

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE LA MUJER

11217 1
148

**ANALISIS DEL
CANCER DE MAMA EN
EL HOSPITAL DE LA
MUJER EN LOS
ULTIMOS 5 AÑOS**

TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA:

DRA MARIA DEL CARMEN SALINAS ROMERO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASESOR:

DR. ALFREDO GUTIERREZ BAEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

SUBDIVISION DE ENSEÑANZA
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

DR. ALFREDO GUTIERREZ BAEZ MA
ADSCRITO DE ONCOLOGIA .
ASESOR DE TESIS.



HOSPITAL DE LA MUJER
JEFATURA DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DE LOURES MARTINEZ ZUNIGA
ADSCRITO JEFATURA DE ENSEÑANZA.

1

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

NOMBRE: Selma R. Ruano

Nina del Carmen

FECHA: 08 Oct -03

FIRMA: Selma del Carmen Ruano R.

AGRADECIMIENTOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES POR SU APOYO INCONDICIONAL.

A MI ESPOSO BENJAMIN Y A MI HIJA MAYA.

A MIS HERMANOS ANA, VERO, PABLO Y ENRIQUE.

A MIS MAESTROS POR SU EXPERIENCIA Y ENSEÑANZA.

A MIS COMPAÑEROS DE GUARDIA Y DE GENERACION.

A TODO EL PERSONAL DEL HOSPITAL DE LA MUJER.

INDICE

INTRODUCCION	3
2. MARCO TEORICO.....	4
•2.1 Antecedentes	4
•2.2 Epidemiologia	4
•2.3 Historia Natural	10
•2.4 Cuadro clínico	10
•2.5 Diagnóstico	13
•2.6 Patología:	16
•2.7 Estadificación:.....	17
•2.8 Factores pronósticos	19
•2.9 Tratamiento	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
4. HIPOTESIS	30
5. OBJETIVOS.....	30
6. JUSTIFICACION.....	30
7. MATERIAL Y METODOS.....	30
8. RESULTADOS.....	31
9. DISCUSION.....	46
10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	52
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	54

1 INTRODUCCION

El Cáncer de Mama (CM) se ha constituido en el primer cáncer en el ámbito mundial, con una estimación para el año 2001 de 1.050.346 nuevos casos, la tasa de 35.6 por 1000.000 habitantes, la prevalencia de 924.700 casos al año, y 3.660.296 a los 5 años. La mortalidad es de 372.969 mujeres al año. Siendo el 22% de todos los tipo de cáncer en la mujer.

En Estados Unidos es, también, la primera causa de cáncer en la mujer con una estimación de 211300 casos para el año 2003, es la segunda en mortalidad con 39800, después del cáncer de pulmón. Esta no incluye el carcinoma de mama in situ, que se estima aproximadamente en 55.700.¹

En México, de acuerdo al registro histopatológico nacional, es la segunda causa de muerte (12% de defunciones anuales en mujeres), se estima que 10 mujeres mueren al día, con un promedio de edad de muerte 58 años, es el segundo cáncer más importante en la mujer (17%), después del cáncer cervicouterino. En el 2000 se reportaron 9605, de los cuales sólo 360 fueron cáncer in situ (0.6%). La tasa general fue de 19.8x 100.000. Se notificaron 2757 muertes por cáncer de mama con una tasa de 11x100.000. El distrito federal es una de las entidades con mayor diagnostico, la tendencia, especialmente en estados del norte, es al incremento paulatino y ser la primera causa de cáncer ginecológico y de mortalidad.²

En la presente tesis, revisamos los aspectos actuales de la epidemiología, el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, describimos la realidad del cáncer de mama en el Hospital de la Mujer y correlacionamos nuestros datos con otros estudios nacionales e internacionales.

La incidencia de cáncer de mama aumenta bruscamente a lo largo de los años de la premenopausia, después de la menopausia, la tasa de aumento declina, pero persiste en algún grado a todo lo largo de la expectativa de vida.³

2. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes.

El cáncer mamario es un problema de salud publica a nivel mundial por ser la neoplasia maligna más frecuente en la mujer en todo el mundo y el tumor que mayor número de muertes produce. Su incidencia está en aumento sobre todo en los países desarrollados, en los que ocurren el 50% de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de que aumenta la incidencia la tasa de mortalidad ha permanecido estable durante los últimos años, estos beneficios se atribuyen a los programas de detección precoz y a los avances en el tratamiento sistémico, en esto países, no así en los del tercer mundo. A pesar de que del 65% al 70% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de 50 años o más, miles de mujeres más jóvenes son diagnosticadas cada año con patología mamaria.³

Se ha descrito importantes diferencias epidemiológicas de acuerdo a las regiones, en México ha llamado la atención la presentación de este cáncer en un periodo una década menor a la de Estados Unidos por ejemplo. Por otro lado el rápido incremento en la incidencia, esto asociado al conocimiento limitado de los aspecto epidemiológicos, el bajo nivel de acceso a los servicios apropiados de salud, la limitada capacidad del gobierno para prestar los servicios para la detección oportuna del cáncer mamario, y la limitada formación de ginecólogo para el manejo adecuado del cáncer mamario, nos muestra el importante problema de salud publica que representa esta enfermedad.

Considero que cada institución debe conocer en detalle las características de los problemas de atiende para definir y plantear las estrategias respectivas. En el caso del cáncer mamario en nuestro Hospital solo hay dos estudios (tesis): uno en relación a los resultados de los estudios de anatomía patológica y el segundo una revisión de los casos desde el año 1992 a 1996.

2.2 Epidemiología.

El cáncer de mama esta directamente relacionado con el estilo de vida de la mujer, por esto la gran variabilidad de la incidencia por regiones, aunque numerosos factores de riesgo se han asociado a CM.

Las mujeres Asiáticas, comparadas con las Norteamericanas o de Europa Occidental, tienen un riesgo muy bajo de desarrollar la enfermedad (34). Aunque los estudios de migración han mostrado que el riesgo de cáncer de mama es de las mujeres Asiáticas que migran a los Estados Unidos aumenta hasta un nivel que se ubica entre el que se encuentra en Asia y el de Norteamérica. Y la primera generación de mujeres Asiáticas-Americanas tiene un riesgo de cáncer de mama, a lo largo de su vida que es idéntico al de las mujeres Caucásicas Nativas Norteamericanas.⁴

En países desarrollados la incidencia de cáncer preinvasivo (por ej. Carcinoma ductal in situ) ha aumentado recientemente; este cambio ha sido atribuido, en parte, al menos, a un dramático aumento en el screening mamográfico que comenzó a mediados de los 80s. Este aumento, ajustado por edad ha sido observado tanto en mujeres caucásicas como Afroamericanas. Al mismo tiempo, la incidencia de carcinoma invasor ha caído, acompañado por una pequeña caída en la mortalidad. Las razones para esta distribución no se conocen, pero puede involucrar tanto al uso más amplio de la mamografía así como a las mejoras en la hormonoterapia adyuvante y quimioterapia.

2.2.1 Incidencia

El cáncer en México ha incrementado su frecuencia y ya se colocó en segundo lugar como causa de muertes, ocupa ya el primer lugar en mujeres de 35 años o más. En general, los dos tumores más frecuentes son primero el cervicouterino (18.1%), seguido del cáncer mamario (10.8%), dichas neoplasias representan cerca del 50% de tumores malignos que afectan el sexo femenino. El grupo de edad más afectado fue el de 40 a 49 años con un 29.5 del total y el dato de importancia es que el trastorno se inició en pacientes menores de 50 años en el 45 % de los casos. Actualmente se prevé un incremento en el número de casos de cáncer de mama.¹

En algunos países desarrollados el 65% de los cánceres de mama es diagnosticado en etapas 0 y 1. En México solo el 5 a 10% de los casos se diagnostica la neoplasia en etapas tempranas, con altas posibilidades de curación, 40 a 50% de estos cánceres son descubiertos en etapas III y IV (avanzadas) y cuando el costo de tratamiento es elevado y hay pocas posibilidades de curación. En 20 a 34 % de las pacientes no se puede clasificar el trastorno porque recibieron tratamiento previo muchas veces inadecuado antes de recibir la terapéutica definitiva.⁴

En estados Unidos el cáncer de mama es la primera causa de tumores malignos, y es la segunda causa de muerte después del tumor de pulmón.

El riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama es del 12.5. %, así este se presentara en 1 de 8 mujeres

Se estima que para 2003 211,300 nuevos casos de cáncer en etapa invasiva serán diagnosticados y 39,800 muertes serán atribuidas al mismo. (15% de todas las muertes). Es decir se esperan diagnosticar 55,700 casos in situ en el 2003.²

2.2.2 Factores de riesgo.

A continuación se señalan los factores de riesgo más relevantes. Sin embargo, es importante señalar que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables. Solo 30 % de personas tienen factores identificables, la susceptibilidad heredada es solo 5% del cáncer de mama tiene este origen.

Factores que incrementan el riesgo relativo de cáncer de mama en la mujer.

Riesgo relativo mayor de 4: Mutaciones genéticas para cáncer de mama.
Dos o más familiares con cáncer de mama diagnosticado en edad Temprana.
Historia personal de cáncer de mama.
Edad

Riesgo relativo 2.1-4.: Un familiar de primer grado con cáncer de mama.
Nódulo o hiperdensidad por mamografía.
Hiperplasia atípica.
Antecedente radiación en tórax.
Sin ooforectomía

Riesgo relativo 1-1.2 Nivel económico alto.
Residencia urbana.

Factores reproductivos: menarca a edad menor de 12 años.
Menopausia edad mayor de 55 años.
Ningún embarazo a término.
Edad del primer embarazo mayor de 30 años.
Nuliparidad.

Otros factores: Obesidad en la postmenopausia
Consumo de alcohol.
Terapia hormonal de reemplazo.
Uso reciente de anticonceptivos.
Talla baja.
Historia personal de cáncer endometrio, colon, ovario.

Un resumen de todos los factores de riesgo lo presentamos en la tabla 1

TABLA 1

■ SEXO (99% EN MUJERES)	2-3
■ EDAD (85% MAS DE 40 AÑOS)	1.5-2.5
■ HISTORIA FAMILIAR DE CANCER DE MAMA	
- PRIMER GRADO PREMENOPAUSICA	9.5
- PRIMER GRADO POSTMENOPAUSICO	4
- PRIMER GRADO PREMENOPAUSICA, BILAT.	5-6
- PRIMER GRADO POSTMENOPAUSICO, BILAT.	1-1.5
- MADRE Y HERMANA	1.3
- SEGUNDO GRADO	
■ MENARCA TEMPRANA (MENOS DE 12 AÑOS)	1.5
■ MENOPAUSIA TARDIA (MAS DE 55 AÑOS)	1.9
■ PARIDAD TARDIA (MAS DE 30 AÑOS)	1.0-1.35
■ TRH MAS DE 5 AÑOS	1.16
■ AO (DE 1 - 4 AÑOS)	1.07
■ AO (DE 5 - 9 AÑOS)	1.6-1.9
■ ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIA	4-5
■ HIPERPLASIA LOBULAR O DUCTAL ATIPICA	4
■ HISTORIA PREVIA DE CANCER	1.5-2
■ EXPOSICION A RADIACION IONIZANTE	2
■ OBESIDAD EN MENOPAUSIA	1.2-1.4
■ ALCOHOLISMO	

Govindan R. The Washington Manual of Oncology, 2002. Lippincott W&W.

1) edad y sexo.

Noventa y nueve por ciento de los casos de cáncer de mama ocurre en el sexo femenino y la frecuencia de varones se informa entre el 1 y 2 %.

Aunque las hormonas femeninas por sí mismas no son capaces de dañar al DNA y provocar cáncer, su efecto clínico sobre la proliferación ductoalveolar sí puede ocasionar una mutación que desencadene cáncer de seno. En efecto la mujer tiene 100 veces más posibilidades de contraer el cáncer que el varón, así mismo es poco probable que dicha enfermedad se presente antes de la pubertad ,cuando los niveles de estrógenos son prácticamente basales ,después de la pubertad el carcinoma aumenta rápidamente hasta la menopausia y mujeres que han sido expuestas a un período largo de estimulación estrogenica tiene un riesgo mas elevado que en la población general.⁹

Cerca del 75% se presenta en mujeres mayores de 40 años y su frecuencia máxima se halla entre 45 y 59 años de edad.(18). Sin embargo el cáncer de mama es una preocupación creciente entre las mujeres premenopáusicas. De algún modo, entonces, el cáncer de mama puede ser visto como dos enfermedades separadas, una afectando a las mujeres premenopáusicas y otra afectando a las mujeres mayores.

Para ilustrar la importancia de la edad, mas de un 25% de personas menores de 30 con cáncer de mama, es resultado de una alteración genética. comparado con mayores de 70 años.⁷

Así la probabilidad de presentar cáncer de seno varia con la edad y ha ido en aumento entre mujeres más jóvenes.

Tabla 2. Probabilidad de desarrollar cáncer de seno por edad en USA.

Si la edad es	Probabilidad en sig 10 años	Probabilidades 1 de cada
20	0.05%	2044
30	0.40%	249
40	1.49%	67
50	2.77%	36
60	3.45%	29
70	4.16%	24

AMERICAN CANCER SOCIETY 2001

2)Antecedentes familiares.

Las mujeres que tienen familiares en primer grado diagnosticadas de cáncer de mama tienen 3 veces más posibilidades de padecerlo, sobre todo en los casos de diagnostico premenopáusicos

Asimismo, se ha documentado la mayoría de los cánceres son de origen esporádico pero entre el 5 y el 10% tienen un claro componente hereditario. La susceptibilidad se manifiesta en distintos individuos de un grupo familiar a través de las generaciones con un patrón compatible de segregación mendeliana así se presenta a una edad más temprana que el esporádico, en los individuos predispuestos es frecuente la presencia de tumores de localización multifocal, el desarrollo bilateral de la enfermedad y la asociación de múltiples neoplasias.^{8,9}

Así Las mujeres que tienen familiares en primer grado diagnosticadas de cáncer de mama tienen tres veces más posibilidades de padecer el mismo cáncer, sobre todo en los casos en los que se ha diagnosticado en edad premenopáusica. (ver tabla 3)

Tabla 3.

Criterios de Alto Riesgo

Familias con 3 ó más miembros afectados (2 de ellos con relación de primer grado) o familias con 2 miembros afectados (relación de primer grado) y que uno de ellos cumpla alguno de los siguientes criterios:

- CM bilateral
- CM varón
- 2 ó más casos de cáncer de ovario (CO)

- CM < 30 años
- Ambos < 50 años
- 1 CM + 1 CO

Criterios de Riesgo Moderado

- Familias con 3 miembros afectados por CM (1 de ellos con relación de 1º grado)
- 2 miembros (también de 2º grado) CM < 60 años ó CO a cualquier edad
- 1 CM varón (1º grado)
- 1 CM < 40 años (1º grado)
- 1 CM bilateral < 60 años (1º grado)
- 1 CM < 40 años (2º grado línea paterna)
- 1 familiar de 2º grado diagnosticado de CM + CO

Por otra parte la incidencia elevada de casos de cáncer de mama en una familia no implica una base genética, sino que puedan existir factores ambientales que afecten a dicha familia en concreto

Los avances en biología molecular han permitido detectar los genes que hacen a determinadas mujeres a padecer cáncer de mama, los denominados BRCA (Breast cancer) 1 y 2 localizados en los cromosomas 17q21 y 13q12-13.

Las familias con cáncer de ovario y mama tiene el BRCA1 mutado y hasta un 20% de mutación en el BCRA2, la mutación de ambos incrementa el riesgo hasta un 85% y 60% en el cáncer de ovario cuando esta presente la mutación en BCRA1 y BCRA2. (7) (evaluación y manejo para cáncer de mama)

2) Factores reproductivos y menstruales.

La observación de la asociación de CM con factores reproductivos fue una de las primeras evidencias en la descripción de factores de riesgo. En un estudio observacional de casos en 1770, Ramazzini (35) documentó que las monjas presentaban una frecuencia mayor en el riesgo de padecer esta enfermedad, lo cual se relacionaba con su estado de nulidad. La evidencia fue confirmada más tarde en un artículo publicado en 1844 por Rigoni-Stern (36) quien con el registro de cáncer en Verona de 1760 a 1839 documentó que las mujeres solteras tenían una frecuencia mayor de CM que las casadas, a principio de este siglo esta asociación se hizo consistente. Asimismo, la edad tardía del primer parto, así como la nuliparidad, se han considerado asociadas con un incremento de riesgo de CM.

