del renacimiento entra los S. XV y XVI, sobre todo en los años 1450 – 1550, cuando artistas, pintores y escultores-científicos, como Miguel Ángel y Leonardo da Vinci, mostraron en sus pinturas y esculturas parte de la anatomía humana, conocimientos que posiblemente obtuvieron al realizar disecciones sobre cadáveres humanos, procedimientos prohibidos en esa época, sus trabajos culminaron con el magnífico tratado de anatomía de André Vesalio ( 1514 – 1564), “ De Humani Corporis Fabrica de 1543” [13]

Los conocimientos de anatomía y desarrollo de instrumentos de la época, dieron paso al tratamiento quirúrgico de los tumores mamarios, mediante la mastectomía total, la cual era realizada utilizando un instrumento circular con cuchillas en su interior a manera de

guillotina, colocando la mama entre las dos hojas de la pinza, haciendo el corte con el cierre de las mismas. Para la hemostasia se utilizaba el hierro candente y compresión. [14]

El concepto de curación del cáncer de mama con cirugía, fue postulado por Jean Louis Petit (1674-1750) afirmando “las raíces del cáncer son los ganglios linfáticos crecidos. Los ganglios deben ser buscados y extirpados con la fascia pectoral y algunas fibras del músculo deben ser removidas sin dejar cualquier tejido sospechoso”.

Fue Henry Francois le Dran (1685-1770) quien consideró al cáncer como una enfermedad local en sus etapas iniciales y subrayó, que la única esperanza de curación era la cirugía temprana (hipótesis de enfermedad local).

Con la introducción de la anestesia general en el año 1846, se propusieron cirugías más radicales, recomendando la resección completa de la mama y el corte de los extremos superiores de los músculos pectorales, para obtener una mayor exposición de la axila durante la disección ganglionar. Es interesante mencionar a Billrot, quien trató al cáncer de mama con “lumpectomía”, en etapas tempranas, recomendando, sin embargo la extirpación completa de la mama en etapas avanzadas.

A pesar de los procedimientos quirúrgicos recomendados en esa época, existían voces pesimistas que dudaban de la curación de ésta enfermedad.

Sir James Paget en 1863, señaló en el Royal College of Surgeons en Inglaterra “No conozco un solo caso de recuperación franca; es decir, que la paciente de cáncer de mama haya vivido más de 10 años libre de enfermedad” (hipótesis de enfermedad sistémica).

Treinta años después Halsted, pronuncia su hipótesis de diseminación ordenada del cáncer mamario, al afirmar que el cáncer se originaba en la mama, para después a través de los linfáticos se extendía a los ganglios axilares; atribuía la alta tasa de recurrencia a la falta de lograr márgenes adecuados y proponía la resección en bloque de la mama incluyendo gran porción de la piel que la recubre, los músculos pectoral mayor, menor y el contenido celulo-adiposo ganglionar de la axila, desde el borde anterior del dorsal ancho por fuera hasta el ligamento costo-clavicular por dentro. [15,16]

Este mismo autor reportó sus resultados en el año 1907, con sobrevividas el 85% libre de enfermedad a 3 años, cuando en los ganglios axilares reseçados no se encontraron metástasis, disminuyendo al 34 % cuando estaban afectados. [17]

La mastectomía radical tipo Halsted, se popularizó y fue la intervención quirúrgica estándar durante varias décadas, produjo una baja muy significativa en las recurrencias loco-regionales y marcó el inicio del tratamiento moderno de ésta enfermedad. [16]

## **Glándula mamaria**

### **Embriología**

El primer indicio de las glándulas mamarias es un engrosamiento a manera de banda de la epidermis, la línea mamaria o cresta mamaria, en el embrión de siete semanas [18] dos bandas engrosadas de ectodermo que se extienden desde las axilas hasta las regiones inguinales, éstas líneas aparecen durante la cuarta semana , pero desaparecen en seres humanos excepto en la región pectoral. [19] Hacia el final de la vida intrauterina, los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactóforos, mientras que los esbozos constituyen los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula. [18]

Las glándulas dentro de las mamas se clasifican como glándulas tubuloalveolares compuestas y consisten en 15 a 20 lóbulos que irradian desde el pezón y se separan entre sí por tejidos adiposos y conectivo colagenosos. Cada lóbulo es drenado por su conducto lactífero propio que lleva directamente al pezón, y antes de llegar al pezón cada uno se dilata para formar un seno lactífero y a continuación se estrecha antes de desembocar en el pezón. [20] El epitelio escamosos queratinizado de la piel supraadyacente se hunde en los orificios del pezón y después se transforman en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos, los conductos y lobulillos están tapizados por dos tipos de células, las mioepiteliales contráctiles con miofilamentos que se disponen como una malla sobre la membrana basal y las células epiteliales luminales que se superponen a las células mioepiteliales. [21] Se postula que una célula madre comprometida en el conducto terminal puede dar lugar a las células tanto luminales como epiteliales. [22] también existen dos tipos de estroma mamario. El estroma interlobulillar, que corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. Y el estroma interlobulillar que rodea a los acinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal. [21]

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas que se sitúan sobre la fascia superficial, anteriores a la musculatura pectoral y a la pared torácica anterior. Cerca del 80 a 85% de la mama normal es tejido adiposo. Los tejidos mamarios están unidos a la piel que los recubre y al tejido subcutáneo mediante bandas fibrosas o aponeuróticas llamadas ligamentos de Cooper, que sostienen a la mama en posición erecta sobre la pared torácica. [13] Ésta se extiende justo por debajo de la segunda costilla por la parte inferior hasta la sexta o séptima costilla. La protuberancia de la mama está situada entre el borde esternal externo y el pliegue axilar anterior. El espacio retromamario separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor y proporciona cierto grado de movimiento sobre las estructuras subyacentes. [20]

## Anatomía

Las mamas llamadas también senos, son órganos glandulares destinados a secretar leche. Existen en el hombre y en la mujer, pero con dimensiones y una significancia morfológica muy diferentes.

La mujer, a quien incumbe el cuidado de alimentar al recién nacido, posee mamas en estado de perfecto desarrollo, muy diferentes de las hombre, que son rudimentarias.

### 1. Consideraciones generales

Situadas, en la mujer, en la parte anterior y superior del tórax, entre la tercera y la séptima costillas.

Número. Son en número de dos, una derecha y una izquierda

Forma. Tiene una forma hemisférica y descansa sobre el tórax por su cara plana, presentando, en el punto medio de su cara convexa, una eminencia en forma de papila, llamada pezón. Esta forma fundamental ofrece numerosas variedades: mama cónica, piriforme, aplanada o discoide, cilíndrica, pediculada, etc.

Volumen. Pequeñísimas en el recién nacido y en la niña, se desarrollan bruscamente en la época de la pubertad y alcanzan luego muy pronto su estado de perfecto desarrollo. Miden entonces, por término medio 10 u 11 centímetro de altura, por 12 o 13 cm de ancho y 5 o 6 cm de grueso. Su volumen aumenta durante el embarazo, y sobre todo, durante la lactancia. La mama disminuye de volumen después de la menopausia.

Peso y consistencia. El peso de la mama es de 30 a 60 centigramos en el momento del nacimiento, de 150 a 200 gr en la joven fuera de la lactancia y de 400 a 500 gr en la mujer que cría. De consistencia dura en la mujer joven y virgen, son blandas, fofas y péndulas en las multíparas.

### 2. Conformación exterior y relaciones. Se consideran en la mama una cara posterior, una cara anterior y una circunferencia.

a) Cara posterior. Más o menos plana, descansa sobre el pectoral mayor y el serrato mayor, a los cuales está unida por la fascia superficialis, que tan pronto es muy apretada como floja y algunas veces areolar.

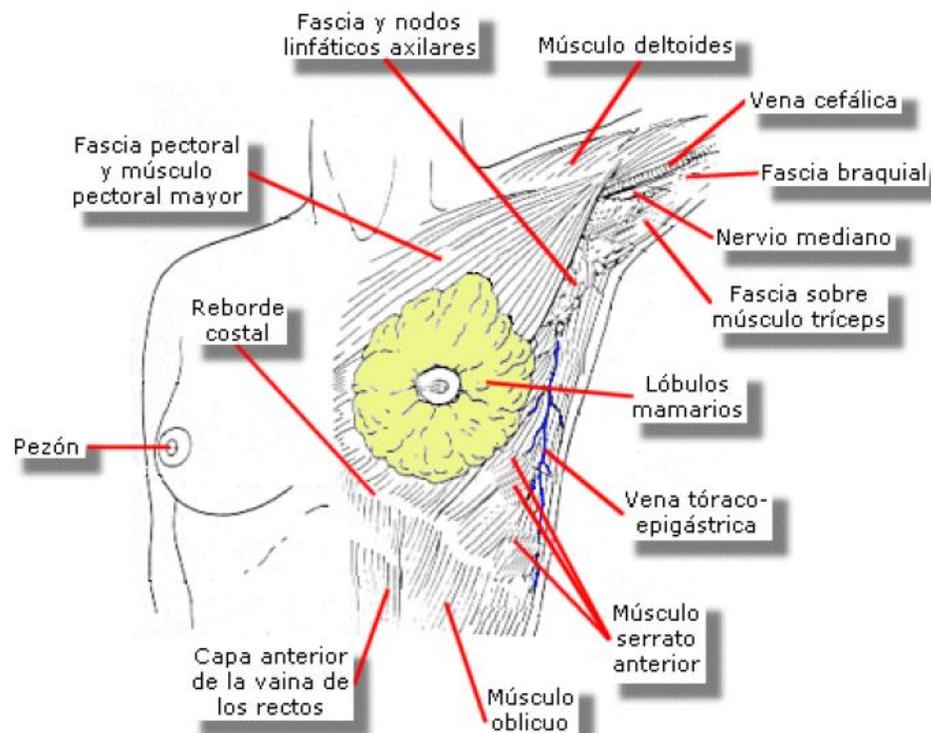
b) Cara anterior. Fuertemente convexa, tersa y lisa en la mayor parte de su extensión, presenta en su parte más saliente la aréola y el pezón. La aréola es una región circular de 15 a 25 mm de diámetro, caracterizada, por una parte por su color obscuro, y por otra, por la presencia en su superficie de los tubérculos de Morgani (tubérculo de Montgomery en la mujer embarazada): son glándulas sebáceas que levantan la piel a su nivel. El pezón es una eminencia cilíndrica o cónica, que se levanta en el centro de la aréola. Mide por término medio, de 10 a 11 mm de longitud por 8 a 9 mm de anchura en su base ( algunas veces el pezón está deprimido, pezón invaginado). Es irregular, rugoso, algunas veces agrietado o

resquebrajado. En su vértice existen de 12 a 20 orificios, terminaciones de los conductos galactóforos.

c) Circunferencia. Poco o nada marcada en su parte superior, está claramente indicada en la inferior por el surco submamario.

3. Constitución anatómica. Comprende las tres partes siguientes:

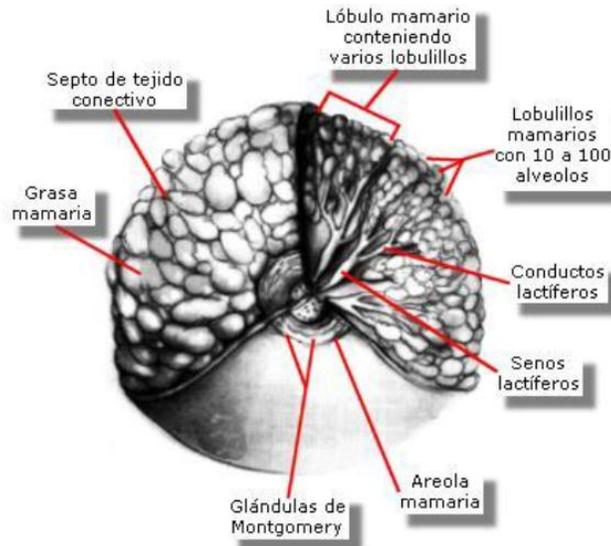
1 Glándula mamaria propiamente dicha. Una vez desembarazada de las partes que la cubren, tienen la forma de una masa gris amarillenta, aplanada de delante atrás con una cara posterior plana, una cara anterior muy accidentada que presenta partes deprimidas y partes salientes en forma de crestas, una circunferencia irregular que envía prolongaciones mas o menos notables ( cinco ordenes de prolongaciones). Histológicamente considerada, es una glándula arracimada, descomponible en 10 o 12 lóbulos, cada uno de los cuales pueden descomponerse a su vez en lobulillos y acinos. Los conductos excretorios, primeramente intralobulillares, después interlobulillares, se condensan, para cada lóbulo, en un solo conducto que se llama conducto lobular o galactóforo existen de 10 a 12 conductos irregulares, flexuosos, acodados, todos ellos se dirigen hacia la base del pezón, y un poco antes de alcanzarla presenta cada uno de ellos una dilatación fusiforme, el seno galactóforo. Al salir del seno los conductos galactóforos atraviesan el pezón, para abrirse en su vértice formando una especie de criba, el área cribosa del pezón.



2 Una envoltura cutánea. Presenta tres zonas: zona periférica, zona aréolar y zona mamilar.

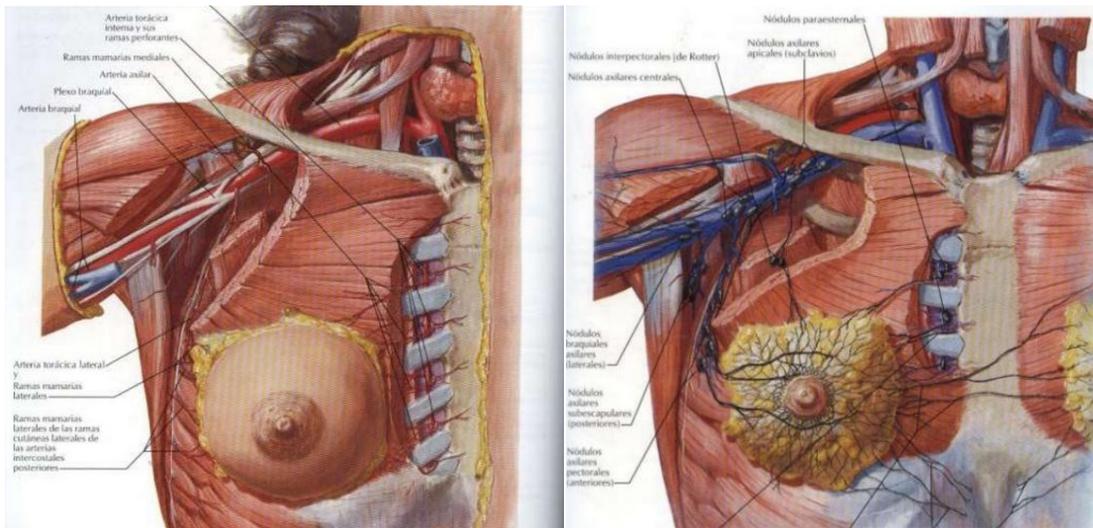
- a) Zona periférica. La piel no presenta en éste punto nada en particular
- b) Zona areolar. Más delgada y más pigmentada, reforzada en su cara profunda por un músculo de fibras lisas, el músculo areolar. Éste músculo forma una capa continua que disminuye de grosor a medida que se aleja del pezón (1.5 a 2 mm). Sus fibras son en su mayor parte circulares, algunas radiales. El músculo areolar tiene por función o acción: proyectar el pezón hacia adelante (telotismo), expulsar el contenido de los conductos galactóforos hacia el área cribosa. Las glándulas de areola son de tres órdenes: 1. Glándulas sudorípara muy desarrolladas; 2. Glándulas sebáceas, que constituyen los tubérculos de Morgagni y de Montgomery; 3. Glándulas mamarias accesorias muy variables en número y volúmenes pero casi constantes.
- c) Zona mamilar. La piel que cubre el pezón es muy delgada y notable por la multiplicidad y el número de sus papilas. Debajo de la piel se observa, además, en éste punto, un músculo especial, el músculo mamilar. Se compone de dos clases de fibras: fibras horizontales dispuestas perpendicularmente a los conductos galactóforos y fibras logitudinales que van de la base al vértice del pezón.