Cerca del 37% de los casos de cáncer de mama se presenta en mujeres nuliparas. Las mujeres que tienen su primer embarazo a los 33 años o después adquieren el riesgo 2.5 veces mayor de presentar cáncer de mama, cifra semejante a la que corresponde a la nulipara.

Una hipótesis que existe señala que las alteraciones hormonales con ciclos anovulatorios con persistencia de estrógenos sin modulación por progesterona retrasan la edad del primer embarazo con aumento en el riesgo de presentar cáncer de mama. Generalmente son pacientes con paridad reducida, eliminándose en ellas la protección adicional observada en las mujeres con paridad aumentada.

En un encuentro sobre eventos reproductivos y cáncer de mama se llegaron a las siguientes conclusiones:

- Edad temprana del primer embarazo esta relacionado con disminución del riesgo de cáncer de mama.
- Incremento en la paridad con primer embarazo a término reduce el riesgo de cáncer de mama.
- El efecto protector del primer embarazo es más fuerte que los siguientes embarazos a término.
- Una mujer nulipara tiene el mismo riesgo de cáncer que una mujer con su primer embarazo después de los 30 años.
- Riesgo de cáncer de mama disminuye después de un embarazo a término.
- El aborto inducido no esta asociado con un incremento de este riesgo.
- La duración larga de la lactancia provee una pequeña reducción en este riesgo considerando la edad y el número de embarazos a término.¹⁰

En México se estima menarca temprana cuando ocurre entre los 10 y 11 años y se considera menopausia tardía aquella que se presenta después de los 50 años. Se admite que el cáncer de mama es mas frecuente en mujeres que tienen una larga vida menstrual, esto es en aquellas que presentan una menarca temprana y una menopausia tardía, por lo que el tejido mamario esta expuesto al influjo hormonal ovárico.¹¹

Así hay una relación del papel que desempeñan los estrógenos en la etiología del cáncer de mama la cual se denomina ventana estrogénica en la que señala la existencia de periodos en el que el tejido de mama queda expuesto a la acción de los estrógenos sin oposición de la progesterona.⁹

Los estudios que comparan las cifras de estríol urinario en mujeres jóvenes de países con alta frecuencia de cáncer de mama, con mujeres de bajo riesgo muestran altas concentraciones en el último de los grupos.¹⁸ Durante estos periodos la sensibilidad a la inducción tumoral quizás se incrementa.

postularon una asociación inversa entre el consumo de cereales y CM, efecto que puede ser explicado por un mecanismo que modifica la concentración de estrógenos en el intestino.

En mujeres posmenopáusicas la composición corporal y varios indicadores de peso para la talla se relacionan positivamente con CM. La asociación es plausible biológicamente porque las mujeres obesas posmenopáusicas tienen elevadas tasas de conversión de androstenediona a estrógenos en tejido adiposo y menores niveles de hormonas sexuales que las mujeres delgadas. Por ello la obesidad grado II y III obesidad mórbida calculada por IMC tiene mayor riesgo.

2.3 HISTORIA NATURAL.

En el caso de cáncer de mama lo más habitual es que la mujer descubra por sí misma un bulto mamario, no doloroso, de un tamaño que ella identificara como una aceituna de consistencia firme, de bordes imprecisos que retrae la piel o el pezón. Pasados 6 meses el nódulo ha duplicado su tamaño y frecuentemente esta ya adherido a la piel. Transcurrido un año puede aparecer un ganglio linfático axilar, grande, duro y a veces doloroso que dificulta el movimiento del brazo. Al mismo tiempo el nódulo primitivo habrá ocasionado un edema de la piel (piel de naranja) y estará adherido en profundidad a la pared torácica cabo de varios meses, la mama se ulcera, formando una masa adenopatia axilar y, frecuentemente aparecerán signos demostrativos de metástasis a distancia, como tos, y disnea, por afectación broncopulmonar, o bien dolores óseos de preferencia en la columna vertebral. En estos momentos es muy frecuente la aparición de ganglios supraclaviculares homolaterales metastásicos.

La muerte se aproxima tras anorexia, impregnación torácica paraneoplásica, caquexia, pérdida de la actividad física, narcosis, y un estado de derrumbamiento global con propensión a todo tipo de infecciones, de las que son típicas las bronconeumonías, que resultan terminales, favorecidas por las metástasis pulmonares y por la inmovilización en la cama debido al cuadro general o a las fracturas patológicas con dolores muy intensos.

Los recientes conocimientos sobre biología tumoral permiten afirmar que el cáncer de mama no es una enfermedad localizada, sino una enfermedad potencialmente sistémica desde su inicio.

Así un nódulo mamario de 1 cm de diámetro ha experimentado ya treinta duplicaciones celulares y que alcanzadas las cuarenta duplicaciones, sobreviene la muerte del paciente.¹³

2.4. Cuadro clínico.

Para valorar de manera adecuada los síntomas y signos en relación con la mama conviene tener en cuenta edad, factores de riesgo, oscilaciones temporales, bilateralidad, exámenes previos, desencadenantes y otros síntomas

La autoexploración mamaria tiene una sensibilidad del 26-40% y una especificidad de 70%, lo cual no la acredita como válida para el escrutinio. Así encontramos sintomatología por la cual acude el paciente

Tabla 4 Motivos de la consulta en la paciente portadora de carcinoma.¹⁶

Motivo de consulta	Porcentaje
Tumor mamario	81.4%
Retracción del pezón	5.7%
Telorragia	3.8%
Úlcera del pezón	2.8%
Adenopatía axilar	2.5%
Mastodinia	2.2%
Úlcera de la piel	1.6%

1) Masa palpable c engrosamiento unilateral: Ante una masa palpable en mama las posibilidades de que sea maligna están en relación con mayor edad y postmenopausia y con las siguientes características en el examen físico: consistencia firme, aspecto sólido, bordes irregulares, escaso desplazamiento sobre la piel, la región costal o los tejidos que le rodean, unilateral, no dolorosa y presencia de adenopatías axilares.

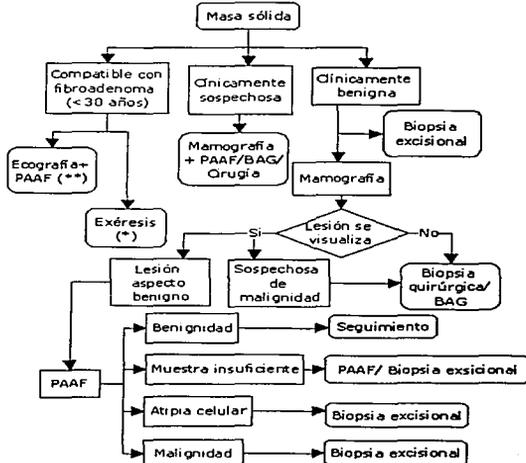
Sin embargo, aún en ausencia de estos factores un 10% puedan ser malignas, algunas veces una zona de engrosamiento que no llega a masa puede representar cáncer. La coexistencia de masa y adenopatía axilar palpable debe considerarse cáncer mientras no se demuestre lo contrario. El 90 % de las masas suelen ser lesiones benignas. Las masas de superficie lisa y consistencia elástica están asociadas a fibroadenoma en mujeres entre 20-30 años y a quistes en las mujeres de 30 a 40.

La exploración de elección a realizar ante una masa palpable será la ecografía (inocua y accesible) que nos indicará si se trata de un nódulo sólido o quístico.

Aunque la exploración física, la mamografía y la biopsia con aguja conllevan todas ellas una tasa de error, cuando se usan como única modalidad, la combinación de las tres (Valoración Triple) proporciona unas tasas extremadamente seguras a la hora de predecir si una lesión palpable es benigna o maligna. En lesiones con resultados contradictorios o equívocos, la biopsia excisional abierta es la prueba diagnóstica definitiva.

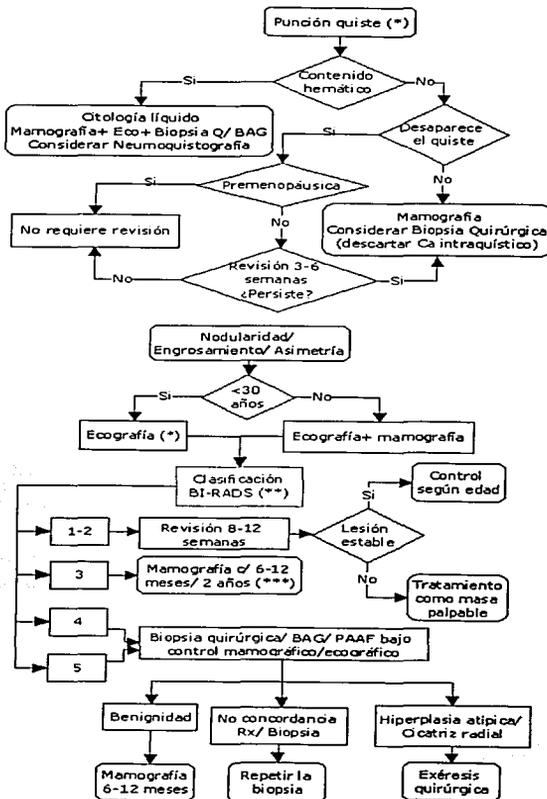
Si se realiza ecografía y se objetiva un quiste simple (paredes finas, contenido libre de ecos y claro refuerzo acústico posterior), no es necesaria realizar ninguna otra prueba. Las lesiones complejas con componente sólido no deben ser puncionadas, dado que podrían hacerse no palpables al colapsarse, requieren biopsia.

El líquido enviado para estudio citológico rara vez permite distinguir entre lesiones papilares benignas y carcinomas papilares intraquísticos, por lo que rara vez se evita la biopsia. No se recomienda enviar el líquido aspirado para Citología si no es sanguinolento. Quistes dolorosos suelen ser aspirados para aliviar el dolor.



(*) Exéresis si lo desea la paciente

(**) Si el resultado es compatible con fibroadenoma, control clínico/ecográfico de estabilidad a los 3 meses y cada 6 meses hasta los 2 años

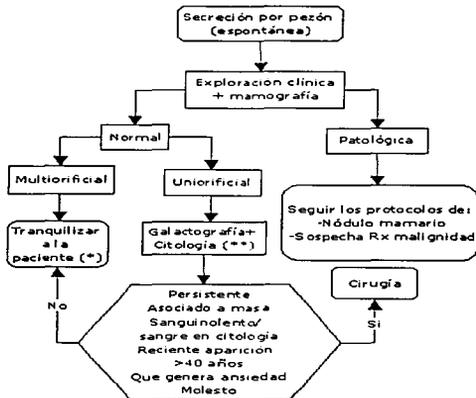


• Considerar mamografía bilateral basándose en los factores de riesgo personalizados y en los hallazgos clínicos y ecográficos

** Comparar los estudios realizados con los previos.

*** Considerar la biopsia si la paciente no acude a las revisiones o está preocupada.

2) **Secreción por el pezón:** Siempre debe ser estudiado. Hay mayor riesgo de lesión maligna en el caso de que la secreción contenga restos hemáticos y esté asociado a masa. La citología del líquido expulsado sólo puede ser tenida en cuenta si es positiva. Está indicado realizar mamografía y galactografía en el caso de que el exudado se presente en un solo conducto. La presencia de secreción lechosa bilateral orienta a causa endocrínológica y debe ser estudiado como galactorrea.



* Si los síntomas generan ansiedad y preocupación a la paciente, considerar la intervención quirúrgica

** La citología se valorará únicamente en caso de ser positiva

3) **Dolor:** Es uno de los motivos de consulta más frecuente. En ausencia de masa otros síntomas de sospecha suele ser debida a tensión premenstrual, dolor condrocostal y a otras causas. Está asociado con mayor frecuencia a cambios fibroquísticos en la mama premenopáusica.

4) **Sintomas cutáneos:** Enfermedad de Paget afecta al pezón a la areola de forma unilateral, con aspecto a menudo eczematoso, con costras y erosiones, se asocia a adenocarcinoma de los conductos.

La retracción del pezón o de la piel de presentación reciente debe ser cuidadosamente evaluada. Los fenómenos inflamatorios del tipo de eritema, induración, aumento de temperatura y dolor que pueden ser indicativos de un tumor inflamatorio de mal pronóstico. En ocasiones un tumor evolucionado puede dar lugar a un cáncer ulcerado.¹⁷

2.5 Diagnóstico.

2.5.1 **Exploración clínica.** La exploración clínica [B 7], incluyendo inspección y palpación tiene una especificidad de 90%, sin embargo muchos cánceres podrían pasar inadvertidos al tener una sensibilidad entre el 40 y el 70%; Es útil con el complemento de la mamografía para aquellas lesiones sin calcificaciones, imperceptibles para el estudio radiológico o para detectar los tumores que aparecen en el intervalo entre mamografías. El valor predictivo positivo oscila entre el 4 y el 50¹⁴

2.5.2. Mamografía.

Es un medio de diagnóstico esencial en la patología mamaria y la piedra angular del diagnóstico temprano. Tiene una sensibilidad próxima al 80% y una especificidad superior al 95%. Hay estudios que demuestran que realizado como método de cribado en el grupo de edad entre 50 y 70 años hay una disminución de la mortalidad debida a cáncer de mama, estos estudios han sido la base para recomendar el cribado mamográfico en este grupo de edad

Esta iniciativa tiene detractores que se apoyan en la lectura crítica de estos mismos estudios a los que atribuyen deficiencias metodológicas y aportan nuevas explicaciones de los motivos por los que no se han satisfecho expectativas, una de ellas es que la extirpación de nodos linfáticos positivos puede acelerar el crecimiento de micrometástasis durmientes.

Hay acuerdo para indicar su realización en grupos de riesgo a partir de los 40 años con una periodicidad anual. En el caso de riesgo genético documentado se recomienda realización anual de mamografía a partir de los 25 años.

La mamografía se debe realizar a las mujeres con signos o síntomas de cáncer de mama. Es muy importante recordar que el 10-15 % de todos los cánceres de mama no se detectan con una mamografía motivo por el que es necesario realizar un examen clínico cuidadoso. Una masa palpable que no se ve en la mamografía debe completarse su estudio diagnóstico con ultrasonidos y biopsia con aguja

Se recomiendan los criterios de l Colegio americano de Radiología (BI-RADS) que son los siguientes

0-Mamografía técnicamente deficiente y debe repetirse.

I-Estudio normal.

II-Mamografía con hallazgos benignos.

III.-Hallazgo probablemente benigno y se recomienda revisión radiográfica cada 6 meses hasta completar 2 años o biopsia con aguja de corte.

IV.-Hallazgo probablemente maligno, en caso de no palparse se recomienda biopsia excisional.

V.-Hallazgo de enfermedad maligna se requiere biopsia.

Signos sospechosos de malignidad en la mamografía: lesiones espiculadas con aumento de densidad, lesiones de bordes mal definidos, microcalcificaciones y distorsión de la estructura de la mama. No todas las lesiones dan lugar a alteraciones mamográficas concluyentes, por lo que en ocasiones se debe realizar alguna técnica complementaria y sobre todo ser conscientes de las limitaciones de la mamografía.¹⁸

Lesiones No Palpables, visibles únicamente en la mamografía

Las pacientes que acuden a una revisión para valorar alguna anomalía detectada durante una mamografía deben recibir una explicación completa, un diagnóstico rápido y el apoyo adecuado.

Se realizará Historia clínica + Exploración detallada incluyendo ambas mamas, axilas y supraclaviculares, esta exploración debe ser previa a la realización de PAAF, BAG o Biopsia Abierta.

Si la lesión detectada mamográficamente se corresponde con una lesión palpable, debe seguirse el protocolo para lesiones palpables.

Todas las mamografías patológicas deben ser comparadas con las previas.

Se realizarán Radiografías localizadas / magnificadas / ecografías teniendo en cuenta el informe radiológico

El informe Radiológico incluirá una precisa descripción de los hallazgos anormales y los clasificará de acuerdo a la Clasificación de la American College of Radiology (ACR) "Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).

Un gran debate rodea al uso de la mamografía de screening en mujeres entre 40 y 49 años. Más aún, no hay datos disponibles que indiquen si el screening mamográfico beneficia a las mujeres menores de 40 años con riesgo aumentado de cáncer de mama. Los beneficios potenciales del screening mamográfico incluyen la disminución de la mortalidad, el aumento de la aplicación de cirugía conservadora, y el reaseguro de los hallazgos negativos. De todos modos, el screening mamográfico tiene un número de riesgos— particularmente en las mujeres más jóvenes. Esto incluye molestia física por la compresión de la mama, pruebas adicionales innecesarias debido a hallazgos falsos positivo en un tejido mamario más denso, sobretretamiento potencial de lesiones, que no ponen en riesgo la vida, al ser diagnosticadas, confianza inapropiada derivada

de hallazgos falsos negativo, y secuelas psicológicas de someterse a un procedimiento de screening con un resultado incierto.

Un número de argumentos puede ser provisto a favor de la mamografía de screening en mujeres más jóvenes con riesgo aumentado de cáncer de mama. Suponiendo que ambas, sensibilidad y especificidad son altas, este procedimiento diagnóstico puede tener un campo de acción mejorado en esta población de pacientes. Hasta que un estudio prospectivo de screening sea realizado en mujeres jóvenes con alto riesgo, sin embargo, no puede realizarse una recomendación definitiva para la realización de mamografías. Los juicios por mala praxis de mujeres jóvenes cuyo diagnóstico de cáncer de mama fue omitido por su médico, están aumentando, pero esto no es suficiente justificación para la diseminación del screening poblacional de este grupo. Inversamente, las mujeres más jóvenes que se presentan con síntomas mamarios deben ser evaluadas cuidadosamente y sus preocupaciones tomadas seriamente. Las mujeres con una masa simple, dominante deben someterse a evaluación diagnóstica que deberá incluir mamografía en tres vistas y ultrasonografía. La disponibilidad de Resonancia Magnética Nuclear (MRI) para la mama puede facilitar el diagnóstico en las mujeres más jóvenes con mamas densas; por ahora de todos modos, la MRI permanece en investigación. Su utilización en menores de 30 años solo debe hacerse en casos seleccionados.²⁰

2.5.3 Ecografía.

Establece la naturaleza quística de un nódulo ,evalúa zonas de fibrosis y debe recurrirse a ella cuando una masa palpable no da imagen mamográfica.Se utiliza para punciones guiadas.

En mujeres mayores de 35 años esta indicado cuando:

- hay una masa densa,
- densidad asimétrica
- la paciente tiene implantes mamarios.
- signos clínicos de mastitis

2.5.4 Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Si la aspiración del líquido hace desaparecer el nódulo ,la mamografía es normal y la citología del líquido es normal no es necesario otro estudio .

Nos reporta si una lesión es

- benigna.
- indeterminada(no concluyente)
- sospechosa.Se recomienda biopsia.
- maligna
- no satisfactoria.

La PAAF es una técnica que es muy dependiente

De quien la realiza ,la obtención de una muestra adecuada, y el manejo de la misma por un citólogo experto.²⁰

2.5.5Biopsia quirúrgica dirigida.

Es el método tradicional y uno de los más utilizados.

Cuando una lesión es sospechosa y no se detecta por mamografía y no es palpable clínicamente se dirige la biopsia quirúrgica mediante un marcador que permita al cirujano identificar el lugar de la lesión.

El inconveniente mayor reside en el alto porcentaje de biopsia con resultado de benignidad.

2.5.6 Biopsia con aguja gruesa.

Las agujas son de mayor calibre que las utilizadas para el PAAF ,son dispositivos automáticos con agujas de tipo trucut del calibre 14 G que extraen un pequeño cilindro de tejido .Las técnicas de imagen que se utilizan para dirigir las punciones de mama son:

-guía estéreo atáxica:

Se basa en las imágenes que proporcionan dos proyecciones mamográficas tomados con 2 ángulos iguales de la lesión sospechosa. La seguridad de la técnica de biopsia es alta aunque en los casos de microcalcificaciones es posible una infravaloración histológica de la lesión cuando el resultado es de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal¹⁷.

La gula ecografía: es ideal para obtención de muestras que se expresen como masas en la mamografía y son visibles en la ecografía. La seguridad diagnóstica es muy alta superior a 95%.

2.5.7 Biopsia asistida por vacío (mamotomo)

Utiliza la aspiración para atraer la lesión sospechosa hacia la abertura situada en la punta de la aguja de gran calibre, este método extirpa de dos a cinco veces más que la biopsia con aguja gruesa.

2.6. Patología

El cáncer del seno se clasifica en una variedad de tipos celulares, algunos de los cuales son importantes en el pronóstico. Por ejemplo, entre los tipos histológicos favorables cabe mencionar el mucinoso, el medular y el carcinoma tubular. El cáncer ductal invasor o infiltrante es el tipo histológico más común que se presenta, abarcando entre 70% y 80% de todos los casos.

CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO DEXEUS.

A. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS.

1. Carcinoma lobulillar.
 - 1a. Carcinoma lobulillar no infiltrante in situ.
 - 1b. Carcinoma lobulillar infiltrante.
 - 1b1. Convencional
 - 1b2. Tubulolobulillar.
 - 1b3. Alveolar.
 - 1b4. Células en anillo de sello.

2. Carcinoma ductal.

- 2^a. Carcinoma ductal no infiltrante.
 - 2^a1. Patrón cribiforme.
 - 2^a2. Patrón sólido con necrosis.
 - 2^a3. Patrón papilar.
- 2b. Carcinoma ductal infiltrante.
 - 2b1. convencional
 - 2b2. Tipo comedocarcinoma.
 - 2b3. Tipo tubular.
 - 2b4. Tipo medular.
 - 2b5. Tipo papilar.
 - 2b6. Tipo mucoso.
 - 2b7. Tipo apocrino.

3. Carcinoma mixto (ductal y lobulillar).

4. Enfermedad de Paget.

B. Tumores mesenquimatosos malignos.

1. Fibrosarcoma
2. Histiocitoma.
3. Liposarcoma.
4. Miosarcoma.
5. Hemangiosarcoma.
6. Linfangiosarcoma.
7. Condrosarcoma.
8. Osteosarcoma
9. Mesenquimoma mixto maligno.

Distribución de los cánceres de mama según el tipo histológico.

Carcinoma ductal infiltrante	34.2%
Ductal mixto	12.5%
Comedocarcinoma	11.8%
Ductal cribiforme	9.1%

Apocrino	5.6%
Lobulillar	5.5%
Medular	5.5%
Papilar	4.3%
Tubular	3.5%
Coloide	3.1%
Enfermedad de Paget	1.9%
Carcinoma indiferenciado	0.3%
Epidermoide	0.3%

2.7. Estadificación.

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ; carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin tumor que lo acompañe. *[Nota: La enfermedad de Paget asociada con la masa del tumor se clasifica según el tamaño del tumor.]*
- T1: Tumor de 2.0 cm o menos en su mayor dimensión
 - T1mic: Microinvasión de 0.1 cm o menos en su mayor dimensión
 - T1a: Tumor de más de 0.1 cm pero no más de 0.5 cm en su mayor dimensión
 - T1b: Tumor de más de 0.5 cm pero no más de 1.0 cm en su mayor dimensión
 - T1c: Tumor de más de 1.0 cm pero no más de 2.0 cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor de más de 2.0 cm pero no más de 5.0 cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide más de 5.0 cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, sólo como se describe a continuación. *[Nota: La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales.]*
 - T4a: Extensión a la pared torácica.
 - T4b: Edema (incluso piel de naranja), ulceración de la piel del seno o nódulos satélites de la piel limitados al mismo seno.
 - T4c: Ambos casos mencionados arriba (T4a y T4b).
 - T4d: Carcinoma inflamatorio. *[Nota: El carcinoma inflamatorio es una entidad clinicopatológica caracterizada por una difusa induración carnosa de la piel del seno con un borde erisipeloides, que generalmente no presenta una masa subyacente palpable. En lo referente a la radiología, puede presentarse una masa palpable, con un engrosamiento cutáneo característico sobre el seno. Esta presentación clínica se debe a la embolización tumoral de los linfáticos dérmicos con la inigurgitación de los capilares superficiales.]*

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx •no valorables (previamente removidos)
- N0 •sin ganglios afectados
- N1 •mets a ganglio axilar ipsilateral MOVIL

- N2a •mets a g. axilares fijos a otros ganglios o conglomerado
- N2b •mets a ganglios de la mama interna en ausencia de mets evidentes a ganglios axilares
- N3a •infraclavicular
- N3b •mets en ganglios de mama interna y axilar
- N3c •met en supraclavicular con o sin g. axilares o de m. interna

Clasificación patológica (pN)

- pNX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (no se extrajeron para estudio patológico o se extrajeron anteriormente)
- pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- pN1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
 - pN1a: Sólo micrometástasis (ninguno mayor de 0.2 cm)
 - pN1b: Metástasis a los ganglios linfáticos(s), cualquiera mayor de 0.2 cm
 - pN1bi: Metástasis a entre uno y tres ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 0.2 cm de tamaño y todos menores de 2.0 cm en su mayor dimensión
 - pN1bii: Metástasis a cuatro o más ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 0.2 cm de tamaño y todos menores de 2.0 cm en su mayor dimensión
 - pN1biii: Extensión del tumor más allá de la cápsula de un ganglio linfático; metástasis menor de 2.0 cm en su mayor dimensión
 - pN1biv: Metástasis a un ganglio linfático de 2.0 cm o más en su mayor dimensión
- pN2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras
- pN3: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales mamarios internos

Metástasis a distancia (M)

- MX: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

Agrupación por etapas del AJCC

Etapas 0

- Tis, N0, M0

Etapas I

- T1,* N0, M0

* [Nota: T1 incluye T1mic]

Etapas IIA

- T0, N1, M0

- T1,* N1,** MO
- T2, N0, MO

* [Nota: T1 incluye T1mic]

** [Nota: El pronóstico de las pacientes con enfermedad N1a es semejante al de las pacientes con enfermedad pN0]

Etapa IIB

- T2, N1, MO
- T3, N0, MO

Etapa IIIA

- T0, N2, MO
- T1,* N2, MO
- T2, N2, MO
- T3, N1, MO
- T3, N2, MO

[Nota: T1 incluye T1mic]

Etapa IIIB

- T4, Cualquier N, MO
- Cualquier T, N3, MO

Etapa IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

2.8 VALORACION DE LOS FACTORES PRONOSTICOS.

Grado histológico.

Se aplicara a todos los carcinomas excepto los in situ y a los medulares.

Se lleva a cabo una valoración del estudio histológico tumoral para establecer el grado histológico según la clasificación de la OMS ,basada en los trabajo de Scarff y cols y Bloom Richardson, que es la siguiente:

Pleomorfismo nuclear:

- uniforme: 1 punto.
- variación moderada: 2 puntos.
- pleomorfismo notable: 3 puntos.

Actividad mitótica del tumor:

- escasa: 1 punto.
- moderada: 2 puntos.
- alta: 3 puntos.

Formación de tubulos.

- Nota: 1 punto.
- Moderada: 2 puntos.
- Escasa o nula: 3 puntos.

- De 3 a 5 puntos=grado I=malignidad baja.
- De 6 a 7 puntos =grado II=malignidad intermedia
- De 8 a 9 puntos=grado III=malignidad elevada.

La supervivencia según el grado histológico:

- Grado I. La supervivencia a los 5 años es de 75% y a los 10 años es del 45%.
- Grado II. La supervivencia a los 5 años es del 53% y a los 10 años es del 27%.
- Grado III. La supervivencia a los 5 años es del 31% y a los 10 años es del 18%.

Cuanto mayor es el número de ganglios afectados, peor resulta el pronóstico. Cuando existen ganglios axilares afectados se impone el tratamiento sistémico para evitar la producción de metástasis a distancia.²²

2.9. Tratamiento

2.9.1 El carcinoma ductal in situ (CDIS) es un neoplasma no invasor que surge del epitelio ductal y puede a veces progresar a cáncer invasor. Con el incremento en el uso de la mamografía como método de detección, se diagnostica el CDIS con mayor frecuencia y ahora constituye hasta el 30% de todas las lesiones malignas. Muy pocos casos presentan una masa palpable; 80% se diagnostican solamente con una mamografía.

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios no rebasan la membrana basal. Hasta recientemente se clasificaban por patrones estructurales comedo, cribiforme, papilar, sólido, y micropapilar.

El CDIS de tipo comedocarcinoma consiste en células cuya citología parece maligna, con la presencia de núcleos de alto grado, pleomorfismo y abundante necrosis luminal central. El comedocarcinoma parece ser un tumor más agresivo y estar asociado con una mayor probabilidad de carcinoma ductal invasor.

Sin embargo por la heterogeneidad y el predominio de formas mixtas se ha reclasificado, ya que la selección de la terapéutica adecuada se basa en el tamaño del tumor, histología, relación mama-tumor, localización tumoral, y las preferencias de la paciente.

En caso de seleccionar el tratamiento locoregional contra carcinoma ductal in situ es recomendable utilizar el pronóstico de Van Nuys.

1. tamaño del tumor

Calificación de 1 para tumor de 15 mm o menos.

Calificación de 2 para tumor de 16 a 40 mm.

Calificación de 3 para tumor de 41 mm o más.

2. Margen tumoral.

Calificación de 1 para margen 10 mm o mayor.

Calificación de 2 para margen de 1 a 9 mm.

Calificación de 3 para margen menor de 1mm.

3. Clasificación histológica.

Análisis combinado de grado nuclear y necrosis tipo comedon.

Calificación de 1: grado nuclear 1 o 2 sin necrosis de tipo comedon.

Calificación de 2: grado nuclear 1 o 2 con necrosis de tipo comedon.

Calificación de 3: grado nuclear 3, con o sin necrosis de tipo comedon.

Para determinar el grado nuclear se utiliza el siguiente criterio:

Grado I: Núcleos de tamaño 1 a 1.5 veces mayor que los eritrocitos con cromatina difusa.

Grado II: núcleos de tamaño 1 a 2 veces mayor que el de los eritrocitos con cromatina agrupada y nucleolos infrecuentes.

Grado III: nucleolos de tamaño mayor a dos diámetros de eritrocitos con cromatina nuclear vesicular y uno o mas nucleolos evidentes.

2.9.2 LA CLASIFICACION DE VAN NUYS.

A causa del éxito obtenido con la cirugía conservadora del seno en el tratamiento del carcinoma invasor, este método conservador se ha extendido a la entidad no invasora.³

Con el fin de identificar cada grupo de pacientes, varios sistemas de clasificación patológica se han desarrollado y probado retrospectivamente.²⁴

El índice Indicador de Van Nuys (VNPI, por sus siglas en inglés), que combina 3 indicadores de recurrencia local (tamaño del tumor, amplitud del margen y clasificación patológica), se usó para realizar un análisis retrospectivo de 333 pacientes tratadas ya sea con escisión sola o con escisión y radioterapia. Usando este índice indicador, las pacientes con lesiones favorables con

recibieron escisión quirúrgica exclusivamente nada tuvieron una baja tasa de recurrencia (2% con un seguimiento medio de 79 meses).

Otro análisis posterior de estos datos se realizó para determinar la influencia de la amplitud del margen en el control local. Los pacientes cuyas lesiones extirpadas tuvieron márgenes de una amplitud de 10 milímetros o más en cada dirección presentaron una probabilidad extremadamente baja de padecer recurrencia local con la cirugía sola (4% con seguimiento promedio de 8 años).²⁵

Tratamiento según la clasificación de Van Nyus:

Calificación de 3 o 4: escisión local amplia de la lesión.

Calificación de 5 a 7: escisión local amplia de la lesión mas radioterapia postoperatoria en la mama

Calificación de 8 a 9: mastectomía total.

En caso de carcinoma ductal in situ con micro invasión no es necesario efectuar disección de ganglios axilares, al seguir criterios morfológicos estrictos es posible identificar un grupo de pacientes cuyo tratamiento sera igual al carcinoma ductal in situ. Dichos criterios son:

- a) un solo foco de invasión menor de 2mm
- b) tres focos de invasión cada uno menor de 1mm de diámetro.²⁶

Opciones de tratamiento para las pacientes con CDIS

1. Cirugía conservadora del seno y radioterapia, con tamoxifeno o sin él.
2. Mastectomía total, con tamoxifeno o sin él.
3. Cirugía preservadora del seno sin radioterapia. En estos momentos se está realizando un ensayo clínico nacional muy numeroso para comparar la cirugía preservadora del seno y el tamoxifeno con radioterapia o sin ella.²⁷

Los aspectos relevantes del tamoxifen y cáncer de mama se revisan mas adelante.