3 Cubierta celuloadiposa. El panículo adiposo subcutáneo, al llegar a la glándula mamaria se divide en dos hojas: 1. Hoja posterior más delgada que se insinua entre la base de la glándula y la fascia superficialis (capa celulosa retromamaria), 2, hoja anterior más gruesa, que se extiende sobre la cara anterior desde la glándula hasta la areola, cara que presenta fositas y cresta (capa celulosa premamaria) [23]

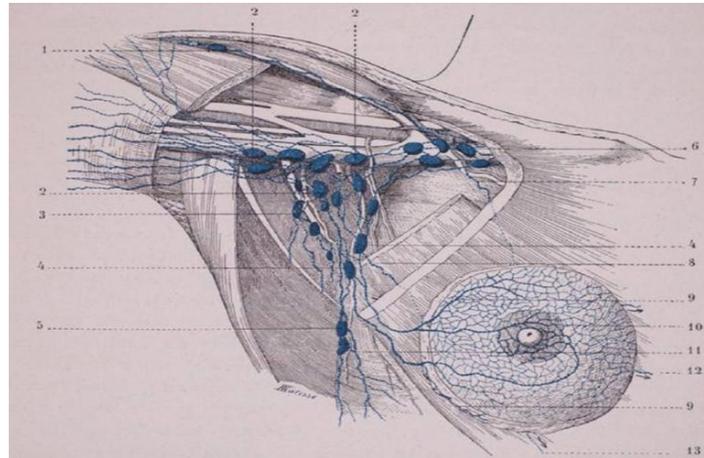


## Vasos y Nervios

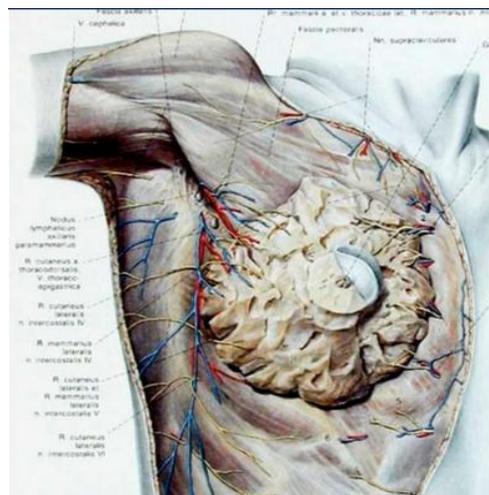
- a) Arterias. Proceden de tres orígenes: 1, de la mamaria interna (dos o tres ramos que invaden la glándula por su lado superointerno; 2, de la mamaria externa que llegan a la glándula por su lado externo; 3, de las intercostales. Los citados ramos anastomosándose entre sí forman en la superficie de la glándula una red perimamaria de la cual se desprenden dos órdenes de ramos, ramos externos para la piel y ramos internos para la glándula.
- b) Venas. Las venas se dirigen hacia la cara anterior de la glándula, en cuyo punto forman debajo de la piel una red de anchas mallas, la red subcutánea ( debajo de la areola, el circulo venoso de Haller). Las venas que salen de ésta red se dirigen unas hacia adentro, hacia la mamaria interna, otras hacia afuera, hacia la axilar.



- c) Linfáticos. Los linfáticos, que salen de la piel de la glándula y de los conductos galactóforos, van a parar todos a una red subareolar. Los troncos que parten de esta red se dividen en externos e internos: 1. Linfáticos externos que son los más importantes ( en número de 2 a 4 ) rodean el borde inferior del m. pectoral mayor y van a terminar en la axila, en un grupo de ganglios situados en la parte inferior del ángulo diedro formado por el encuentro de los músculos pectoral mayor y serrato mayor; 2. Los linfáticos internos, que se dirigen hacia dentro y terminan ( después de haber atravesado los espacios intercostales) en los ganglios mamarios internos.



- d) Nervios. Los nervios proceden: 1, del gran simpático por los plexos que acompañan a las arterias; 2, de los 6 primeros nervios intercostales, excepto el primero; 3, de la rama supraclavicular del plexo braquial. Terminan en la piel (filetes cutáneos), en las fibras lisas del músculo areolar y del músculo mamilar ( filetes motores), en los vasos (filetes vasomotores) y en la glándula ( filetes secretorios) [23]



## Fisiología

Se necesita una acción de muchas hormonas para que se logre un desarrollo mamario completo. En general, los estrógenos son los principales causantes de la proliferación de los conductos mamarios y la progesterona del desarrollo de los lóbulos. Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina aumentan de forma regular hasta el término y bajo la influencia de ésta hormona, además de los valores altos de estrógeno y progesterona, se logra el desarrollo lóbuloalveolar completo de las mamas.

### Secreción y expulsión de leche

La hormona directamente implicada en la fisiología de la mama. La prolactina (PRL) es la principal responsable de la producción láctea, incrementando a nivel celular la transcripción del mRNA para la síntesis de las proteínas lácteas, como la caseína. Su función requiere de la acción conjunta de otras hormonas lactogénicas como el lactógeno placentario y la hormona de crecimiento placentaria. Además, factores de crecimiento, tales como el TGF- $\beta$  y FGF, intervienen como facilitadores entre la acción mitogénica del estradiol y el lactotrofo. Otras hormonas como las tiroideas también son requeridas para la adecuada función de la PRL. El neuropéptido cerebral galanina, ha mostrado un potente efecto lactotrófico en roedores, pero no se conoce aún el rol que desempeña en la lactación humana. La galactopoyesis es una función fundamental de la oxitocina y secundariamente de la vasopresina en respuesta al conocido reflejo neurohormonal eyecto lácteo.

La PRL, fundamentalmente es producida en la adenohipófisis, pero también es sintetizada in situ en la glándula mamaria y secretada en la leche; en la que parece desempeñar funciones inmunológicas. También se ha reportado secreción de PRL en quistes y tumores malignos de mama y en endometrio, testículos, sistema inmune, en los que sus acciones aún quedan por definir.

Algunos datos clínicos en humanos muestran una estrecha relación entre la presencia de receptores androgénicos (RA), RE y la intensidad de la proliferación epitelial mamaria. En atletas y transexuales, que reciben andrógenos, hay atrofia mamaria. El bloqueo de los RA en hombres se asocia con aumento del riesgo de cáncer de mama y el tratamiento con andrógenos ha sido de utilidad en estos tumores. Las variantes hipoactivas del RA y mutaciones del BRCA-1 en mujeres muestran un riesgo incrementado de cáncer de mama. Algunos estudios señalan el efecto protector de la proliferación epitelial a los RA hiperactivos. Estos hallazgos clínicos coinciden con los resultados de un estudio experimental reciente.

Los estudios clínicos han mostrado una asociación muy consistente entre el sobrepeso, en especial la distribución de la grasa, y un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Aunque en la premenopausia este incremento del riesgo, es discutido, en la postmenopausia el riesgo aumenta en un 40%.

El incremento de la grasa corporal, favorece la insulinoresistencia (IR) además de la producción de estrógenos, como resultado de la aromatización periférica de los andrógenos. La hiperinsulinemia compensadora, presente en la IR, sería capaz de sobre estimular la producción de hormonas ováricas y adrenales, así como la proliferación de células tumorales mamarias por aumentar la actividad de la vía MAPK a través de señales

extracelulares, lo que podría explicar las asociaciones encontradas entre obesidad y cáncer de mama. Por otra parte siendo la estructura de la insulina similar a la del factor de crecimiento IGF<sub>1</sub>, ésta, por afinidad, estimula el receptor IGF<sub>1</sub>, presente en las células mamarias y como resultado se originan los conocidos efectos mitogénico, mutagénico, antiapoptótico y estimulante de la aromatasa que explicarían la correlación observada entre niveles circulantes de IGF<sub>1</sub>, y el riesgo y progresión del cáncer de mama. También se ha observado que la hiperinsulinemia va asociada con una disminución de la proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), lo cual aumenta la concentración de estradiol y testosterona libre, disponibles para actuar en el tejido mamario. En síntesis, los mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia compensadora presente en la IR estimulan la proliferación epitelial son: 1. La Vía MAPK. 2. Estimulando los receptores IGF<sub>1</sub>. 3. Aumentado estradiol y testosterona libre, por disminución de la SHBG.[89]

## **Cáncer de Mama**

El cáncer de mama es una patología con una historia natural compleja, por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial. Para México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto en la mortalidad como en el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementado paulatinamente y en la actualidad, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante. [24]

La glándula mamaria se compone de lóbulos y lobulillos conectados mediante conductos, y esta enfermedad afecta a una o ambas de las estructura mencionadas. [25] Una célula cancerosa de mama generalmente duplica cada 100-300 días. Una neoplasia de mama de 1 cm realiza cerca de 30 duplicaciones antes de alcanzar ese tamaño, por lo que éste cáncer tiene, como mínimo, unos 7 años de evolución. Ésta simple estimación sugiere la utilidad de la detección temprana, con métodos capaces de visualizar alteraciones (subclínicos) de tamaño inferior a un centímetro. [26]

## **Epidemiología**

En el mundo

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y E.U.A con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. En el sur y centro América, excepto Brasil y Argentina con incidencias también altas, se ha reportado una incidencia de moderada a baja de ésta enfermedad. [29]

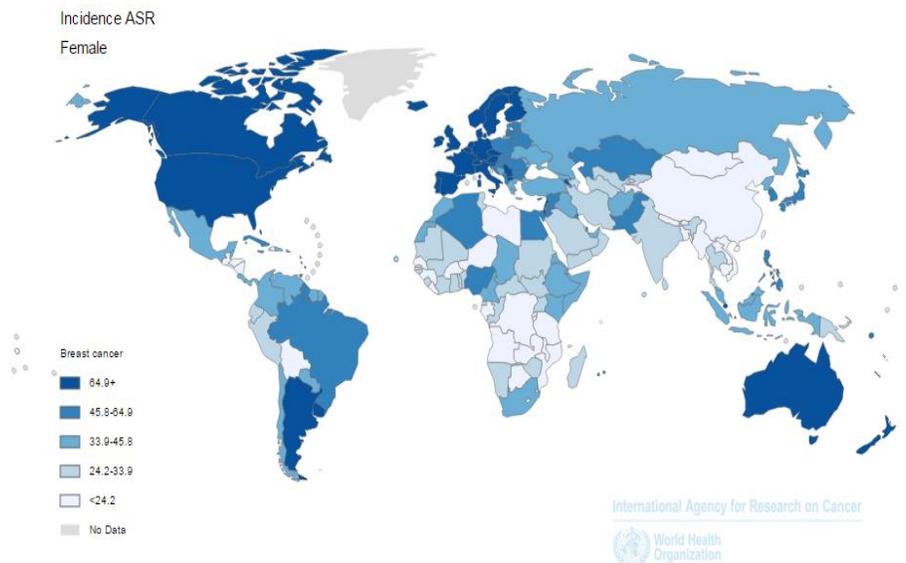
El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año. De las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. [29]

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública para las mujeres en todo el mundo. En los E.U.A, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de más frecuente de muerte. [28]

## Incidencia y mortalidad

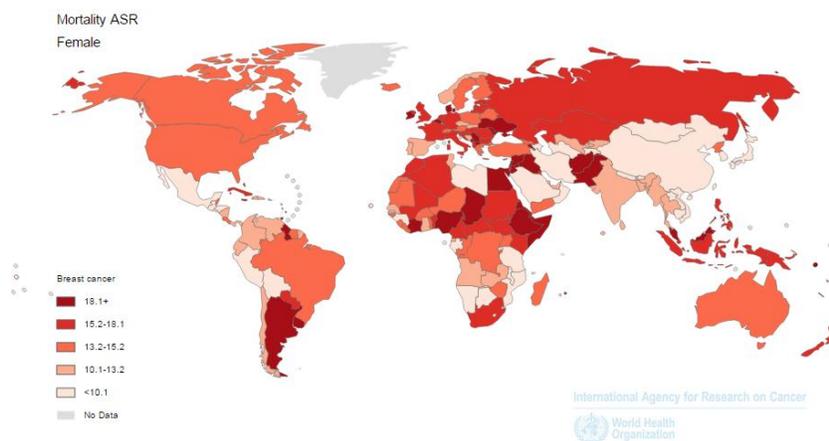
El cálculo del número de casos nuevos y defunciones por cáncer de mama solo en mujeres en los Estados Unidos en 2014: [27]

- Casos nuevos: 232,670
- Defunciones 40, 000



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidencia del cáncer de mama. Globocan 2012



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Mortalidad del cáncer de mama. Globocan 2012

## En México

En México, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. [34] La tasa de mortalidad global en México por cáncer en general en mujeres es de 69.2 por cada 100 000 habitantes. De estas muertes, el cáncer de mama represente ahora la causa más importante, afectando a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. [30,35]

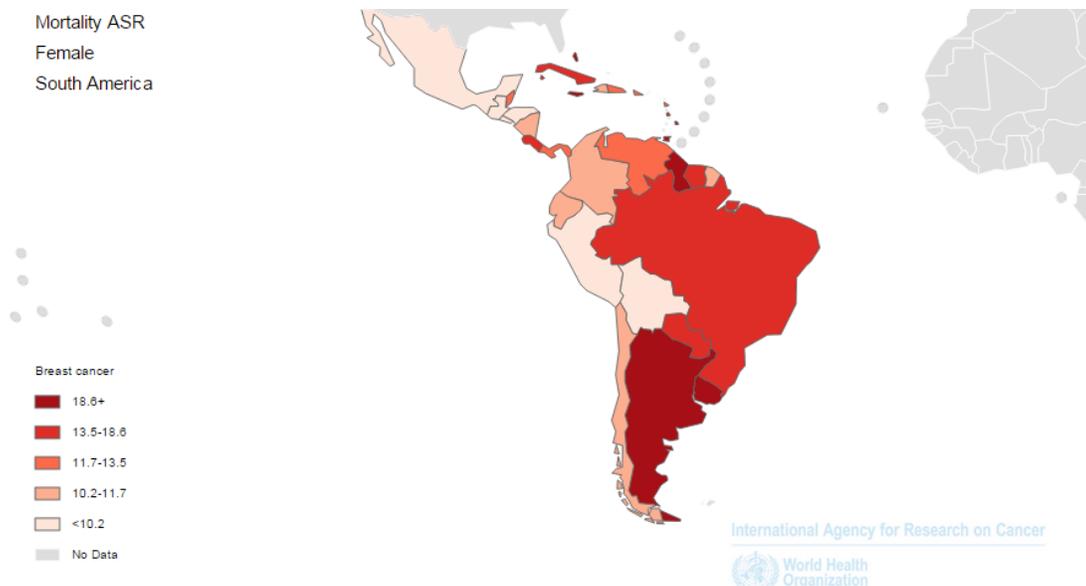
El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000). [31,34]

De acuerdo con estadísticas del Globocan, se predice que para el año 2030, se diagnosticaran con cáncer de mama 24,386 mujeres en México y 9,778 morirán debido a ésta enfermedad. [32]



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidencia del cáncer de mama en México. Globocan 2012



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Mortalidad del cáncer de mama en México. Globocan 2012

## Factores de riesgo

El riesgo más importante para sufrir cáncer de mama es ser mujer, la relación de cáncer de mama entre mujeres y hombres es aproximadamente de 100 a 1. [37]

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes: [29]

### A) *Biológicos:*

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

### B) *Iatrógenos o ambientales:*

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in utero*, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax.

### C) *Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:*

- Nuliparidad.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años.

### D) *Factores de riesgo relacionados con estilo de vida:*

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos *trans*.

- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- Tabaquismo.