2.9.2 Carcinoma lobulillar in situ. El término "neoplasia lobular" es más apropiado para este tipo de lesión. Estrictamente, no se conoce como una lesión premaligna, sino más bien como un marcador que identifica a las mujeres que se enfrentan a un riesgo mayor de padecer posteriormente cáncer invasor del seno. Este riesgo continúa siendo elevado aún después de 2 decenios, y la mayoría de los cánceres que aparecen después son ductales en vez de lobulares. El CLIS suele ser multicéntrico y bilateral.⁷

Tiene su origen en la unidad terminal ducto-lobulillar pero en la diferenciación neoplásica se produce hacia estructuras acinares mas que ductales, a diferencia básica de ambas enfermedades se refiere a su consideración biológica el carcinoma ductal in situ es una lesión preinvasiva que si desarrolla a un carcinoma infiltrante tiende a producirse en su vecindad, o el contrario el carcinoma lobulillar in situ mas que una lesión preinvasiva se considera una lesión de riesgo para carcinoma infiltrante que de producirse va a asentarse en cualquier lugar tanto de la mama ipsilateral como de la contralateral. Enfermedad generalmente bilateral y muchas veces multicentrica no presenta rasgos mamográficos distintivos y tampoco es susceptible de diagnostico citológico mediante punción aspiración.²

El tratamiento de carcinoma lobulillar in situ es con extirpación local amplia.

No esta indicado aplicar radioterapia coadyuvante ni tratamiento sistémico alguno. Es de crucial importancia mantener vigilancia estricta de por vida con exploración física semestral y masto grafía anual.

Opciones de tratamiento para pacientes con CLIS

- 1 Observación después de la biopsia de diagnóstico
2. Tamoxifeno para reducir la incidencia de cáncer de la mama en el futuro.

3. Participación en ensayos clínicos en curso para la prevención del cáncer de la mama, incluso en un amplio ensayo clínico que compara los riesgos y beneficios del tamoxifeno con los del raloxifeno en la mujer posmenopáusica de alto riesgo [3]
4. Mastectomía profiláctica bilateral total, sin disección del ganglio linfático axilar. (28)

2.9.3 ESTADIOS I Y II.

TRATAMIENTO QUIRURGICO.

El tratamiento del cáncer de la mama suele combinar cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la selección de la terapia están determinados por la edad de la paciente, la situación menopáusica, la etapa en que se encuentra la enfermedad, el grado histológico y nuclear del tumor primario, el estado del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP), medidas de su capacidad de proliferación, y la amplificación del gen HER2/(23).²⁹

El cáncer del seno se clasifica en una variedad de tipos celulares, algunos de los cuales son importantes en el pronóstico. Por ejemplo, entre los tipos histológicos favorables cabe mencionar el mucinoso, el medular y el carcinoma tubular.

2.9.3.1 Tratamiento conservador de mama

- A pesar de que algunas instituciones llevaban muchos años realizando cirugía conservadora asociada a radioterapia con resultados satisfactorios la aceptación universal de la cirugía conservadora se consiguió con los resultados de un estudio en Milán en el que se comparó la mastectomía radical con la cuadrantectomía mas linfadenectomía axilar completa seguida de radioterapia sobre el volumen mamario, los resultados de este estudio pusieron de manifiesto que el tratamiento conservador de la mama era tan satisfactorio para pacientes con ganglios positivos o negativos y aunque el control local era superior con mastectomía la recidiva local cuando se producía era controlable en la mayoría de los casos y no afectaba la supervivencia. (30)

2.9.3.2 Cirugía radical

La indicación histórica en el tratamiento del cáncer de mama ha sido la mastectomía radical en cualquiera de sus variantes intervención diseñada en el siglo XIX sobre una base mecanicista de la enfermedad.

En la actualidad esta reconocido que las indicaciones de MR son los canceres de mama en estadio IIIA y IIIB ,excluido el carcinoma inflamatorio y los estadios I y II en los que no se puede practicar un tratamiento conservador

Todas las indicaciones están sometidas a la posibilidad de que por tratarse de un estadio localmente avanzado de la enfermedad, por voluntad de la paciente la reducción tumoral permita un tratamiento conservador.³⁰

1. Preferencia de la enferma ,luego de recibir información completa.
2. Tumores multicentricos.
3. Microcalcificaciones difusas en la mamografía.
4. Tumor mayor de 3 cms de diámetro.
5. Tumor central retroareolar.
6. Enfermedad de Paget.
7. Relación mama tumor desfavorable.
8. Componente intraductal intenso.
9. Primero y segundo trimestre del embarazo.
10. Imposibilidad de mantener vigilancia adecuada.
11. Imposibilidad de administrar radioterapia postoperatoria
12. Mujeres menores de 40 años con componente comedo-carcinoma.

2.9.3.3. Disección axilar

La exploración quirúrgica de la axila tiene como finalidad proporcionar una estafificación correcta lo cual es primordial para establecer el tratamiento sistémico.

La exeresis de los ganglios si son metastásicos permite reducir la masa tumoral principio básico para optimizar la actividad de la quimioterapia y por ultimo controla la enfermedad local .Sin embargo la linfadenectomia axilar Podría evitarse en pacientes axila negativa que puedan ser elegidas para terapia adyuvante en función de otros factores de riesgo bien conocidos.

1. No es necesario efectuar disección axilar en caso de carcinoma invasor menor de 0.5 cms excepto cuando haya mal pronostico factores moleculares o histológicos.
2. Deberá efectuarse disección axilar en todo caso de carcinoma invasor mayor de 0.5 cms.
3. Siempre se deberá practicar disección axilar completa que incluya los tres niveles axilares así como el subescapular y el interpectoral.
4. Solo se podrá valorar la disección de los niveles I y II en los pacientes con tumores menores de 2 cms y ganglios axilares clínicamente negativos.²

2.9.3.4 Tratamiento sistémico coadyuvante

Estado gnglionar, es el factor pronostico más importante en el cáncer de mama y en el que la supervivencia libre de enfermedad disminuye a medida que aumenta el número de ganglios afectados.

2.9.3.5 Paciente con ganglios positivos.

En todos los casos se deberá dar tratamiento adyuvante sin importar el número de ganglios afectados. La terapéutica coadyuvante prolonga el tiempo sin recaída y la supervivencia además reduce en un 33% las muertes esperadas que solo reciben tratamiento local.

2.9.3.6 Pacientes con ganglios negativos.

El pronóstico es bueno ,se aceptan las sig características:

Tumor mayor de 1 cm, tumor de alto grado(SBR de 7 a 9),pacientes menstruantes,tumor con receptores hormonales negativos.

2.9.3.7. Elección del tratamiento sistémico.

Lo recomendable es hincar entre la segunda y cuarta semana después del tratamiento quirúrgico. A veces no es conveniente el empleo simultáneo de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad .

Si ambos tratamientos están indicados es conveniente iniciar con quimioterapia y al término de esta con radioterapia.

La elección del tratamiento adyuvante varía con la edad, resultado de valoración de receptores, ganglios axilares positivos, factores histológicos desfavorables.³¹

1. Pacientes en los que se recomienda quimioterapia.

Mayores de 50 años sin importar receptores.

Mayores de 50 con receptores negativos.

2. Pacientes en los que se recomienda hormonoterapia.

Mayores de 50 años con receptores positivos o desconocidos y factores de buen pronóstico.

3. Pacientes para las que se recomienda hormonoterapia y quimioterapia.

Mayores de 50 años, receptores positivos o desconocidos y factores de mal pronóstico(cuatro o mas ganglios positivos, tumor primario grande, grado histológico alto ,invasión vascular o linfática).

2.9.3.8..Los esquemas de quimioterapia son:

FAC, FEC, AC o CMF. (F=fluorouracilo, A=adriamicina, C=ciclofosfamida, E=epirrubicina, M=metrotexate.)

Se deberán aplicar 6 ciclos con dosis y periodicidad óptimos.

Se administra tamoxifeno por un periodo de 5 años pero se recomienda vigilar cáncer de endometrio.

2.9.3.9 Radioterapia después del tratamiento conservador.

Es un complemento indispensable de la cirugía conservadora. Se recomienda radioterapia externa con dos campos tangenciales que abarquen toda la glándula mamaria. Se utilizará cobalto o acelerador lineal hasta 6 MV a la dosis de 50 Gy en 25 fracciones (5 semanas). Dos ensayos aleatorios europeos han mostrado que un refuerzo de 10 Gy a 16 Gy, reduce el riesgo de una recurrencia local de 4.6% a 3.6% con un seguimiento mediano de 3.3 años.

La sobredosis será de 10 a 20 Gy con fotones, electrones, o braquiterapia intersticial. Esta dosis dependerá del tipo de radioterapia que se utilice y de los hallazgos anatomopatológicos posquirúrgicos. Se decidirá qué método utilizar después de realizar un ultrasonido sobre el lecho tumoral para valorar la profundidad y la plantación. Estará indicado en caso de que se cumplan las siguientes condiciones:

- lesión primaria mayor de 4 cms.
- 25% o mas de ganglios axilares positivos.
- Invasión a la piel o la fascia pectoral.
- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Tumores multicéntricos.

2.9.4 TRATAMIENTO DE CANCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO.

En esta etapa se encuentran los tumores en estadios IIIa, IIIb incluyendo el carcinoma inflamatorio.

Se debe hacer una valoración inicial que incluya Rx tórax, ultrasonido hepático, rastreo óseo para descartar metástasis a distancia.

Debido a la alta posibilidad de recaídas, el tratamiento de cánceres en esta etapa clínica generalmente debe incluir quimioterapia, cirugía, radioterapia.

En el estadio IIIa el tratamiento inicial puede ser quimioterapia o cirugía.

En el estadio IIIb, así como en el carcinoma inflamatorio y en el estadio IV por ganglio supraclavicular o infraclavicular, el tratamiento debe ser quimioterapia.

Se puede establecer el diagnóstico histológico mediante biopsia insinicial, con aguja de trucut, citología con aguja fina, de manera que se pueda realizar estudio de receptores hormonales.

2.9.4.1 Quimioterapia adyuvante

Se comparó la quimioterapia de combinación frente a no emplear ninguna quimioterapia, ocurrió una reducción significativa en la mortalidad de las pacientes que recibieron la quimioterapia, independientemente del estado ganglionar (negativo o positivo), del estado de los receptores de estrógeno (ricos, desconocidos o pobres), y de si se administraba tamoxifeno o no. Sin embargo, la ventaja de la quimioterapia varió bastante de acuerdo con la edad de la paciente y el estado menopáusico. Para todas las mujeres menores de 50 años de edad en el momento de comenzar el estudio, la quimioterapia de combinación mejoró la supervivencia a los 10 años de 71% a 78% para aquellas con enfermedad de ganglios negativos, o sea (un beneficio absoluto de 7%), y de 42% a 53% para

2.9.4.2 Quimioterapia preoperatoria adyuvante

Después de la terapia preoperatoria con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, 80% de las pacientes que se pudieron evaluar tuvieron una reducción en el tamaño del tumor de por lo se recomienda tres a cuatro ciclos de quimioterapia, según la respuesta se pueden seguir las menos 50%, y 36% lograron una respuesta clínica completa. Un mayor número de pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria pudieron recibir procedimientos preservadores del seno en comparación con aquellas pacientes en el grupo de quimioterapia posoperatoria (58% contra

El oncólogo deberá elegir la quimioterapia de inducción que se aplicara, siguientes opciones:

- **Respuesta parcial** con tumor mayor de 3 cms después de la quimioterapia de inducción :se realizara mastectomia radical y posteriormente se administrara radioterapia, según los hallazgos histopatologicos ,se aplicara el mismo u otro esquema de quimioterapia de consolidación. Si los receptores son positivos se dara hormonoterapia coadyuvante por 5 años.

- **Respuesta mínima o sin cambios** : si el tumor es resecable debera efectuarse mastectomia radical, en caso contrario, se administrara ciclo mamario completo de radioterapia y, según la respuesta ,se podra operar y dar quimioterapia coadyuvante de segunda linea.

- En casos seleccionados con respuesta muy satisfactoria a la quimioterapia de inducción con reducción del tumor a menos de 3cms, corroborado por clinica y por imagen, se podrá practicar cirugía conservadora de mama. Este tratamiento se recomienda solo en instituciones que cuenten con equipo multidisciplinario y para pacientes que se puedan mantener en vigilancia estrecha. Hay que tomar mamografía seis meses después de terminar el tratamiento.

2.9.4.3 Riesgos de la quimioterapia

La quimioterapia adyuvante se ha asociado con varios efectos tóxicos bien característicos que varían de acuerdo a los fármacos específicos utilizados en cada régimen. Entre los efectos tóxicos más comunes se encuentran náusea y vómitos, mielosupresión, alopecia y mucositis. Otros efectos tóxicos menos comunes, pero graves, comprenden deficiencia cardiaca (si se usa una antraciclina), manifestaciones tromboembólicas y menopausia prematura.

La cirugía recomendada es la mastectomia radical modificada excepto para pacientes con infiltración de la fascia del pectoral o en algunos casos de carcinoma inflamatorio, en los que conviene realizar mastectomia radical clásica.³³

2.9.4.4. Radioterapia coadyuvante

La radioterapia será sobre un campo axilopraclavicular y mamario interno con 5000 GY en 25 fracciones. En caso de que se conserve la mama se le administrara la misma dosis en campos tangenciales con un incremento de 10 a 20 cGy al lecho tumoral. Radioterapia a la pared costal. Efectos tóxicos tardíos de la radioterapia adyuvante.

Los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia, aunque poco comunes, pueden comprender neumonitis de radiación, eventos cardiacos, edema del brazo, plexopatía braquial y riesgo de neoplasias malignas secundarias. Se pueden minimizar con la técnica imperante utilizada para administrar la radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen que será irradiado.

En un análisis retrospectivo de 1.624 mujeres tratadas con cirugía preservadora e irradiación adyuvante del seno en una sola institución, la incidencia global de neumonitis sintomática de radiación fue 1.05% después de un seguimiento medio de 77 meses. El linfedema como consecuencia del manejo del cáncer sigue siendo una preocupación importante para la calidad de vida del paciente con cáncer de la mama. El tratamiento de modalidad única de la axila (cirugía o radiación) está asociado con una baja incidencia de edema del brazo. La radioterapia axilar puede aumentar el riesgo de edema del brazo en las pacientes que se han sometido a disección axilar desde 2% a 10% con disección nada más, hasta 13% a 18% con radioterapia adyuvante.³⁴

El desarrollo de neoplasias malignas secundarias después de la radioterapia adyuvante es muy baja. Los sarcomas en el campo del tratamiento son muy raros, siendo el riesgo a largo plazo de 0.2% a los 10 años. Un informe indica un aumento de cáncer del seno contralateral en las mujeres menores de 45 años que han recibido irradiación a la pared torácica después de la mastectomia.

2.9.4.5 Hormonoterapia

El metaanálisis más reciente del EBCTCG también confirmó la ventaja del tamoxifeno adyuvante para la mujer premenopáusicas con RE positivo.[20] Las menores de 50 años de edad obtuvieron una ventaja semejante con 5 años de tamoxifeno que el obtenido por mujeres mayores. Además la reducción proporcional tanto de recurrencia como de mortalidad asociada con el uso del tamoxifeno fue semejante en las mujeres con cáncer de la mama y ganglios negativos o positivos, aunque la mejora absoluta en supervivencia a los 10 años fue mayor en este último grupo (5.6% frente a 10.9% con 5 años de uso).[70][Nivel de prueba: 1iiA]

Se ha mostrado que el tamoxifeno disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de la mama en la mujer con CLIS y esto debe tomarse en cuenta en el tratamiento rutinario de estas mujeres.[2] En el ensayo P-1 de Prevención del Cáncer de la Mama, el cual incluyó a 13,388 mujeres de alto riesgo, se comparó el tamoxifeno con un placebo, y los resultados mostraron una disminución del 49% en el cáncer del seno invasor, con un seguimiento promedio de 47.7 meses.[2] El riesgo se redujo en un 56% en el subgrupo de 826 mujeres con antecedentes de carcinoma lobular in situ y la tasa de peligro anual promedio de desarrollar cáncer invasor disminuyó de 12.99 en 1000 mujeres a 5.59 cada 1000. Este beneficio estuvo acompañado, en las mujeres mayores de 50 años de edad, de una incidencia anual de cáncer endometrial y episodios trombóticos de 1 a 2 por cada 1000.²⁶

Las mujeres en el grupo al que se le administró tamoxifeno tuvieron menos eventos de cáncer de la mama a los 5 años que aquellas que recibieron el placebo (8.2% en comparación con 13.4%, $P=0.009$). Nivel de prueba: 1Di] Con el tamoxifeno, el cáncer ipsilateral invasor del seno se redujo de 4.2% a 2.1% a los 5 años ($P=0.03$). El tamoxifeno también redujo la incidencia de neoplasmas del seno contralateral (invasor y no invasor) de 0.8% al año a 0.4% al año ($P=0.1$). El beneficio del tamoxifeno se extendió a las pacientes con márgenes positivos o inciertos.²⁶

El tamoxifeno y la quimioterapia.