La incidencia de la enfermedad se incrementa con la edad, duplicándose aproximadamente cada 10 años hasta la menopausia, etapa en que el ritmo de crecimiento disminuye. En el 46% de las mujeres mexicanas afectadas por el cáncer de mama éste se presenta antes de los 50 años de edad y el grupo de edad más afectado es el de 40 a 49 años. Esto contrasta con lo observado en EUA donde la edad media de presentación son los 63 años y en países europeos, donde la mayor incidencia es en mujeres posmenopáusicas. [37,38]

El cáncer de mama se relaciona con el estado hormonal, y la evidencia disponible indica que el periodo de exposición a estrógenos es un factor crítico de la carcinogénesis en mama. Una menarca temprana y una menopausia tardía se asocian a periodos prolongados de exposición a estrógenos. [39] La nuliparidad y los embarazos en edad avanzada aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En relación a la ingesta de de hormonas, el uso de anticonceptivos, el tiempo de uso, edad a la que se inició la ingesta, dosis y tipo de hormonas empleadas afectan su efecto como factores de riesgo. [39]

Al menos 60% de los casos de cáncer de mama carece de algún factor identificable, por lo que, en principio, todas la mujeres se encuentran en riesgo.[30]

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente de 5 a 10% de los casos, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el BRCA1 y BRCA2, y la presencia de éstas mutaciones se asocia con cáncer de mama y ovario hereditarios. Sin embargo hay otros genes involucrados en el desarrollo de cáncer de mama, que representan menos del 1 %, como el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, atazia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner y síndrome de Muir-Torre. [30]

Cuadro 1.- Factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama.

Factor de riesgo	Riesgo
Historia familiar	
Familiar de primer grado	
Premenopáusica al diagnóstico	OR 3.0
Enfermedad bilateral	OR 5.0
Premenopáusica y enfermedad bilateral	OR 9.0
Familiar de segundo grado	
Premenopáusica al diagnóstico	OR 1.2

Posmenopáusica al diagnóstico	No incrementa el riesgo
Mutaciones germinales	
BRCA 1 / BRCA 2	60 – 80%
TP53	30 - 40%
CHEK 2	OR 2.2
Alcohol	
3 – 9 bebidas / semana	OR 1.3
>10 bebidas / semana	OR 1.6
Anticonceptivos orales	
Usuaris actuales	OR 1.2
1 – 4 años después de suspensión	OR 1.16
5 – 9 años después de la suspensión	OR 1.07
>10 años de la suspensión	OR 1.0
Terapia de reemplazo hormonal	OR 1.1 – 1.4
Factores reproductivos	
Menarca antes de los 16 años	OR 1.2
Menopausia después de los 50 años	OR 1.5
Nuliparidad	OR 2.0
Lactancia	4.3% disminución del riesgo
Enfermedad benigna de la mama	
Enfermedad fibroquística	No incrementa el riesgo
Hiperplasia ductal	OR 1.3
Hiperplasia ductal atípica	OR 4.3
Hiperplasia ductal atípica e historia familiar	OR 11.0
Irradiación de mama	
Irradiación a mama contralateral	No incrementa el riesgo
Radiación en manto ( enfermedad de Hodgkin)	OR 39.0
Sobrevivientes de bomba atómica	OR 11.0

OR: Odds Ratio.

## **Manifestaciones clínicas y diagnóstico**

Las manifestaciones son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica (solo detectable por imagen), hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio.

Se puede presentar como un tumor palpable, no doloroso y hasta 30% se asocia a adenopatías metastásicas palpables. Los tumores localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de naranja y ulceración; en éstos casos son más frecuentes las adenopatías regionales y metástasis. El carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por una induración difusa de la piel con un borde erisipeloides, que por lo general se presenta sin una masa palpable subyacente. Otras formas de presentación menos frecuentes son una lesión eccematosa en la piel del pezón, característica de la enfermedad de Paget, la secreción espontánea de líquido serohemático a través del pezón es una presentación poco común o la presencia de adenopatías axilares metastásicas sin tumor mamario palpable. [30]

El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, los estudios de imagen y una biopsia de la lesión. [30]

### **Abordaje Diagnóstico**

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables), sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta 30% se asocia a adenopatías axilares.

Los tumores localmente avanzados en nuestro país representan 70% de las etapas clínicas al diagnóstico, pueden incluir cambios cutáneos como edema, ulceración, cutánides, así como afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. [35,36]

El carcinoma inflamatorio de la mama, un tipo de presentación poco común pero de mal pronóstico y que por lo general progresa rápidamente, se caracteriza por una induración difusa de la mama con eritema, edema y aumento de la temperatura local en al menos un tercio de la glándula, en la mayoría de los casos no existe una tumoración franca palpable.

Todavía menos frecuente es el diagnóstico de cáncer de mama por los síntomas de la metástasis y no por el tumor primario.

Es de suma importancia tener en cuenta dentro del abordaje diagnóstico los factores de riesgo del paciente, sus condiciones generales y antecedentes heredo-familiares. [31]

## Exploración física

Debe realizarse en dos posiciones, con la paciente sentada y después en posición supina, con una palpación por cuadrantes. Se debe buscar de manera intencionada adenopatías axilares, supraclaviculares e infraclaviculares, así como efectuar la exploración de campos pulmonares y detección de crecimiento hepático. A pesar de que la exploración física es el método diagnóstico más utilizado, su exactitud clínica es muy baja. La sensibilidad y exactitud diagnóstica de la exploración depende en gran medida del tamaño del tumor y de la experiencia del médico. [30]

## Estudios de imagen

### Mastografía

La mastografía es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% en la población tamizada, al permitir un diagnóstico temprano, lo que ocurre siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad. [29]

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección, tiene una sensibilidad diagnóstica de 80 a 95%, aunque 10 a 15% de los tumores puede ser oculto sobre todo en mujeres con mamas densas (con el uso de mastografía digital mejora la sensibilidad diagnóstica en este grupo de pacientes).

El ultrasonido es en algunos casos una herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables.

La imagen por resonancia magnética (IRM) con gadolinio tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%.

Las indicaciones actuales de este estudio son: a) como estudio de detección en mujeres con alto riesgo (como aquellas portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2), b) búsqueda de tumores ocultos mamarios de presentación axilar, c) mujeres portadoras de implantes o prótesis mamarias, d) evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante, e) evaluación complementaria para determinar multicentricidad y bilateralidad (40-41).



Paciente asintomática; mastografía digital con proyecciones medio laterales y magnificación en cráneo caudal con tumraciones (multifocal) sospechosas de malignidad en el cuadrante superior y externo derecho

## **Biopsia**

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo, para esto se prefiere la realización de biopsias de mínima invasión con la obtención de material tisular que permite determinar factores pronósticos y predictivos de suma importancia en el manejo integral de las pacientes, por ejemplo la determinación de receptores hormonales y de HER2/Neu.

El procedimiento de elección es la toma de biopsias con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en las no palpables; esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5% (42). En lesiones no palpables, la biopsia debe ser realizada bajo la guía de algún método de imagen (ultrasonido, mastografía, resonancia, etc.) (42).

Las biopsias quirúrgicas previo marcaje (arpon, radiocoloide, etc.) están indicadas cuando no es factible el diagnóstico mediante un procedimiento menos invasivo.

En la actualidad la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente está reservada para la confirmación de metástasis en adenopatías loco-regionales y tiene poca utilidad como método diagnóstico en la lesión primaria. [31]

## **Tamizaje**

La mastografía de tamizaje puede detectar tumores antes de que sean palpables. En las mujeres mayores de 50 años, la mastografía con una exploración física adecuada es efectiva para detectar cánceres tempranos de mama, lo que se asocia con una reducción de la mortalidad de 15 a 23 %. [30]

En mujeres entre 40 a 49 años de edad, el impacto en la mortalidad es menos claro. Antes de los 40 años, la mastografía solo será de utilidad en los casos de cáncer de mama familiar, ya que la densidad del tejido mamario impide su detección, en éste caso es útil el ultrasonido mamario y la IRM.

El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con afección mamaria.

La IRM en conjunto como método de escrutinio se recomienda en pacientes con alto riesgo, como aquellas portadoras de mutaciones de BRCA, mujeres con familiares de primer grado con mutación de BRCA conocida o con un riesgo estimado >20 a 25% (definido por modelos de predicción basados en historia familiar). [30]

## **Estadificación**

La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento.

Los estudios de extensión iniciales para estadificar a las pacientes con cáncer de mama depende de la sospecha clínica y del estadio clínico inicial. Para los estadios clínicos I y II la probabilidad de enfermedad metastásica es baja, por lo que los estudios de extensión no se recomiendan de rutina, al menos que se trate de un tumor mayor de 5 cm, se

presentan síntomas o se encuentran anomalías en los estudios de laboratorio como alteración de las pruebas de función hepática. [30]

Para los tumores mayores de 5 cm y/o enfermedad III se recomienda realizar una búsqueda de enfermedad metastásica mediante estudios de imagen de tórax, hígado y hueso. [30]

Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y las metástasis.

En el cuadro 2 se describe el sistema de estadificación TNM de la AJCC y en el *Cuadro 2*, la agrupación [43].

### Clasificación TNM de cáncer de mama. (AJCC 7th Ed. 2009) [44]

Tumor primario (T) <sup>a</sup>	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	CDIS
Tis (CLIS)	CLIS
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería de señalar.
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide $> 10$ mm pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsolaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Nota. <sup>a</sup> La clasificación del tumor primario T es la misma independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor al límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1.1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2.01 cm se notifica como de 2.0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen clínico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

<sup>b</sup> la invasión de la dermis por si sola no califica como T4.

## Clasificación TNM de cáncer de mama (continuación).

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

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

Ganglios patológicos (pN)	
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio para un estudio patológico)
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.

Nota: las células tumorales aisladas (ITC) se definen como pequeños grumos de células  $\leq 0.2$  mm, o células de un solo tumor o una aglomeración  $< 200$  células en una sección. Las ITC podrían localizarse mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHQ. Los nódulos que sólo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero deben incluir el número total de n

pN0 (i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo
pN0 (i+)	Células malignas en ganglio(s) linfáticos regional(es) $\leq 0.2$ mm ( detectado mediante H&E o IHQ, incluyendo las ITC)
pN0 (mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos ( RT-PCR)
pN0 (mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se halló metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHQ
pN1	Micrometástasis
	○
	Metástasis 1-3 ganglios linfáticos axilares
	○
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis (>2mm o >200 células, pero ninguna >2.0 mm.)
pN1a	Metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2.0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente, <sup>b</sup> en ausencia de metástasis a ganglio axilar
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares ( al menos un depósito tumoral > 2mm.)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente, <sup>b</sup> en ausencia de metástasis a ganglio axilar.
pN3	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar)
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente, <sup>a</sup> en presencia de $\geq 1$ ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	○
	Metástasis > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica <sup>a</sup> .
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
pN3a	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares ( por lo menos un depósito tumoral > 2.0 mm)
	○
	Metástasis en ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)
pN3b	Metástasis > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente, <sup>b</sup> en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de $\geq 1$ ganglio linfático axilar positivo.
	○
	Metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica <sup>a</sup>
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
Postratamiento y pN	
Postratamiento ypN se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento)"N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático fue llevada a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante disección ganglionar axilar.	
Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevo a cabo el postratamiento ypSN o DGA	
<b>N</b> las categorías son las mismas que se usan para la pN	

<sup>a</sup> "sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.

<sup>b</sup> "detectado clínicamente". Se define como localizable mediante estudios de imagenología ( que excluye la linfocentellografía) o mediante examen clínico, y tener características altamente sospechosas de una neoplasia o una presunta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.

La clasificación anterior se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin ésta. La clasificación que fundamenta solamente en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio axilar subsiguiente, se designa como (sn) para “ganglio centinela”, p.ej., pN0(sn)

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

Clasificación postratamiento ypM. La categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría que se asigna en el estadio clínico previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de la metástasis a distancia luego del comienzo de la terapia en aquellos casos en que la evaluación preterapéutica no mostró metástasis se considera como enfermedad evolutiva. Si a un paciente se le designa como portador de metástasis a distancia localizable (M1) antes de la quimioterapia.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1 <sup>a</sup>	N0	M0
I B	T0	N1mi	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1mi	M0
II A	T0	N1 <sup>b</sup>	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1 <sup>b</sup>	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1 <sup>a</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

<sup>a</sup> T1 incluye T1mi

<sup>b</sup> Tumores T0 y T1 con sólo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio II A y se clasifican como estadio IB.

M0 no incluye M0 (i+)

La designación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínico.

Si un paciente presenta M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, el estadio se considera como estadio IV y metástasis en estadio IV, independientemente de la respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante. La designación del estadio podría cambiar si los estudios de imagenología posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se lleven a cabo dentro de los cuatro meses del diagnóstico ante la ausencia de enfermedad evolutiva y el paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

Terapia posneoadyuvante se designa con el prefijo “yc” o “yp”. Note que no se asigna ningún grupo de estadificación si se presenta una respuesta patológica completa (CR) ante el tratamiento neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0M0.

## **Evaluación Patológica**

La evaluación patológica del cáncer de mama debe incluir de manera indispensable tipo histológico, grado, permeación vascular y linfática, tamaño del tumor, márgenes, número de ganglios y tamaño de la metástasis ganglionar, estudios de inmunohistoquímica que evalúen la presencia o no de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, Ki67 (>14%), la sobreexpresión del gen ErbB2 (Her2/Neu) o su amplificación por FISH o CISH, además de estudios complementarios como citoqueratinas y factores de crecimiento epidérmico, etc. [45]

Cada vez es más trascendente la clasificación molecular del cáncer de mama por la repercusión pronóstica y predictiva [46], esto debe ser evaluado mediante estudios de microarreglos y RT-PCR [Mamaprint R 70 genes [47] y OncotypeR 21 genes [48].

## **Factores pronósticos y predictivos.**

Un factor pronóstico es aquel que su medición, objetiva o subjetiva, se traduce en cambios en el periodo libre de enfermedad o supervivencia; un factor predictivo es aquel que su medición se traduce en una respuesta específica a un tratamiento definido. [30]

### **Edad**

La edad es un factor pronóstico importante. Se considera que las enfermas menores de 35 años, en comparación con mujeres mayores, tienen peor pronóstico. Se ha descrito el riesgo relativo para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, 1.7 para mujeres de 30 a 34 años y 1.8 para mujeres menores de 30 años. [49]

### **Tamaño y estado ganglionar**

El principal factor pronóstico clínico es el estado ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados y la extensión extracápsular. El número de ganglios positivos se relaciona directamente con la supervivencia a cinco años, que es de 85% sin ganglios metastásicos y de 64, 57 y 40% cuando se presentan 1, 2ª 3 y 4 ganglios positivos, respectivamente. [50]

Por otro lado, se ha estimado que hasta 30% de las mujeres con ganglios negativos sufren recaída. Es este subgrupo de pacientes, el tamaño del tumor representa el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia local. La relación de supervivencia y tamaño tumoral es lineal en estas mujeres, principalmente en pacientes con enfermedad con HER2 sobreexpresado o tumores triple negativos a partir del T1b. [30]

### **Grado histológico**

Para clasificar el grado histológico del tumor, se deben conocer las diferentes variedades de carcinoma invasor de la mama; 85% corresponde con carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico (CDI) y el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) de 5 a 10%. Los carcinomas histológicamente reconocidos como de buen pronóstico son: carcinoma tubular, mucinoso (coloide), cribiforme, apocrino, secretor, papilar y adenoideo-quístico. El

carcinoma medular, pese a su alto grado histológico, presenta mejor comportamiento que el carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar pleomórfico, metplásico y micropapilar son considerados tumores de alto grado con mal pronóstico.

El grado histológico y nuclear brinda información sobre el pronóstico. El sistema para establecer el grado nuclear que se utiliza con más frecuencia es la de Scarff-Bloom-Richardson. En este sistema, el carcinoma ductal se clasifica en tres categorías histológicas, dependiendo del grado de formación glandula/tubular, pleomorfismo celular y número de mitosis por campo en alto poder. Cada una de estas categorías es asignada con un puntaje de 1 a 3 en donde 1 representa los hallazgos más favorables y 3 los menos favorables. [30]

### **Permeación vascular**

La permeación vascular linfática o daño al espacio microvascular se reserva para instancias en las cuales las células tumorales están presentes fuera del endotelio. Esta característica se ha asociado con otras características de mal pronóstico, como cuatro o más ganglios con metástasis e invasión linfática, que son características determinantes de mal pronóstico. [30]

### **Proliferación celular**

La proliferación celular es un marcador importante de las características biológicas de cáncer, refleja el desequilibrio entre la proliferación y muerte celular. Un alto índice mitótico ( medido por número de mitosis en microscopio de alto poder o mediante niveles Ki-67/MIB-1 inmunohistoquímica, timida o bromodeoxiuridina marcada), se asocia con mal pronóstico. Específicamente, el papel pronóstico del Ki-67 se ha evaluado en múltiples estudios. De acuerdo con el metaanálisis [51], se concluyó que la positividad de Ki-67 se asocia a mayor riesgo de recaída tanto de enfermedad ganglionar positiva (HR 1.59) como negativa (HR 2.31), así como a un mayor riesgo de mortalidad (HR2.33 y 2.54, respectivamente), su positividad predice hormonoresistencia. En la actualidad la evaluación del Ki-67 debe considerarse un marcador de rutina, junto con receptores hormonales y HER2.

### **Receptores hormonales**

Los receptores estrogénicos y de progesterona se consideran en la actualidad uno de los factores pronóstico y predictivos más importantes. Se ha demostrado que ambos receptores están relacionados con tumores de bajo grado, por lo general se expresan en mujeres postmenopáusicas y en 60 a 70% de la población con cáncer de mama.

La evaluación es a través de inmunohistoquímica (IHQ). Las guías de la sociedad Estadounidense de oncología (ASCO, American Society of Clinical Oncology) y el Colegio Estadounidense de Patólogos, recomiendan que el estado de receptores estrogénicos y de progesterona deben ser determinados en todos los cánceres invasivos primarios y en todas las recurrencias. Los receptores son considerados como positivos si al menos 1% de los núcleos de las células malignas son positivos, comparado con epitelio normal y controles externos. [52]

Existen otros métodos para la medición de receptores hormonales por IHQ. En el sistema H-score se multiplica el porcentaje de células positivas por la intensidad de la tinción, que

varía con parámetros de 1 a 3, considerando 1 cuando la tinción es débil, 2 cuando es moderada y 3 cuando es intensa.

## HER2/Neu

La sobreexpresión de HER2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de la mama. El gen humano ERBB2 está localizado en el cromosoma 17 y codifica una proteína transmembrana (p-105) cuya estructura es homóloga al receptor del factor de crecimiento epidermoide (HER1), con un dominio intracelular que posee actividad tirosina cinasa, relacionada a su vez con proliferación, motilidad celular, invasión tumoral y supervivencia. La positividad de HER2 predice respuesta a los tratamiento anti HER (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, entre otros), tanto en el contexto adyuvante como metastásico.

La detección de esta proteína se realiza con técnica de IHQ y la amplificación del gen mediante FISH (hibridación in situ con base cromógeno y plata), CISH (hibridación in situ con cromógeno) o Dual-SISH (hibridación in situ con base cromógeno y plata). Para la interpretación debe valorarse sólo el componente infiltrante, dejando a un lado el componente in situ. En caso de reportarse por positividad dos cruces por IHQ, se debe estudiar la amplificación del HER2. [53]

## Estudios genéticos

En cuanto a los factores moleculares, hasta el momento existen dos formas de evaluarlos, la primera es a través de la prueba Oncotype Dx<sup>®</sup>, que consiste en evaluar la expresión de 21 genes en bloques de parafina y posteriormente asignar un puntaje de riesgo (score de riesgo [SR]. [54] Este puntaje genera tres grupos de riesgo para recurrencia local y sistémica: riesgo bajo de recurrencia (SR<18), riesgo intermedio (SR18-31) y riesgo alto (SR>31). La prueba fue diseñada para evaluar los tumores hormonosensibles en etapas clínicas I y II, y ha sido validada por múltiples estudios. El primer grupo se beneficia sólo de terapia endocrina, el segundo de hormonoterapia con beneficio marginal de quimioterapia, y el tercero con quimioterapia combinada con terapia endócrina.

La utilidad pronóstica del puntaje para riesgo de recurrencia también se ha explorado en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos.

Cuadro. Interpretación de resultados de inmunohistoquímica y FISH de HER2. (ASCO/ college of American Pathologist Guidelines,2007)

Prueba	Negativa	Indeterminada	Positiva
Inmunohistoquímica <sup>1</sup>	0/1 +	2 +	3 +
FISH	Razón* < 1,8 o número de copias < 4/núcleo	Razón* 1.8 – 2.2 o número de copias 4-6/núcleo.	Razón* > 2.2 o HER2 número de copias > 6/núcleo

<sup>1</sup> Tinción uniforme de la membrana en más de 30% de las células invasoras

\* Razón de HER2 a CEP17

El segundo método es a través de la prueba Mamaprint<sup>®</sup>, la cual evalúa la expresión de 70 genes en tejido fresco, y de acuerdo con su expresión, asigna dos grupos: el de bajo

riesgo y el de alto, de manera independiente a la expresión hormonal. [55,56] El primer grupo se beneficia sólo de terapia endocrina y el segundo de quimioterapia combinada + terapia endocrina.

### **Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación histopatológica**

En los últimos años el cáncer de mama es la neoplasia epitelial maligna más estudiada por técnicas moleculares, y es mediante el estudio de microarreglos de DNA que se reconoce su complejidad, que no consiste en una sola enfermedad. El perfil del análisis basado en expresión de micro arreglos está reorganizando el conocimiento y la clasificación taxonómica del cáncer de mama mediante la identificación de "una lista intrínseca de genes" y subsecuente agrupamiento jerárquico de los casos basado en la expresión de genes. [28]

Esta clasificación divide al cáncer de mama en dos grupos principales: receptores de estrógeno positivo (RE positivo) y receptores de estrógeno negativo (RE negativo). El grupo RE positivo comprende los tumores luminales, los cuales muestran patrones de expresión reminiscentes de las células luminales normales de la mama, incluyendo una consistente expresión de citoqueratinas de bajo peso molecular 8/18, y se pueden subdividir cuando menos en dos subgrupos: luminal A y luminal B. Los carcinomas luminal A son de bajo grado histológico, tienen una alta expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados, y se relacionan con excelente pronóstico. En inmunohistoquímica, este grupo corresponde al *H-score* RE mayor de 200 y un Índice bajo de proliferación con Ki-67. Los carcinomas luminal B tienen un grado histológico más alto, tienen perfil de genes luminales, pero muestran una baja a moderada expresión de genes pertenecientes al grupo de los RE, y muestran un Índice de proliferación más alto. Tienen un pronóstico menos favorable comparado con los luminales A. En inmunohistoquímica corresponden al grupo con *H-score* entre 11 y 199, y un índice alto de proliferación con Ki-67.

El grupo de carcinomas RE negativo comprende al menos tres subgrupos: HER2/Neu, carcinomas *basal-like* y normal *breast-like*. El subgrupo de carcinomas HER2/Neu expresa altos niveles de genes localizados en el amplicón HER2 y altos niveles de NF-kB. Tienen un curso clínico agresivo, mal pronóstico y no responden a la terapia hormonal.

Definiciones subrogadas de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica
<b>Luminal A</b>	<p>“ <b>Luminal A</b> “</p> <p>Re y/o RP positivos HER2 negativo Ki-67 bajo (&lt; 14%)</p>
<b>Luminal B</b>	<p>“ <b>Luminal B ( HER2 negativo)</b></p> <p>RE y/o RP positivo HER2 negativo Ki-67 alto (&gt; 14%)</p> <p>“<b>luminal B (HER2 positivo)</b></p> <p>ER y/o RP positivo Cualquier expresión Ki-67 HER” sobreexpresado o amplificado.</p>
<b>Tipo basal</b>	<p>“<b>Triple negativo (ductal)</b>”</p> <p>RE y RP negativo HER2 negativo</p>
<b>Sobreexpresión HER2</b>	<p>“<b>HER2 positivo (no luminal)</b>”</p> <p>HER” sobreexpresado o amplificado RE y RP negativos.</p>

Los carcinomas normal *breast-like* es un grupo poco entendido, ya que de manera consistente los genes que expresan se encuentran junto con muestras de mama normal y fibroadenomas. Tienen una alta expresión de genes característicos de las células parenquimatosas basales epiteliales, células estromales y adiposas con baja expresión de genes característicos de células luminales. Estos tumores tienen como pronóstico ser mejor que los carcinomas *basal-like*.

Los carcinomas *basal-like* se denominan así porque las células neoplásicas consistentemente expresan genes relacionados con las células basales/mioepiteliales de la mama normal, incluyendo citoqueratinas de alto peso molecular (5/6,14 Y 17) Y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Estos tumores tienen un alto grado histológico con alto índice mitótico, necrosis central, bordes empujantes e infiltrado linfoplasmocitario. Se ha observado que las pacientes BRCA 1 desarrollan carcinomas *basal-like*.

Aunque hasta 80% de los carcinomas triple negativo (negativos a receptores de estrógeno, progesterona y HER2/neu) son de fenotipo basal y la gran mayoría de los carcinomas *basal-like* son triples negativos, hay un número significativo de carcinomas triple negativo que no expresan marcadores basales y un pequeño pero significativo subgrupo de carcinomas *basal-like* que expresan receptores hormonales o HER2/neu. Se ha demostrado que usando un panel de cuatro anticuerpos por inmunohistoquímica (ER negativo, HER2 negativo, factor de crecimiento epidérmico positivo y citoqueratina 5/6 positivos) los carcinomas basales son detectados con una sensibilidad de 76% y especificidad de 100 por ciento. [58]

## **Tratamiento**

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares.

La decisión terapéutica depende de la etapa clínica del paciente y se divide en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica.

## **Enfermedad temprana**

En general, la enfermedad temprana incluye los estadios I y II. Si bien es una clasificación arbitraria, es útil para definir el tratamiento. La secuencia de tratamiento recomendada es cirugía ± quimioterapia adyuvante ± terapias blancos ± radioterapia ± terapia endocrina.

## **Cirugía**

El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades.

El objetivo es lograr el mejor control oncológico, para esto deben tenerse en consideración factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia. Parte fundamental en la toma de decisiones es indiscutiblemente la preferencia del paciente con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica en conjunto.

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global, en comparación con la mastectomía. [59,60] Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia; 2) enfermedad multicéntrica e 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.

Existen varios tipos de mastectomía, la mastectomía total extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezones (CAP), en la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada.

La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en nuestro país debido a los estadios localmente avanzados en los que realizamos el diagnóstico en nuestras pacientes e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares I y II, procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados.

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes. Por lo que en éste grupo se ha adoptado la técnica de ganglio centinela. Los estudios NSABP B-32, [61,62] el estudio de Milán, [63] y un meta análisis [64] han confirmado la eficacia de ésta técnica.

En la actualidad la disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa. La técnica ideal para su búsqueda consiste en la técnica combinada de inyección de un colorante (azul patente) y un material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) de forma subdérmica periareolar y en el borde del tumor, y en condiciones ideales la complementación con un estudio de linfocentelleografía, aunque puede ser realizado con una sola técnica mientras se obtenga una baja tasa de fallas en la identificación (<5%).

La disección ganglionar axilar en nuestros días está justificada cuando no sea identificado el GC; presencia de metástasis en el ganglio centinela y en aquellos casos en los que existen adenopatías clínica o citológicamente confirmadas con metástasis, dicho procedimiento incluye la extirpación de los ganglios de los niveles axilares I y II. El manejo óptimo de micrometástasis y células aisladas requiere mayor información de los estudios que se están realizados.

El carcinoma ductal in situ puede tratarse con cirugía conservadora [65,66] mientras se obtengan márgenes adecuados (>2 mm), la radioterapia adyuvante disminuye la recaída local, la mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, <40 años, metacéntrico, >2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela (GC) sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que recomendamos su uso.

## **Reconstrucción**

La reconstrucción puede ser inmediata o tardía dependiendo de las condiciones o preferencias del paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice de complicaciones. Las opciones de reconstrucción son: con material protésico y con tejido autólogo pediculado o libre. La elección debe estar basada en las características de la paciente (edad, peso, forma, volumen) y el tratamiento oncológico (cantidad de piel preservada, radioterapia, etc) La reconstrucción no interfiere con el pronóstico o con el seguimiento efectivo para las pacientes [67].

## **Cirugía Reductora de Riesgo**

La cirugía debe tener un abordaje multidisciplinario considerando que es una cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral. Los pacientes con antecedente de radioterapia (enfermedad de Hodgkin en mediastino), susceptibilidad genética, e historia de cáncer de mama familiar son los grupo mas recomendados para este tratamiento [68].

## **Tratamiento Adyuvante**

### **Quimioterapia**

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clonas resistentes, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes [69].

La quimioterapia basada en antraciclinas disminuye 33% las recaídas y 27% la mortalidad en mujeres menores de 50 años. A 15 años de seguimiento, la mortalidad en números absolutos disminuye 7% (78% vs 71%) en pacientes con ganglios negativos y 11% (53 vs 42%) en pacientes con ganglios positivos. En mujeres de 50 a 69 años de edad el beneficio fue de 2% (69 vs 67%) en ganglios negativos y 3% (49 vs 46%) en ganglios positivos [69]. El beneficio de la quimioterapia es independiente del estado ganglionar, menopáusico, expresión de los receptores hormonales u otras terapias adyuvantes.

Se ha demostrado que la adición de taxanos a la quimioterapia adyuvante, ya sea de forma secuencial o concomitante a los antraciclinos mejora la supervivencia libre de enfermedad (SVLE), sin embargo, no todos los estudios han demostrado beneficio en supervivencia global (SVG). Un metaanálisis del empleo de taxanos adyuvantes en cáncer de mama, concluye un beneficio a cinco años en periodo libre de enfermedad de 5% y de la supervivencia global de 3%.

En el momento actual consideramos que iniciar con taxanos seguido de antraciclinas permite una mayor intensidad de dosis lo cual ha incrementado el SVLE aunque está pendiente evaluar su impacto en supervivencia.

En situaciones particulares como el subtipo triple negativo no existe en la actualidad un esquema recomendado ya que no existe un blanco terapéutico específico.

Aproximadamente 15 a 25% de los cánceres de mama tendrá sobreexpresión del gen HER2/neu (ErbB2).

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra de la proteína HER2. Diversos estudios han evaluado el beneficio de trastuzumab concomitante o secuencial con quimioterapia de forma adyuvante, los resultados combinados demuestran disminución relativa del riesgo de recurrencia o muerte por cualquier causa de 38% [70].

### **Terapia Endocrina**

Entre 50 y 70% de los pacientes con cáncer de mama, el tumor será hormonosensible por lo que se podrán beneficiar de una de las siguientes modalidades de manejo. La decisión dependerá de las condiciones de la paciente, comorbilidades, biología tumoral y perfil de seguridad de cada tratamiento. Con cualquiera de estas modalidades terapéuticas no está recomendada la quimioterapia concomitante, y en la actualidad se pueden combinar con terapia biológica.

## **Tamoxifén**

En el terreno adyuvante, la administración de tamoxifen durante cinco años ha demostrado una disminución en el riesgo a recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, así como reducción en el desarrollo de otro cáncer de mama, lo que se traduce en un beneficio absoluto a 15 años de 12% y de muerte de 9%. Los beneficios de tamoxifen son similares en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas.

Es importante considerar que el uso de tamoxifen está relacionado con eventos adversos mayores tales como cáncer endometrial en 1% y enfermedad tromboembólica en 2% [22].

## **Inhibidores de aromatasas**

Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante exclusivo de mujeres posmenopáusicas, administrados de forma inicial o secuencial, han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad, no así en la supervivencia global [23]. La decisión del tipo de inhibidor se relaciona con el perfil de toxicidad y características de riesgo en cada paciente. La duración óptima recomendada es de cinco años. El beneficio absoluto es de 3% de disminución de la recurrencia [24].