Se ha presupuesto que la quimioterapia podría aumentar el efecto del tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas. En un ensayo de mujeres mayores de 50 años de edad con ganglios positivos y tumores con receptores de estrógeno positivos, las tasas de supervivencia general y sin enfermedad a los 3 años fueron mejores en aquellas pacientes que recibieron doxorubicina, ciclofosfamida y tamoxifeno en vez de tamoxifeno solo.

A través de los 5 años de seguimiento, el régimen de quimioterapia y tamoxifeno dio como resultado un 91% de supervivencia libre de enfermedad y un 96% de supervivencia general contra 87% de supervivencia libre de enfermedad y 94% de supervivencia general producido con el tamoxifeno solo.

Efectos tóxicos del tamoxifeno

El uso de tamoxifeno adyuvante ha sido asociado con ciertos efectos tóxicos. El más importante de ellos es el desarrollo de cáncer endometrial que, en ensayos clínicos grandes, se ha observado que ocurre en las mujeres tratadas a una tasa entre 2 y 7 veces mayor a la tasa observada en mujeres no tratadas.[95-98] El seguimiento de las pacientes que están tomando tamoxifeno debe incluir exámenes pélvicos rutinarios de seguimiento y evaluación en mayor grado en caso de sangrado anormal del útero. Aunque un estudio retrospectivo manifestó la preocupación de que los cánceres endometriales en las mujeres tratadas con tamoxifeno (40 miligramos por día) tuvieron un desenlace peor y se caracterizaron por lesiones de grados más elevados y etapas más avanzadas que los observados en las mujeres no tratadas con tamoxifeno, otros estudios mayores.³⁵

El tamoxifeno está también relacionado con una alta incidencia de trombosis de venas profundas y embolia pulmonar. En varios estudios adyuvantes, la incidencia varió del 1% al 2%. Se ha observado cambios en los factores de coagulación en estudios

Inhibidores aromataza: anastrozol

Un gran estudio aleatorio (9366 pacientes) ha comparado la utilización del inhibidor aromataza, anastrozol, y la combinación de anastrozol y tamoxifeno al tamoxifeno solamente como terapia adyuvante para pacientes posmenstruales con enfermedad glandular negativa y positiva. No obstante, las pacientes a las que se administró anastrozol tuvieron una supervivencia sin afección apreciablemente más prolongada que aquellas a las que se les administró tamoxifeno.³⁶

2.9.5. ENFERMEDAD METASTASICA.

Metas del tratamiento.

Es importante precisar que la paliación óptima —el máximo control de los síntomas de la enfermedad— es la principal finalidad del tratamiento de cáncer mamario metastásico, el tratamiento paliativo permite mantener el mayor tiempo posible el mismo estilo y calidad de vida, además de ayudar a que la vida se prolongue por varios meses o años más.

El oncólogo debe tomar en cuenta varios parámetros para determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente en particular. Los principales son los siguientes: edad, estado funcional, agresividad de la enfermedad, sitio, número, volumen de las metástasis, tratamiento previo y respuesta al mismo, receptores hormonales, intervalo libre de enfermedad y otros.

El tratamiento de la enfermedad sistémica tiene fines paliativos. El tratamiento tiene por objeto mejorar la calidad de vida y prolongarla. Aunque la supervivencia mediana observada ha sido de 18 a 24 meses, algunas pacientes pueden vivir mucho tiempo. De las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica en una sola institución entre 1973 y 1982, 263 pacientes, o sea 16.6%, lograron respuestas completas. De esas, 49 pacientes, o 3.1% del grupo total, permanecieron en remisión completa por más de 5 años y 26 pacientes, 1.5%, todavía estaban en remisión completa a los 16 años. Todas las enfermas con diagnóstico de enfermedad metastásica deberán de recibir tratamiento sistémico como terapéutica inicial.³⁴

2.9.5.1 Quimioterapia citotóxica

Las pacientes cuyos tumores han progresado mientras reciben hormonoterapia deben recibir quimioterapia citotóxica. Las que tienen tumores con receptores hormonales negativos y aquellas con metástasis viscerales también deben recibir agentes citotóxicos.

Muchos agentes individuales han mostrado actividad en el cáncer metastático de la mama:

Antraciclinas: Doxorubicina, Epirubicina, Doxorubicina liposomal, Mitoxantrona.

Taxanos: Paclitaxel, Docetaxel.

Agentes alquilantes: Ciclofosfamida, Fluoropirimidinas, Capecitabina, 5-FU.

Antimetabolitos: Methotrexato,

Alcaloides Vinca: Vinorelbina, Vinblastina, Vincristina.

Platino: Carboplatino, Cisplatino.

Otros: Gemcitabina, Mitomicina C.

Los regímenes combinados incluyen:

CA: ciclofosfamida y doxorubicina.

Docetaxel y doxorubicina.

CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo.

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo.

Doxorubicina y paclitaxel.

Docetaxel y capecitabina.

No se sabe con certeza si la quimioterapia de agente único o la quimioterapia de combinación es preferible para el tratamiento de primera línea. Existen varios protocolos en relación a este aspecto.

En principio todas estas pacientes pueden someterse a quimioterapia. El que se utilice dependerá del criterio del oncólogo, quien ha de tomar en cuenta tanto las combinaciones tradicionales como FAC, FEC, AC y CMF como la de taxanos más antraciclinas, que ha resultado superior a los esquemas convencionales.

El número de ciclos de quimioterapia dependerá de la respuesta máxima alcanzada. Se podrá administrar hormonoterapia como tratamiento inicial a las pacientes que se encuentren en los siguientes casos:

- Con receptores hormonales positivos.
- Sin hormonoterapia previa.
- Con masa tumoral pequeña.
- Con enfermedad no visceral.
- Con enfermedad de lenta evolución.
- Cuando el tiempo de recaídas sea de dos años o más.

2.9.5.2 Cirugía

La cirugía podría estar indicada para pacientes selectas como, por ejemplo, las pacientes que necesitan una mastectomía para tratar lesiones fungosas y dolorosas del seno, metástasis vertebral o de la parénquima cerebral con compresión de la columna vertebral, metástasis pulmonares aisladas, fracturas patológicas o inminentes, y efusiones pericárdicas o pleurales.

2.9.5.3 Radioterapia

La radioterapia tiene una función principal en la paliación de la metástasis sintomática localizada. Se suele indicar para la metástasis ósea dolorosa, la metástasis inextirpable del sistema nervioso central (cerebral, meníngea, vertebral), la obstrucción bronquial y las lesiones de la pared torácica o lesiones dolorosas o fungosas del seno. La radioterapia debe administrarse también después de la cirugía para descompresión de metástasis intracraneales o vertebrales y después de la fijación de fracturas patológicas.

(29)

En las metástasis óseas, los bifosfonatos con o sin radioterapia o quimioterapia, han permitido reducir de forma importante la hipercalcemia, dolor y las complicaciones de este tipo de lesiones.

2.9.5.4 La hormonoterapia

Debe tomarse en cuenta, por lo general, como el tratamiento inicial en el caso de un paciente posmenopáusico con enfermedad recién diagnosticada o metastásica si el tumor del paciente es RE positivo, RP positivo o se desconoce el RE o el RP. La terapia hormonal se recomienda especialmente si la enfermedad del paciente afecta solo huesos o el tejido blando y cuando el paciente ha dejado de recibir terapia adyuvante antiestrogénica o ha estado sin recibir esta terapia por más de 1 año.

Las pacientes cuyos tumores tienen receptores de estrógeno positivos o de estado desconocido con metástasis óseas o de tejido blando solamente y que han recibido un antiestrogénico durante el último año deben recibir hormonoterapia de segunda línea. Algunos agentes de hormonoterapia de segunda línea que se utilizan para tratar a las mujeres posmenopáusicas son los inhibidores selectivos de aromatasa, como el anastrozole o el letrozole, o exemestano; el acetato de megestrol, los estrógenos; los andrógenos y el regulador bajo de RE fulvestrant. En comparación al acetato de megestrol, los tres inhibidores de la aromatasa actualmente disponibles, han demostrado en ensayos prospectivos aleatorios al menos una eficacia igual y mejor tolerancia.

Se deberá tomar en cuenta el potencial de cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina en la selección del régimen quimioterapéutico en un paciente dado. Los factores reconocidos de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen edad avanzada, irradiación previa a la pared torácica, exposición previa a la antraciclina, hipertensión, diabetes y conocida enfermedad subyacente. Se ha mostrado en estudios controlados que el fármaco cardioprotector dexrazoxane disminuye el riesgo de la toxicidad inducida por la doxorubicina. El uso de este agente ha permitido que algunas pacientes reciban mayores dosis acumulativas de doxorubicina y que las pacientes con factores de riesgo cardíaco reciban doxorubicina. La dexrazoxana tiene efectos protectores similares en pacientes que están usando epirubicina. También se puede reducir los riesgos de toxicidad al administrar la doxorubicina en forma de infusión intravenosa continua³⁰

2.9.6 CÁNCER DEL SENO (MAMA) EN ETAPA IV, RECURRENTE Y METASTÁSICO

A menudo, el cáncer recurrente del seno responde a terapia a pesar de que el tratamiento rara vez cura en esta etapa de la enfermedad. Sin embargo, las pacientes con recaídas ubicadas en la pared torácica y el seno pueden sobrevivir a largo plazo con el empleo de la terapia apropiada. Por lo tanto, antes de tratar el cáncer recurrente o metastásico, se debe realizar otra vez la clasificación para evaluar la diseminación de la enfermedad. La documentación citológica o histológica de la enfermedad recurrente o metastásica debe obtenerse cuando sea posible. Las pacientes con recurrencia locorreional en el seno pueden sobrevivir a largo plazo con la terapia apropiada. Una prueba clínica indicó que entre 10% y 20% de las pacientes tendrán enfermedad recurrente localmente en el seno entre 1 y 9 años después de la cirugía de preservación, acompañada de radioterapia. Solamente entre 9% y 25% de las pacientes que se sometieron a cirugía preservadora del seno más radioterapia tendrán metástasis distantes o enfermedad local extensa que impida la mastectomía al momento de la recurrencia. La recurrencia local en la pared torácica después de una mastectomía, suele ser precursora de una propagación amplia de la enfermedad pero, en un subconjunto de pacientes, puede ser el único sitio de recurrencia. Para las pacientes que integran este subconjunto, la cirugía o la radioterapia pueden ser curativas. Las pacientes que presentan una recurrencia a la pared torácica de menos de 3 centímetros, recurrencia ganglionar mamaria interna y axilar (no supraclavicular, lo cual tiene una supervivencia más precaria), y un intervalo libre de enfermedad mayor de 2 años antes de la resección, tienen la mejor posibilidad de supervivencia prolongada. La tasa de supervivencia libre de enfermedad en una serie de pacientes en esta situación fue de un 25% a los 5 años. Debe pensarse en administrar terapia sistémica a las pacientes que tienen recaídas locorreionales debido al alto riesgo de metástasis posterior.³¹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es una de las neoplasias que en la última década ha incrementado su incidencia y morbimortalidad a niveles de ser un problema de salud pública a nivel nacional.

En el Hospital de la Mujer ocupa una frecuencia del segundo lugar después del cáncer cervicouterino, siendo la diferencia de casos cada vez menor.

La problemática que se vislumbra con esta enfermedad nos obliga a conocer su comportamiento, características y analizar los resultados del tratamiento en esta institución como parte de la formación del especialista en Gineco-obstetricia.

La tendencia a limitar los conocimientos básicos de diagnóstico, detección, tratamiento a una área de subespecialidad (ONCOLOGIA) y a su vez la falta de infraestructura de vanguardia para el estudio ortodoxo de estas pacientes generan que la inquietud de elaborar el presente estudio desvanezca el contexto anterior y se genere el conocimiento para una mejor formación académica del especialista.

La problemática que se vislumbra con esta enfermedad nos obliga a conocer mas de esta y tratar de que la detección, diagnóstico y comportamiento de la enfermedad sea del uso cotidiano del especialista

5. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general.

Evaluar 5 años de cáncer de mama en el Hospital de la Mujer, analizando su distribución por edades, clasificación histopatológica, las etapas clínicas de presentación con un análisis de supervivencia al tratamiento de 5 años.

1.4.2 Objetivos específicos.

1. Conocer los grupos de edad mas afectados por la enfermedad.
2. Encontrar los factores de riesgo mas frecuentes en nuestra población.
3. Identificar los principales síntomas de presentación de la enfermedad, localización del tumor y su tiempo de evolución.
4. Conocer la técnica mas utilizada de diagnostico.
5. Establecer por frecuencia de presentación las estirpes histológicas encontradas en las pacientes.
6. Discriminar la importancia del estudio mastográfico en el diagnostico de cáncer de mama.
7. Conocer la gravedad en que se presentan las pacientes con cáncer de mama con normatividad a la etapa clínica.
8. Realizar la descripción de los estudios de extensión (Bh, glucosa serica, PFH, Centelleografía, serie ósea metastasica, rx tórax)
9. Analizar el protocolo de tratamiento de nuestro hospital.
10. Analizar la supervivencia máxima de 5 años.

5. HIPOTESIS

- Obtener una visión clara de un problema de salud nacional que permitirá identificar oportunamente posibles nuevos casos para establecer el tratamiento adecuado.

6. JUSTIFICACION

Una buena parte de los ginecólogos toman al cáncer de mama como relativamente benigno y fácilmente tratable, esto en muchos casos lleva a un manejo inadecuado con resultados desfavorables para la paciente.

El conocer la realidad y características de la problemática del cáncer de mama es una actividad que amplia nuestros conocimientos, orienta y estimula el mejoramiento de los servicios del Hospital.

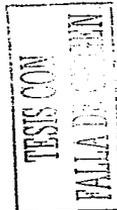
La revisión de los casos en especial de los factores de riesgo y los estudios complementarios que se realizan para el diagnostico del cáncer de mama en el Hospital de la Mujer así como el análisis retrospectivo nos permite evaluar el manejo actual de las pacientes y plantear mejoras y los cambios que sean necesarios para una atención y seguimientos adecuados.

7. MATERIAL Y METODOS

8. TIPO DE ESTUDIO, POBLACION Y MUESTRA.

Se realizo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y comparativo de todos los casos de cáncer de mama confirmados por patologia entre el primero de Enero de 1999 y el 30 de julio del 2003.

Se analizaron un total de 189 expedientes luego de obtener una relación de pacientes del servicio de patologia con el diagnostico de cáncer de mama y de aplicar los criterios inclusión y exclusión y se procesaron los datos de 146 pacientes que tuvieron diagnostico definitivo de cáncer de mama



8. RESULTADOS

Se realizaron 713 biopsias de las cuales se reportaron 524 con diagnostico histopatológico de enfermedad benigna y 189 casos con cáncer de mama. Sin embargo solo se analizaron 146 expedientes ya que el resto no se encontró en el archivo. Gráfico 1

El rango de edad fue de 27 a 83 años con una media de 48 años, con una moda de 8 en la edad 37 y 54 años respectivamente. la década mas afectada fue el de 40 a 49 años con un total de 40 pacientes (27.3%) y llama la atención el mismo numero de casos de las décadas 50 - 59 años y la década de 30 - 39 años con 33 pacientes (22.6%) respectivamente, encontramos la década de 60 - 69 años con 22 pacientes (15.06%), 70- 79 años con 9 pacientes(6.16%), 20- 29 años con 5 casos (3.5%), mayores de 80 años con 4 casos (2.73%). Gráfico 2

Al describir los antecedentes heredofamiliares de las pacientes encontramos que 6 pacientes tuvieron familiares con cáncer de mama (4.1%).Así encontramos los siguientes: madre (1 caso), abuela materna (1 caso), tía (2 casos), prima (1caso) y hermana (1 caso) Gráfico 3.

Con respecto a la valoración de paridad tuvo un rango muy amplio encontramos 25 pacientes nuliparas, con una gesta 14 pacientes, con 2 gestas 23 pacientes, con 3 gestas 27 pacientes, con 4 gestas diecinueve pacientes, con 5 gestas 11 pacientes, con 6 gestas 3 pacientes, con 7 gestas 5 pacientes, con gestas 8, 11,12 1 paciente respectivamente y con 9 y 10 gestas 3 pacientes respectivamente. Predomino la frecuencia de 1 a 3 hijos con 64 pacientes, seguido por el grupo entre 4 a 6 hijos con 33 pacientes, posteriormente 25 pacientes sin hijos y por ultimo 4 pacientes con más de 6 hijos. Gráfico 4.

Observamos que la edad de la paciente para tener su primer hijo fue antes de los 30 años en 9 pacientes (6.16%), después de los 30 años en 112(76.7%). Gráfico 5.

La edad de la menarca de las pacientes fue entre 9 y 17 años con una media de 13.4 años.Se observo que en 126 (85.6%) pacientes se presento después de los 12 años y en 20 (13.6%) pacientes se presento antes de los 12 años.Gráfico 6.

Con respecto a la distribución de nuestras pacientes según su estado hormonal encontramos que la muestra se constituyo por pacientes 70 (47%) menopáusicas y 76 (52.7%) pacientes no menopáusicas. Dentro de los antecedentes la edad de la menopausia se presentó antes de los 50 años en 60 (85.7%) pacientes y después de esta edad, en 10 (13.6%) pacientes. Gráfico 7 Y 8 respectivamente.

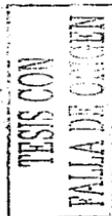
La mayoría de las pacientes no utilizo método de planificación familiar, sólo se reporto la ingesta de hormonales orales en 17 pacientes, la utilización del DIU en 3 pacientes y antecedente de OTB en 6 pacientes. Gráfico 9.

En relación al antecedente personal de patologia benigna se registró en 21 pacientes integrado principalmente por mastopatía fibroquistica en 19 casos y por antecedente de fibroadenoma por 3 casos. Gráfico 10

Se reportó en 3 pacientes el antecedente de biopsias realizadas extrahospitalariamente anterior al diagnostico de cáncer reportando patologia benigna sin describir el tipo histológico.

Se observa la distribución de los casos según el grupo de peso por Índice de masa corporal (IMC), de los casos clasificados 58 pacientes no tenia sobrepeso (40%), grado I de obesidad encontramos 44 pacientes (30%),con grado II de obesidad 40 pacientes (27%),y con obesidad mórbida 4 pacientes(3%). Gráfico 11

Dentro de los antecedentes personales patológicos encontramos asociados la hipertensión y la DMII principalmente. Se reportaron como portadoras de DMII conocidas 10 pacientes, sin embargo se diagnosticaron 7 más. De las pacientes conocidas 5 presentaron descontrol de glicemia. Con respecto al grupo de hipertensión arterial se reportaron conocidas 10 pacientes y se detectaron 4 más. Así encontramos los valores de glicemia elevados en el rango de 126-160 en 15 pacientes.



de 160-200mg 3 pacientes, de 200 a 240mg en 5 pacientes de 240-280 en 2 pacientes y por ultimo mas de 280mg de glucosa serica en 2 pacientes. Gráfico 12

El motivo de consulta principal fue el nódulo mamario que en algunos casos fue menor de 2 cms sin embargo en la mayoría, como lo indican los estadios de presentación de la enfermedad eran mayor de 5 cms. Se observa tumor sin dolor en 95 pacientes (76%). Posteriormente le siguen tumor con dolor en 12 pacientes(13.1%), afectación a piel con 11 pacientes (12.8%) y telorragia en 8 pacientes (8.7%).Gráfico 13

El tiempo de evolución de la sintomatología antes de acudir al hospital fue de 0-6 meses en 51 pacientes (34.9%), 6 meses a 1 año en 24 pacientes (16.4%), de 1 a 3 años en 7 pacientes (4.7%) y más de 3 años en 14 pacientes (9.5%). No se reporto este dato en 50 pacientes (34%).Gráfico 14

Con respecto a la unilateralidad de localización del tumor se encontró el cáncer de mama en la glándula derecha en 67 pacientes(45.8%) y en la glándula izquierda en 79pacientes(54.1%). Gráfico 15.

La distribución de pacientes según el tipo de biopsia utilizada para su diagnóstico fue biopsia insisional en 83 pacientes (56.8%), biopsia escisional en 43 pacientes (29.4%), y con aguja de trucut en 20 pacientes (13.6%). Se observa una mayor utilización de biopsia insisional. Gráfico 16

El tipo histológico mas frecuentemente diagnosticado fue: canalicular en 119 (81.5%) pacientes, lobulillar en 20 pacientes(13.6%), ducto-lobulillar en 6 pacientes (6.1%) y fibrosarcoma en 1 paciente(0.6%). Gráfico 17.

La distribución de pacientes según el informe histopatológico del cáncer mamario por la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson fue: grado I, 90 pacientes (61.6%), grado II en 42 pacientes (28.7%) y en grado III 14 pacientes (9.58%). Gráfico 18

Se realizo mastografía a 100 pacientes (68%), se encontró: Clase I en 6 pacientes (6 %), clase II en 6 pacientes (6%), clase III en 7 pacientes (7%),clase IV en 26 pacientes (26%) y clase V en 55 pacientes (55%). Los principales hallazgos fueron nódulo, microcalcificaciones, hiperdensidad del parénquima. No se localizo la mastografía en 46 pacientes.Gráfico 19.

El nivel de anemia severa si consideramos menor de 7 g de hemoglobina fue de 3.4%, sin embargo el 21.9% presento hemoglobina menor de 11g. Gráfico 20.

El numero de pacientes que presento elevación de transaminasas como parte de los estudios de extensión.Se observa elevación de fosfatasa alcalina en 9 pacientes(6.1%) transaminasa glutamicooxalacetica (TGO) en 15 pacientes(10.2%), transaminasa glutamicopiruvica (TGP) en 12 pacientes (8.2%). Gráfico 21.

Se realizo Rx tórax encontrando en 132 sin alteraciones, en 7 pacientes metástasis pulmonar, cardiopatía hipertensiva en 3 pacientes y datos de EPOC en 3 pacientes. Dentro de los hallazgos de metástasis pulmonar encontramos nódulo pulmonar, derrame pleural, masas mediastinales y adenopatías. Gráfico 22.

Se realizo centelleografía a 71 pacientes y la distribución de acuerdo a los hallazgos fue sin datos de metástasis en 50 pacientes (34.24%), metástasis a hueso en 14 pacientes (9.58%) y metástasis a hígado en 5 pacientes (3.4%). Gráfico 23

Dentro de los estudios de extensión se realizo serie ósea metastasica a 17 pacientes los hallazgos fueron sin datos de metástasis en 13 pacientes (8.9%) y metástasis ósea en 4 pacientes (2.7%).Gráfico 24.

Con respecto a la estaficación encontramos in situ 3 pacientes (2%), estadio I: 1paciente (0.6%), estadio IIa: 21 pacientes (14.3%), estadio IIb: 19 pacientes (13.1%), estadio IIIa: 44 pacientes (30%), estadio IIIb: 37 pacientes (25%), estadio IV: 21 pacientes (14%). Gráfico 25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO SEGÚN LOS ESTADIOS

Estadio 0: MRM + radioterapia (1paciente).

Estadio I: MRM + QUIMIO + RADIO + HORMON (1 paciente).

Estadiolla: MRM (2pacientes) + MRM + Quimio (1pacientes)
 Cuadrantectomia + Quimio (1 paciente)
 MRM + Radio (2pacientes),
 MRM + quimio + radiot (4pacientes)
 Cuadrantectomia + quicio + radiot (3 pacientes)
 MRM + quimio + radiot + hormonot (2 pacientes)
 Cuadrantectomia + quimio + radio + hormonot (1 paciente).

Estadio Iib: MRM (1 paciente), MRM + quicio (1 paciente)
 MRM + quimio (1paciente)
 Cuadrantectomia + radiot (2 pacientes),
 MRM + quimio + radiot (3 pacientes),
 Cuadrantectomia + radio + quimio (2 pacientes)
 MRM + quimio + radiot + hormonot (7 pacientes),
 Quimio sola (1 paciente)
 Quimio + radiot + hormonot (1 paciente).

Estadio Iiia: MRM(2 pacientes),MRM+quimio(3 pacientes),
 MRM + quimo + radiot (16 pacientes),
 MRM + quimio + radiot + hormonot (3 pacientes),
 Quimio sola (3 pacientes),
 Quimio + radiot (7 pacientes),
 Quimio + hormonot (1 paciente),
 Quimio + radiot + hormonot (1 paciente).

Estadio Iiib: MRM (0 pacientes), MRM + Quimio (1paciente),
 MRM + Quimio + radiot (10 pacientes),
 MRM + Quimio + radiot + hormonot (2 pacientes),
 Quimio sola (8 pacientes),
 Quimio + radiot (3 pacientes),
 Quimio + hormonot (5 pacientes),
 Quimio + radiot + hormonot (2 pacientes).

Estadio IV: MRM + quimio + radiot (1 paciente)
 Quimio sola (5 pacientes),
 Quimio + radiot (3 pacientes),
 Quimio + hormonot (3 pacientes),
 Quicio + radiot + hormonot (2 pacientes).

Pacientes que no recibieron tratamiento.

Con respecto a las pacientes que se les informó del tratamiento y no aceptaron el mismo fueron:

Estadio 0: ninguna.
 Estadio I: ninguna.
 Estadio Iia: 4 pacientes.
 Estadio Iib : 1 paciente.
 Estadio Iiia: 7 pacientes.
 Estadio Iiib: 2 pacientes.
 Estadio IV: 1 paciente.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

De las pacientes que decidieron por voluntad propia o por ser derechohabientes, acudir a otra institución fueron:

Estadio IIIa :2 pacientes.

Estadio IIIb :2 pacientes.

Pacientes sin actividad tumoral.

Las pacientes que no presentaron actividad tumoral en un periodo de 1 año a 5 años de seguimiento fueron :

Estadio 0: 3 años (3 pacientes)

Estadio I: 4 años (1 paciente).

Estadio Iia: 1 año (9 pacientes), 2 años (2 pacientes).

Estadio Iib: 1 año (7 pacientes), 2 años (1 paciente), a 3 años (3 pacientes),

4 años (4 pacientes)

Estadio IIIa: 1 año (9 pacientes), 2 años (5 pacientes).

Estadio IIIb: 1 año (8 pacientes), 2 años (1 paciente), 3 años (1paciente),

4 años (1 paciente)

Pacientes con recurrencia.

De las pacientes que recibieron tratamiento y presentaron recurrencia :

Estadio 0: ninguna.

Estadio I: ninguna.

Estadio Iia: Se presento mets SNC (1 paciente).

Estadio Iib : Se presento mets ósea (2 pacientes), mets pulmón (1 paciente).

Estadio IIIa: Se observo 1 mets pulmonar y hepática a los 4 años, mets ósea a 1 no de detección, mets pulmonar a 4 años.

Estadio IIIb: Se presentó mets mama contralateral en 1 caso a 5 años mets ósea a 3 años de seguimiento (2 pacientes), mets pulmón a 2 años(1 paciente), mets a cerebro(1 paciente).

Estadio IV. Se mets hígado (5 pacientes), pulmón (2), óseo (5), mama contralateral (2) Cerebro (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 1

REPORTES DE PATOLOGIA DURANTE
ENERO 1999 A JULIO 2003.

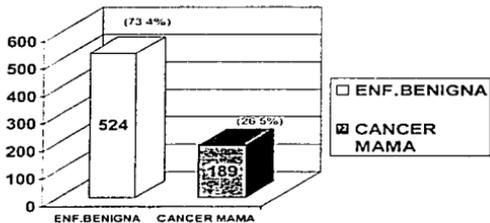
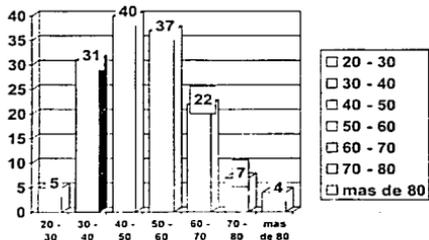


GRAFICO 2

FRECUENCIA POR GRUPO DE EDAD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 3

ANTECEDENTE FAMILIAR DE CANCER MAMARIO

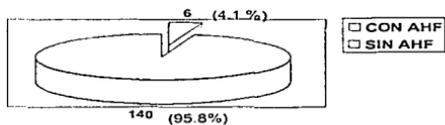
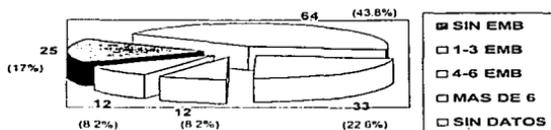


GRAFICO 4

FERTILIDAD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 5

EDAD PRIMER EMBARAZO

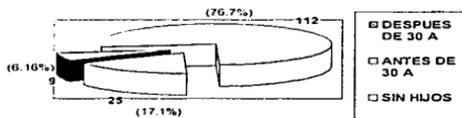
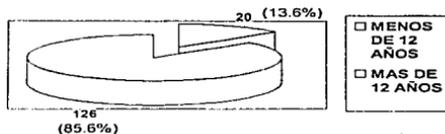


GRAFICO 6

MENARCA TEMPRANA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 7

MENOPAUSICAS Y NO MENOPAUSICAS

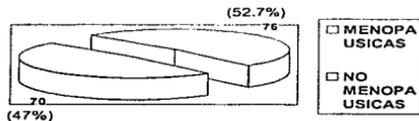
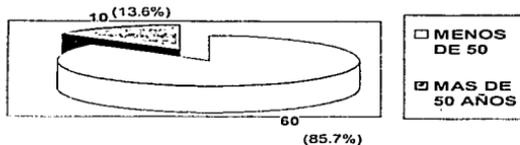


GRAFICO 8

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN EDAD DE LA MENOPAUSIA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 9

DISTRIBUCION SEGÚN UTILIZACION DE HORMONALES

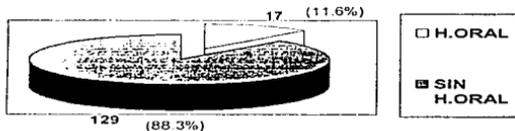
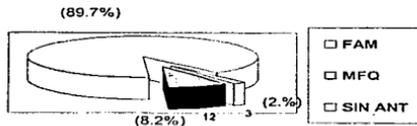


GRAFICO 10

ANTECEDENTE DE PATOLOGIA BENIGNA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 11

Distribución de pacientes según IMC

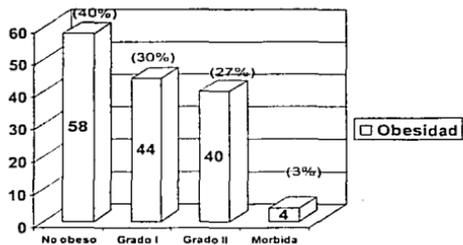
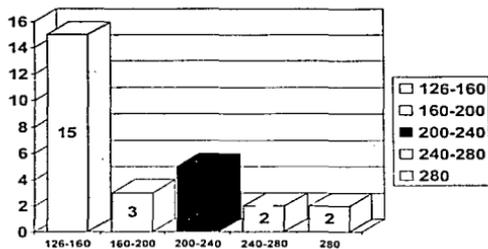


GRAFICO 12

HALLAZGOS GLICEMIA SERICA EN AYUNAS.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 13

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SINTOMATOLOGIA

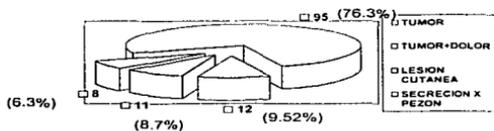
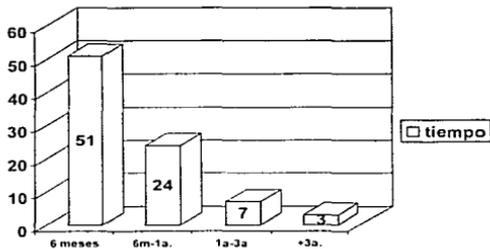


GRAFICO 14

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR TIEMPO DE SINTOMATOLOGIA



TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 15

DISTRIBUCION DE PACIENTES
POR LOCALIZACION DEL TUMOR

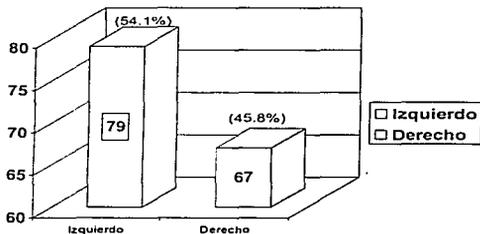
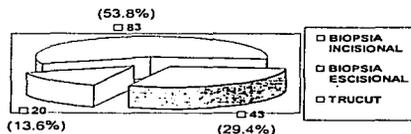


GRAFICO 16

PROCEDIMIENTO UTILIZADO
PARADIAGNOSTICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 17

TIPO HISTOLOGICO

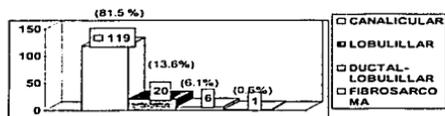


GRAFICO 18

CLASIFICACION HISTOLOGICA SCARFF-BLOOM-RICHARDSON

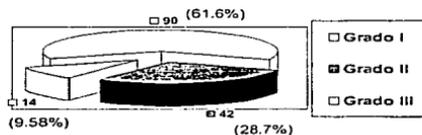


GRAFICO 19

CLASIFICACION POR MASTOGRAFIA

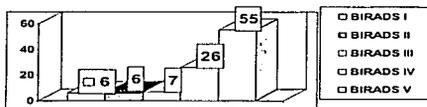
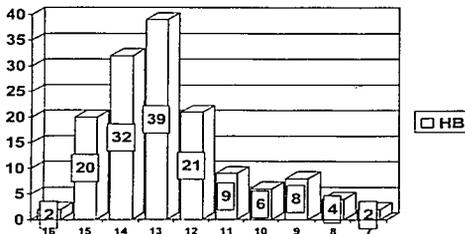


GRAFICO 20

VALORES DE HEMOGLOBINA EN PRIMERA CONSULTA



INSTITUCION
FALLA EN EL DIAGNOSTICO

GRAFICO 21

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO.