Los mayores efectos secundarios de estos fármacos son osteoporosis y fracturas secundarias aunque dichos efectos son reversibles al suspender el tratamiento y se pueden disminuir con el uso de bisfosfonatos; por lo anterior es muy importante la vigilancia de la densidad ósea.

## **Ablación o supresión ovárica**

En mujeres premenopáusicas, la ablación ovárica se ha asociado con disminución en recaída y en mortalidad, los beneficios son similares en magnitud a los obtenidos con quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos.

La ablación o la supresión ovárica pueden conseguirse con irradiación, cirugía o agonistas de la hormona liberadora-gonadotropina (GnRH) o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) [69].

Esta opción de tratamiento se recomienda para pacientes que rechazan o que tienen alguna contraindicación para la quimioterapia o para tamoxifen.

Los efectos secundarios de esta opción son los propios de la ablación /supresión ovárica, es decir, síntomas menopáusicos. En la actualidad la supresión ovárica no ha demostrado un beneficio para preservar fertilidad en pacientes que recibirán quimioterapia.

## **Radioterapia**

El tratamiento con radioterapia está indicado en todos los pacientes que hayan sido sometidos a cirugía conservadora. El boost o sobreimpresión se considera estándar, y se administra usando electrones. La irradiación parcial de la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños como parte integral del tratamiento conservador, puede administrarse en forma de 1) braquiterapia intersticial con implante de tasa alta, 2) braquiterapia intracavitaria (catéter o balón), 3) radioterapia intraoperatoria (orto-voltaje) y 4) radioterapia externa conformacional.

La radioterapia posmastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios; y aumenta la supervivencia global en 10% [74]. Está indicada en los pacientes con cuatro o más ganglios positivos, y/o con márgenes quirúrgicos cercanos y/o con tumor  $\geq 5$  cm de diámetro [75-76].

La radioterapia en el cáncer de mama localmente avanzado se indica como parte del tratamiento multimodal.

## **Tratamiento Neoadyuvante**

### **Tratamiento Sistémico**

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años y se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. Se recomienda un esquema basado en taxanos y antraciclenos durante seis a ocho ciclos. El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas.

En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa.

En los pacientes con sobreexpresión de HER2 está indicada la adición de trastuzumab a la quimioterapia.

En caso de presentarse tumores hormonosensibles con baja tasa de proliferación y bajo grado nuclear se recomienda terapia endocrina neoadyuvante, la duración óptima de este tratamiento es de seis meses o hasta obtener la máxima respuesta. Se prefieren los inhibidores de la aromatasas [77].

### **Enfermedad Metastásica**

En términos generales, la enfermedad metastásica puede clasificarse como visceral (pulmón, hígado y sistema nervioso central) y no visceral (incluye hueso, tejidos blandos y derrame pleural), con supervivencia global para el primer grupo de 12 meses y para el segundo de tres a cinco años [78].

Se recomienda la confirmación histológica de la metástasis así como el perfil molecular, siempre considerando riesgos y beneficios del procedimiento confirmatorio. La enfermedad metastásica se clasifica en bajo y alto riesgo.

Se define bajo riesgo a los casos que presentan receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad  $>1$  año, enfermedad metastásica limitada a tejidos blandos y hueso. En estos casos el tratamiento de primera elección es el hormonal. Se define alto riesgo los casos que presentan receptores hormonales negativos, HER2 positivo, intervalo libre de enfermedad  $<1$  año, enfermedad metastásica extensa o afectación visceral. El tratamiento de elección es con quimioterapia, terapias endocrinas y/o biológicas.

La elección del tratamiento depende del grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente y sus condiciones generales así como el tratamiento previo.

Actualmente existen múltiples fármacos activos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se debe elegir la combinación más activa y menos toxica buscando el mayor tiempo libre de progresión y mejorar la calidad de vida.

### **Terapias biológicas**

En los casos de tumores con sobreexpresión de HER2 el tratamiento de elección es trastuzumab [79]. Algunos casos que presenten falla al manejo con trastuzumab pueden recibir lapatinib o la combinación de ambos fármacos [80].

Bevacizumab combinado con quimioterapia, ya sea en primera o en segunda línea de tratamiento, incrementa la supervivencia libre de progresión [81,82].

### **Terapia endocrina**

Se recomienda en mujeres de bajo riesgo. En premenopáusicas las opciones de tratamiento incluyen tamoxifen y ablación ovárica [83,84].

En mujeres posmenopáusicas, las opciones de tratamiento incluyen tamoxifen e inhibidores de aromatasas de tercera generación. Recientemente se ha aprobado en segunda línea de tratamiento endocrino la utilización de fulvestran como opción en pacientes hormonosensibles [85].

### **Tratamiento de soporte**

Se recomienda complementar con rehabilitación y psicoterapia. Los cuidados paliativos en enfermedad metastásica se deben utilizar como complemento o como terapia única cuando se han agotado los beneficios del tratamiento oncológico y sus efectos tóxicos son mayores. Esta modalidad de tratamiento mejora la calidad de vida.

### **Tratamiento del tumor primario**

El tratamiento local (quirúrgico o con radioterapia) del tumor primario en la enfermedad metastásica ha sido controvertido sin embargo estudios retrospectivos consideran que cuando el tumor primario se reseca con márgenes negativos existe una mejoría en periodo libre de progresión sistémica [86].

## **Tratamiento de las metástasis**

La cirugía tiene dos grandes rubros: el primero es la metastasectomía en tumor primario controlado o estable y el segundo es el manejo sintomático. La radioterapia está indicada en el manejo paliativo de metástasis. La decisión de indicar cualquiera de estas modalidades se debe individualizar.

## **Tratamiento de la enfermedad local recurrente**

### **Recaída local posmastectomía**

Ochenta por ciento de las recaídas locales ocurre dentro de los primeros cinco años de tratamiento. La decisión de manejo depende de la extensión de la enfermedad, de los tratamientos previos y de las condiciones del paciente [87].

### **Recaída local posterior a cirugía conservadora**

La mayoría de las recaídas ocurren en o cerca de la cicatriz dejada por la resección del tumor primario, la mayoría ocurre entre dos y siete años desde el tratamiento. El tratamiento más utilizado es la mastectomía; la supervivencia libre de enfermedad a cinco años es de 60 a 75%.

## **Seguimiento**

Consiste en valoración clínica periódica (trimestral los primeros dos años, del año 3 al año 5 es semestral, y posteriormente, anual), los objetivos son: detectar recaída local, regional o sistémica y la presencia de un segundo primario. Se debe realizar una mastografía y tele de tórax anuales así como densitometría ósea semestral (en posmenopáusicas o tratadas con inhibidores de aromatasa) [88]. El abordaje clínico debe ser completo con énfasis en sitios probables de recaída o complicaciones de tratamiento previo, según los hallazgos se realizan estudios de laboratorio y gabinete intencionados.

Es importante recomendar a la paciente realizar ejercicio aeróbico, evitar sobrepeso así como medidas de protección para linfaedema ya que esto puede afectar su calidad de vida. Se debe proveer información y soporte psicosocial al paciente y familiares.

## **Planteamiento del problema**

En México el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa el 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad, sin embargo conocemos los factores de riesgo así como la histopatología y la inmunohistoquímica más frecuente a nivel mundial, es por esto que decidimos investigar cual era la inmunohistoquímica más frecuente en nuestra población de pacientes que acuden y tratan en nuestro hospital, para contar con nuestra propia estadística ya que nuestro servicio es considerado un centro de referencia a nivel nacional.

## **Justificación**

A través del tiempo ha evolucionado el tratamiento para el cáncer de mama, dependiendo de su histopatología, receptores hormonales y actualmente la inmunohistoquímica presente en cada caso. El presente estudio es encaminado a conocer los factores clínicos, reportes histopatológicos así como la inmunohistoquímica que se presenta con más frecuencia en nuestra población.

## **Objetivo**

Determinar la frecuencia de factores clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos más frecuentes que se presentan en la población de pacientes de nuestra unidad tumores mamarios del servicio de oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", vistos por primera vez con diagnóstico de probable cáncer de mama, desde el 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Población de estudio**

Se incluyeron todos los pacientes vistos por primera vez con el diagnóstico de probable cáncer de mama en la unidad de tumores mamarios del servicio de oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en el periodo comprendido desde el 01 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012 y los cuales tuvieran reporte de histopatología.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se limitó a los pacientes registrados en la libreta de primera vez de la unidad de tumores mamarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con el diagnóstico de probable cáncer de mama en el periodo comprendido al estudio. Se estudiaron en total 748 casos.

### **Tipo y diseño del estudio**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional.

Se analizaron las medidas de tendencia central, los rangos y la frecuencia, los resultados se presentan en tablas y gráficas de barras.

## Resultados

Se revisó la libreta de los pacientes vistos por primera vez en el servicio de tumores mamarios del servicio de oncología del Hospital General de México, con el diagnóstico clínico y radiológico de probable cáncer de mama, se incluyeron los casos desde el 01 de Enero del 2011 hasta el 31 de Diciembre del 2012.

Se revisaron 748 casos con sus expedientes clínicos, tomando en cuenta las siguientes variables como edad, sexo, reporte histopatológico con su inmunohistoquímica respectiva.

De los 748 casos con diagnóstico de probable cáncer de mama se encontró lo siguiente:

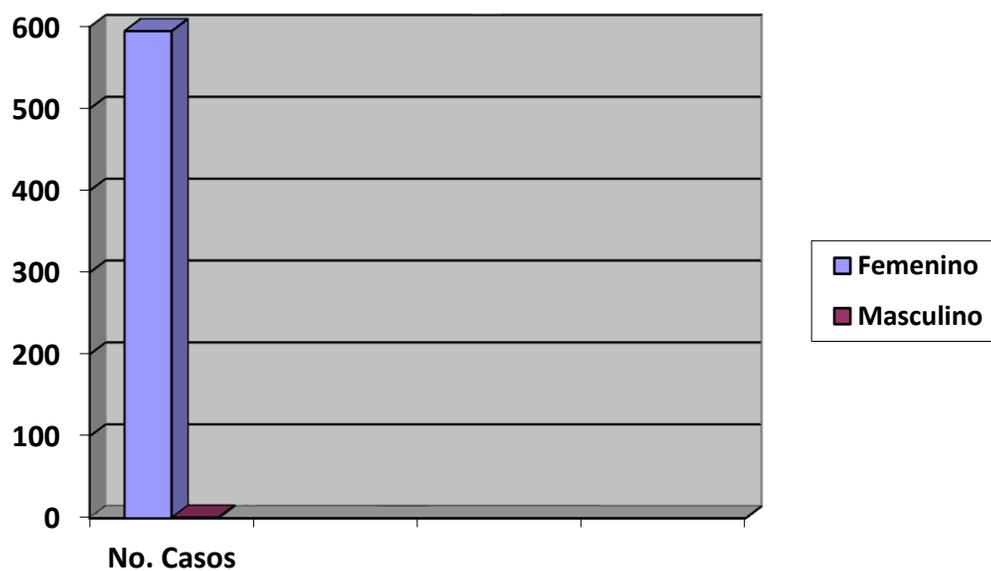
Se reportaron 596 (79.67%) casos confirmados con reporte histopatológico de cáncer de mama y 152 (20.33%) casos de patología benigna.

### Respecto al sexo

De los 596 casos de cáncer de mama confirmados con reporte histopatológico, 595 (99.83%) correspondieron al sexo femenino, y 1 (0.17%) solo caso del sexo masculino.

SEXO	No. DE CASOS	%
FEMENINO	595	99.83 %
MASCULINO	1	0.17 %

Tabla 1.- Distribución del sexo de los pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama.



Gráfica 1. Distribución del sexo de los pacientes con reporte histológico con cáncer de mama.

Respecto a la edad, en el sexo femenino se encontró un promedio de edad de 52 años, con un rango de 21 a 89 años de edad, mientras que en el único del sexo masculino fue de 85 años de edad.

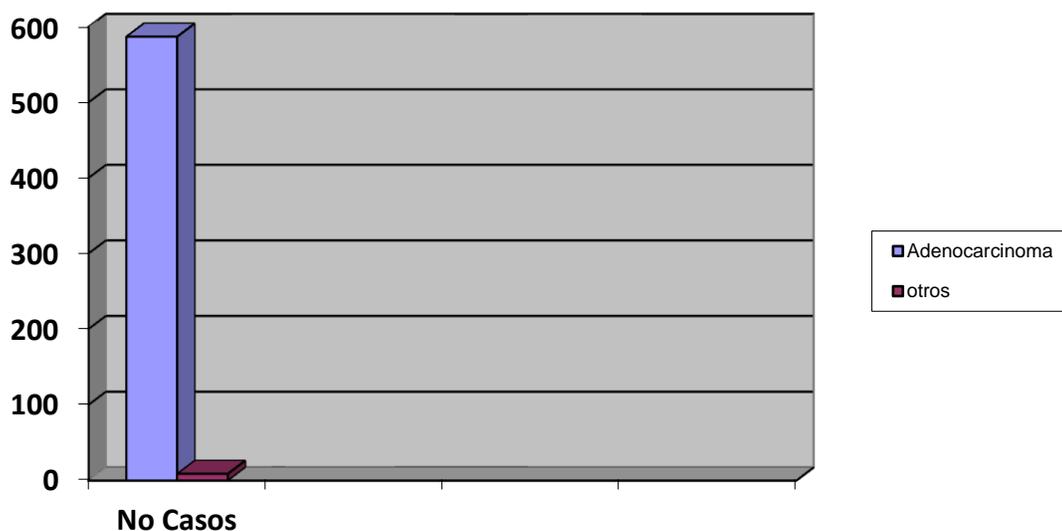
### Respecto al reporte de histopatología.

Dentro de los 596 casos de cáncer de mama se reportó la siguiente estirpe histopatológica.

De los 596 casos, 587 casos correspondieron a adenocarcinomas de la mama (98.48%) y 9 casos (1.51%) correspondieron a otros tipos histopatológicos.

RHP	No. DE CASOS	%
<b>Adenocarcinoma de la mama</b>	587	98.48 %
<b>Otros</b>	9	1.51 %

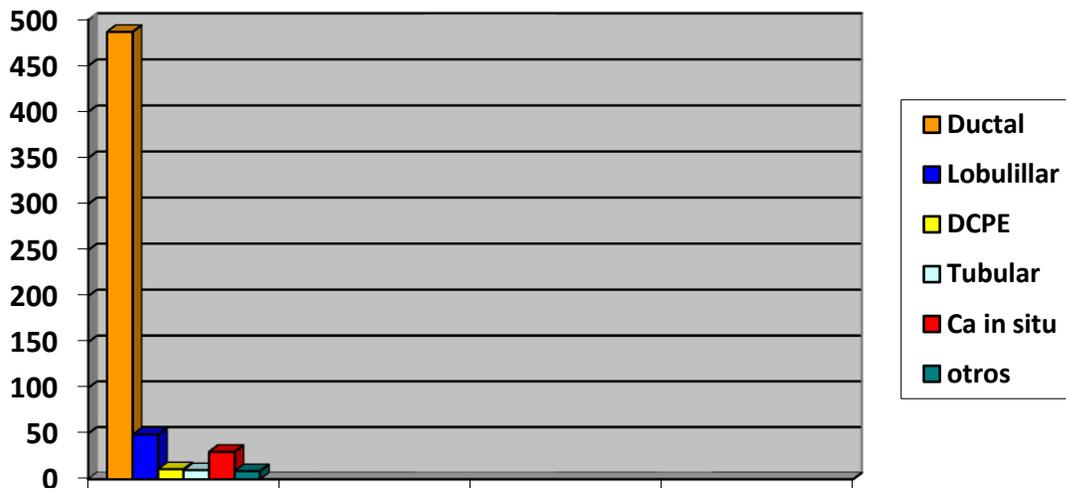
Tabla 2.- Distribución de la estirpe histológica de los pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama.



Gráfica 2.- Distribución de la estirpe histológica de los pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama.