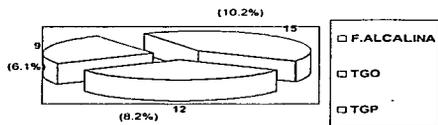
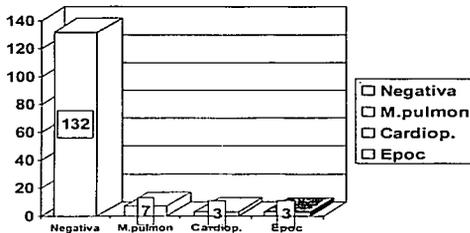


GRAFICO 22

HALLAZGOS POR RADIOGRAFIA TORAX



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 23

HALLAZGOS DE CENTELLEOGRAFIA.

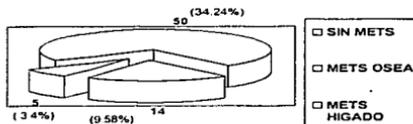
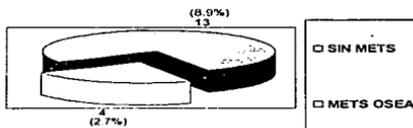


GRAFICO 24

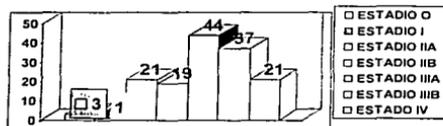
HALLAZGOS DE SERIE OSEA METASTASICA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 25

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN ESTADIO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. DISCUSION

La incidencia del cancer de mama sigue en aumento, estudios realizados en el hospital de la mujer en el periodo de 1992-1997. Estando aun muy lejos de niveles ideales, la mastografía y la concientización de algunos grupos de población hacen que la demanda por atención en este problema haya incrementado.

Lo anterior es corroborado por las estadísticas en nuestro país en el año de 1972 se reportaba una tasa de mortalidad de 2.9x100,000 mujeres¹, en 1980 la tasa fue de 4.6 y en 1990 se elevó a 5.7. Así el porcentaje por tumores malignos se incremento en un 94% con respecto a 1980.

En 1993 la tasa de mortalidad fue de 4.5x100,000 habitantes, actualmente para 2002 se calcula una tasa de 19.8x100,000.²

De acuerdo a la historia natural de esta enfermedad y las características socioculturales de México consideramos que esta patología tiende a incrementarse en medida que la longevidad y el estilo de vida se parecen cada vez más al americano, especialmente en las grandes urbes.

El rango de edad de presentación es muy amplio entre 28 y 87 años con una media de 48 años, por décadas la frecuencia mayor se observa de los 40 a 49 años con 40 pacientes (27.3%) y la década de menor frecuencia fue la de 80 a 89 años casi equiparada con la 20 a 29 años con una diferencia de 1 caso. Las edades más afectadas son la de 37 y 54 años ambas con 8 casos. Los resultados obtenidos son acordes con los datos epidemiológicos descritos por la Sociedad Mexicana de estudios Oncológicos (SMEO) que nos reporta una frecuencia para la década de 40-49 años de 29.5%, y se presentó en menores de 50 años en el 45.5%

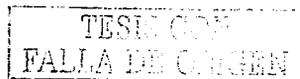
Un hecho de importancia es que el 32% de los casos (48 casos) se encontró en mujeres menores de 46 años (edad promedio de menopausia) y continua siendo un porcentaje alto de presentación en la mujer postmenopausica con un 67% (98 casos). Con respecto a la edad en un estudio realizado en hospitales del sector salud en el DF en 1995 se encontró que la media fue de 54 años con más alta frecuencia en el grupo de 56 a 60 años.³

Así observamos que hay una tendencia en la disminución de la edad del diagnóstico y de la presentación de la enfermedad especialmente en el grupo de menores de 50 años, así como hay un aumento de casos en el grupo de mayores de 70 años.

Esto lo corroboramos por lo presentado por el sistema epidemiológico para tumores malignos del año 2000, donde nos indica que el cancer de mama ocupa el segundo lugar en mujeres en edad reproductiva (15-44 años), ocupa el primer lugar en mujeres en edad reproductiva alta (45-64 años) antes incluso que el CaCu y ocupa el segundo lugar en mujeres en edad postproductiva mayores de 65 años después del cancer de piel y antes que el CaCu.

Dentro de los factores de riesgo de mayor importancia observados para presentar la enfermedad encontramos la edad en donde las pacientes de la cuarta década de la vida, son las más afectadas, dato que coincide con lo reportado en la literatura. Este incremento de la incidencia en pacientes más jóvenes sugiere la inclusión de cancer hormonodependiente, ya que los cánceres no hormonodependientes no muestra este cambio en las tasas de incidencia alrededor de la presentación de la edad de la menopausia.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares encontramos solo un 4.1% positivo coincidiendo con el porcentaje de 85% encontrado en mujeres sin historia familiar significativa de cancer que reporta Disaia.⁴ La mayor presentación de cancer de mama la encontramos en mujeres sin antecedente heredofamiliares significativos (95.9%).



Dentro de la relación de cancer reportada por Lynch¹⁰ encontramos una paciente que presenta primer cancer de mama a los 68 años, segundo cancer al año mama contralateral y cuenta con antecedente de cancer mamario en abuela y madre. Es difícil explicar los mecanismos para desarrollo y progreso del cancer, en algunos individuos las mutaciones de los genes p53 alteran la función de algunas proteínas con un alto riesgo de desarrollar cancer a edades más tempranas.

Otros factores son los originados por un sustrato hormonal es sabido que una larga exposición estrogénica que origina la menarca temprana y la menopausia tardía brindan el contexto ideal para el desarrollo de la enfermedad, muy acorde a nuestros resultados solo encontramos porcentajes bajos de estas dos características.

La menarca antes de los 12 años se presento en 13% y la menopausia tardía en un 13% Por lo tanto el mayor número de casos lo encontramos en mujeres sin estas condiciones. Esta relación de la menarca con el cancer de mama se basa que probablemente las lesiones iniciales del cancer se inician en los años de la perimenarquia y la adolescencia y serian promovidas a un carcinoma en años sucesivos en los que los estrógenos jugarían un papel importante. Así la proliferación de los conductos mamarios es máxima entre los 12 y 18 años, este incremento en la susceptibilidad podría explicar el aumento del riesgo hasta la menopausia. El cese de la función ovárica con la menopausia provoca un descenso de células basales e intermedias lo que explicaría la declinación en la incidencia después de la menopausia para el cancer mamario y el efecto protector de la declinación de la función ovárica.⁴⁶

Con respecto al uso de hormonales hoy en día continua siendo controvertido, en nuestras pacientes solo el 11.6% tienen positivo el uso de hormonales y en una paciente solo con motivo de terapia de restitución hormonal.

Existen estudios en los que este factor cobra importancia individualizando en las pacientes la edad, el periodo de consumo, y la edad de presentación de la enfermedad descrito por Copeland, otorgandosele un discreto riesgo de padecer la enfermedad.

Otro dato importante es que nuestras pacientes utilizan métodos de planificación familiar de forma muy reducida, ya que solo encontramos 6 pacientes con OTB y 3 con DIU.

Antecedente de enfermedad benigna. Román-Trujillo⁸ menciona que la enfermedad benigna de la mama predispone 2 a 4 veces el riesgo de cáncer en el presente estudio encontramos que la única enfermedad benigna de la mama fue la mastopatía fibroquistica que se presento en alrededor del 15%.

El riesgo de carcinoma mamario en mujeres que han sido sometidas a una biopsia por enfermedades benignas de la mama aumenta de 1.4 a 4.8 veces de acuerdo con los autores.⁷ Si a estos factores se les agrega historia familiar de carcinoma del seno el riesgo aumenta a 1.4 para la enfermedad no proliferativa y a 2.7 a la enfermedad proliferativa son atípicas y a 11 para la enfermedad hiperplasia atípica.

En mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años la enfermedad no proliferativa tiene un riesgo de 1.9, la proliferativa sin atipias de 3.5, y la hiperplasia atípica de 10.

Al respecto encontramos 3 casos de pacientes con antecedente de biopsias anteriores por nódulos con reportes de patología benignos, así como 2 casos de aspiración con aguja fina con reporte de citología negativo. Estos se realizaron en forma extrahospitalaria.

Cabe señalar que durante este periodo se realizaron 713 biopsias de las cuales 524 reportaron enfermedad benigna, con los que podemos inferir el alto índice de esta patología, considerando que estas mujeres ya presentan un riesgo aumentado para cancer de mama solo por el antecedente de la biopsia realizada aunado al hallazgo patológico para clasificación de los factores de riesgo.

Otros de los factores conocidos son la nuliparidad y la paridad tardía (después de los 30 años) de los que encontramos un 17 % y un 15% respectivamente.

Este factor se ha encontrado en prácticamente todos los estudios. En un estudio en Noruega se observa asociación inversa entre el numero de embarazos llevados a termino y el riesgo de padecer cancer de seno, así se han reportado un efecto beneficio de los embarazos llevados a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

termino en forma temprana, por el contrario la multiparidad esta asociado a una tasa baja de carcinoma mamario.

En el registro de epidemiologia de la Republica Mexicana las mayores tasas de cancer de mama se encuentran en estados como: baja California Norte, Chihuahua, Sonora, Nuevo Leon, San Luis Potosí, estados donde se registra menor índice de natalidad.

Aunque la paridad incrementada parece reducir el riesgo de cancer de seno parece ser más importante la edad en la cual tiene su primer hijo. Así el primer embarazo a término tiene un efecto favorable para disminuir el riesgo relativo de cancer, se ha visto que este riesgo disminuye si la mujer tiene su primer embarazo antes de los 18 años, y tiene un efecto protector si ocurre antes de los 25 años.

El proceso por el cual la nuliparidad, embarazo después de los 30 años, y la baja paridad influyen en el riesgo relativo para carcinoma mamario no esta claro, sin embargo se sabe que la maduración temprana de la función ovárica esta asociada con un incremento en la formación de lesiones con un alto grado potencial carcinogenético. Estas lesiones se definen por la diferenciación terminal del epitelio de las glándulas mamarias generadas por un primer embarazo a término.

Mujeres que tienen su primer hijo a la edad de 30 a 35 años o más, el riesgo de cancer de seno es 4 veces mayor que el de las mujeres nuliparas del mismo grupo de edad y el doble de aquellas que tiene su primer hijo antes de los 20 años.²

La estimulación hormonal de las células acelera el crecimiento durante el embarazo lo que podría inducir el cancer, en mujeres primigravidas añosas. La edad al primer parto se ha relacionado positivamente con infiltración estromal de lineas celulares tumorales, áreas de carcinoma intraductal y carcinoma lobulillar in situ.

En este estudio se encontró 88 (60%) pacientes con obesidad y 58 (39%) no obesos. Se ha sospechado que la dieta rica en grasas juega un papel importante en la etiología del cancer, así el contenido calórico esta relacionado con el incremento de cancer mamario en las sociedades occidentales. Así los niveles de estrógenos se encuentran aumentados por la conversión de estrona y estradiol de sus precursores por la enzima aromatasa de los adipositos.

Nos llama la atención la asociación con DMII y HAS en las pacientes , 10% con HASC y para DMII así en el 50% de los casos de DMII no se conocian portadoras de esta enfermedad , habiendo sido un hallazgo en los estudios complementarios realizados en este hospital. Se reconoce también que este hecho es resultado de una mayor prevalencia de diabetes melittas en la menopausia.

Es importante destacar que la mayoría de las pacientes se encontraban con descontrol metabólico lo que implica una falta de atención médica.

La patología mamaria benigna o maligna se ha manifestado en el mayor numero de casos por tumor palpable de crecimiento progresivo, indoloro, referido en la mayor parte de las series estudiadas reportado por Trujillo y Copeland.^{3,41}

En nuestra serie sé continua confirmando que el tumor mamario es el primer sintoma de presentación en el cancer de mama encontrándose en el 65% de nuestras pacientes.

Como lo menciona la literatura la mayoría de nuestras pacientes presentaban lesiones sospechosas clinicamente la mayoría de las masas se describieron como duras, firmes con bordes irregulares, indefinidos, adheridos a la piel , así con la exploración física se puede identificar una lesión maligna en 65 a 85% de los casos.

La asociación de dolor es menos frecuente encontrándose en un 13% en nuestro estudio, lo que concuerda con la literatura que reporta un 7%. También se encontraron afectación a la piel en 12%. Se menciona que la telorragia es un sintoma poco frecuente, y se llega a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

presentar en 3 a 11% , en nuestro estudio lo encontramos en 8%.Es importante observar que la secreción hematina por pezón se asocia a cancer en un 70 y 85%³³.

En nuestro estudio de 146 enfermas encontramos que el cancer de seno se presento en el lado izquierdo en 79 pacientes, y en el lado derecho en 67 pacientes. Este resultado es similar en otros estudios donde el lado izquierdo es predominante³⁴.

A nuestras pacientes se les realizó el diagnostico por biopsia insicional en 83 pacientes (53.8%), biopsia excisional en 43 pacientes (29.4%) y biopsia por trucut en 20 pacientes (13.6%).

En nuestro hospital se realiza principalmente la biopsia insicional generalmente por que se reserva a tumoraciones demasiado grandes para poder resecar por completo.

La biopsia exsiccional constituye un tratamiento definitivo en patologia benigna, es un procedimiento de pacientes externas que se puede efectuar con anestesia local que representa menos costo para el tipo de pacientes del Hospital de la Mujer.Permite también identificar cual de los limites contiene el tumor ,si la reseccion ha sido completa.

No se realizó biopsia con aspiración con aguja fina ya que existen estudios que nos reportan hasta una incidencia de 3.4% de carcinoma a pesar de un resultado negativo del aspirado.

También existe el inconveniente de recolectar material suficiente.⁴³
Respecto al tipo histológico presentado observamos que el carcinoma ductal tiene mas alta frecuencia que el lobulillar lo que concuerda con la literatura.