HISTOLOGIA	No. de Casos	%
<b>Ductal</b>	487	81.71
<b>Lobulillar</b>	49	8.22
<b>Ductal con patrón específico</b>	11	1.84
<b>tubular</b>	10	1.68
<b>In Situ</b>	30	5.03
<b>Otros</b>	9	1.52
<b>total</b>	596	100

Tabla 3.- Distribución de la estirpe histológica de los pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama.

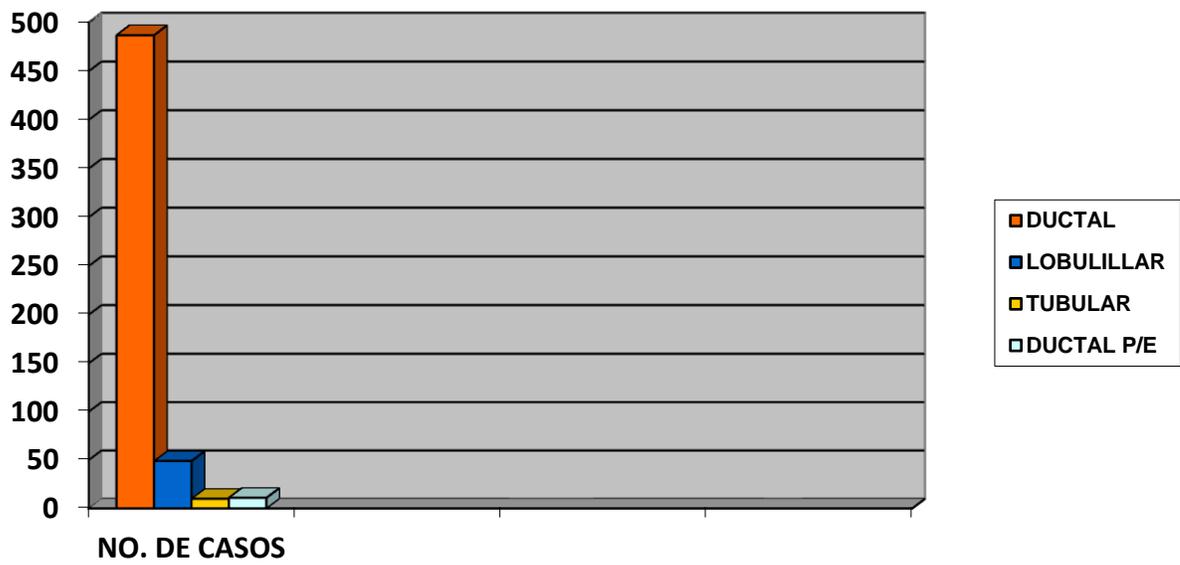


Gráfica 3.- Distribución de los reportes histopatológicos de cáncer de mama.

De los adenocarcinomas, el Carcinoma ductal fue la estirpe histológica más frecuente con 487 (82.96%) casos reportados. El carcinoma lobulillar estuvo presente en 49 (8.34%) casos, el carcinoma tubular con 10 (1.70%) casos y 11 casos (1.87%) con carcinoma ductal con algún patrón específico. El carcinoma in situ se presentó en 30 casos (5.11).

ADENOCARCINOMA	No. DE CASOS	%
<b>DUCTAL</b>	487	82.96 %
<b>LOBULILLAR</b>	49	8.34 %
<b>TUBULAR</b>	10	1.70 %
<b>DUCTAL CON PATRON ESPECIFICO</b>	11	1.87%
<b>IN SITU</b>	30	5.11 %

Tabla 4.- Frecuencia de los adecarcinomas más frecuentes reportados en nuestro estudio.

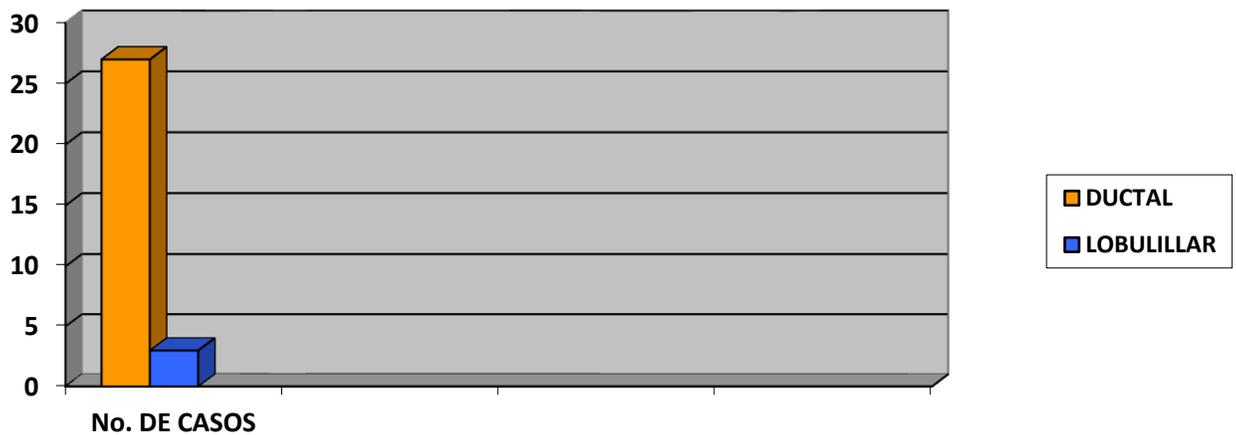


Gráfica 4.- Frecuencia de los adenocarcinomas más frecuentes reportados en nuestro estudio.

De los 587 casos de adenocarcinoma se reportaron 30 casos con carcinoma In situ (5.11%), de los cuales 27 son ductales (90%) y 3 (10%) son lobulillares.

RHP	Ca In Situ	No. de Casos	%
		30	5.11
	Ductal	27	90 %
	Lobulillar	3	10 %

Tabla 5.- Distribución del Ca in situ según su estirpe histológica

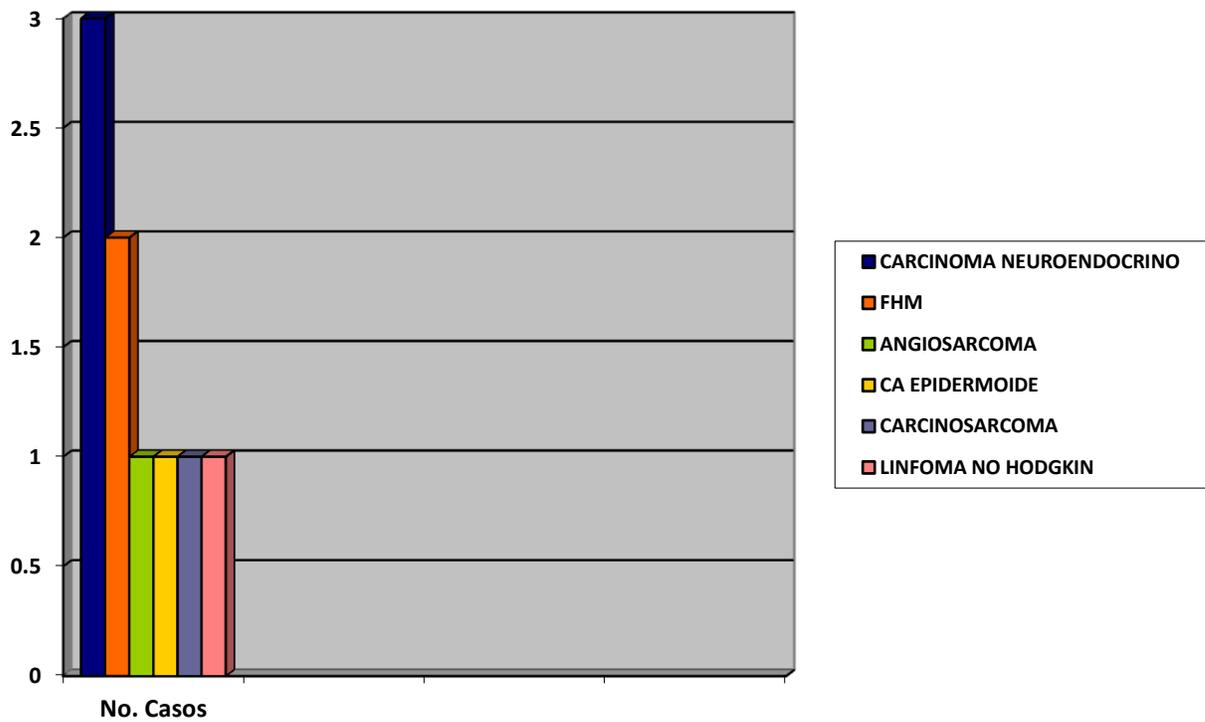


Gráfica 5.- Distribución del Ca in situ según su estirpe histológica

Como se menciona anteriormente, se encontraron 9 casos con histología diferente a adenocarcinoma, que corresponderían al 1.51% de toda la muestra ( 596 casos) de los cuales el carcinoma neuroendocrino cuenta con 3 casos, fibrohistiocitoma maligno con 2 casos, 1 caso de angiosarcoma, 1 caso de carcinosarcoma, 1 caso de cáncer epidermoide y 1 caso de linfoma no Hodgkin).

R H P	No. CASOS	%
CARCINOMA NEUROENDOCRINO	3	0.50 %
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO	2	0.335 %
ANGIOSARCOMA	1	0.167 %
CA EPIDERMOIDE	1	0.16 7%
CARCINOSARCOMA	1	0.16 7%
LINFOMA NO HODGKIN	1	0.16 7%
T O T A L	9	1.51

Tabla 6. Distribución de los otros reportes histopatológicos de cáncer de mama de nuestra población.



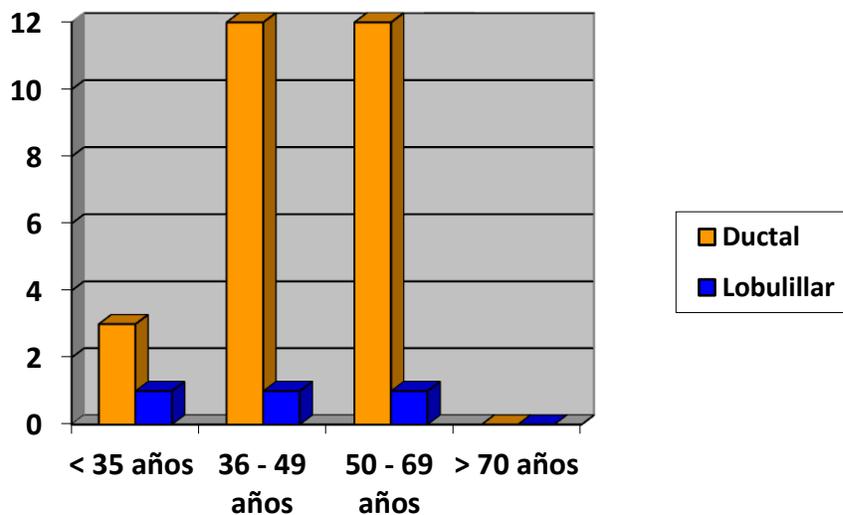
Gráfica 6. Distribución de los otros reportes histopatológicos de cáncer de mama de nuestra población.

adenocarcinoma de la mama, los cuales son muy raros por su porcentaje mostrado que corresponde en menos del 1% por cada caso.

Correlacionando la edad con el Ca de mama in situ ductal y lobulillar (30 casos), se encontró lo siguiente.

RHP	DUCTAL	LOBULILLAR	Total
<b>GRUPO EDAD</b>			
<b>&lt; 35 AÑOS</b>	3	1	4
<b>36 - 49 AÑOS</b>	12	1	13
<b>50 - 69 AÑOS</b>	12	1	13
<b>&gt; 70 AÑOS</b>	0	0	0
<b>TOTAL</b>	27	3	30

Tabla 7.- Distribución del Ca in situ según grupo de edad y reporte histopatológico



Grafica 7. Reporte del ca in situ según grupo de edad y RHP

La presencia de cáncer de mama in situ observamos que el grupo de edad más afectado corresponde por igual frecuencia tanto al grupo de los 36 a los 49 años, como en el de los 50 a 69 años de edad con una presencia de 12 casos cada uno, siendo la histología más frecuente el carcinoma ductal en un 90 %.

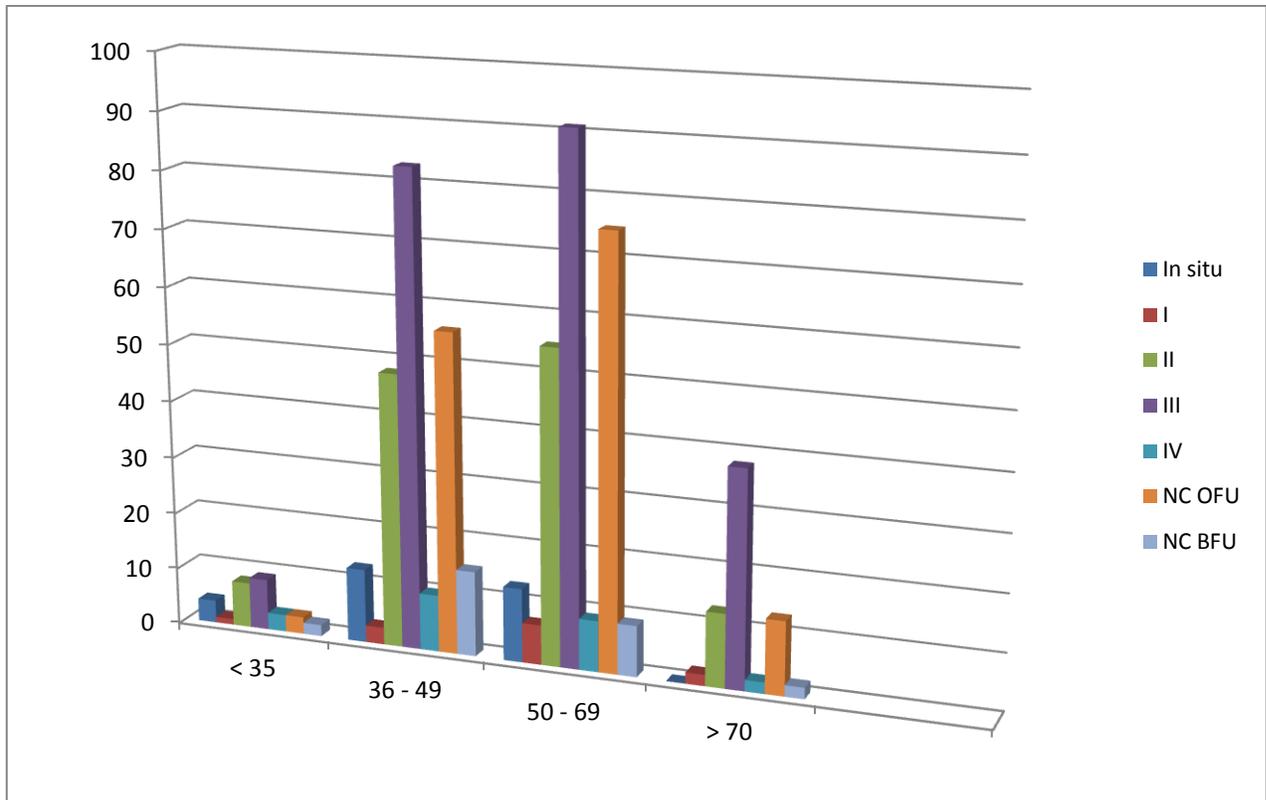
Respecto a las pacientes con diagnóstico de microcalcificaciones con sospecha de malignidad se encontraron presentes en 27 casos (3.6%) de los 748 pacientes a estudiar. A cada caso de éstos se decidió manejo con biopsia previo marcaje.

Dentro de éstos 27 casos de pacientes que fueron sometidos a biopsia solamente 18 pacientes ya que 6 pacientes (22.2%) no acudieron más a consulta, solo se les realizó diagnóstico por mastografía. Los reportes de histopatología se distribuyó de la siguiente manera, 8 casos con carcinoma ductal (29.7%) de éstos 4 fueron ductal infiltrante y 4 ductal in situ, 4 casos de FAM (14.8%), 4 casos con hiperplasia ductal sin atipia, 1 mastopatía fibroquística, 1 caso adenosis microglandular, 1 mastitis aguda y dos pacientes con seguimiento con mastografía sin cambios, por considerar las microcalcificaciones clínicamente sin sospecha de malignidad.

Dentro de los reportes histopatológicos con adenocarcinoma se distribuyeron de la siguiente manera según el grupo de edad y estadio clínico.

E.C.	In situ	I	II	III	IV	Nc OFU	Nc BFU	TOTAL
<b>Gpo. Edad</b>								
<b>&lt; 35 años</b>	4	1	8	9	3	3	2	30
<b>36 - 49años</b>	13	3	48	83	10	56	15	228
<b>50-69 años</b>	13	7	55	91	9	75	9	259
<b>&gt;70 años</b>	0	2	13	38	2	13	2	70
<b>total</b>	30	13	124	221	24	147	28	587

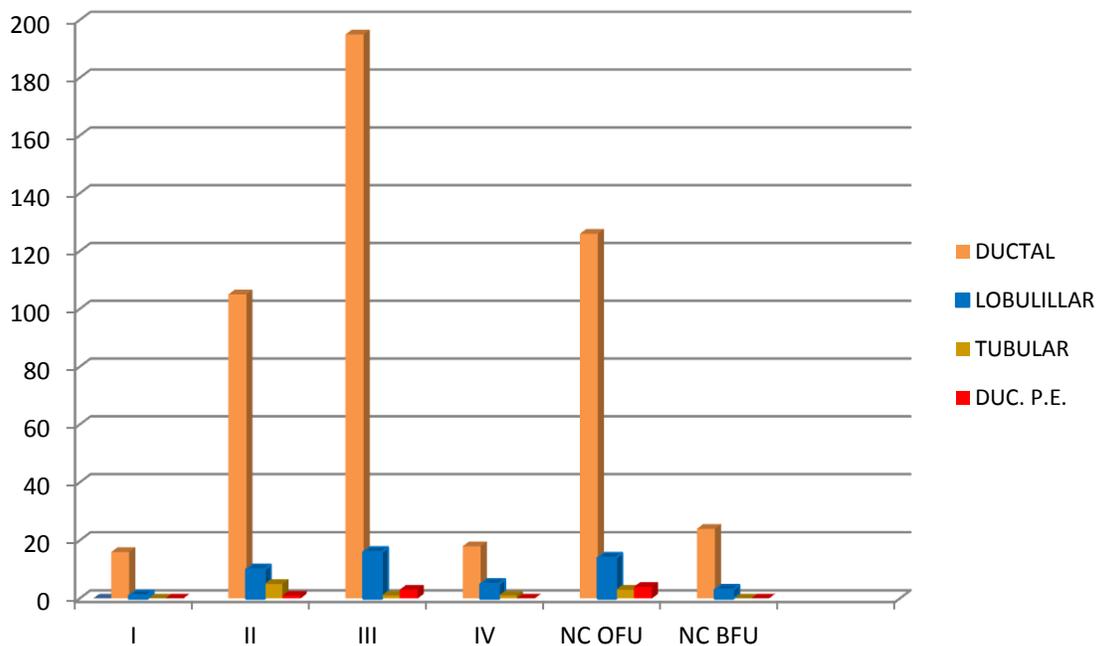
Tabla 8.- Distribución del estadio clínico por grupo de edad



Gráfica 8. Frecuencia del estadio clínico por grupos de edad.

En la presente gráfica destaca la mayoría de las pacientes quienes acuden por primera vez se encuentran en un estadio clínico localmente avanzado principalmente III y II, siendo los grupos de edad más afectados de los 36 hasta los 69 años de edad. Destaca también el volumen importante de pacientes que acuden con diagnóstico no clasificado por haber sido operadas fuera de la unidad (Nc OFU) en el mismo grupo de edad, de los cuales sin duda se encuentran en estadio clínico avanzado.

En lo que al respecto a la estirpe histopatología según el estadio clínico se observa lo siguiente:



GRAFICA 2.- DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO SEGÚN ESTADIO CLÍNICO

En esta gráfica se puede observar claramente que la estirpe histológica del carcinoma ductal es la más frecuente en todos los estadios clínicos, lo cual coincide con las referencias internacionales. En segundo orden aparece el carcinoma lobulillar seguido del carcinoma tubular entre otros.

Para determinar la inmunohistoquímica de algunos reportes de histopatología de nuestra población con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de la mama con 557 casos (ya sin los 30 casos de cáncer de mama In situ), se observó que en 18 casos la oncoproteína HER-2Neu (3.2%) se encontraba como indeterminada por lo cual se le realizó la amplificación del gen HER-2 con la hibridación in situ fluorescente (FISH) en 13 ocasiones (72%) y la hibridación in situ cromogénica (CISH) en 5 ocasiones (28%). De los 13 casos determinados por FISH se observó que el HER-2 resultó positivo en 9 ocasiones (70%) y 4 negativas (30%), y de las 5 determinaciones mediante CISH se encontró positivo en 4 ocasiones (80%) y 1 caso negativa (20%), así solo 5 determinaciones en resultaron negativas en total.

Con lo anterior podemos observar que las pacientes que se encuentren con un reporte por IHQ de HER2/Neu indeterminado (++) y que se sometieron a análisis con FISH o CISH resultaron positivas en un 72%.

DETERMINACION DEL HER-2 GPO DE EDAD	FISH		CISH	
	(+)	(-)	(+)	(+)
< 35 años	1	0	0	0
36 – 49 años	4	1	1	1
50 – 69 años	5	0	1	0
>70 años	0	2	2	0

Tabla 9. Distribución de la determinación del HER-2 mediante FISH y CISH de acuerdo al grupo de edad.

DETERMINACION DEL HER-2 ESTADIO CLINICO	FISH		CISH	
	(+)	(-)	(+)	(+)
I	1	0	0	0
II	3	0	1	1
III	2	1	1	0
IV	2	1	0	0
NC OFU	2	1	2	0
NC BFU	0	0	0	0

Tabla 10. Distribución de la determinación del HER-2 mediante FISH y CISH de acuerdo al estadio clínico

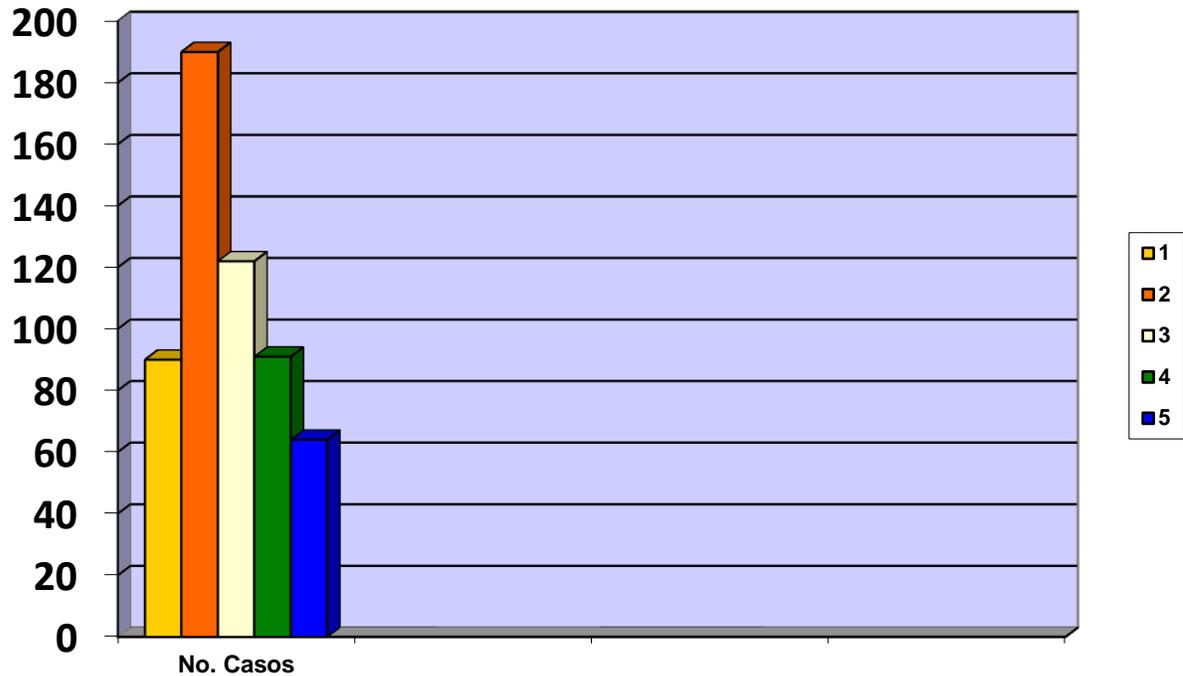
Como se sabe la IHQ es un estudio indispensable para el manejo del cáncer de mama y los receptores que se solicitan son el Receptor de Estrógeno, de Progesterona, el HER2/Neu y el Ki-67, y en base a la expresión o no de los mismos se clasifican de acuerdo al consenso de St Gallen del 2011 como Luminal A, Luminal B con HER2/Neu negativo, Luminal B con HER2/Neu positivo, Triple negativo y HER2/Neu sobreexpresado con RE y RP negativos.

En nuestro trabajo se encontró la siguiente distribución de la inmunohistoquímica.

INMUNOHISTOQUIMICA	NO. DE CASOS	%
<b>1) LUMINAL A</b>		
Re y/o RP positivos HER2 negativo Ki-67 bajo (< 14%)	90	16.15 %
<b>2) LUMINAL B ( HER2 negativo)</b>		
RE y/o RP positivo HER2 negativo Ki-67 alto (> 14%)	190	34.11 %
<b>3) LUMINAL B (HER2 positivo)</b>		
ER y/o RP positivo Cualquier expresión Ki-67 HER2 sobreexpresado o amplificado	122	21.90%
<b>4) TRIPLE NEGATIVO (Ductal)</b>		
RE y RP negativo HER2 negativo	91	16.34%
<b>5) HER2 POSITIVO (no luminal)</b>		
HER2 sobreexpresado o amplificado RE y RP negativos.	64	11.5 %
<b>TOTAL</b>	<b>557</b>	<b>100 %</b>

Tabla 11. Distribución de la inmunohistoquímica presente en los pacientes con cáncer de mama de nuestra población estudiada.

En ésta tabla destaca la inmunohistoquímica más frecuente encontrada en nuestra población de estudio la cual fue la tipo 2, a la que corresponde Luminal B ( HER2/Neu negativo) con un 34.11%, en segundo lugar se presentó la IHQ tipo 3 ( Luminal B ( HER2/Neu positivo) con un 21.9%, en tercer lugar se encontró la IHQ tipo 4 ( triple negativo) con un 16.34%, seguido muy de cerca la IHQ tipo 1 Luminal A con un 16.15%, y por último la IHQ tipo 5 HER2 sobreexpresado ( RE y RP negativos) presente en un 11.5%.

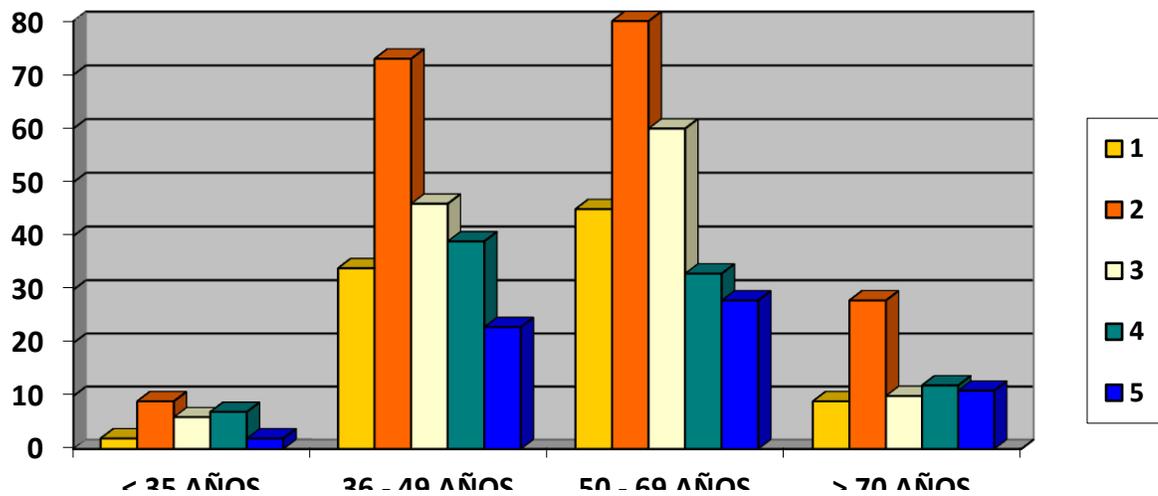


Gráfica 10. Inmunohistoquímica más frecuente en nuestra población estudiada. 1.- Luminal A. 2.- Luminal B (HER2/Neu (-). 3.- Luminal B con sobreexpresión del HER2Neu(+). 4.- Triple negativo 5.- sobreexpresión del HER2Neu (+)

Respecto a la Inmunohistoquímica localizada con mayor frecuencia de acuerdo al grupo de edad, se reportó lo siguiente.

Gpo Edad \ IHQ	IHQ					TOTAL
	1	2	3	4	5	
< 35 años	2	9	6	7	2	26
36 – 49 años	34	73	46	39	23	215
50 – 69 años	45	80	60	33	28	246
>70 años	9	28	10	12	11	70
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>190</b>	<b>122</b>	<b>91</b>	<b>64</b>	<b>557</b>

Tabla 11. Inmunohistoquímica más frecuente de acuerdo al grupo de edad. 1.- Luminal A. 2.- Luminal B HER2/Neu (-). 3.- Luminal B con sobreexpresión del HER2Neu (+). 4.- Triple negativo 5.- sobreexpresión del HER2Neu (+) RE y RP (-)



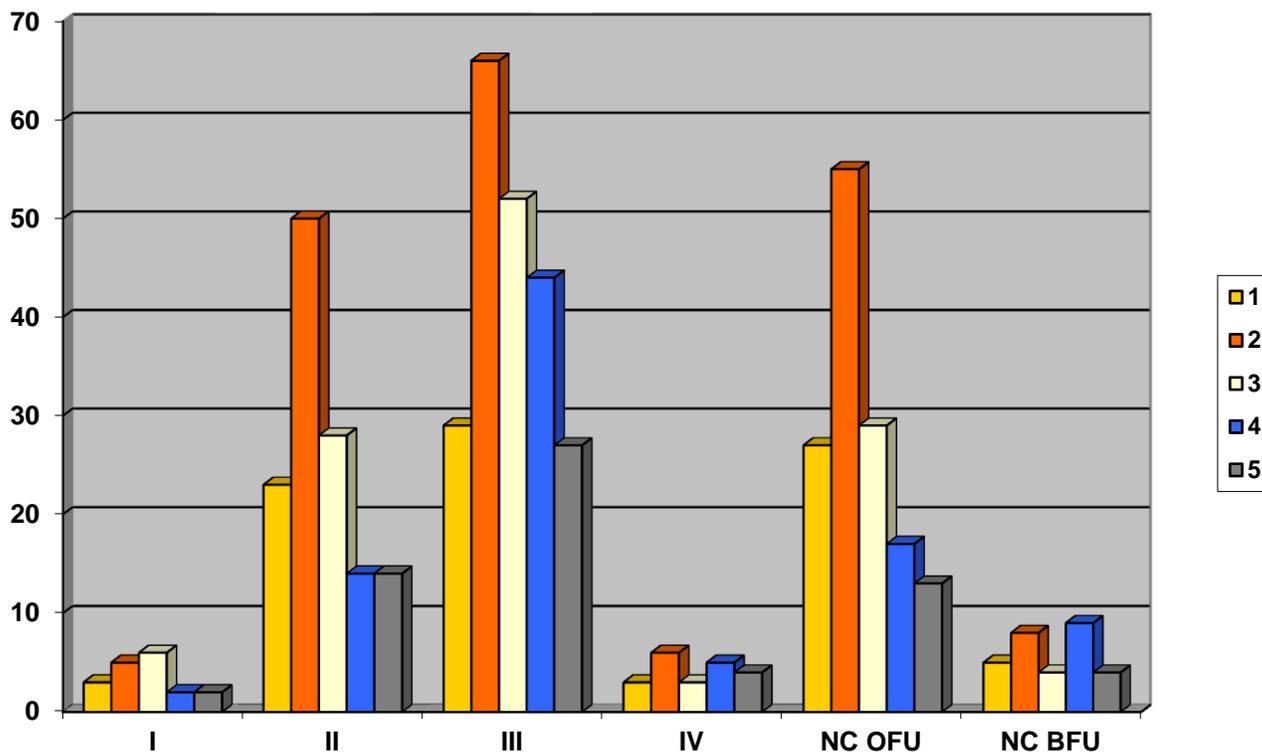
Gráfica 11 . Inmunohistoquímica más frecuente de acuerdo al grupo de edad. 1.- Luminal A. 2.- Luminal B con HER2/Neu (-). 3.- Luminal B con sobreexpresión del HER2Neu (+). 4.- Triple negativo 5.- sobreexpresión del HER2Neu (+) RE y RP (-)

La inmunohistoquímica más frecuente entre nuestras pacientes fue la luminal B con HER2/Neu negativo en todos los grupos de edad, seguida de luminal B con sobreexpresión del HER2(+) en todos los grupos de edad.

En lo que se refiere a la inmunohistoquímica según el estadio clínico se encontró lo siguiente.

E.C	IHQ					TOTAL
	1	2	3	4	5	
I	3	5	6	2	2	18
II	23	50	28	14	14	129
III	29	66	52	44	27	218
IV	3	6	3	5	4	21
NC OFU	27	55	29	17	13	141
NC BFU	5	8	4	9	4	30
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>190</b>	<b>122</b>	<b>91</b>	<b>64</b>	<b>557</b>

Tabla 12. Inmunohistoquímica más frecuente de acuerdo al estadio clínico. 1.- luminal A. 2.- Luminal B con HER2/Neu (-) 3.- Luminal B con sobreexpresión del HER2Neu(+). 4.- Triple negativo 5.- sobreexpresión del HER2Neu (+)



Gráfica 12. Inmunohistoquímica más frecuente de acuerdo al estadio clínico. 1.- luminal A. 2.- Luminal B con HER2/Neu (-) 3.- Luminal B con sobreexpresión del HER2/Neu(+). 4.- Triple negativo 5.- sobreexpresión del HER2/Neu (+)

La inmunohistoquímica más frecuente entre nuestras pacientes fue la luminal B con HER2/Neu negativo en los estadios clínicos II, III, IV y Nc OFU seguida de luminal B con sobre expresión del HER2/Neu (+), sin embargo apreciamos un ligero aumento en la frecuencia de la IHQ triple negativo en los pacientes que se les realizó biopsia fuera de la unidad, siendo la IHQ luminal B con sobreexpresión del HER2/Neu (+) más frecuente en el estadio clínico I.

En los 152 casos restantes se distribuyeron de la siguiente manera. Se encontró que 33 pacientes no continuaron su seguimiento, únicamente se abrió expediente en el servicio y no regresaron. El fibroadenoma mamario se reportó en 29 pacientes, la mastitis aguda y/o crónica estuvo presente en 28 casos ( aguda 8 y crónica 20 casos), tumor phyllodes en 16 casos, 9 casos de adenosis esclerosante, en nueve ocasiones no se encontró el expediente, la hiperplasia ductal típica en 7 ocasiones, hiperplasia ductal atípica en 5 casos, el papiloma intraductal presente en 4 casos, la mastopatía fibroquística en 3 casos, y 9 casos de otras patologías ( con un caso cada una de las siguientes patologías, hiperplasia intraductal, hiperplasia canalicular, ectasia ductal, mama supernumeraria, ginecomastia, adenoma del pezón, adenomioepitelioma, mataplasia apocrina de la mama y atrofia mamaria).

## Discusión

Los hallazgos del presente trabajo muestran los factores clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos presentes en nuestra población que acude a nuestro hospital, los cuales difieren discretamente con la literatura mundial.

En lo que al sexo encontramos que se presenta un solo caso de cáncer de mama en el varón por cada 595 mujeres. La edad media en que se diagnóstica el cáncer de mama se determinó en los 52 años de edad, con un rango desde los 23 hasta los 89 años de edad. Corroboramos lo publicado en la literatura, que el cáncer de mama en la mujer mexicana se presenta 10 años antes comparada con la población norteamericana.

El grupo de edad más afectado en nuestra población se determinó desde los 36 hasta los 69 años de edad con un 82% lo cual es semejante a lo reportado en el mundo. La histopatología reportada en nuestro estudio se encuentra en parámetros con la reportada mundialmente, ya que se encontró al adenocarcinoma ductal en un 82%, seguido del adenocarcinoma lobulillar en un 8.2%, el cáncer In situ de la mama se reportó en un 5.11 %.

La inmunohistoquímica más frecuente reportada fue la Luminal B con HER2/Neu negativo en un 34%, seguida de la Luminal B con Her2/Neu positivo con un 21.9%, en tercer lugar se encontró la IHQ tipo triple negativo con un 16.34%, seguido muy de cerca la IHQ tipo Luminal A con un 16.15%, y por último la IHQ HER2 sobreexpresado (RE y RP negativos) presente en un 11.5%.

Destacan los 18 casos de en donde la oncoproteína HER-2Neu (3.2%) se encontraba como indeterminada por lo cual se le realizó la amplificación del gen HER-2 con la hibridación in situ fluorescente (FISH) en 13 ocasiones (72%) y la hibridación in situ cromogénica (CISH) en 5 ocasiones (28%). De los 13 casos determinados por FISH se observó que el HER-2 resultó positivo en 9 ocasiones (70%) y 4 negativas (30%), y de las 5 determinaciones mediante CISH se encontró positivo en 4 ocasiones (80%) y 1 caso negativa (20%), así solo 5 determinaciones resultaron negativas en total.

Con lo anterior podemos observar que las pacientes que se encuentren con un reporte por IHQ de HER2/Neu indeterminado y que se les realice amplificación del gen HER2 ya sea por FISH o CISH resultarán positivas en un 72%.

La proteína HER2/Neu se encontró negativo en un 66.6% de todos los casos, con lo cual coincide con la literatura universal, en lo que al respecto con la proteína HER2/Neu positiva se encontró en un 33.4% lo cual se encuentra discretamente por arriba de lo publicado en el mundo lo cual va desde un 20 a 30%.

Se encontró que el carcinoma in situ de la mama se reportó en un 5.1%, lo cual se encuentra dentro de lo publicado en la literatura mundial.

En lo que se refiere a los casos con microcalcificaciones con sospecha de malignidad y que fueron sometidos a biopsia se encontró que el 30 % fue positivo para neoplasia maligna.

### **Conclusiones**

El cáncer de mama en nuestra población se diagnóstica a los 52 años de edad en promedio. Los grupos de edad más afectados fueron los 36 a los 49 años de edad con un 38.8% y los de 50 a 69 años de edad con un 44.1%. El estadio clínico presente al momento del diagnóstico fue el EC III con un 37.6%, seguido del EC II con un 21.1%, sin embargo destaca el grupo de pacientes quienes acuden con diagnóstico de cáncer de mama operados fuera de la unidad (25%) es de considerar ya que acuden con un carcinoma localmente avanzado.

La inmunohistoquímica que con mayor frecuencia se encuentra en nuestra población es el Luminal B con HER2/Neu negativo con un 34%.

Nuestro estudio demuestra que la proteína HER2/Neu se encuentra sobreexpresada en un 33.4% en las pacientes con cáncer de mama de nuestra población discretamente por encima de lo publicado la cual se encuentra desde un 20 hasta un 30% de todas las neoplasias malignas de la mama.

La proteína HER2/Neu con reporte indeterminado de los cuales se envían a amplificación por la hibridación ya sea FISH o CISH resultará positiva en un 72%

Por lo anterior señalaremos que éste trabajo nos muestra un panorama de lo sucedido en la población del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en cuanto a la biología molecular del cáncer de mama y sienta las bases para futuros trabajos tanto de seguimiento como de correlación diagnóstica de nuestras pacientes.

## Bibliografía

1. Cancer Mondial, International Agency for Research on Cancer, IARC, <http://www-dep.iarc.fr>
2. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, and Beral V, UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000, 355: 1822•
3. Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, and La Vecchia C, Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur. J. Cancer Prevention* 2005, 14(6): 497-502•
4. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, López- Cervantes M y Rueda-Neria C, Identificación de lesiones mamarias malignas en México. *Salud Pub Mex* 2001, 43:199-202•
5. NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial*, 17 septiembre 2003•
6. R. Gerson-Cwilich, et al. Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki-67. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1):4-11
7. Flores HO. Mensaje Bioquímico. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México DF, México. Disponible en [URL:http://smog.cifn.unam.mx/microarreglosDNA](http://smog.cifn.unam.mx/microarreglosDNA).
8. Henderson IC, Window of opportunity. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:894-896.
9. Beasted J H, Editor. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago II. The University of Chicago Press: 1930 Special Edition 1984.
10. J. Jouanna: *Corpus Hippocraticum*. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1999.
11. How en español.
12. Cotlar M. Alvin, Dubose J. Joseph, Rose D. Michel. *Current Surgery* 2003;60:329-33.
13. Leonardo da Vinci (1452-1519) L'artiste at la savant. Paris 1892. *Historia Universal de la Medicina*. Tomo IV. Medicina moderna.
14. De Moulin D.A. *Short history of breast cancer*. Boston Martinos Nijhoff 1983p, 1-107.
15. Le Dran HF. *Memoires avec un précis de plusieurs observation sur le cancer*. *Memories de l'academie royale de chirurgie* 1757;3:1-54.
16. Halsted W. The results of operations for care of cancer of the breast performed of John Hopkins Hospital. *John Hopkins Hosp Bull* 1894;4-497.
17. William Stewart Halsted M.D. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg Vol XLVI July 1907, No. 1*.
18. Lagman (Sadler T.W) 2004. *Embriología médica con orientación clínica*. 9ª Ed, Buenos Aires, médica panamericana. P 149-155.
- 19.- Moore K.L *Embriología Clínica*. 2ª Ed. 1983. P 385-396.
20. Leslie P. Gartner, PHD. James L Hiatt (2002). *Atlas de Histología* 2a Ed. Mc Graw Hill Interamericana. Editorial Tore. S.A
21. Kummur V. Abbas, A. Fausto, N.Y Aster, J (2010) *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8a Ed. Philadelphia Saunders. El Sevier ISBN 978-1-4160-3121-5
22. Bocker W Et Al (2002), Common Adult Steam Celis In Human Breastgive Rise to glandular and myoepithelial cell lineages a new cell biological concept *lab invest* 82, 737.
23. Testud L. Latarjet A. *Compendio de anatomía Humana*. Salvat Editores. 1980. pp 747 – 752.
24. *Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del cáncer mamario*. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011.
25. Cotran RS, Robbins SL, y Kumar V. *Patología Estructural y funcional*, Mc Graw Hill, 6ª Ed. 1999.
26. Kopans D, *Breasts Imaging*, 2ª ed. 1999. Lippincott- Raven, Philadelphia, EUA.
27. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*, Atlanta, GA: American Cancer Society.
28. De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Principles & practice of Oncology*. 9th Ed. P:1401-1446
29. *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. 5ª Revisión. Colima 2013
30. Herrera GA, Granados GM. *Manual de Oncología*. Procedimientos Médico Quirúrgicos. 5ª Edición 2013 p. 627-660.
31. Arce et al. *Oncoguía*. Cáncer de mama. *Cancerología* 6 (2011): 77-86

32. Ferlay S, Shin H, Bray F et al, Globocan 2008, 2011; 31: 2011
33. Brandan y Villaseñor, Oncología 1. Detección de Cáncer de mama. Estado de la mamografía en México. 2006; 147-162
34. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. RHNM 2003.
35. McDonald Sh, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54. 345-361.
36. Mahoney L, Csima A. Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 729-730
37. Rodriguez-Cuevas S, Macias CG, Franceschi D, and Labastida S, Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican Women than in Women in the United States or European countries. *Cancer* 2001; 91(4): 863-868
38. National Cancer Data Base, American Cancer Society, Annual review of patient care, 1993, Atlanta, GA, EUA
39. McPherson K, Steel CM and Dixon JM, Breast cancer -- epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321:624-628
40. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004;233:830-849
41. Pediconi F, Padula S, Dominelli V, et al. Role of breast MR imaging for predicting malignancy of histologically borderline lesions diagnosed at core needle biopsy: prospective evaluation. *Radiology.* 2010; 257(3): 653-661
42. Agarwai T, Paterl B, Rajan P, et al. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003;39:52-56
43. NCCN, clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM)<sup>®</sup>. Breast Cancer Version 3. 2014
44. AJCC Cancer Staging Manual. Classification of Malignant Tumors. 7<sup>th</sup> Edition. 2009; 419-460
45. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora-Tiscareno A. Diagnostico histopatologico y factores pronósticos en cáncer infiltrante de la glándula mamaria. *Cancerología* 3 (2008): 7 17
46. Sorlie T, Perou Ch, Ribshiranie R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS.* 2001;98: 10869-10874
47. Slodkowska EA, Ross JS. Mamaprint 70-genes signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9:417-422
48. Albain KS, Paik S, van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast.* 2009; Suppl 3:S141-S145
49. Robles CJ, Ruvalcaba LE, Maffuz A *et al.* Breast cancer in mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
50. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL *et al.* Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9): 1551-1557
51. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr. *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *BrJ Cancer* 2007;96(10): 1504-1513
52. Hammond ME, Hayes OF, Oowsett M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of

- estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28 (16) :2784-2795.
53. Allred OC, Harvey J M, Berardo M Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11 (2):155-168.
  54. Paik S, Shak S, Tang G *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 35 1 (27):2817 -2826.
  55. Van't Veer LJ, Oa i H, van de Vijver MJ *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-536.
  56. Van de Vijver MJ, He YO, van't Veer LJ *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
  57. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ;98(19): 1 086910874.
  58. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-5374
  59. Fisher B, Anderson S, Bryant *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-1241.
  60. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16): 1227-1232.
  61. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-888.
  62. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventionally axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.
  63. Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-553.
  64. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 1 06(1):4-16.
  65. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, *et al.* Breast conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French survey experience. *Br J Cancer*. 2009;100;1048-1054
  66. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, *et al.* The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113: 397-402
  67. D'souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6: CD008674
  68. Zendejas V, Moriarty J P, O'Byrne J, *et al.* Cost effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy vs routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2993-3000
  69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687-1717

70. Dahabreh IA, Linardour H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008;13:620-630
71. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. *Lancet*. 1998;352:93-97
72. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-1329
73. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A. et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123: 9-24
74. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:116-126
75. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*. 1995;333:1444-1445
76. Bartelink H. Post-Mastectomy radiotherapy. Recommended standards. *Ann Oncol*. 2000; 11 Suppl 3: 7-11
77. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3808
78. Primera reunión sobre tratamiento médico del cáncer mamario. *GAMO*. 2007; 6: suppl 1
79. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-792
80. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2733
81. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357 (26): 2666-2677
82. Mauri D, Polyzos N P, Salanti G, et al. Multiple-treatment meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45:2749-2758
83. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;44:201-210
84. Klinj JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 343-353
85. Mouridsen HT. Aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 2004; 31(6 Suppl 12): 3-8
86. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6): 776-782
87. Cellini C, Houston TL, Martins D, et al. Multiple re-excisions vs mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservative surgery. *Am J Surg*. 2005;189:662-666
88. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl 5): 9-14.

89. Hómez, DB. Hormonas en la mama. Rev. Endocrinol. Metab V 6 N. 2 Junio 2008.