La clasificación histopatológica de Scarff-Bloom-Richardson nos revela que la mayoría de pacientes se encuentran en grado I ,y el 30% en grado II y III. Esto nos indica el grado de malignidad de este tumor y que un 30% de las pacientes presenta malignidad intermedia y alta con menor pronostico de supervivencia a 5 años.¹³

El mayor porcentaje de cancer de mama se presenta como enfermedad avanzada en nuestro estudio, situación acorde con las estadísticas mundiales de la mayor parte de países subdesarrollados (América Latina) en contraste con los países desarrollados en los que la enfermedad se diagnostica en etapas clínicas iniciales en el 85% a 90% de los casos.

Las cifras que obtenemos son de 81.5% para enfermedad avanzada (estado clínico IIB-IV) predominando el estado IIIa con 44 pacientes. Para enfermedad local encontramos 28 casos correspondientes a 18.4%.

Actualmente el estudio mastográfico esta considerado el método principal para la detección oportuna del cancer de mama .La capacidad de la mamografía para demostrar alteraciones que correspondan a lesiones malignas depende del tipo de población estudiada y de la exhaustividad del estudio mamografico.En nuestro estudio se reportaron como lesiones malignas en 55 pacientes (55%) y sospechosas de malignidad, en 26 pacientes (26%) con lo que se reporta una sensibilidad del 81% lo que coincide con lo reportado en la literatura.

Se menciona que entre el 30 y 50% de los falsos negativos de detección mamográfica son inevitables debido a que estos tumores no producen cambios primarios que sean visibles por técnicas habituales. Aproximadamente un 30% de las lesiones son visibles en la mamografía pero pasan desapercibidas al radiólogo ,otros 30% tienen signos sutiles de malignidad que pueden ser no vistos por un radiólogo inexperto.⁴⁴ La mamografía es una prueba sensible pero inespecifica y solo el 20-35% de las lesiones que se consideran sospechosas son carcinomas.

Dentro del estudio de laboratorio se observo que el grado de anemia de este estudio alcanza el 21.9% de las pacientes incluidas en el estudio.

Dentro de los estudios de extensión observamos que tuvo mayor capacidad de diagnosticar metástasis la centelleografía que la serie ósea metastasica .

Los protocolos utilizados en los tratamientos de cancer en este estudio han sido adecuados de acuerdo al estado clínico.

ESTA FOTOCOPIA
FUE HECHA EN
EL LABORATORIO

Al comparar estos con el esquema ortodoxo de tratamiento del cancer de mama encontramos que el tipo de tratamiento de la enfermedad localizada fue acorde con lo descrito en la literatura.

Estadios tempranos 0, I y II se utilizó el tratamiento quirúrgico local como primer tiempo terapéutico con la finalidad de erradicar el tumor primario y su posible extensión a la zona linfoportadora ipsilateral.

Las técnicas de cirugía utilizadas van desde el tratamiento conservador de la mama con tumorectomías amplias con disección axilar y cuadrantectomías con disección axilar hasta cirugía mutilante a cargo de mastectomía radical modificada inmediata y mastectomía simple.

Los criterios que se utilizaron para indicar la radiación coadyuvante a la cirugía son cirugía conservadora, positividad de la cadena ganglionar (ganglios concluyentes mayor de 2 cms o igual a mayor de 10),ruptura capsular ganglionar

La quimioterapia se administro en 12 pacientes de 19 en estadio Ila y 12 de estadio Iib. Utilizando el esquema de antraciclina FEC(fluoracilo,epirubicina ciclofosfamida) en un número promedio de 6 ciclos .Administrada cada 28 dias.

Las pacientes incluyeron al igual que para la radioterapia del reporte histológico del estado ganglionar y del estado hormonal.

Las pacientes premenopáusicas y menopausias de bajo riesgo(tumor menor de 2 cms, receptor estrogénico negativo o desconocido) se dejaron en observación sin quimioterapia y con tratamiento hormonal en estas últimas(tamoxifeno).

Las pacientes de alto riesgo(tumor mayor de 2 cms ,receptores estrogénicos negativos y grado histológico II o III) se inicio el tratamiento con quimioterapia .

En el tratamiento del cancer localmente avanzado. Estos son considerados de alto riesgo de aparición de metástasis y difícil control local por lo que el objetivo de nuestro protocolo es el de mejorar la tasa de supervivencia y calidad de vida.El protocolo ortodoxo es acorde al flujoograma.

El mayor numero de pacientes obtenidas se incluyen en el estadio III con un total de 81 pacientes.De las cuales unicamente tomamos en cuenta del IIIa (22 pacientes de 44) y estadio IIIb(14 de 37).

Teniendo con esto el mayor numero de tratamientos incompletos rechazados o enviadas a otras instituciones La inestabilidad de nuestra población es causa de abandono de tratamiento (principalmente quirúrgico), la falta de infraestructura (acelerador lineal) nos obliga a enviar a las pacientes a tratamiento de radioterapia en hospital de apoyo en donde se pierden los casos y en un menor numero de casos él mismo referido a instituciones IMSS,ISSSTE, completa el alto índice de deserción.

Se observa que las pacientes en estadio II y III tienen un alto riesgo de metástasis a pesar de terapéuticas locales y sistémicas combinadas que se observa en nuestro estudio donde .Las metástasis clínica o radiológica mente detectables aparecen durante los primeros 5 años de tratamiento inicial, así un 30% de estas se revela 5 años después del diagnóstico inicial. En nuestro estudio se observa presencia de metástasis en los primeros 5 años en estadio II en: 4 pacientes(10%) y en estadio III en 9 pacientes (11.1%). El cancer metastático es reportado en la literatura entre un 5 y 10%, sin embargo en nuestro estudio alcanzo un 21%.⁴³ Lo que nos indica que la paciente acudió a consulta cuando la enfermedad estaba localmente avanzada. Los sitios más frecuentes de metástasis a distancia son hueso(49 a 60%), pulmón(15 a 20%) tejidos blandos (7 a 15%), hígado (5 a 15%).

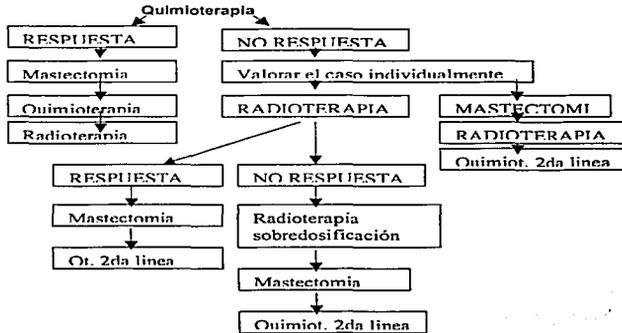
Los casos en estadio IV se trataron fundamentalmente de manera paliativa con el objetivo principal de mejorar la calidad de vida e individualizando cada caso , sobretodo para la posibilidad del tratamiento quirúrgico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

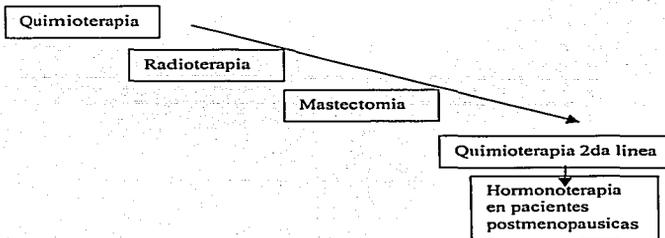
La quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia fueron piedra angular del tratamiento en esta etapa clínica. No podemos olvidar que el control del síntoma del dolor fue importante para este grupo de pacientes.

La sobrevida es desconocida sin tener registros creíbles, por un alto número de inasistencias al control de la consulta. Por lo anterior es factible comprender un alto porcentaje de mortalidad a corto plazo.

Una descripción de los diversas posibilidades de tratamiento es:



EN EL HOSPITAL DE LA MUJER ACTUALMENTE SE REALIZA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se evidenció el incremento moderado en la casuística del hospital de la Mujer. Por la comparación con los trabajos mencionados se confirma la tendencia de la presencia de la enfermedad en mujeres más jóvenes, perimenopáusicas en las que en la mayoría no existe un factor de riesgo identificable. En este grupo de pacientes lo único que puede plantearse es educación y vigilancia para detección de nódulos mamarios lo mas pequeño posibles, pues antes de los 40 años la sensibilidad de la mastografía es muy baja. El hospital de la Mujer debe involucrarse de mejor manera para apoyar actividades de salud pública en coordinación con centros de salud de la zona de influencia

En solo el 4.1% de las pacientes presentó antecedentes heredo familiares positivos para cancer de mama. Este grupo de pacientes tienen mejores posibilidades de control considerando sus factores de riesgo y luego de haberse explicado la necesidad de vigilancia continua especialmente en caso de relación de primer y/o 2do grado o mas asociaciones, hasta el de madre y hermana premenopausica con cancer de mama, que es el grupo de pacientes que mas riesgo tiene.

La tendencia actual es de detectar los canceres ginecológicos, de forma precoz con evaluación integral, y que debe ser abordado por todo ginecoobstetra el que requiere de una adecuada evaluación de los factores de riesgo. Por ello en cada caso sospechoso, se recomienda adecuada información a la pacientes para su vigilancia y seguimiento.

Se hace necesario realizar estudios epidemiológicos profundos que orienten en la búsqueda de factores de riesgo para pacientes jóvenes con cancer de mama (en nuestro estudio 5 pacientes menores de 30 años y 33 pacientes menores de 40 años) para saber si realizando estudios de detección temprana se previene mas casos en estas familias con alto riesgo de cancer no solo de seno también de ovario e intestino.

Si bien los factores reproductivos no tienen repercusión importante en el cancer de mama, sin embargo estos deben considerarse siempre especialmente la infertilidad, así como el antecedente de utilización de métodos de planificación familiar y TRH.

Las características de las pacientes que acuden al Hospital de la Mujer, en general, también son validas para el cancer de mama, porque se tratan buena parte de los casos son avanzados y casos complicados con otras patologías, por ejemplo un 60% con algún grado de obesidad, casos nuevos de DMII inclusive con descontrol metabólico. La mayoría de las pacientes acudieron a consulta por la presencia de la tumoración con un tiempo de evolución en promedio de 6 meses, con diagnostico de enfermedad localmente, avanzada en el 81.5%. Lo que refleja el bajo nivel de conocimiento de las pacientes en relación al cuidado de su salud, específicamente en mama.

Las pacientes lamentablemente acuden en estadios avanzados sin embargo las citas en espacios muy prolongados contribuyen a la demora del diagnostico y tratamiento de estas pacientes. Por lo que se debe agilizar lo más posible los protocolos con prioridad por ser un problema de salud pública. Es importante establecer que si una paciente acude por sintomatología se le debe realizar una cuidadosa exploración clínica, y apoyarse en otros estudios como mastografía, ultrasonido con 3 citas posteriores para observar cambios, de manera que la paciente tenga un seguimiento.

Esta enfermedad que en países desarrollados tiende a permanecer con sus mismas tasas de incidencia con mayor detección de cancer in situ en nuestro estudio solo el 2% se diagnostico en este estadio. Se debe realizar detección oportuna con la realización de la mastografía en pacientes menores de 30 años si existen factores de riesgo conocidos y una mastografía anual a partir de los 40 años.

Cuando se informó a las pacientes de su diagnóstico algunas continuaron el tratamiento establecido, sin embargo la mayoría no concluyó el tratamiento, no aceptó tratamiento o acudió a otra institución. Con lo que observamos una falta de aceptación de la enfermedad, o continuidad en el seguimiento de los casos, o la poca importancia que se le confiere la paciente a esta mortal enfermedad.

Lo básico para reducir la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad es mejorar la educación de la paciente y que el manejo de la misma por parte del Ginecoobstetra sea de uso cotidiano para un diagnóstico más temprano y un tratamiento más óptimo.

Es necesario lograr un mejor manejo de la información utilizando formatos de reporte de los casos donde se detalle todos los factores de riesgo y las características como parte del expediente, así mismo para el adecuado seguimiento de las pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. www.epi.org.mx Pagina electrónica de la SNS. Enfermedades no transmisibles. Registro Histopatológico nacional de tumores malignos.
2. Consenso sobre tratamiento del cancer mamario. Resumen de la revisión del año 2000. Dr Jesús Cardenas Sánchez. Dr Francisco Sandoval.Revisión oncológica 2003.
3. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
4. Howe GM, ed. Global Geocancerology. New York, NY: Churchill-Livingstone; 1986.
5. Clinical Management guidelines for Obstetrician-Gynecologist. ACOG Practice Bulletin Number 42 April 2003. pag 821-831.
6. Roman Torres Trujillo. Tumores de mama. Diagnostico y tratamiento. Edit. Mac Graw-Hill. segunda edicion. 2000.
7. Tratamiento actual del cancer mamario. Revista de Oncología 2003
8. Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF. Cancer risk notification: psychological and ethical implications. J Clin Oncol. 1991;9: 1275-1282.
9. Black WC, Nease RF Jr, Tosteson ANA. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. J Natl Cancer Inst. 1995;87:720-731.
10. Summary report. Early reproductive events and breast cancer Workshop Nacional Cancer Institute abril-2003. pags 1-4
11. Judith Clancy Keen. The Biology of breast carcinoma. American Cancer Society 1995 pags 825-833.
12. Susan M. Damchek Application of Breast cancer Risk predction models in Clinical Practice. Journal of Clinical Oncology vol 21 No.4 pags. 593-601.
13. A. Fernandez-Cid y cols. Protocolos de Mastología del Instituto Universitario Dexeus. Segunda edicion. 1999. Editorial Masson. Pags 49-99
14. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81:1879-1886.
15. Apantaku LM. Breast cancer diagnosis and screening. [Internet]. American Family Physician; 2000. [Fecha de consulta 28 de Febrero de 2003]. Disponible en:
16. J. Gonzalez Merlo. Ginecología Edit. Masson. 7a edición pags 613-671.
17. Cancer of the breast. [Internet]. EBMG, Finnish Medical Society Duodecim; 2001
18. Breast Imaging reporting and data system (BI-RADS). 2nd ed. Reston (VA): American College of Radiology; 1995
19. August DA. Evaluation of Breast Abnormalities, en Expert Consultations. En: Breast Cancer, Clinical Pathways and Clinical Decision Making. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 28-31
20. Black WC, Nease RF Jr, Tosteson ANA. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. J Natl Cancer Inst. 1995;87:720-731.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al.: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222 (4): 549-59; discussion 559-61, 1995.
22. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al.: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18 (10): 2059-69, 2000.
23. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340 (19): 1455-61, 1999.
24. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al.: Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 127 (11): 1013-22, 1997.
26. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 86 (3): 429-38, 1999
27. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al.: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 355 (9203): 528-33, 2000.
28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1371-88, 1998.
29. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, et al.: Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 7 (3): 147-60, 1985.
30. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al.: CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node negative patients: first results of intergroup trial INT 0102. [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17
31. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al.: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18 (10): 2059-69, 2000.
32. Schmidt-Ullrich R, Wazer DE, Tercilla O, et al.: Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (4): 733-8, 1989.
33. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337 (14): 956-62, 1997.
34. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18 (6): 1220-9, 2000. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al.: Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 (4): 321-9, 1997.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35. Boccardo F, Rubagotti A, Ferrotta A, et al.: Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 5 (4): 337-42, 1994.
36. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al.: A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Arimidex Study Group. Cancer* 79 (4): 730-9, 1997.
37. Spicer DV, Krecker EA, Pike MC. The endocrine prevention of breast cancer. *Cancer Invest.* 1995;13:494-504.
38. Factores de riesgo reproductivo de cancer de mama en mujeres mexicanas .Estudio de casos y controles. Tesis de maestria en ciencias sociomedica area epidemiologia. 1995. Dr.Victor Jose Tovar Guzmán.
39. Spicer DV, Krecker EA, Pike MC. The endocrine prevention of breast cancer. *Cancer Invest.* 1995;13:494-504.
40. Factores de riesgo del cancer mamario. Dr Federico Hdz Escorza. Dr luis Fernando Acosta. *Revista Hospital General* 1992.
41. Bland /Copeland La Mama. Edit panamericana. Argentina. 1993. pags 309-398.
42. Disaia Creasman .Oncologia Ginecológica Clínica. Edit. Mosby-Doyma-Libros. España 1994 pags. 465-516.
43. Clinicas quirúrgicas de Norteamérica. Tratamiento del cancer de mama. Edit. McGraw-Hill-Interamericana. Marzo-2000. pags 901-949.
44. La mama en imagen. Daniel.B.Kopans. Edit. Marban 1996 pags 34-42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN