

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, MORFOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en los hospitales: General San Juan de Dios, Roosevelt, Ginecología y Obstetricia, General de Enfermedades, General “Dr. Juan José Arévalo Bermejo” del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS-, Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo Del Valle S.” 2013-2017

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Jorge Bernardo Pellecer Cano
Amilcar Giovany Sosa Suruy
Rubin Emir Guity Girón
Carlos Adrián Ramírez Alvarez
Ronald Manuel Eduardo Morales Márquez
Nimzy Joshua Zurisadai Letona García**

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. Jorge Bernardo Pellecer Cano	201119450	2509945771301
3. Amilcar Giovany Sosa Suruy	201210012	2515120290101
2. Rubin Emir Guity Girón	201210065	2588604050101
5. Carlos Adrián Ramírez Alvarez	201210096	2297469500101
4. Ronald Manuel Eduardo Morales Márquez	201210125	2304914210101
6. Nimzy Joshua Zurisadai Letona García	201210170	2287619640101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, MORFOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA"

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en los hospitales: General San Juan de Dios, Roosevelt, Ginecología y Obstetricia, General de Enfermedades, General "Dr. Juan José Arévalo Bermejo" del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Instituto de Cancerología "Dr. Bernardo Del Valle S." 2013-2017

Trabajo asesorado por el Dr. Orlando Rodas Pernillo y revisado por la Dra. Elisa del Carmen Hernández de Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el seis de agosto del dos mil dieciocho


DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO




DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA
COORDINADOR

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

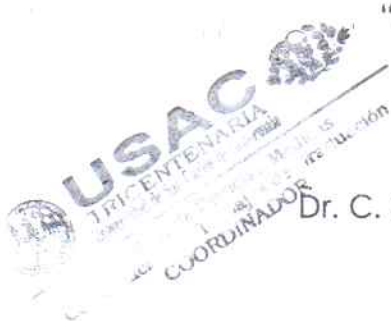
1.	Jorge Bernardo Pellecer Cano	201119450	2509945771301
3.	Amilcar Giovany Sosa Suruy	201210012	2515120290101
2.	Rubin Emir Guity Girón	201210065	2588604050101
5.	Carlos Adrián Ramírez Alvarez	201210096	2297469500101
4.	Ronald Manuel Eduardo Morales Márquez	201210125	2304914210101
6.	Nimzy Joshua Zurisadai Letona García	201210170	2287619640101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, MORFOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA"

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en los hospitales: General San Juan de Dios, Roosevelt, Ginecología y Obstetricia, General de Enfermedades, General "Dr. Juan José Arévalo Bermejo" del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Instituto de Cancerología "Dr. Bernardo Del Valle S." 2013-2017

El cual ha sido revisado por la Dra. Erika López Castañeda y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los tres días de agosto del año dos mil dieciocho.



"ID Y ENSAÑAD A TODOS"


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

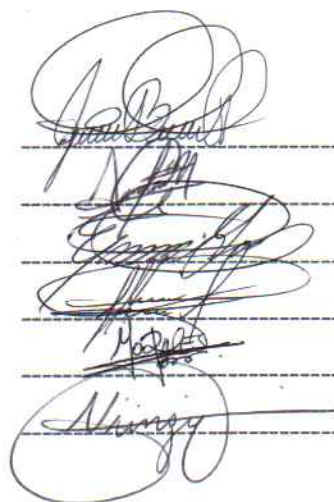
Guatemala, 6 de agosto del 2018

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. Jorge Bernardo Pellecer Cano
3. Amilcar Giovany Sosa Suruy
2. Rubin Emir Guity Girón
5. Carlos Adrián Ramírez Alvarez
4. Ronald Manuel Eduardo Morales Márquez
6. Nimzy Joshua Zurisadai Letona García



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, MORFOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA"**

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en los hospitales: General San Juan de Dios, Roosevelt, Ginecología y Obstetricia, General de Enfermedades, General "Dr. Juan José Arévalo Bermejo" del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, Instituto de Cancerología "Dr. Bernardo Del Valle S." 2013-2017

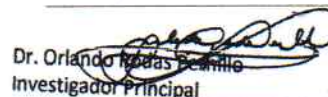
Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Revisora: Dra. Elisa del Carmen Hernández de Rodas
Reg. de personal 20000746

Asesor: Dr. Orlando Rodas Pernillo



Dra. Elisa Hernández López
Médico y Cirujano
Col. 9,151



Dr. Orlando Rodas Pernillo
Investigador Principal

Dr. Orlando Rodas Pernillo
Médico y Cirujano
Col. 8,749
Especialista en Patología

Este acto lo dedico a:

Dios: por darme la vida y la familia en la que me puso, por sus bendiciones que se demuestran con lo que me da y lo que me evita.

Mis padres: Jorge Pellecer y Bertha Zucely Cano por ser mis primeros maestros en la vida; porque por medio de su apoyo y amor incondicional realizar esta de mis más grandes metas es posible.

Mis hermanos: Mayra y Luis, por su apoyo, consejo y compañía a lo largo de mi vida.

Mis tíos, primos y mi abuelo: por estar conmigo y mi familia durante estos años, tanto en momentos de felicidad como en los tragos amargos.

La familia Agustín Quilo: como gratitud ilimitada por hacerme sentir un miembro de su familia.

Mis amigos: por su lealtad, confianza, compañía y amistad sincera.

Mis seres queridos en el cielo: Bernardo, Bertha, Mercedes, Magda, Esaú, Manuel; porque su recuerdo siempre estará en mi corazón.

Las innumerables personas que me apoyaron durante mis años de formación: por sus detalles, consejos y cualquier muestra de afecto a mi persona.

Mis pacientes: por permitirme acompañarlos en sus dolencias mientras me formaba como profesional.

Mis profesores: por facilitarme y compartir de manera desinteresada sus conocimientos y experiencias que ahora me forman como profesional, mucho respeto y admiración a ustedes.

La Universidad de San Carlos de Guatemala: por acogerme como casa de estudios y permitirme formarme en ella.

Jorge Bernardo Pellecer Cano

Este acto lo dedico a:

Dios: mi alfa y omega, cuyos ojos me vieron desde la formación de mi ser, quien había diseñado cada uno de mis días, cuando aún no existía uno solo de ellos. Por proporcionarme la vida y la sabiduría para enfrentarme a cada situación.

Mis padres: Luis Sosa y María Luisa Suruy, quienes fueron pilares inamovibles durante todo este proceso. Por brindarme su apoyo incondicional y no escatimar esfuerzo alguno. Por darme la oportunidad de estudiar esta hermosa carrera a costa de gastar sus años mozos. Los amo.

Mi hermano: Nelson Sosa, por estar pendiente de los días que pasaba en el hospital y planificar las reuniones familiares de modo que todos estuviéramos presentes. Porque sé que siempre cuento con su apoyo y cariño.

Mis amigos: por ser mi segunda familia, por la confianza, cariño y porque a pesar del constante cansancio, siempre hubo ánimo y tiempo para las risas e demás inolvidables momentos. Ustedes saben quiénes son y conocen muy bien que no olvido incluso la forma en que los conocí.

Mis abuelos, tíos, primos y demás familia: quienes con cada llamada y saludo que me enviaban me animaban a seguir adelante. Por la ayuda económica que me brindaron y llegaba en el momento preciso. Mis más sinceros agradecimientos a cada uno de ustedes.

Vicenta Sosa, María Guerra, Carlos Fernández y Jeannette Alonzo por ser las personas a quienes Dios puso en su corazón brindarme su apoyo en uno de los momentos más cruciales de mi carrera. Les estaré eternamente agradecido.

Amilcar Giovany Sosa Suruy

Este acto lo dedico a:

Dios por sus infinitas bendiciones y por brindarme de valor, inteligencia y perseverancia para seguir adelante

Mi madre por su gran dedicación, paciencia, amor y cariño brindado durante toda la carrera.

Mi padre por su esfuerzo y apoyo incondicional.

Mis hermanas y hermano por su apoyo y consejos.

Mis amigos por tantos momentos de felicidad que pasamos juntos.

Mis docentes por las horas dedicadas a enseñarme el arte de la medicina.

Rubin Emir Guity Girón

Le dedico este acto a:

Mis padres, quienes me han brindado su apoyo incondicional, han estado siempre a mi lado compartiendo mis triunfos y declives, y me han guiado a ser quien soy.

Mis hermanas, por hacerme sentir que soy un ejemplo para ellas y darme una razón para siempre esforzarme en lo que hago.

Mis profesores, por el tiempo que han dedicado a transmitir su conocimiento y hacer que el aprendizaje siga llamando mi atención resolviendo mis dudas.

Mis amigos, por haberme acompañado a vivir todos los momentos de la carrera y por hacerme crecer como persona.

Carlos Adrián Ramírez Alvarez

Este acto lo dedico a:

Mis padres, por su infatigable apoyo, por su inmarcesible cariño, por siempre recordarme que las oportunidades están del otro lado del miedo. Por su comprensión y paciencia.

Mis abuelos, por ser un ejemplo enorme de altruismo, dedicación y esfuerzo.

Mis hermanas, por mostrarme siempre que el mundo no es tan malo. Por todas las noches que entre risas me dieron solaz. Por mantenerme cerca del niño en mí.

Mis amigos, por ser fuente inagotable de risas y motivación a ser cada vez mejor. Porque, con su ejemplo, me permitieron aprender las cosas buenas de cada uno.

Todos aquellos que se tomaron el tiempo de enseñarme con dedicación y afecto, sobre todo aquellos que me enseñaron cuando aún empezaba.

Mis pacientes, a todos y cada uno, por permitirme aprender la enorme belleza y complejidad del ser humano.

Ronald Manuel Eduardo Morales Márquez

Este acto lo dedico a:

Dios, por darme la fuerza, dedicación, inteligencia y perseverancia para lograr mis metas.

Mi familia, por el apoyo incondicional tanto económico como emocional durante toda la carrera.

Mis amigos, quienes me brindaron apoyo emocional y académico para lograr las metas deseadas.

Mis profesores, quienes se esforzaron en transmitir su conocimiento y me enseñaron las bases para ser un buen médico.

Nimzy Joshua Zurisadai Letona García

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar clínica, morfológica e inmunohistoquímicamente al paciente con cáncer de mama en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios, Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS– en sedes Hospital de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Enfermedades y Hospital General Juan José Arévalo Bermejo durante los años 2013 – 2017. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal donde se realizó una revisión de registros clínicos con una población y muestra de 4,550 y 397 expedientes, respectivamente. Los datos se recolectaron con una boleta digital utilizando el programa Epi info 7.2; éste generó una base de datos automáticamente. **RESULTADOS:** Al diagnóstico, la media de edad fue 54 años con una DE de 10.6; la mayoría de pacientes residía y procedía de la región metropolitana, 47.61% (189) y 41.06% (163), respectivamente. Los motivos de consulta más frecuentes fueron: masa mamaria 72.29% (287), hallazgo mamográfico incidental 10.08% (40) y dolor 9.07% (36); los hallazgos clínicos: masa mamaria 92.95% (369), linfadenopatía 45.34% (180) y retracción de pezón 16.37% (65). El 3.02% (12) de las pacientes no tuvo hallazgos clínicos. Los antecedentes ginecoobstétricos fueron menopausia tardía 18.64% (74), tabaquismo 27.96% (111) e historia familiar de cáncer 21.91% (87). Los subtipos histológicos fueron: adenocarcinoma ductal invasivo 88.92% (353), adenocarcinoma lobulillar invasivo 5.29% (21) y adenocarcinoma mucinoso 1.76% (7). Los inmunofenotipos más prevalentes fueron: luminal B 26.20% (104), similar al basal 23.17% (92), luminal A 17.63% (70) y carcinoma Her2/Neu 16.88% (67). **CONCLUSIONES:** La edad promedio de diagnóstico fue 54 años. El motivo de consulta y hallazgo clínico más frecuente fue masa mamaria localizada en cuadrante superior externo. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma ductal invasivo y el inmunofenotipo predominante, luminal B.

Palabras clave: cáncer de mama, inmunohistoquímicas, factores de riesgo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	3
2.1. Marco de antecedentes.....	3
2.2. Marco referencial	8
2.3. Marco teórico	36
2.4. Marco conceptual.....	38
2.5. Marco geográfico	39
2.6. Marco institucional	40
2.7. Marco legal	42
3. OBJETIVOS	43
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	45
4.1. Enfoque y diseño de investigación	45
4.2. Unidad de análisis y de información	45
4.3. Población y muestra.....	45
4.4. Selección de los sujetos a estudio.....	47
4.5. Definición y operacionalización de variables	48
4.6. Recolección de datos	52
4.7. Procesamiento y análisis de datos	53
4.8. Alcances y límites de la investigación	54
4.9. Aspectos éticos de la investigación	55
4.10. Categoría de riesgo	55
5. RESULTADOS	57
6. DISCUSIÓN	63
7. CONCLUSIONES	69
8. RECOMENDACIONES	71
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
10. ANEXOS	85

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia a nivel mundial y la principal causa de muertes relacionadas a neoplasias tanto en países en desarrollo como en los desarrollados. Cada año se diagnostican aproximadamente 152 000 casos nuevos, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo con 43 000 fallecimientos anuales.¹⁻³

En países industrializados la tasa de mortalidad disminuyó considerablemente a finales del siglo XX debido al énfasis que se brindó a la salud pública y al tamizaje radiológico sistemático; en contraste, dicho cambio no fue observado en países en vías de desarrollo donde el enfoque de la detección de la enfermedad continuó realizándose, en su mayoría, clínicamente.^{1,4}

En Guatemala, según datos del 2015, el cáncer de mama es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda en la mujer superada únicamente por el cáncer cervicouterino, lo cual se debe, en parte, a la falta de detección precoz. No existen datos nacionales actualizados respecto a las características y requerimientos de este cáncer, haciendo necesario adaptar las terapéuticas disponibles desde cifras internacionales sin conocer científicamente la relación que éstas investigaciones guardan con la realidad nacional.⁵

Adicionalmente, en Guatemala la atención hacia el paciente con cáncer de mama está centralizada en unos pocos hospitales de referencia, siendo una porción pequeña de enfermos la que acude a hospitales privados ya que los costos para recibir atención en estos últimos es muy elevada. Esta distribución desigual de los pacientes dentro del país, limita la prontitud de la atención que requiere la mayoría de la población enferma, prolongando los períodos que transcurren entre la aparición de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento; provocando finalmente una menor expectativa de vida para el paciente.

El cáncer de mama constituye una patología que supone un verdadero reto a la medicina actual, ya que, a pesar de los avances tecnológicos en salud que permiten un mejor pronóstico para el paciente, presenta una baja susceptibilidad a ser resuelto completamente. Debido a su comportamiento inicialmente silencioso, es necesario anticiparse a la enfermedad a través de estrategias de prevención que tengan su origen en el conocimiento de la manera en que se presenta la patología dentro de la propia población, así como de sus principales antecedentes de importancia y los factores de riesgo que le amenacen.

Teniendo en cuenta lo anterior, resulta evidente que establecer la relación entre los antecedentes, clínica, tipos morfológicos y fenotipo inmunohistoquímico facilite la creación de políticas específicas y estandarizadas que permitan al personal de salud e instituciones nacionales involucradas en este problema, enfocar sus esfuerzos y recursos en lograr intervenciones adaptadas a las características propias de la población. La caracterización del cáncer de mama en los hospitales de Guatemala en relación a presentación clínica, estadificación, morfología, y expresión de receptores, tiene un impacto directo en la atención médica, el pronóstico y la utilización de recursos y terapias.

Para proporcionar dichos datos se realizó una revisión sistemática de 1,942 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de mama durante los años 2013 a 2017; esta revisión se efectuó en los principales hospitales a nivel nacional donde se realiza cirugía de mama y análisis morfológico e inmunohistoquímico de las muestras obtenidas. Los datos obtenidos se describieron y se compararon con los datos de mayor relevancia, tanto en estudios previos a nivel nacional, como en datos de diferentes poblaciones alrededor del mundo.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Marco de antecedentes

En 1990 se describieron por primera vez los mecanismos por los cuales la proliferación celular propiciaba el desarrollo de cáncer mamario. Este era ocasionado principalmente por la disminución del control de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) al ubicarse la célula en un alto índice de replicación. En 1999 se estableció en la Universidad de Michigan que, en mujeres posmenopáusicas, la terapia de reemplazo hormonal estrogénica pura o la de estrógenos con progestágenos estaban asociadas a proliferación aumentada, evidenciada en mayor densidad relativa de las células epiteliales de la mama. ⁶

En el año 2000 se publicó el primer artículo en el que, a través de *microarreglos* que permitían el análisis simultáneo de miles de genes, se describía la clasificación del cáncer de mama de acuerdo a subtipos basados en el perfil de expresión génica. El uso de dichos *microarreglos* para el análisis permitió crear una base de datos muy detallada de los genes que participan en el perfil molecular de un tumor en específico. Dada la relevancia de la presencia o ausencia de receptores manifestados en las células tumorales, en el año 2001 se realizó una evaluación prospectiva de la correlación entre inmunocitoquímica e inmunohistoquímica. En este estudio se realizó citología por aspiración de aguja fina en 101 pacientes con cáncer de mama primario. Estas muestras fueron sujetas a inmunomarcación para receptor de estrógenos (RE) y receptor de progesterona (RP) y posteriormente comparadas con cortes histológicos. Los resultados fueron que para RE la correlación citohistológica fue del 94%, con una sensibilidad de 96.1%, y especificidad de 86.9%, y para el RP la correlación citohistológica fue de 71.2%, con una sensibilidad de 65.7%, y especificidad de 83.8%. Con ello se concluyó que la determinación en inmunocitoquímica por frotos de rutina se puede correlacionar adecuadamente con los resultados de la determinación inmunohistoquímica efectuada sobre biopsia. ^{7,8}

En el 2005 un estudio español determinó que el protocolo correcto para el estudio del receptor Her2/Neu era iniciar con CB11 en vez de TAB250 como el anticuerpo monoclonal de elección debido a que la sensibilidad y especificidad del primero (62.5% y 93.4%, respectivamente) era superior a la del segundo (40% y 76.4%, respectivamente). Así mismo hallaron que este anticuerpo tiene un valor predictivo negativo del 95.5% en caso de expresión débil o nula de este gen, y un valor predictivo positivo de 96.2% en sobreexpresión; en caso de expresión moderada (considerada como "no concluyente", ocurriendo tan sólo en el 8.1% de los casos), se recomendó el uso de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) para confirmar el diagnóstico. ⁹

Un estudio observacional publicado en el año 2005 que involucró más de 54 000 mujeres francesas mostró un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama para aquellas que utilizaran terapia de reemplazo hormonal siempre que esta no fuera terapia de reemplazo estrogénico puro (RR 1.4, 95% confianza). En el año 2006 se esclareció el rol de la carga estrogénica en la patogenia del cáncer de mama, tomando en cuenta factores que hasta entonces habían pasado desapercibidos. La asociación entre niveles persistentemente elevados de estrógenos en sangre y un mayor riesgo de neoplasias mamarias ya había sido encontrada consistentemente en varios estudios, sin embargo resultaba confuso que en mujeres postmenopáusicas la obesidad fuera un factor de riesgo más importante que la terapia estrogénica. Debido a esto se encontró que existía una producción aumentada de estrógenos por la aromatasa en el tejido adiposo de la mama y se confirmó la relación entre los estrógenos y el cáncer de mama. Finalmente, la evidencia más fuerte para relacionar clínicamente el rol de los estrógenos con el cáncer de mama ha emergido de la experiencia con el uso terapéutico del tamoxifeno, modulador selectivo de RE para el tratamiento del cáncer de mama.¹⁰

En el 2009 se realizó un metaanálisis que concluyó que, en pacientes con una mutación de BRCA-1 o BRCA-2, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de cáncer de ovario/trompas de Falopio en un 80% y de mama en un 50%, relacionando la predisposición a factores de riesgo bastante bien delimitados y comprendidos. Sin embargo, no fue sino hasta 2011, que, gracias a la especificación de los mecanismos de carcinogénesis en cáncer de mama dependientes e independientes de RE, fue posible caracterizar los tumores según sus patrones moleculares y desarrollar con base en ello un perfil clínico que evaluase pronóstico y respuesta al tratamiento. El perfil realizado reveló cuatro subtipos moleculares: luminal, Her2/Neu, similar al basal, y similar a la mama normal. La expansión subsecuente de ese trabajo en una cohorte más grande de pacientes mostró que el grupo luminal puede ser dividido al menos en dos subgrupos; y que distintos subtipos moleculares están asociados con un pronóstico distinto.^{11,12}

En el 2009 se contemplaron los efectos carcinogénicos independientes de los RE, los cuales se cree que ocurren por acción de metabolitos de estrógenos. Se supone que en la presencia del anillo aromático A, el metabolismo oxidativo de la estrona (E1) y el estradiol (E2) resulta en la formación de 2,3 y 3,4-catecol, proceso catalizado por enzimas del citocromo P450. Posteriores oxidaciones de los catecoles resultan en la formación de 2,3 y 3,4-quinonas, los cuales puede causar daño al ADN y promover mutaciones cancerígenas; sobre todo estas últimas, las 3,4-quinonas, que vuelven inestables a la adenina y guanina.¹³

En el año 2010, en el simposio de Cáncer de mama en San Antonio, Texas, EEUU, varios resultados de combinación de terapias anti-Her2/Neu en neoadyuvancia fueron presentados. Ensayos clínicos que combinaban drogas que inhibían una vía de señalización desde distintos puntos mostraron “resultados prometedores” en la respuesta del tumor y tolerancia, insinuando los autores que sería un punto de partida para generar nuevas alternativas terapéuticas. ¹²

Durante el 2012 se diagnosticaron aproximadamente 1.7 millones de personas con cáncer de mama y medio millón murió por esta causa, siendo esta neoplasia el cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres en Europa y Estados Unidos para ese año. ¹⁴

En el año 2013 la Universidad de Virginia realizó una revisión acerca de los mecanismos causantes del cáncer de mama dependientes e independientes de estrógeno. Tomando en cuenta que la proliferación celular es mayor en la mama adulta, cuando los niveles de estradiol y progesterona están en su máximo nivel sanguíneo, la teoría más aceptada para la carcinogénesis era que el estradiol E2, a través del RE alfa, estimula la proliferación celular iniciando mutaciones que ocurren debido a errores de replicación durante la síntesis premitótica de ADN. Gracias a esta teoría se lograba explicar que una exposición aumentada a estrógenos de manera prolongada, evidenciada en menarquia temprana, menopausia tardía, alta densidad ósea y obesidad, tuviera relación con un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama. Esto se vio confirmado al determinarse que la ooforectomía bilateral antes de los 35 años reducía la incidencia de cáncer de mama a lo largo de la vida en estas pacientes al igual que en aquellas que tenían alteraciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2 en 2009. De igual manera, se encontró que el conocimiento del mecanismo patogénico de los estrógenos y el estudio de los factores genéticos que predominan en una fracción sustancial de mujeres con cáncer de mama (que incluye mutaciones conocidas de los genes BRCA-1 y 2, Chek2, p-53, LKB-1, PTEN y otros), permitió mejorar la dirección de las aproximaciones terapéuticas al punto de disminuir considerablemente la mortalidad por esta causa durante las dos décadas pasadas. ¹³

En Perú el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, con una incidencia de 35.7 casos por cada 100 000. A pesar de que la incidencia de este cáncer ha aumentado en forma constante, la mortalidad ha comenzado a disminuir debido, sobre todo, a causa de la detección temprana y oportuna. En el 2015, se publicó un estudio descriptivo retrospectivo en el hospital de Goyenche de Arequipa. Entre enero del 2007 y diciembre 2012, el estudio incluyó a 65 mujeres peruanas a quienes se les realizó un estudio de receptores hormonales y Her2/Neu.

Como resultados, el 50.8% expresaron RE, 44.6% expresaron RP, y el 23.1% expresaron Her2/Neu. El 30% de los cánceres de mama fue triple negativo. ¹⁵

A nivel regional, un estudio mexicano del 2014 analizó la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama y su asociación con la clínica y la histopatología del tumor. Este estudio evaluó 1,380 pacientes en un período de siete años, entre enero del 2007 y diciembre del 2013 y encontró una edad promedio de diagnóstico de 53 años, siendo los tipos inmunohistoquímicos más frecuentes luminal A (RE+ y RP+) con 65% de los casos, triple negativo (RE-, RP-, Her2Neu-) con 14%; y luminal B (RE+, RP+, He2/Neu+) con 12%. Así mismo, el tipo inmunohistoquímico más común (luminal A) se hallaba con más frecuencia entre las edades de 80-89, mientras que el tipo Her2/Neu fue el más frecuente en el grupo de mujeres entre 30-39. El factor de riesgo más frecuente fue la menopausia tardía (25%), sin embargo, este no se asoció a ningún tipo inmunohistoquímico específico. ¹⁶

De igual manera, en 2016 otro estudio mexicano con 4,411 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre junio de 2005 y mayo del 2014, buscó realizar un análisis descriptivo de las características clinicopatológicas de las pacientes. En ese estudio se halló que el 80% de los casos fue diagnosticado luego de la presencia de un síntoma, con una edad promedio de 53.7 años. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal, con un 78% de las pacientes. El estudio, por diversos motivos, sólo pudo describir los resultados de 3,738 análisis inmunohistoquímicos, sin embargo, se encontró que 74% de las pacientes eran positivas para RE y 64.1% RP, 19.6% positivo para Her2/Neu y 56.3% para Ki-67. ²

En Guatemala se han hecho diversos estudios acerca del tema. En 2001 se analizaron 155 pacientes del IGSS durante el período de 1991-2000. En este estudio se halló que sólo un "pequeño porcentaje" de las pacientes presentaban los factores de riesgo conocidos para presentar cáncer de mama. Así mismo, se encontró que la presentación clínica más común fue una masa dolorosa y el tipo histológico más común el ductal. En esa ocasión no se realizó inmunohistoquímica. ¹⁷

Poco después se realizó un estudio similar en el Hospital Roosevelt que revisó 91 expedientes de pacientes entre los años 1992 y 2001 buscando el perfil clínico, epidemiológico y terapéutico, hallando una incidencia mayor en pacientes mayores de 40 años. Se halló que el 100% de los casos fueron de tipo ductal infiltrante. El motivo de consulta más común, con un

75.8% de los casos, fue la presencia de una masa mamaria palpable y el segundo, con una incidencia de 74.7% fue el dolor. Nuevamente no se realizó inmunohistoquímica.¹⁸

Una tesis del año 2004 analizó el caso de 102 pacientes del IGSS entre los años 2001 y 2003 para determinar la frecuencia con que expresaban los receptores Her2/Neu y los RE y RP. Se encontró una expresión total de Her2/Neu de 37.2% y una expresión simultánea de Her2/Neu con cualquier receptor hormonal del 9.8%. Simultáneamente, se halló una expresión total de receptores hormonales de 66.67% (RE de 30.4% y RP de 36.27%), con una expresión simultánea de ambos de 26.47%. Clínicamente, la mayor frecuencia de cáncer de mama se halló en las pacientes entre 41 y 60 años, con la importante mención de que poco más de la mitad de esas pacientes (53.84%) mayores de 65 años tenían sobre-expresión de alguno de los receptores hormonales estudiados. Finalmente, el tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el adenocarcinoma ductal invasivo con un 86.27% de los casos.¹⁹

En el año 2007 se realizó un estudio con revisión de 1486 expedientes de pacientes del Hospital General, Hospital Roosevelt, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y el Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de cáncer del año 2001 al 2005. Este estudio buscaba hallar las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas del cáncer de mama. En este se halló que el 85% de los casos encontrados ocurría en mujeres mayores de 40 años. Así mismo, se encontró que tanto las gestaciones como los partos y la lactancia materna no parecían ser factores protectores, puesto que aproximadamente el 50% de las pacientes estudiadas poseían esas características, caso similar a la menarquia temprana y la lesión benigna de mama previa, que no demostraron ser un factor de riesgo. En este estudio no se obtuvieron datos acerca del uso de estrógenos y progestágenos. En el aspecto clínico se encontró que el motivo de consulta más frecuente fue la masa mamaria, hallando ésta en el 83.6% de las pacientes; el signo clínico más frecuente, siendo el segundo más común con 55.9% de las pacientes, fue la presencia de linfadenopatía. El tipo morfológico más frecuente fue el ductal, con un 87%. En esa ocasión, sólo al 20% de las pacientes se les realizaron estudios de receptores hormonales, de los cuales la mitad fueron RE y RP positivos. De igual manera, únicamente al 17.7% de las pacientes se les realizó el marcador Her2/Neu, siendo este el único realizado, hallándolo negativo en 67.3% de los casos. A la fecha este estudio ha sido el más grande realizado.²⁰

Un estudio realizado en el Hospital Roosevelt en el 2015 revisó 52 casos de pacientes que tuvieran exámenes de inmunohistoquímica y récord hospitalario de la paciente durante los

años 2011-2013. En este estudio se encontró que el 60% de las pacientes estaban entre los 29-50 años, y el resto entre 51–84. Además, se halló que el 98% de los casos correspondía a carcinomas de tipo ductal infiltrante, siendo el 50% de los casos revisados positivos para receptores hormonales, correlacionando con que 44% de las pacientes posmenopáusicas con cáncer eran positivos para ellos. ²¹

2.2. Marco referencial

2.2.1. Embriología, anatomía estructural y clínica de la mama

Las glándulas mamarias son consideradas sudoríparas modificadas altamente especializadas. La primera evidencia del desarrollo de la mama tiene lugar a lo largo de la cuarta semana de gestación, cuando aparecen las crestas mamarias. El recién nacido a término tiene 15 a 19 conductos galactóforos. ^{22,23}

En la pubertad las mujeres experimentan un aumento del desarrollo de la glándula mamaria y acumulación del estroma fibroso y grasa. El proceso se desarrolla completamente a los 19 años, aunque algunos autores aseveran que el desarrollo de la mama se completa hasta que se encuentra en gestación. ^{22,24}

Las glándulas mamarias están situadas en el tejido subcutáneo que recubre los músculos pectorales mayor y menor. El pezón se encuentra en la prominencia más elevada de la mama, rodeado por la areola. ²⁵

El tamaño de las mamas de una mujer que no amamanta depende de la cantidad de grasa que rodea al tejido glandular. El lecho de la mama, que se extiende transversalmente desde el borde lateral del esternón hacia la línea axilar media, y verticalmente desde la segunda hasta la sexta costillas, está formado en dos terceras partes por la fascia pectoral que cubre el pectoral mayor, y el tercio restante por la fascia que cubre el serrato anterior. ^{23,25}

El espacio retromamario se sitúa entre la mama y la fascia pectoral; este plano contiene poca cantidad de grasa y permite a la mama cierto grado de movimiento sobre la fascia pectoral. El proceso axilar es una pequeña porción de tejido mamario que se extiende a lo largo del borde inferolateral del pectoral mayor hacia la fosa axilar. Durante el ciclo menstrual algunas mujeres pueden creer que se trata de un bulto o nódulo debido a que, a causa del aumento en la liberación de hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH), este puede incrementar su tamaño, sin embargo este es un proceso normal. ^{25,26}

La glándula mamaria está unida a la dermis por los ligamentos suspensorios, los cuales ayudan a sostener los lóbulos y lobulillos de la glándula mamaria. Durante la pubertad existe un aumento glandular que se acompaña de un aumento de tamaño de areolas y pezones. Los conductos galactóforos dan lugar a yemas que se desarrollan en 8 a 15 lóbulos, ocasionalmente más, los cuáles constituyen el parénquima. Los alvéolos secretores de leche están dispuestos en racimo y desembocan en los conductos mamarios, estos últimos contienen los senos galactóforos, que son pequeñas porciones dilatadas en la base del pezón ^{25,27}

La irrigación de la mama proviene de ramas perforantes y ramas intercostales anteriores de la arteria mamaria interna; arterias torácica lateral y toracoacromial y arterias intercostales posteriores en los espacios 2°, 3° y 4°. El drenaje venoso de la mama desemboca principalmente a la vena axilar y una parte a la vena torácica interna. El drenaje linfático inicia en el pezón y luego se dirige desde la areola hasta los lóbulos de la glándula y luego hacia el plexo linfático subareolar, desde ahí más del 75% de la linfa, sobre todo de los cuadrantes laterales, drena hacia los nódulos linfáticos axilares, inicialmente en su mayoría a nódulos pectorales o anteriores. La mayor parte de la linfa restante, en particular de los cuadrantes mamarios mediales, drena hacia los nódulos linfáticos paraesternales o hacia la mama opuesta, mientras que la linfa de los cuadrantes inferiores puede pasar profundamente hacia los nódulos linfáticos frénicos inferiores subdiafragmáticos. La linfa de la piel de la mama, excepto la areola y el pezón, drena a los nódulos linfáticos axilares, cervicales profundos inferiores e infraclaviculares homolaterales y en los nódulos paraesternales de ambos lados. La inervación deriva de ramos cutáneos anteriores y laterales de los nervios intercostales 4-6. ²⁵

Para la descripción de la localización clínica-anatómica de quistes y tumores, la superficie de la mama se divide en cuatro cuadrantes: superior externo, superior interno, inferior externo e inferior interno. ^{23,25}

2.2.2. Características histológicas de la mama normal

Histológicamente la glándula mamaria es de tipo alveolar, compuesta por 10 a 20 lóbulos separados por tejido conectivo interlobular denso y tejido adiposo. Cada lóbulo se compone de lobulillos, conformados por grupos de porciones secretoras o adenómeros (los alvéolos) junto con conductos excretores intralobulillares y tejido conectivo laxo. Los alvéolos están recubiertos por epitelio simple cúbico o cilíndrico, y entre el epitelio glandular y la membrana basal se encuentra una capa de células mioepiteliales que cuentan con prolongaciones ramificadas que se localizan alrededor de los alveolos glandulares. ^{28,29}

Cada lóbulo tiene su conducto excretor denominado conducto galactóforo, el cual posee al final un seno galactóforo de epitelio cúbico o cilíndrico biestratificado, que desemboca finalmente sobre el pezón, transformándose el epitelio en plano estratificado. Las ramificaciones de los conductos están rodeadas por tejido conectivo laxo muy celular, sin contenido adiposo. Cada lobulillo recibe un único conducto terminal, donde ambos conforman la unidad funcional de la mama, denominada unidad lobulillar de conducto terminal. Un conducto terminal ingresa en el lobulillo y se ramifica en numerosos conductillos intralobulillares, donde el epitelio pasa a ser cilíndrico simple bajo en los segmentos más pequeños.^{28,29}

2.2.3. Evaluación clínica de la paciente con cáncer de mama

La exploración de las mamas es una parte integral de la consulta ginecológica y el examen físico mamario cuidadoso y sistematizado es una herramienta importante para la detección del cáncer de mama.^{23,30}

2.2.3.1. Anamnesis

Para realizar una clasificación más exacta del riesgo, es importante contar con una anamnesis personal y familiar donde se indague acerca del desarrollo de la enfermedad. La exactitud de los datos recabados en la anamnesis dependerá de la meticulosidad y el conocimiento del examinador.^{23,30}

Los factores de riesgo de relevancia en la patología mamaria son: sexo femenino, edad superior a 50 años, historia personal previa de cáncer de mama o lesiones con atipia celular y antecedentes familiares de cáncer.³⁰

El grado de parentesco con los familiares afectados es proporcional al riesgo, siendo mayor para familiares de primer y segundo grado. La edad de aparición en el pariente es fundamental en relación al riesgo, siendo éste mayor cuanto más temprana es la edad de diagnóstico. También resulta importante conocer la historia familiar de otras neoplasias asociadas a cáncer de mama hereditario como: ovario, colon, próstata, páncreas, melanoma y tiroides. A pesar de esto, se estima que entre un 75 a 80% de las pacientes que desarrollan cáncer de mama no refieren antecedentes familiares.^{30,31}

Los antecedentes familiares que aumentan el riesgo de cáncer de mama son:^{30,31}

- Cáncer de mama a edad temprana (premenopáusico).
- Cáncer de mama bilateral o multicéntrico.

- Dos o más mujeres con cáncer de mama en una misma familia.
- Cáncer de mama en más de una generación familiar.
- Dos tumores primarios en el mismo individuo (siendo uno de ellos mamario).
- Etnia de riesgo (judía asquenazí, islandeses, etc.).
- Cáncer de mama en hombres.

Los antecedentes personales de importancia son: ^{30,31}

- Edad de menarquia.
- Ritmo menstrual (historia de anovulación).
- Fecha de última menstruación.
- Método anticonceptivo (anovulatorios).
- Historia obstétrica: edad al primer embarazo, posibilidad de embarazo en curso.
- Lactancia.
- Enfermedades mamarias previas.
- Menopausia.
- Prótesis mamarias.
- Terapia hormonal de reemplazo.
- Radioterapia torácica previa.
- Otros antecedentes de importancia.

2.2.3.2. Signos y síntomas mamarios

El periodo ideal para la evaluación de la mama es durante la fase proliferativa del ciclo menstrual. Para una mujer que recibe tratamiento de reemplazo hormonal, el mejor momento de examinación es al cuarto o quinto día de la última píldora tomada. ^{24,32}

Entre los síntomas más importantes están: sensación de masa mamaria o axilar, secreción por el pezón, retracción del pezón o la piel, “piel de naranja”, cambios recientes en el tamaño o forma de la mama y dolor mamario. La presencia de adenopatías axilares y, con menos frecuencia, supraclaviculares, también debe orientar hacia un proceso mamario. ^{23,30}

El tumor es el signo principal en los cánceres y su ubicación más frecuente es el cuadrante superior externo. Cualquier masa hallada debe describirse en forma, localización, movilidad ante flexibilidad, consistencia y sensibilidad. El signo de retracción de la piel se puede manifestar como aplanamiento, deformación de contornos y umbilicación, y es un fuerte indicador de malignidad. La telorrea tiene valor clínico si es de contenido hemático, unilateral y uníporo, aunque este

hallazgo no es frecuente. Las lesiones del pezón como la erosión de sus extremos deben investigarse para descartar enfermedad de Paget, una neoplasia que representa menos del 1% de los carcinomas mamarios.^{30,33}

El dolor es un signo tardío y sólo se presenta como síntoma inicial en el 5% de los casos. Es importante diferenciarlo del dolor cíclico premenstrual. Los demás signos tardíos expresan el clásico aspecto de la lesión localmente avanzada, que se presentará en diferente grado según la progresión de la enfermedad, estos son:^{24,30,33}

- Retracción fija del pezón.
- Edema de piel.
- Infiltración de piel.
- Ulceración.
- Nódulos satélites.
- Piel de naranja.

2.2.4. Lesiones epiteliales benignas, premalignas y preinvasivas de la mama

El Colegio Americano de Patólogos clasificó las lesiones mamarias de acuerdo al riesgo relativo de asociarse a carcinoma mamario y las dividió en: lesiones no proliferativas, no asociadas a incremento en el riesgo de cáncer; y lesiones proliferativas, con riesgo que puede ser leve, moderado o alto.³⁴

Las lesiones epiteliales benignas son un grupo heterogéneo con un riesgo de malignidad diverso, se clasifican en tres grupos según el riesgo de desarrollar cáncer de mama: alteraciones mamarias no proliferativas, enfermedad mamaria proliferativa sin atipia y enfermedad proliferativa de la mama con atipia (hiperplasia atípica). La mayoría de estas lesiones son motivo de consulta cuando se detectan por mamografía o como hallazgos accidentales en piezas quirúrgicas.^{24,34,35}

2.2.4.1. Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)

Constituyen la alteración benigna más frecuente de la mama. El síntoma de presentación que más se manifiesta es el dolor mamario, acompañado de pequeñas nodularidades a la palpación. La mamografía ayuda a determinar si las características del hallazgo corresponden a una patología benigna. Estas lesiones no están asociadas a un aumento del riesgo de cáncer de mama.^{24,36}

Hay tres alteraciones morfológicas principales: ^{24,33,36}

- Quistes: Estructuras pequeñas, ovoides o redondeadas con contenido líquido. En su mayoría son subclínicos y están causados por la dilatación en las unidades lobulares-ductales terminales, que pueden unirse para formar quistes de mayor tamaño. Contienen un líquido turbio y semitransparente de color marrón o azul y a menudo cuentan con metaplasia apocrina. Los quistes contienen células con abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleos redondeados. Éstos están revestidos por epitelio atrófico aplanado. Las calcificaciones son frecuentes y pueden detectarse en la mamografía. Clínicamente no se distingue entre masa y quiste, por lo que en estos casos se recomienda hacer uso de estudios de imagen como la ultrasonografía.
- Fibrosis: El material secretor liberado por los quistes al romperse causa inflamación crónica, provocando fibrosis que contribuye a la nodularidad palpable de la mama.
- Adenosis: Es una lesión proliferativa que se caracteriza por aumento del número o tamaño de los componentes glandulares. Es una característica normal en la gestación, sin embargo en mujeres no gestantes puede aparecer como adenosis focal, presentando en ocasiones calcificaciones luminales. Los acinos están revestidos por células cilíndricas que pueden presentar una imagen benigna o atipia nuclear. Ésta última es una proliferación clonal asociada a deleciones del cromosoma 16q, el cual se cree que es el primer precursor reconocible de los cánceres de mama de bajo grado; sin embargo, su padecimiento no conlleva a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer.

2.2.4.2. Enfermedad mamaria proliferativa sin atipia

Las lesiones caracterizadas por proliferación de células epiteliales sin atipia se asocian posteriormente a un pequeño aumento del riesgo de carcinoma en ambas mamas. Se detectan en la mamografía como densidades, calcificaciones o hallazgos incidentales en biopsias realizadas por otros motivos. Estas lesiones no son clonales y, por lo general, no se encuentran alteraciones genéticas en ellas. ²⁴

Dentro de esta subdivisión de la enfermedad premaligna se distinguen las siguientes:

^{24,36,37}

- Hiperplasia epitelial: Es la forma más común de enfermedad proliferativa de la mama. Existe un mayor número de células mioepiteliales y luminales que revisten

y dilatan los conductos y lobulillos. Es difícil realizar el diagnóstico preciso de esta entidad.

- Adenosis esclerosante: es definida como una lesión benigna lóbulo-céntrica de elementos acinares, mioepiteliales y de tejido conectivo desordenados. Su presentación puede mimetizar el carcinoma infiltrante tanto macro, como microscópicamente. Se manifiesta como masa palpable o hallazgo sospechoso en la mamografía, acompañada de densidad radiológica o calcificaciones.
- Papilomas: éstos crecen dentro de conductos dilatados y están compuestos por múltiples ejes fibrovasculares que se ramifican. A menudo hay hiperplasia epitelial y metaplasia apocrina. Los papilomas de conductos grandes están situados en los senos galactóforos del pezón y suelen ser únicos. Los papilomas de conductos pequeños son habitualmente múltiples y se localizan en zonas más profundas del sistema ductal. Más del 80% de papilomas de conducto grande producen secreciones por el pezón, algunas sanguinolentas. Las secreciones serosas se deben al bloqueo intermitente y liberación de las secreciones mamarias normales, o bien por irritación del conducto. Los papilomas son motivo de consulta por presentarse en forma de masas pequeñas palpables y también se asocian a densidades y calcificaciones en la mamografía.

Lesión esclerosante compleja: Este término describe una lesión con componentes de adenosis esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial. Un hallazgo sobresaliente es la lesión esclerosante radial o “cicatriz radial”, la cual presenta forma irregular y puede ser muy parecida al carcinoma invasivo en la mamografía, la inspección visual y el estudio histológico.

2.2.4.3. Enfermedad proliferativa de la mama con atipia (hiperplasia atípica)

La hiperplasia atípica es una proliferación clonal que reúne algunas de las características histológicas presentes en el carcinoma *in situ* y se asocia a un riesgo aumentado de carcinoma.²⁴

Se presenta de dos formas: ^{24,36,37}

- Hiperplasia ductal atípica: se define como un subtipo de hiperplasia ductal, que imita morfológicamente al carcinoma ductal *in situ* (CDIS), pero se diferencia de éste por ocupar solo parcialmente los conductos afectados. De forma característica, tiene una población uniforme de células, la lesión es pequeña y focal. Está presente en el 30% de las piezas de biopsias realizadas por calcificaciones, y 4% de biopsias realizadas por masa mamaria.

- Hiperplasia lobulillar atípica: está compuesta por células idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ*, pero las células de la hiperplasia lobulillar no ocupan ni distienden más del 50% de los ácinos de un lobulillo. Es un hallazgo incidental en menos del 5% de las biopsias.

2.2.5. Patología benigna del estroma

2.2.5.1. Lesiones benignas del estroma interlobulillar

Estos tumores se componen de células estromales sin componente epitelial y corresponden a proliferaciones benignas de fibroblastos y miofibroblastos interlobulillares. Los tumores se presentan como masas palpables circunscritas o como densidades mamográficas en pacientes premenopáusicas o que reciben tratamiento de sustitución hormonal. En esta categoría también se incluyen los lipomas y hamartomas. La importancia de estos tumores radica en el deber del médico de diferenciarlos de neoplasias malignas.²⁴

2.2.5.2. Fibroadenoma

Generado del estroma intralobulillar, correspondiente al tumor benigno con mayor prevalencia en la mama femenina. Tienen un pico de incidencia en mujeres de entre 20 y 40 años. Los tumores múltiples y bilaterales ocurren con menor frecuencia y se asocian a algún tipo de estímulo particular. La forma de presentación en mujeres jóvenes suele ser una masa palpable y no dolorosa, mientras que en mujeres mayores se suele presentar como densidades o calcificaciones con aspecto característico de “palomita de maíz” en los estudios mamográficos, sin embargo, en la mayoría de casos son asintomáticos. Debido a que las células epiteliales que rodean el tumor responden a cambios hormonales, causando así un aumento de volumen en períodos como el embarazo y la lactancia, este tumor puede imitar el comportamiento de un carcinoma.^{24,38,39}

Morfológicamente, son tumores circunscritos cuyo tamaño varía desde menos de 1 cm de diámetro hasta masas grandes que abarcan casi todo el tejido mamario. Son móviles y elásticos, de color blanco grisáceo. El estroma es similar al intralobulillar normal y la proliferación de éste rodea y empuja, distorsionando el epitelio asociado, aunque sin infiltrarlo, persistiendo intacta la capa de células mioepiteliales.^{24,38}

El estroma es típicamente bajo en celularidad, no se observa atipia nuclear significativa, no exhibe sobrecrecimiento y, excepto en mujeres jóvenes y embarazadas, carece de actividad mitótica considerable. En mujeres mayores, el estroma tiende a ser hipocelular y densamente

hialinizado. De manera frecuente se pueden encontrar además células gigantes multinucleadas estromales con atipia nuclear.³⁸

En los fibroadenomas se puede observar una amplia diversidad de cambios tanto benignos como malignos. Los procesos benignos incluyen cambios asociados a lactancia, quistes simples, hiperplasia ductal habitual o atípica, metaplasia apocrina y adenosis esclerosante. Adicionalmente, los carcinomas ductal/lobular *in situ* y los diferentes tipos de carcinomas invasivos pueden surgir desde dentro o propiciar la generación de fibroadenomas desde el tejido adyacente.³⁸

Dentro de la literatura se describen diferentes variantes de fibroadenomas, las cuales incluyen: fibroadenoma celular o simple, fibroadenoma complejo, fibroadenoma juvenil o gigante juvenil, fibroadenoma mixoide y fibroadenoma multicéntrico.^{38,40}

Los estudios de inmunohistoquímica muestran tinción nuclear para beta-catenina de débil a fuerte, y Ki-67 muestra baja proliferación (menor a 5%). Los exámenes diagnósticos utilizados para otros tipos de neoplasias mamarias tienen utilidad limitada para los fibroadenomas y la determinación de receptores hormonales no se realiza rutinariamente en estas lesiones.³⁸

Luego de la remoción quirúrgica completa, los fibroadenomas no recurren. Sin embargo, algunas pacientes, generalmente adolescentes, pueden tener crecimiento de nuevas lesiones.^{38,39}

2.2.6. Cáncer de mama

La neoplasia maligna no cutánea más común en las mujeres es el carcinoma de mama; se espera un aumento de un tercio de los casos durante los próximos 20 años. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con diversidad histológica y de comportamiento biológico variado.^{24,41}

2.2.6.1. Epidemiología y factores de riesgo

A nivel mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia con mayor incidencia, el primer lugar en prevalencia y la quinta causa de mortalidad por neoplasia, entre ambos sexos. Así mismo es la causa más frecuente de mortalidad, incidencia y prevalencia por neoplasias malignas en el sexo femenino.⁴²

Desde que en 1980 se introdujo la detección selectiva por mamografía, se evidenció un aumento de los carcinomas en estadios tempranos: invasivos pequeños y carcinomas *in situ*. Paralelo a este aumento, se halló una disminución el diagnóstico de carcinomas en estadios avanzados que, consecuentemente, redujo la mortalidad total por cáncer de mama.^{24,42}

La incidencia de cáncer de mama disminuyó alrededor del año 2002, debido a los datos publicados en el estudio *Women's Health Initiative*, los cuales mostraro evidencia en contra del tratamiento hormonal sustitutivo, al asociarlo con una mayor incidencia de neoplasias mamarias.

43

Los factores de riesgo se pueden dividir en hereditarios, hormonales y ambientales. Además del sexo (99% de los casos son en sexo femenino), algunos de los más comunes son:

24,43–47

- Mutaciones en la línea germinal: las personas con mutaciones en los genes supresores de tumores, tienen un riesgo del 90% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida.
- Familiares de primer grado: el riesgo aumenta sobre todo si el cáncer ocurrió a una edad temprana. Aproximadamente el 13% de las mujeres con cáncer de mama tiene un familiar en primer grado afectado. Se cree que el riesgo es debido a factores no genéticos e interacción de genes de susceptibilidad de riesgo bajo.
- Etnia/Raza: se ha evidenciado que las mujeres blancas no hispanas tienen la tasa más alta de cáncer de mama. Las mujeres africanas e hispanas tienen una mortalidad mayor, usualmente porque se presentan en fases más avanzadas y la edad de diagnóstico es menor, usualmente antes de la menopausia. Así mismo, en ellas existe mayor riesgo de tener neoplasias pocas diferencias y negativas para receptores hormonales.
- Edad: el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, alcanzando su máximo a los 75-80 años. La edad media de diagnóstico varía según la etnia entre 46 y 61 años. Esta neoplasia es muy rara en cualquier etnia antes de los 25 años.
- Edad de la menarquia: una menarquia antes de los 11 años aumenta el riesgo en 20% comparada con las que la experimentan después de los 14 años.
- Edad del momento del primer parto: las mujeres cuya edad en el primer parto es a los 20 años o menos, tienen la mitad del riesgo de las mujeres nulíparas y las mujeres cuyo primer parto es después de los 35 años.

- Enfermedad mamaria benigna: el riesgo de carcinoma invasivo es mayor cuando se tiene por antecedente datos de hiperplasia atípica. La enfermedad mamaria proliferativa sin atipia tiene un riesgo menor.
- Exposición a estrógenos: existe un riesgo de 1.2 a 1.7 veces mayor en mujeres que utilizan tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico. La mayoría de los cánceres que son detectados tienden a ser positivos para receptores estrogénicos. Las terapias que tengan como objetivo reducir los estrógenos, ya sea endógenos (por ejemplo, la ooforectomía, que reduce el riesgo en un 75%), por medio de fármacos que bloquean sus efectos (tamoxifen) o que disminuyen su síntesis (inhibidores de la aromatasas), disminuyen el riesgo de cáncer de mama con RE positivos.
- Densidad mamaria: una densidad mamaria alta puede relacionarse con un aumento en el número de células susceptibles a malignizar; ya que se da una involución menor de los lobulillos al final de cada ciclo menstrual. Así mismo, la mayor densidad mamaria dificulta la detección de lesiones por medio de mamografía, por lo que se pueden realizar estudios complementarios como ultrasonido o resonancia magnética nuclear (RMN).
- Obesidad: el riesgo depende de la edad. En mujeres menores de 40 años, los ciclos anovulatorios acompañados de concentraciones bajas de progesterona al final del ciclo dan como resultado un menor riesgo de desarrollar cáncer. Por el contrario, en mujeres mayores de 40 años, el riesgo se ve aumentado a causa del aumento de la síntesis de estrógenos en los depósitos de tejido adiposo.
- Lactancia: la duración del tiempo de lactancia guarda una relación inversamente proporcional entre la lactancia y el riesgo de cáncer de mama. Esto se debe a que la lactancia suprime la ovulación y además permite una mayor diferenciación de las células luminales.

2.2.6.2. Etiología y patogenia

Los carcinomas de mama se pueden dividir según su etiología en esporádicos, generalmente relacionados a la exposición de hormonas, y hereditarios, los cuales se asocian a mutaciones genéticas.²⁴

a. Cáncer de mama hereditario

La herencia de genes de alta susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama es el responsable de aproximadamente 12% de los casos. Dicha carga genética toma mayor relevancia

cuando la edad del diagnóstico es más temprana, dsí existen múltiples familiares afectados o si se tienen múltiples cánceres. ^{24,44}

Las mutaciones de los genes BRCA-1 y BRCA-2 son responsables de gran cantidad de casos relacionados a mutaciones únicas. El riesgo aumenta también para desarrollar otros cánceres epiteliales como próstata o páncreas. El BRCA-1 se asocia también a cáncer de ovario y el BRCA-2 se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama en varones. Es importante la identificación temprana de pacientes con mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2 ya que se puede reducir el riesgo de mortalidad o morbilidad con la vigilancia activa, mastectomía profiláctica y la salpingo-ooforectomía. Estas medidas evidencian un riesgo menor al 0.2% por año, con o sin historia familiar de cáncer de mama. ^{24,44,48}

Los cánceres de mama que expresan BRCA-1 suelen ser poco diferenciados y tener un patrón de crecimiento sincitial con márgenes compresivos (características medulares). Así mismo, usualmente no expresan receptores de hormonas ni sobreexpresan Her2/Neu, considerándose carcinomas de tipo “triple negativo”. Los cánceres de mama con asociación a BRCA-2 tienden a ser poco diferenciados, sin embargo, estos sí presentan receptores hormonales positivos.²⁴

Otros genes de susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama pueden ser los relacionados a mutaciones en el gen P-53 (Síndrome de Li Fraumeni) y mutaciones en el gen CHEK2 (Li Fraumeni Variante). La disminución en la expresión del gen p-27 en cáncer de mama está asociada a menor supervivencia y menor tiempo de progresión. Así mismo, de manera independiente, se considera al gen p-27 mejor como medida de pronóstico que alteraciones en el gen p-53 o grado del tumor por sí solos. ^{24,44}

En general, los principales genes de importancia relacionados a cáncer de mama son genes que, en situaciones normales, están relacionados con la supresión tumoral por medio de la reparación del ADN, control del ciclo celular y regulación de la apoptosis. Con excepción del gen p-53, estas mutaciones no están relacionadas normalmente en el cáncer de mama esporádico. ^{24,49}

b. Cáncer de mama esporádico

Este tipo de cáncer de mama está asociado principalmente a la exposición hormonal, aunque también a sexo, edad de la menarquía y menopausia, antecedentes de reproducción,

lactancia materna y exposición a estrógenos endógenos. Dados todos estos factores, se describe que suelen ser carcinomas que manifiestan positividad para receptores de hormonas y afectan principalmente a mujeres postmenopáusicas.²⁴

Se conoce que la exposición hormonal estimula el crecimiento mamario durante la pubertad, los ciclos menstruales, y el embarazo; sin embargo, estos procesos normales producen el aumento de células potencialmente malignas. Así mismo, existe un riesgo de daño al ADN que no es reparado por los ciclos rápidos de proliferación secundarios a la exposición hormonal. Los estrógenos, a través de sus metabolitos, pueden desempeñar una función directa de daño genético al causar mutaciones o radicales libres dañinos para al ADN.^{24,50}

2.2.6.3. Mecanismos moleculares de carcinogenia y progresión tumoral

Según algunas teorías, una célula normal debe adquirir diferentes mutaciones para volverse potencialmente maligna. No todas las poblaciones con cambios epigenéticos y genéticos necesarios para considerarse neoplásicas dan lugar a lesiones mamarias reconocibles morfológicamente. Sin embargo, las que logran evidenciarse como lesiones mamarias dan lugar a cambios proliferativos probablemente precedidas por cambios asociados a disminución o pérdida de las señales inhibitoras del crecimiento, ausencia de apoptosis o aumento de las señales de crecimiento celular.^{24,51}

Se han expuesto diferentes teorías para explicar el origen de la célula inicial del cáncer de mama. El tipo más probable como origen de la mayoría de carcinomas es la célula luminal, la cual expresa RE y posee mucha similitud con varias de las lesiones premalignas. Sin embargo, para los carcinomas de tipo “triple negativo”, las células mioepiteliales pueden ser el punto de origen, ya que ambos comparten varias proteínas, o puede ser una célula luminal que pierde su expresión de receptores hormonales durante los cambios y mutaciones.^{24,52}

Se conoce que los mecanismos moleculares por los cuales se da la formación normal de ramas ductales y lobulillos durante la pubertad y el embarazo pueden ser utilizados como mecanismos moleculares de carcinogenia.^{24,51}

2.2.6.4. Carcinoma de mama (neoplasias del parénquima)

Aproximadamente un 95% de las neoplasias de la mama son adenocarcinomas, los cuales se dividen en carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo. Tanto el carcinoma *in situ* como el invasivo se dividen en ductal (adenocarcinoma en general) y lobulillar (subtipo específico).²⁴

a. Carcinoma *In situ*

Carcinoma ductal *in situ*

También conocido como carcinoma intraductal, consiste en proliferación, presumiblemente maligna, de células epiteliales en el sistema ductal de la mama que no evidencia haber afectado el estroma circundante o la membrana basal al examinarlas en el microscopio de luz. Casi la mitad de las neoplasias detectadas por mamografía se clasifican dentro de este grupo.⁵³

Morfológicamente existen cinco subtipos: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, micropapilar y papilar, sin embargo, clínicamente la mayoría presenta un patrón mixto. El comedocarcinoma se caracteriza por una morfología con láminas sólidas de células pleomorfas, núcleos hiper cromáticos y necrosis central; mamográficamente suele expresarse como micro calcificaciones en grupos o lineales. Está comúnmente asociada a fibrosis periductal e inflamación crónica. El comedocarcinoma es el subtipo histológico más asociado a invasión y focos multicéntricos.^{24,54,55}

El carcinoma *in situ* suele observarse como una población monomorfa de células con grados nucleares variables, el carcinoma cribiforme suele presentar espacios intraepiteliales con forma regular (moldes de galleta), el carcinoma papilar crece respetando ejes fibrovasculares que carecen de la capa normal de células mioepiteliales. El carcinoma *in situ* micropapilar es reconocido por presentar protrusiones bulbosas sin un eje fibrovascular respetado. El carcinoma con microinvación se diagnostica cuando existe invasión a la membrana basal en una dimensión no mayor a 0.1 cm.²⁴

Carcinoma lobulillar *in situ*

Suele ser un hallazgo incidental ya que no está asociado a calcificaciones o reacciones estromales que resulten en visibilidad mamográfica. El carcinoma lobulillar *in situ* tiende a ser bilateral en 10 a 40% de las pacientes y es más frecuente en mujeres jóvenes, presentándose el 80 a 90% de los casos antes de la menopausia.^{24,55}

Morfológicamente el carcinoma lobulillar *in situ* se caracteriza por células no cohesivas, núcleos ovales y pequeños nucléolos. En este subtipo las células no expresan E-cadherina, por lo que se presentan de aspecto redondo y sin conexiones ni adherencias con las células continuas. En relación a los receptores de membrana, se sabe que expresan receptores hormonales a estrógenos y progesterona, sin expresión excesiva de Her2/Neu.^{24,55}

b. Carcinoma invasivo

Se trata de un conglomerado celular que ya ha sobrepasado la membrana basal. En ausencia de diagnóstico temprano por mamografía, el carcinoma invasivo se presenta inicialmente como una masa palpable que al momento del diagnóstico se asocia en más del 50% a metástasis ganglionar. Mientras mayor el tamaño de la masa, mayor el riesgo de adherencia a la pared torácica o retracción de la piel.^{24,56}

Los carcinomas invasivos se ven en estudios de imagen como una masa radiodensa y rara vez se presentan inicialmente como metástasis (ganglionar o a distancia) antes del diagnóstico en el sitio primario. Existen varios tipos de carcinomas invasivos, los cuales se clasifican como: carcinoma sin tipo especial (carcinoma ductal), lobulillar, tubular, mucinoso, medular, papilar y metaplásico.^{24,56}

Carcinoma ductal invasivo

Se conocen como “no pertenecientes a un subtipo especial” y representan del 70-80% de los casos. Morfológicamente se presentan como masas firmes y duras con bordes irregulares. Histológicamente dependen de su diferenciación, presentándose los bien diferenciados con aspecto tubular prominente, núcleos redondos y escasas figuras mitóticas; los moderadamente diferenciados presentan túbulos, pero también grupos celulares sólidos, mayor número de mitosis y mayor pleomorfismo y finalmente, los no diferenciados se presentan como nidos irregulares, con núcleos irregulares, abundantes figuras mitóticas y áreas de necrosis.^{24,55,56}

Debido a la importancia y prevalencia de este tipo histológico, se han desarrollado técnicas para investigar el ADN, ARN y proteínas de este subtipo de neoplasia. Estas investigaciones han resultado en la clasificación de cinco patrones de expresión genética, los cuales reflejan su importancia en el pronóstico y respuesta al tratamiento. Estos patrones son:^{12,24,57,58}

- Luminal A (40-55%): neoplasias que presentan receptores hormonales para estrógenos y progesterona, no expresan Her2/Neu y tienen un índice de proliferación de Ki67 bajo (<20%). La mayoría suele ser moderadamente o bien diferenciados. Son frecuentemente de crecimiento lento, buena respuesta a los tratamientos hormonales y una baja respuesta a la quimioterapia.
- Luminal B (15-20%): se caracterizan por tener positividad para receptores estrogénicos con ausencia o presencia de receptores de progesterona y Her2/Neu,

y un índice de proliferación Ki67 elevado ($\geq 20\%$) Presentan una mayor probabilidad de metástasis local y una respuesta intermedia a la quimioterapia.

- Similar a la mama normal (6-10%): esta minoría se conoce por tener receptores estrogénicos, y ser negativos para Her2/Neu. Suelen ser bien diferenciados y su expresión genética es característica del tejido normal.
- Similar al basal (13-25%): este tipo también es conocido por ser “triple negativo”, ya que no presenta expresión de RE, RP o de Her2/Neu. Sin embargo, expresa marcadores típicos de las células mioepiteliales como queratinas basales, P-cadherina, p63 o laminina. Este tipo tiene una firma genética similar a la de los cánceres por mutaciones en BRCA-1, y se asocian a un mal pronóstico debido a su frecuente metástasis a encéfalo y vísceras.
- Carcinoma Her2/Neu positivo (7-12%): abarca las neoplasias que presentan Her2/Neu y no expresan RE. Se caracterizan por ser poco diferenciados, tener alta tasa de proliferación y mayor incidencia de metástasis a encéfalo.

Carcinoma lobulillar invasivo

Comprende aproximadamente el 5% de todos los casos de cáncer de mama. Suele ser bilateral o multicéntrico dentro de la misma mama. Considerado como la progresión del carcinoma lobulillar *in situ*, este subtipo posee una infiltración difusa asociada a un alto grado de desmoplasia. Morfológicamente se caracteriza por la presencia de células tumorales infiltrantes sin adherencia celular y células en anillo de sello con mucina intracitoplasmática.^{24,55}

c. Otros tipos histológicos

Carcinoma tubular

Este tipo era poco frecuente antes del uso de la mamografía, siendo anteriormente menos del 2% del total de casos. Sin embargo, en la actualidad, en los pacientes donde se realiza tamizaje con mamografía, la incidencia llega a alcanzar cifras del 10 al 20% de los cánceres invasivos. Se caracteriza por la presencia de estructuras glandulares elongadas que infiltran el estroma (túbulos). Es un subtipo histológico con células cuboidales o columnares. Estas lesiones suelen tener un pronóstico favorable comparado con el resto de lesiones malignas y la metástasis es rara.^{41,59-61}

Carcinoma mucinoso

Comprende entre el 1 y el 2% de los carcinomas invasivos y es más común en personas de mayor edad. Tiende a ser de aspecto gelatinoso, blando al examen macroscópico y bien

delimitado. Microscópicamente está compuesto por nidos de células que están separados por grandes cantidades de mucina. Las células son de bajo grado y similar al carcinoma tubular, el pronóstico es favorable. ^{24,41,61}

Carcinoma medular

Supone entre el 1 y el 10% de las neoplasias invasivas y existe mucha variabilidad de diagnóstico según el observador. Suele definirse como una masa bien delimitada similar a una lesión benigna, usualmente con focos de hemorragia o necrosis. Las células tumorales son de alto grado, crecen en patrón sincitial, y se asocian a un intenso infiltrado linfocítico-plasmocítico alrededor del tumor. ^{24,62}

2.2.6.5. Neoplasias del estroma

a. Tumor filoides

El tumor filoides es una neoplasia de mama poco frecuente que fue descrita por primera vez en 1838. Al igual que los fibroadenomas, los tumores filoides se originan en el estroma intralobulillar y su mayor incidencia es a los 60 años de edad. Los tumores filoides malignos ocurren dos a cinco años luego de los benignos, son más prevalentes en mujeres hispanas. Su incidencia es menor al 1% de todos los tumores de mama. ^{24,63}

Una gran proporción de estos tumores son detectados como masas palpables, aunque en ocasiones es a través de mamografía. Las masas de tamaño considerable pueden estirar dramáticamente la piel suprayacente y en casos excepcionales ulcerarla. A pesar de los aspectos descritos, no existen características clínicas confiables que distingan los tumores filoides de fibroadenomas o entre las diferentes categorías de tumores filoides. A diferencia de los fibroadenomas, los casos multifocales o bilaterales de tumor filoides han sido raramente descritos. ^{24,38}

Morfológicamente los tumores más grandes tienen protrusiones bulbosas debidas a nódulos de estroma en proliferación cubiertos por epitelio. Estas protrusiones le dan al tumor su característico aspecto parecido al de una hoja, del que deriva su nombre *phyllodes*, que significa “similar a una hoja” en griego. En algunos tumores dichas protrusiones se extienden en un espacio quístico sin ser indicativo de malignidad. ²⁴

Los tumores filoides se distinguen de los fibroadenomas por las características celulares, la tasa de mitosis, el pleomorfismo nuclear, el sobrecrecimiento estromal y los márgenes

infiltrantes. Con base en estos parámetros histológicos, los tumores filoides son caracterizados de la siguiente forma: ^{24,38,64}

- Tumor filoide benigno: este tipo de tumor se caracteriza por bordes bien definidos. Algunas protuberancias tumorales pueden sobresalir dentro del parénquima adyacente sin penetrar el tejido circundante. El estroma, usualmente más celular que en los fibroadenomas, contiene núcleos monomórficos con pocas figuras mitóticas (definido como menos de 5 por cada 10 campos de alto poder). Las células estromales muestran ligera atipia nuclear, aunque se pueden encontrar células gigantes dispersas como las que se detectan ocasionalmente en los fibroadenomas.
- Tumor filoide maligno: del 10 al 20% de los tumores filoides. Son diagnosticados en presencia de extensión estromal dentro del tejido mamario circundante, celularidad estromal pronunciada con marcada atipia nuclear, abundante actividad mitótica estromal (definido como más de 10 figuras mitóticas en 10 campos de alto poder) y sobrecrecimiento estromal (definido como ausencia de elementos epiteliales en un campo de bajo poder). La presencia de elementos heterogéneos malignos como liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma o rabdomiosarcoma clasifica un tumor directamente en la categoría de malignos.
- Tumor filoides limítrofe (*borderline*): designa a un tumor que no cumple características histológicas definitivas para ser diagnosticado como maligno. Puede verse una masa con bordes infiltrativos, aumento moderado de celularidad estromal, atipia nuclear leve a moderada, figuras mitóticas frecuentes (definida como 5—9 por 10 campos de alto poder) y en algunos casos sobrecrecimiento estromal focal. Como regla no deben de estar presentes elementos heterogéneos.

No se requieren exámenes adicionales para establecer el grado histológico. En algunos casos se ha utilizado el marcador de proliferación Ki-67 con el fin de clasificar a los tumores como benigno, limítrofe o maligno, pero el grado de superposición imposibilita el uso de este biomarcador como discriminatorio. ³⁸

Los tumores filoides precisan de tratamiento quirúrgico y deben ser extirpados con márgenes amplios o mediante mastectomía con el fin de evitar recidivas locales; no se indica la disección de ganglios axilares dada la baja tasa de metástasis. ^{24,64}

b. Tumores malignos del estroma interlobulillar

Este tipo de tumores se presentan como masas voluminosas fácilmente palpables. Un factor de riesgo importante asociado al desarrollo de estos tumores consiste en el antecedente de radioterapia. El 66% de estos tumores corresponde a angiosarcomas que se generan en la piel suprayacente, el resto del grupo comprende rhabdomiosarcomas, liposarcomas, entre otros. Son tumores que tienen bajas tasas de metástasis ganglionares, aunque es frecuente la diseminación hematológica a sitios como el pulmón.²⁴

2.2.7. Diagnóstico en cáncer de mama

2.2.7.1. Inmunohistoquímica

Las técnicas de inmunohistoquímicas (IHQ), también denominadas “inmunocitoquímicas” (ICQ), consisten en la detección y localización de antígenos (Ag) *in situ* (cortes de tejido, extensiones celulares e incluso pequeños organismos u órganos *in situ*) utilizando anticuerpos (Ac) que reconocen específicamente ese Ag.⁶⁵

En general, las técnicas IHQ se pueden dividir en dos grandes grupos:⁶⁵

- Métodos directos: el antisuero primario está marcado. Es más sencillo ya que la reacción tiene lugar en un único paso.
- Métodos indirectos: se basan en la antigenicidad de las Inmunoglobulinas (Ig) hacia ellas mismas, lo que permite obtener sueros anti-Ig específicos de la especie.

a. Inmunohistoquímica en mama

En la mama se desea evaluar sobre todo la unidad terminal ducto-lobulillar, los ductos interlobulillares y el estroma. Se definen los marcadores relacionados a patologías malignas en la mama según su localización como se resume en el tabla 2.1.⁶⁶

Tabla 2.1. Marcadores expresados según localización de la patología mamaria

Unidad terminal ducto-lobulillar	
Células madre	<ul style="list-style-type: none"> - ALDH (aldehído dihidrogenasa): incrementada en líneas celulares de carcinoma de mama que sobreexpresan Her2/Neu - BCRP (Cáncer de mama proteína resistente) - CD44+/CD24 - CKs 5 y 14 - Ki-67 MIB-1: Estas células no expresan ciclina-D1 ni receptores hormonales. El índice de proliferación de las células epiteliales es aproximadamente del 2-3%. - RE: negativo
Células glandulares	<ul style="list-style-type: none"> - Células glandulares intermedias: CKs 5, 8, 14, 18 y 19 - Células glandulares lumbinales: Activina y CA-19-9 - E-cadherina: membranas laterales - CEA (antígeno carcinoembrionario) - Ciclina-D1: 0.3% de las células de los cuales la mitad coexpresa RE - RE alfa: 6-30% de las células - RE beta: 85% de las células - RP: 15.29% de las células. El 96% de las células que expresan RE alfa o de RP, expresan ambos
Células mioepiteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Células mioepiteliales intermedias: Actina de músculo liso (SMA), CKs 5 y 14 - Células mioepiteliales maduras: SMA, E-cadherina, p63 (altamente específica, no se expresa en miofibroblastos ni en vasos sanguíneos), RE alfa negativo
Ductos interlobulillares	
Células epiteliales	<ul style="list-style-type: none"> - E-cadherina: útil para el diagnóstico diferencial entre carcinomas ductales (positiva) y lobulillares (negativa) - RE alfa y beta - RP
Estroma	
	<ul style="list-style-type: none"> - RE beta: fibroblastos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales.

Fuente: Atlas de Inmunohistoquímica Caracterización de células, tejidos y órganos normales. ⁶⁶

b. Cuantificación del resultado inmunohistoquímico

El valor de la inmunohistoquímica se puede cuantificar según diferentes escalas que varían en su límite de intensidad. Según las bases de la Conferencia Internacional de St. Gallen en el año 2013, los valores de corte son:⁶⁷

Receptores hormonales (estrógeno o progesterona):

- Sin respuesta: es la total de negatividad de las células a la tinción.
- Respuesta incierta: porcentaje de positividad entre 1%-9% de las células diana.
- Con respuesta a hormonas positiva: se refiere a un porcentaje mayor o igual al 10% de las células diana a la tinción de inmunohistoquímica.

Her2/Neu: ⁶⁸

- Negativo 0: ausencia total o en menos del 10% de las células.

- Negativo (1+): tinción débil e incompleta en más del 10% de las células.
- Positivo (2++): tinción de membrana completa, débil o moderada en más del 10% de las células o completa e intensa en 10-30% de las células.
- Positivo (3+++): tinción completa e intensa en más del 30% de las células.

Ki-67: ^{58,69,70}

- Índice de proliferación bajo: menor 20% de las células positivas.
- Índice de proliferación alto: mayor o igual del 20% de las células positivas.

Esta valoración está dada según el consenso de St. Gallen, sin embargo, la estandarización de los valores de corte para alto, intermedio o bajo de Ki-67 aún no existen. ^{27,70}

TP-53:⁷¹

- Tinción fuertemente positiva: > 50% de las células tumorales con alta intensidad.
- Tinción débilmente positiva: 5–50% de las células tumorales con tinción adecuada.
- Tinción baja o negativa: <5% de las células tumorales teñidas.

2.2.7.2. Diagnóstico por técnicas de imagen

La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en la última década. Este descenso se ha atribuido al impacto que ha tenido el monitoreo por mamografía, pues ha permitido realizar diagnósticos en estadios más tempranos de la enfermedad, mejorando así el pronóstico para las pacientes. ^{72,73}

La mayoría de los cánceres de mama en el primer mundo son diagnosticados por un resultado anormal de mamografía, mas no todos los resultados mamográficos anormales representan cáncer. Las mujeres con una anomalía necesitan una evaluación diagnóstica más extensa como el uso de ultrasonido, resonancia magnética y biopsia. ⁷⁴

a. Mamografía

En Estados Unidos menos del 10% de los casos de cáncer de mama son detectados solo por examen físico y más del 90% por identificación mamográfica. Una variedad de técnicas mamográficas, incluidas la compresión, la magnificación de vistas y la variedad de proyecciones, permite caracterizar una lesión más precisamente para hacer una mejor recomendación en el manejo. ^{74–76}

Los radiólogos evalúan categorías por medio del sistema de información y reporte de imágenes de mama (BI-RADS, por sus siglas en inglés), el cual indica la probabilidad de un

diagnóstico normal, benigno o maligno. Entre las manifestaciones más importantes podemos encontrar: masas de tejido blando y micro calcificaciones sospechosas. Las masas de tejido blando espiculadas representan normalmente un cáncer invasivo.^{77,78}

En la edición de BI-RADS 2013 se asignan a las mamografías categorías a, b, c y d. Estas categorías se basan en la cantidad de tejido fibroglandular y valoran la utilidad diagnóstica de la imagen.⁷⁸

- Categoría a: la mama es casi completamente grasa. A causa de esto, la mamografía es altamente sensible.
- Categoría b: hay áreas diseminadas de densidad fibroglandular.
- Categoría c: las mamas son heterogéneamente densas, lo cual puede oscurecer pequeñas masas y disminuir la sensibilidad.
- Categoría d: las mamas son extremadamente densas, lo cual disminuye considerablemente la sensibilidad de la mamografía.

Para el diagnóstico, el sistema BI-RADS clasifica de 0 a 6 las mamografías de la siguiente forma:⁷⁷⁻⁷⁹

- BI-RADS 0: Esta categoría es utilizada cuando la información hallada no es suficiente para derivar una conclusión. Es necesaria una evaluación por imagen complementaria.
- BI-RADS 1: negativo, se utiliza al tener una examinación completamente negativa. La mujer debería continuar con el monitoreo mamográfico y examinación clínica.
- BI-RADS 2: hallazgos benignos, como nódulos que podrían ser fibroadenomas calcificados, quistes, calcificaciones en la piel, cuerpos metálicos extraños, calcificaciones benignas vasculares o parénquima, lipomas, galactocele y hamartoma con densidades mezcladas. El seguimiento rutinario es recomendado.
- BI-RADS 3: hallazgos probablemente benignos. Esta categoría es asignada cuando la mamografía no tiene características de benignidad, pero la probabilidad de malignidad es menor del 2%. Este tipo de hallazgos son seguidos por intervalos cortos de un año para evaluar la estabilidad de estos antes de recomendar un manejo terapéutico distinto al tamizaje. Existen tres hallazgos específicos que son validados como probabilidad benigna: masas sólidas no calcificadas circunscritas, asimetría focal y grupo solitario de calcificaciones puntiagudas.
- BI-RADS 4: anormalidad sospechosa. Debe de considerarse biopsia. El riesgo de cáncer varía de 2% a 94%, dividiéndose por subcategorías en 4A del 2 a 9%

(masas parcialmente circunscritas, sugestivo de Fibroadenoma, quiste palpable, solitario y quiste sólido), 4B del 10 al 49% (calcificaciones amorfas, heterogéneamente gruesas y masas solidas con márgenes indistinguibles) y 4C de 50 al 94% probabilidad de malignidad (calcificaciones sutilmente pleomórficas, calcificaciones lineales ramificadas finas y masa irregular solitaria).

- BI-RADS 5: La sospecha de malignidad es del 95 al 100%. Son lesiones clásicas preocupantes de malignidad como: características espiculadas y masa irregular de alta densidad, masa irregular espiculada con asociación a calcificaciones pleomórficas, retracción de piel.
- BI-RADS 6: malignidad comprobada con biopsia, esta categoría incluye a las pacientes con diagnóstico establecido por biopsia que no tienen un tratamiento quirúrgico y también quienes presentan una evaluación más profunda tanto en el examen contralateral de mama o respuesta a quimioterapia neoadyuvante, o quienes son para una segunda opinión con interpretación de otros estudios de imagen.

b. Ultrasonido

El ultrasonido es útil para diferenciar entre una masa sólida y un quiste cuando alguno de ambos es palpable o detectado por mamografía. Además, permite evaluar nódulos linfáticos axilares que son sospechosos de metástasis. En el cáncer de mama, el ultrasonido ayuda cuando: ^{76,78,80,81}

- Existe la necesidad de una mayor caracterización de la masa detectada por mamografía o un área con arquitectura distorsionada. El ultrasonido puede ayudar a dilucidar las características de las masas sólidas tanto benignas como malignas. En un reporte, la sensibilidad del ultrasonido para malignidad fue 98.4% y de valor predictivo negativo fue 99.5%. Sin embargo, es un estudio por operador dependiente, y la variabilidad es significativa por la habilidad de los radiólogos para caracterizar las masas sólidas de la mama.
- Existe la necesidad de mayor caracterización para una masa detectada en un examen clínico de mama y que no puede ser vista claramente en la mamografía, como en mamas con alta densidad. En estos casos, combinando la mamografía, examen clínico y ultrasonido se llega a una sensibilidad del 93.2%.
- Para guiar la biopsia de una lesión hallada sospechosa en una mamografía y determinar su malignidad. Esto debido a que el ultrasonido permite distinguir la

composición de la mama como: ecotextura-grasa homogénea, ecotextura-fibroglandular homogénea y ecotextura heterogénea. ⁷⁸

- Es necesario identificar quistes en la mama o en las masas. La orientación, patrones del eco y características posteriores es lo más importante que puede ser observado en el ultrasonido.

c. Resonancia magnética

Casi todos los carcinomas invasivos de mama aumentan con contraste de gadolinio en la resonancia magnética. La sensibilidad de la resonancia para carcinomas de mama es de un 90%, sin embargo, la mayor desventaja es la limitada especificidad (72%). ⁸²

2.2.7.3. Biopsia

En un paciente con sospecha de anormalidad en la mamografía o masa palpable, es obligatorio el diagnóstico por biopsia. Un diagnóstico preoperatorio de carcinoma invasivo puede permitir al cirujano planear una sola operación para el tratamiento. La aspiración con aguja fina tiene una sensibilidad de 98% y especificidad de 97% si la tumoración es palpable; en lesiones no palpables la tasa de falsos negativos se eleva hasta un 30%. También es posible realizar biopsia en sacabocados con aguja, la cual se utiliza para anormalidades no palpables en combinación con guía estereotáctica o ultrasonográfica. Los alambres se utilizan para localizar y dar ablación de carcinoma ductal *in situ*. ⁷⁶

2.2.7.4. Patología: determinación del grado histológico

El sistema más utilizado para la determinación del grado de tumores mamarios es la modificación de Elston y Ellis del grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson recomendado por el "College of American Pathologists", "American Joint Committee on Cancer (AJCC)", y "European Commission Working Group on Breast Screening Pathology". ⁸³ Microscópicamente se evalúan tres características a las que se les asigna una puntuación de uno a tres y cuya suma total es la puntuación que determina el grado histológico final. En el tabla 2.2 se muestran las características y la puntuación asignada. ⁸³

Tabla 2.2. Clasificación de grado histológico Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis

Características	Puntuación
Diferenciación glandular	
> 75% del área tumoral forma estructuras glandulares/tubulares	1
10-75% del área tumoral forma estructuras glandulares/tubulares	2
< 10% del área tumoral forma estructuras glandulares/tubulares	3
Pleomorfismo nuclear	
Núcleos pequeños, regulares y uniformes similares a las células epiteliales	1
Núcleos más grandes, tamaño ligeramente variable; núcleos presentes pero no prominentes	2
Núcleos significativamente aumentados de tamaño; contornos y tamaños variables; nucléolos típicamente prominentes	3
Mitosis	
≤ 3 mitosis/mm ³	1
4-7 mitosis/mm ³	2
≥ 8 mitosis/mm ³	3

Fuente: Diagnóstico Patológico en mama ⁸³

El grado tumoral es importante ya que se ha observado fuerte correlación con la supervivencia independientemente del estadio clínico. Basado en la puntuación de cada una de las 3 características microscópicas evaluadas, los grados histológicos que se le pueden asignar a un tumor se dividen en: ⁸³

Grado 1 (puntuación = 3-5): cáncer de mama bien diferenciado.

Grado 2 (puntuación = 6-7): cáncer de mama moderadamente diferenciado

Grado 3 (puntuación = 8-9): cáncer de mama mal diferenciado

2.2.8. Estratificación del cáncer de mama

La estratificación del cáncer de mama se realiza en base a la propuesta por el AJCC, la cual toma en cuenta tres características de la neoplasia: el tamaño del tumor (T), la cantidad de nódulos patológicos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Esta estratificación es conocida como TNM. De acuerdo a las características de la neoplasia preestablecidas según el TNM se asigna uno de los cinco estadios para la enfermedad. El valor de este estadiaje radica en estimar el pronóstico y guiar el tratamiento. Para conocer la clasificación TNM y estadios de cáncer de mama, dirigirse al anexo 10.1 y 10.2, respectivamente.²⁷

2.2.9. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama depende de las características biológicas del carcinoma (perfil molecular o histológico) y la diseminación del cáncer (estadio) en el momento del diagnóstico. ²⁴

Los tumores que se presentan con metástasis a distancia (menos del 10% de los casos) o carcinoma inflamatorio (menos del 5%) muestran un pronóstico especialmente malo. En el resto de mujeres, el pronóstico estará determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares.²⁴

2.2.10. Protocolo de tratamiento

2.2.10.1. Protocolo de manejo de la paciente con cáncer de mama no metastásico

Para propósitos de tratamiento, el cáncer de mama es caracterizado según el sistema TNM y a partir de ahí se utiliza el sistema de estadificación establecido en la octava edición del AJCC. Tomando en cuenta la estadificación al momento del diagnóstico, el cáncer de mama no metastásico se agrupa en dos categorías:⁸⁴

- Estadio temprano: incluye a los pacientes en estadios I, IIA o IIB (cuando T2N1)
- Localmente avanzado: incluye el subconjunto de pacientes en estadios IIB (cuando T3N0) y pacientes con enfermedad en estadios IIIA a IIIC.

El cáncer de mama asociado a enfermedad metastásica al momento del diagnóstico da cuenta de aproximadamente el 5% de los casos. Dichos pacientes son clasificados como estadio IV y las opciones de tratamiento difieren de las de los pacientes con enfermedad no metastásica.⁸⁵

2.2.10.2. Tratamiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano

Este tipo de pacientes deben ser sometidas a cirugía primaria de mama, ya sea mastectomía o lumpectomía (tumorectomía), y de los ganglios regionales con o sin radioterapia, la cual estará indicada en pacientes con alto riesgo de recurrencia local, así como en quienes están involucrados los márgenes profundos y tienen ganglios linfáticos patológicamente afectados. Seguido al tratamiento local, se puede ofrecer tratamiento sistémico adyuvante basado en el tamaño, grado histológico, número de nódulos afectados, presencia de receptores hormonales y expresión de Her2/Neu del tumor primario.⁸⁶

La terapia llamada “conservadora de mama” comprende la cirugía (lumpectomía) asociada a radioterapia. El propósito de esta estrategia combinada es proveer a la paciente supervivencia equivalente a la mastectomía y proporcionar bajas tasas de recurrencia con resultados cosméticamente aceptables en la mama tratada. Para que la cirugía se considere exitosa se precisa que se haya resecado completamente el tumor, confirmado por márgenes

quirúrgicos negativos. Posterior al procedimiento resulta imperativo que la paciente se someta a dosis moderadas de radioterapia para eliminar cualquier tejido residual.⁸⁷

Las pacientes que presenten las siguientes características no deben someterse a terapia conservadora de mama, y por tanto son candidatas a mastectomía:⁸⁶⁻⁸⁸

- Enfermedad multicéntrica
- Tumores grandes en relación a la mama
- Presencia de calcificaciones aparentemente malignas en estudios de imagen
- Historia previa de radioterapia dirigida al tórax
- Embarazo
- Márgenes persistentemente positivos a pesar de intentos de re escisión

Previo a la cirugía es importante la evaluación de los ganglios linfáticos axilares, ya que esto determina si se realizará o no la resección de los mismos al momento del procedimiento quirúrgico. Por esta razón, cuando clínicamente se sospecha afectación axilar, se debe realizar un ultrasonido y biopsia por aspiración con aguja fina. Si los resultados de la biopsia son negativos la paciente deberá de ser sometida a una biopsia de ganglio centinela al momento de la cirugía. Por otra parte, la resección de los ganglios linfáticos regionales dependerá de los hallazgos transoperatorios.⁸⁹

El tratamiento adyuvante dependerá de las características del tumor:^{90,91}

- Pacientes con tumores positivos para RE/RP deben recibir terapia hormonal. Adicionalmente estos pacientes pueden recibir quimioterapia adyuvante dependiendo de las características del tumor.
- Pacientes con cánceres triple negativos (RE/RP y Her2/Neu negativos) deben recibir quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es igual o mayor a 0.5 cms ya que no son candidatos a terapia hormonal o de agentes dirigidos contra Her2/Neu. Los cánceres menores a 0.5 cms podrían no recibir quimioterapia adyuvante.
- Pacientes con cánceres Her2/Neu positivos mayores a 1 cm deben de recibir quimioterapia más agentes dirigidos contra Her2/Neu.

2.2.10.3. Tratamiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado

La mayoría de estos pacientes deben de recibir terapia neoadyuvante con el objetivo de inducir respuesta tumoral previa a la cirugía. ⁹²

Para las pacientes que presentan cánceres positivos para receptores hormonales se recomienda quimioterapia neoadyuvante en lugar de terapia hormonal ya que esta se asocia a mayores tasas de respuesta en periodos mucho más cortos de tratamiento, aunque pequeños grupos con este tipo de cáncer se benefician de la terapia hormonal neoadyuvante. De manera similar las pacientes con cánceres Her2/Neu positivos deben recibir agentes dirigidos contra Her2/Neu (trastuzumab, asociado o no a pertuzumab) y un esquema de quimioterapia. ^{93,94}

Seguido de la terapia neoadyuvante, todas las pacientes deben de ser sometidas a cirugía para resección tumoral. En este contexto, la respuesta al tratamiento neoadyuvante determina si se realiza una cirugía conservadora o mastectomía, y se aplican los mismos criterios usados para las pacientes en estadios tempranos. ⁹²

Posterior a la cirugía, las pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante deben recibir tratamiento adyuvante basándose en los mismos principios usados para determinar el tratamiento en pacientes con cánceres en estadio temprano. ⁹²

Para las pacientes que sí recibieron quimioterapia neoadyuvante las opciones terapéuticas posteriores a la cirugía son: ^{93,94}

- Pacientes con cáncer positivo para RE/RP deben recibir tratamiento hormonal con el fin de reducir el riesgo de recurrencia local.
- Pacientes con cáncer negativo para receptores hormonales de manera rutinaria no reciben quimioterapia adyuvante.
- Pacientes con cáncer positivo para Her2/Neu deben recibir un año de trastuzumab sin adición de quimioterapia adicional.

Las pacientes que recibieron tratamiento hormonal neoadyuvante deben continuar el tratamiento hormonal posterior a la cirugía. ^{93,94}

2.2.10.4. Pacientes con cáncer de mama metastásico

El objetivo del tratamiento en este grupo de pacientes es prolongar la supervivencia, aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida a pesar de la toxicidad asociada al tratamiento. Biomarcadores como la expresión de receptores hormonales, la sobreexpresión de Her2/Neu y la carga tumoral, son factores de importante valor pronóstico y deben considerarse al momento de seleccionar el tratamiento más adecuado. Debido a esto se recomienda iniciar por repetir la biopsia, ya que las diferencias en los biomarcadores entre la enfermedad primaria y metastásica pueden ser clínicamente importantes.⁹⁵

Basado en estos principios, el tratamiento se individualiza de tal manera que los pacientes que expresan RE/RP reciben tratamiento hormonal y los pacientes con sobreexpresión de Her2/Neu son tratados con medicamentos dirigidos contra este receptor. La quimioterapia está indicada para las pacientes con cáncer de mama metastásico no sensible a hormonas.^{95,96}

Se debe considerar que, si bien en teoría la combinación de quimioterapia, tratamiento endócrino y tratamiento biológico podría ser sinérgica, lo cierto es que la toxicidad farmacológica también se ve potenciada y por ello los regímenes usualmente incluyen una u otra opción.^{95,96}

2.3. Marco teórico

El cáncer no es una enfermedad reciente. A través de la paleopatología se han hallado lesiones sugestivas de cáncer en restos humanos de hace 150 000 años. La literatura médica menciona con frecuencia que, en el antiguo Egipto, en los papiros de Edwin Smith y de Ebers, ya se reconocía el "cáncer" como una patología. Sin embargo, a través de la cuidadosa interpretación de la información, se encuentra que las descripciones son acerca de lesiones ulcerativas que no cumplirían los criterios contemporáneos de una lesión cancerosa.⁹⁷

No sería sino hasta el siglo IV a. C. en Grecia donde Hipócrates describiría lesiones ulcerativas crónicas causadas por "alteraciones de humores" que se caracterizaban por desarrollo y expansión progresiva en los tejidos con un patrón comparable a las patas de un cangrejo, lo que él denominó con la palabra griega "*karkinos*", que significa "cangrejo". Posteriormente "*karkinos*" se tradujo al latín como "cáncer", dándole a esta última palabra ambos significados: el crustáceo y la enfermedad. No sería sino muchos años después que los significados se separarían.⁹⁷

Durante la edad media el conocimiento acerca del cáncer no aumentó en Europa debido a la fuerte influencia del cristianismo. Sin embargo, los árabes, basándose en la medicina griega, propusieron tratamiento quirúrgico, cauterización con fuego y sangría.⁹⁷

En el siglo XVIII, a través de los descubrimientos de anatomía de Vesalio, la circulación de Harvey y la implementación del microscopio, se lograron hacer más y mejores diagnósticos de cáncer. A pesar de esto, no sería sino hasta 1855 cuando Virchow sugeriría que las células del cáncer, como todos los demás tipos de célula, debían derivar de otras, Johannes Müller describiría el crecimiento desordenado de las células cancerosas y Henri Le Fran reportaría la diseminación de las células neoplásicas a través de los nódulos linfáticos y, a partir de ahí, a la circulación general. A raíz de estos conocimientos y el auge simultáneo de la cirugía durante el siglo XIX, comenzó a impulsarse el tratamiento del cáncer a través de intervenciones quirúrgicas y cauterización.⁹⁷

Gracias al descubrimiento del mundo microscópico y su posterior estudio, el análisis del material genético fue el siguiente paso en la investigación del cáncer. A través de los avances en técnicas de secuenciación de ADN que facilitan el análisis de células cancerosas, se ha ampliado la perspectiva sobre los mecanismos que suscitan la aparición del cáncer. Actualmente se sabe que el daño genético es un elemento esencial de la carcinogénesis que lleva en última instancia a la proliferación no controlada. Bajo este contexto el daño genético puede ser causado por exposición a factores ambientales que incluyen agentes exógenos (como sustancias químicas o diferentes virus), ser hereditario o simplemente espontáneos. Las alteraciones genéticas de una célula son transmitidas a las células hijas, por lo que el conjunto de células de un tumor comparte las mismas mutaciones genéticas. Las mutaciones que resultan en alteraciones de la proliferación celular afectan cuatro categorías de genes reguladores que son: protooncogenes estimuladores del crecimiento celular, genes supresores de tumores inhibidores del crecimiento, genes reguladores de la apoptosis y genes reparadores del ADN.⁴⁹

Estos descubrimientos sirvieron de base para el planteamiento de la teoría actual del cáncer, la cual tiene cinco principios evolutivos:⁹⁸

- La selección somática determina la aparición de malignidad.
- Los principios ecológicos explican cómo el cáncer interactúa en su microambiente.
- Los principios de comportamiento ecológico explican la competencia y cooperación entre series clonales de cáncer.
- La selección natural explica por qué el cáncer es tan poco común.

- La medicina evolutiva explica por qué el cáncer es tan frecuente.

2.4. Marco conceptual ^{24,49,69}

Adenosis: aumento en el número de ácinos por lobulillo.

Adenocarcinoma: neoplasia epitelial maligna derivada de las glándulas.

BRCA-1 y BRCA-2: genes supresores tumorales, reguladores de la transcripción y reparadores de roturas de ADN cuyos polimorfismos aumentan la susceptibilidad para desarrollo de cáncer de mama familiar.

Carcinoma *in situ*: proliferación neoplásica de células epiteliales que no invade más allá de la membrana basal.

Carcinoma infiltrante (invasivo): proliferación neoplásica de células epiteliales que invade más allá de la membrana basal y crece en el estroma circundante.

Células mioepiteliales: células contráctiles que se disponen como malla sobre la membrana basal de los conductos y lobulillos que tienen como función proporcionar soporte y ayudar en la eyección de leche durante el periodo de lactancia.

CHEK2: cinasa controladora del ciclo celular encargada de detección y reparación de ADN dañado. Además, activa a BCRA1 y p-53 mediante fosforilación; los polimorfismos son asociados a diferentes tipos de cáncer.

Inmunohistoquímica: método diagnóstico de laboratorio basado en el uso de anticuerpos dirigidos contra proteínas celulares específicas que ayuda a la clasificación de tumores indiferenciados, determinar el lugar de origen de las metástasis y detectar moléculas con importancia pronóstica o terapéutica.

Her2/Neu: proteína transmembrana codificada por gen ERBB2 que funciona como ligando del factor de crecimiento epidérmico y cuya sobreexpresión se asocia a menor supervivencia en pacientes con cáncer de mama. Importante además como indicador de respuesta a fármacos que actúan sobre ese receptor.

Ki-67: marcador de proliferación celular que al ser detectado en tumores mamarios se asocia a mal pronóstico y, simultáneamente, a buena respuesta al tratamiento quimioterapéutico.

Mamografía: método diagnóstico radiológico selectivo para cáncer de mama.

Receptor de Estrógenos (RE) y Progesterona (RP): receptores nucleares de hormonas detectados por métodos de inmunohistoquímica cuyo hallazgo guarda relación con mejor evolución.

TP-53 (p-53): gen supresor tumoral con funciones críticas en la replicación y reparación del ADN y apoptosis cuyos polimorfismos predisponen a desarrollo de diferentes tipos de cáncer.

2.5. Marco geográfico

En Guatemala, los datos más completos y actualizados son encontrados en el Instituto Nacional de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. (INCAN), hospital que recibe la cifra más grande de referencias de patologías oncológicas a nivel nacional.

En el año 2011, en el INCAN se contabilizaron 3258 casos nuevos de cáncer, siendo 71.9% de sexo femenino. Este año 28.9% de los diagnósticos fueron en órganos genitales femeninos, 16.6% en órganos digestivos y 13% (424 casos) en glándulas mamarias. En el género femenino el cáncer de mama ocupó el segundo lugar con 18% de los diagnósticos, por debajo de las neoplasias de cérvix que representaron 37.1%; la mayoría de diagnósticos ocurrieron en mujeres entre 40 y 60 años y se diagnosticaron en estadios II y III. Para este año, la totalidad de casos diagnosticados en los 10 años previos sumaba un total de 3197 casos, con diagnósticos anuales en aumento, presentando 245 en 2002 y 422 en 2011. ⁹⁹

En el 2012 se diagnosticaron 3384 casos nuevos de cáncer, de los cuáles el 74.2% fueron en pacientes de sexo femenino. Nuevamente los tres diagnósticos más frecuentes fueron en órganos genitales femeninos (29.3%), órganos gastrointestinales (16.1%) y mama (13.7%, 463 casos). Así mismo, volvió a ocupar el segundo lugar en neoplasias en el género femenino con 18.4% detrás de las neoplasias de cérvix con 36%. ¹⁰⁰

En el año 2013 se registraron 3511 casos nuevos de cáncer. Los tres diagnósticos más comunes fueron en órganos genitales femeninos con 27% de los casos, órganos digestivos con 16.9% y neoplasias en glándulas mamarias con 11.8% que representa 414 pacientes; este año se evidenció una disminución en los diagnósticos de cáncer de mama. Sin embargo, persistió siendo el segundo diagnóstico de neoplasia más frecuente en el sexo femenino (16.6%), siendo las neoplasias de cérvix la primera (34.7).¹⁰¹

En 2014 se hicieron 3094 diagnósticos de cáncer, 69.7% de ellos en el género femenino. Los diagnósticos más frecuentes fueron en órganos genitales femeninos (26.1%), órganos digestivos (15.9%) y glándula mamaria (13.4%), teniendo este último un total de 415 casos. A pesar de que la totalidad de diagnósticos disminuyó en poco más del 10% respecto al año anterior, la cantidad total de casos no lo hizo. Con respecto a género, el cáncer de mama fue el segundo diagnóstico más frecuente con 19.1% de las pacientes femeninas, después de las neoplasias en cérvix que representaron 32.2%. En análisis de los años 2005 a 2014, se calculó que se realizaron 3752 diagnósticos de cáncer de mama, siendo la segunda localización más frecuente después de las neoplasias en cérvix. Los diagnósticos de cáncer de mama fueron más frecuentes en las edades comprendidas entre 40 a 64 años.¹⁰²

En 2015 se diagnosticaron 2975 casos nuevos de cáncer. Las neoplasias diagnosticadas con más frecuencia nuevamente fueron las de órganos genitales femeninos con 28.3% de los diagnósticos. En segundo lugar se ubicaron las neoplasias de los órganos digestivos y en tercero las neoplasias de glándulas mamarias, con 13.8% de los casos, lo que equivale a 411 pacientes; nuevamente, a pesar de que la cantidad total de casos disminuyó considerablemente, el número de diagnósticos de cáncer de mama no descendió de la misma manera. Específicamente en el sexo femenino las neoplasias en glándula mamaria fueron el segundo diagnóstico más frecuente con 19.2% de los casos, detrás de las neoplasias en cérvix, que representaron 34.1%. La mayoría de los casos se diagnosticaron en pacientes entre 40 y 64 años.⁵

2.6. Marco institucional

Hospital General San Juan de Dios

En un estudio de caracterización de pacientes con cáncer de mama entre los años 1991 al 2000 se registraron 71 casos diagnósticos. Posteriormente se realizó un estudio multicéntrico con 1486 pacientes titulado “Caracterización epidemiológica, clínica, diagnóstica y terapéutica de pacientes con cáncer de mama”. En este estudio se hallaron 150 casos en el Hospital General entre los años 2001 al 2005. La mayor prevalencia de casos de cáncer en este hospital fue en el

año 2002, año que representó un 10% del total de pacientes en todos los hospitales incluidos (IGSS, Instituto de Cancerología y Hospital “Dr., Bernardo de Valle S”, Hospital Roosevelt y Hospital General). De este estudio se determinó que el grupo etario con mayor incidencia fue entre 40 –49 años. La totalidad de los casos fue en el sexo femenino, de las cuales 60.7% eran originarias del departamento de Guatemala. Sólo a 7 pacientes que se les realizó estudio de receptores, de los cuales 57% eran RE y RP negativos y 71.4% eran Her2/Neu negativos.²⁰

Hospital Roosevelt

En el Hospital Roosevelt, durante los años 2001 a 2005, se analizó los datos de 150 historias clínicas de las cuales 149 fueron pacientes de sexo femenino. Durante el mismo periodo la mayor cantidad de casos se registró en pacientes de 50 a 59 años, grupo que representó el 35% del total de pacientes en dicho hospital. Respecto al lugar de residencia y procedencia, el 70% y 55% vivían y eran originarias, respectivamente, del departamento de Guatemala. En el mismo periodo la cantidad de pacientes a quienes se realizaron estudios de inmunohistoquímica para receptores hormonales fue de 21, de los cuales 19 casos obtuvieron resultado positivo. En cuanto al receptor Her2/Neu, de 11 pacientes a quienes se realizó este estudio solamente uno fue positivo.²⁰

Instituto Nacional de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S.

En el INCAN, las neoplasias de mama han sido, desde el 2011 hasta el 2015, el tercer grupo más frecuente, siendo el primero el cáncer en órganos reproductores femeninos y el segundo en vías gastrointestinales. En el género femenino es la segunda neoplasia más frecuente, detrás de las afecciones de cérvix. El número de casos se ha mantenido relativamente constante año con año, alrededor de 425 casos anuales, a pesar de que el número total de casos diagnosticados en esa institución haya disminuido a partir de 2014.^{5,99–102}

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

En una caracterización de pacientes, que incluyó al INCAN, IGSS, HGSJDD y Hospital Roosevelt realizada en el 2007 se analizaron los datos de 1486 pacientes de los cuales 142 fueron atendidos en el IGSS. A partir de estos datos se calculó que el 9.5% de prevalencia de cáncer mamario se concentraba en el IGSS. El 87% de los pacientes atendidos en esta institución en los años 2001 al 2005 se encontraba por arriba de los 40 años; el total de pacientes incluidos era de sexo femenino. El 78.17% de las pacientes residía en el departamento de Guatemala y el 76.06% procedía de este departamento. En cuanto a los receptores hormonales expresados, el 29.9% fue negativo tanto para RE como para RP y el 56% fue positivo para ambos. Se encontró

que el 66.7% de pacientes fue negativo para el receptor Her2/Neu. Al momento del diagnóstico el 32.3% de pacientes se encontraba en estadio IIA y el 97.9% de pacientes aun no tenía metástasis.²⁰

2.7. Marco legal

Acuerdo Ministerial 517-2013: “Se acuerda establecer la obligación a los Médicos en general y especialistas de notificar trimestralmente cada año, de los casos de cáncer en el país al Sistema de información Gerencial –SIGSA- y al Centro Nacional de Epidemiología –CNE-“¹⁰³

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Caracterizar clínica, morfológica e inmunohistoquímicamente al paciente con cáncer de mama en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios, Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS– en sedes Hospital de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Enfermedades y Hospital General Juan José Arévalo Bermejo durante los años 2013 – 2017.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Describir las características sociodemográficas de los sujetos a estudio.
- 3.2.2. Identificar las características clínicas de los sujetos a estudio.
- 3.2.3. Identificar los antecedentes relacionados con el cáncer de mama de los sujetos a estudio.
- 3.2.4. Identificar las características morfológicas del cáncer de los sujetos a estudio.
- 3.2.5. Estimar la proporción de subtipos inmunohistoquímicos de cáncer de acuerdo a su expresión de marcadores y receptores.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Enfoque y diseño de investigación

4.1.1. Enfoque

Cuantitativo

4.1.2. Diseño

Descriptivo, retrospectivo y transversal.

4.2. Unidad de análisis y de información

4.2.1. Unidad de análisis

Datos sobre los antecedentes, las características sociodemográficas, clínicas morfológicas y los subtipos inmunohistoquímicos recopilados por medio de la boleta de recolección de datos de los expedientes clínicos.

4.2.2. Unidad de información

Expedientes clínicos y exámenes complementarios de pacientes con cáncer de mama.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población

4.3.1.1. Diana

Paciente de sexo femenino diagnosticada con cáncer de mama en los años 2013-2017.

4.3.1.2. Estudio

4,550 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que cumplan los criterios de inclusión.

Tabla 4.1 Casos de cáncer de mama por año y hospital en los años 2013 al 2017 en Guatemala

Hospital	Año						
	2013	2014	2015	2016	2017	Total	%
HGE	122	136	125	150	194	727	16%
HGO	161	187	219	216	206	989	22%
HGJJAB	9	11	14	12	12	58	1%
HGSJDD	1	55	47	77	100	280	6%
HR	55	66	63	46	92	322	7%
INCAN	413	413	411	434	503	2174	48%
Total	761	868	879	935	1107	4550	100%

Fuente: Datos de departamento de estadística de los hospitales y datos recabados.

4.3.2. Muestra

4.3.2.1. Marco muestral

Unidad primaria de muestreo: HR, HGSJDD, INCAN, IGSS sedes: HGO, HGE y HGJJAB.

Unidad secundaria de muestreo: registros clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

4.3.2.2. Tipo y técnica de muestreo

a. Tipo de muestreo

Para calcular la muestra se siguieron los siguientes pasos:

Paso 1: se calculó la muestra para población finita y proporción desconocida con la formula

$$n = \frac{N z^2 p q}{d^2 (N - 1) + z^2 p q}$$

n= tamaño de la muestra.

N= población.

z= coeficiente de confiabilidad

p= proporción esperada o prevalencia de la variable de interés en la población.

q= 1-p.

d= error.

Paso 2: la muestra se calculó con el 95% de confianza y un error del 5% para un total de 354 pacientes y se realizó un ajuste del 10% para obtener un final de 389 pacientes, recabando finalmente un total de 397 registros clínicos.

Paso 3: se realizó un muestreo estratificado por hospital sobre la muestra total quedando distribuido de la siguiente manera: HGE 62, HGO 85, HGJJAB 5, HGSJDD 24, HR 28, INCAN 186.

b. Técnica de muestreo

Aleatorización de expedientes: se asignó un número correlativo a cada expediente y se utilizó el programa Microsoft Excel para generar tantos números aleatorios como expedientes se revisaron en cada hospital.

4.4. Selección de los sujetos a estudio

4.4.1. Criterios de inclusión

Todos los expedientes clínicos que cumplieron:

- Sexo femenino.
- Diagnóstico patológico de cáncer de mama.
- Diagnóstico efectuado en los años 2013 a 2017.
- Inclusión de al menos un estudio de inmunohistoquímica de los siguientes: Her2/Neu, Ki-67, p-53, receptores hormonales (receptor de estrógenos y receptor de progesterona).
- De los hospitales: HR, HGSJDD, INCAN e IGSS en sedes: HGO, HGE y HGJJAB.

4.4.2. Criterios de exclusión

Todos los expedientes clínicos que cumplieron con lo siguiente:

- Incompletos.
- No legibles.
- Duplicados entre instituciones.

4.5. Definición y operacionalización de variables

Tabla 4.2. Definición y operacionalización de variables

Macrovariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/unidad de medida
Características sociodemográficas	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. ¹⁰⁴	Edad en años anotados en la sección de datos generales del registro clínico.	Numérica discreta	Razón	Años
	Residencia	Casa donde vive una persona. ¹⁰⁴	Departamento de donde se encuentra la residencia anotada en la sección de datos generales del registro clínico.	Categórica	Nominal	Departamentos de Guatemala
	Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva alguien. ¹⁰⁴	Departamento de donde proviene anotado en la sección de datos generales del registro clínico.	Categórica	Nominal	Departamentos de Guatemala
Características clínicas	Motivo de consulta	Síntoma por el cual el paciente con cáncer de mama consulta. ¹⁰⁵	Síntoma anotado en la sección motivo de consulta en el registro clínico	Categórica	Nominal	Masa mamaria Secreción Ulceración Hallazgo mamográfico incidental Dolor Otro

	Hallazgos clínicos	Signos anotados en la sección de examen físico en el registro clínico. ¹⁰⁵	Signos anotados en la sección de examen físico en el registro clínico	Categoría	Nominal	<p>Masa mamaria</p> <p>Localización de masa según cuadrante especificado</p> <p>Ulceración</p> <p>Retracción del pezón</p> <p>Agrandamiento de la mama</p> <p>Linfadenopatía regional</p> <p>Otro</p>
	Estadio TNM	Etapas clínica del cáncer de mama basado en el tamaño del tumor (T), afectación de nódulos linfáticos (N) y metástasis a distancia (M) al momento del diagnóstico y que se relación con un mejor o peor pronóstico. ⁵⁶	Estatificación clínica anotado en el registro clínico al momento del diagnóstico	Categoría	Nominal	<p>0</p> <p>IA</p> <p>IB</p> <p>IIA</p> <p>IIB</p> <p>IIIA</p> <p>IIIB</p> <p>IIIC</p> <p>IV</p>

Antecedentes	Parto	Conjunto de fenómenos fisiológicos conducentes a la salida o extracción de un feto viable a exterior. ¹⁰⁶	Número de partos anotado en el registro clínico.	Numérica discreta	Razón	Número
	Menarquia	Establecimiento o comienzo de la menstruación. ¹⁰⁶	Edad de presentación de menarquia anotado en el registro clínico.	Numérica discreta	Razón	Años
	Ultima menstruación	Fecha en la que se presentó la última menstruación. ³²	Edad de presentación de última menstruación anotada en el registro clínico.	Numérica discreta	Razón	Años
	Lactancia materna	Alimentación de los niños por medio de la leche por la madre. ¹⁰⁶	Antecedente anotado en el registro clínico.	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos
	Enfermedad mamaria benigna	Grupo de patologías heterogéneo con un riesgo de malignidad diverso. ³⁴	Antecedente de enfermedad mamaria benigna anotado en el registro clínico	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos
	Uso de Anticonceptivos orales	Uso de píldora anticonceptiva como método de planificación familiar. ³²	Antecedente de uso de anticonceptivos orales anotado en el registro clínico	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos
	Terapia de sustitución hormonal	Uso de hormonas sintéticas con el fin de aliviar los síntomas de la menopausia. ³²	Antecedente de uso de terapia hormonal de reemplazo anotado en el registro clínico	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos

	Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco. ¹⁰⁴	Antecedente de tabaquismo anotado en registro clínico	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos
	Historia familiar de cáncer	Diagnóstico de cáncer en parientes ascendientes. ¹⁰⁷	Historia familiar de cáncer anotado en registro clínico.	Categórica	Nominal	Sí No No hay datos
Características morfológicas	Tipo histológicos	Patrón de crecimiento de los tumores clasificados según rasgos morfológicos y citológicos que se asocian con presentación clínica y pronóstico distinto. ¹⁰⁸	Tipo histológico anotado en el reporte de patología del registro clínico.	Categórica	Nominal	Ductal in situ Ductal invasivo Lobulillar in situ Lobulillar invasivo Otro
Características inmunohistoquímicas	Clasificación molecular	Clasificación realizada por medio de técnica de inmunotinción mediada por anticuerpos monoclonales marcados que reaccionan a determinado antígeno: positivo para RE, positivo para RP, positivos para Her2/Neu, positivos para Ki-67, positivos para TP-53. ¹⁰⁸	Clasificación inmunohistoquímica anotado en el reporte de patología del registro clínico.	Categórica	Nominal	Luminal A Luminal B Carcinoma Her2/Neu Similar al basal Similar a la mama normal No tipificable

4.6. Recolección de datos

4.6.1. Técnica

Revisión sistemática de expedientes clínicos de los hospitales incluidos en el estudio.

4.6.2. Procesos

Paso 1: organización del grupo de trabajo.

Paso 2: elaboración, entrega y aprobación de anteproyecto.

Paso 3: solicitud de aprobación de revisión de expedientes clínicos en los departamentos de Cirugía, Registro y Estadística, y Docencia e Investigación del Hospital General San Juan de Dios.

Paso 4: solicitud de aprobación para revisión de expedientes clínicos en el Hospital Roosevelt, en departamento de Patología y Jefatura de Docencia e Investigación.

Paso 5: solicitud de aprobación para revisión de expedientes clínicos en el Hospital General de Gineco-Obstetricia IGSS, con el departamento Clínico de Gineco-Obstetricia y Dirección Médica Hospitalaria.

Paso 6: solicitud de aprobación para revisión de expedientes clínicos en el Hospital General de Enfermedades, en departamento de Cirugía y Dirección Médica Hospitalaria.

Paso 7: solicitud de aprobación para revisión de expedientes clínicos en el Hospital General Juan José Arévalo Bermejo, en jefatura de Cirugía y Dirección Médica Hospitalaria.

Paso 8: aprobación final para la realización del trabajo de investigación en las unidades del IGSS en Subgerencia de Recursos Humanos y Departamento de Capacitación y Desarrollo.

Paso 9: solicitud de aprobación de revisión de expedientes en el INCAN en el departamento de Docencia y Comité de Investigación.

Paso 10: elaboración, entrega y aprobación de protocolo.

Paso 11: elaboración de boleta electrónica de recolección de muestra de datos en el programa Epi Info versión 7.2

Paso 12: solicitud de expedientes clínicos en cada institución.

Paso 13: recolección de datos en cada institución.

Paso 14: solicitud de constancia de realización de trabajo de campo en cada institución.

Paso 15: elaboración de base de datos.

Paso 16: validación de base de datos.

Paso 17: análisis, interpretación y discusión de resultados; elaboración de conclusiones y recomendaciones.

Paso 18: redacción de informe final.

Paso 19: revisión y aprobación de informe final por parte de asesor y revisor.

4.6.3. Instrumento

Se realizó una boleta de recolección de datos utilizando el software Epi Info versión 7.2 (ver anexo 10.3.) y comprendió las siguientes series:

Serie 1: características sociodemográficas, que incluirá tres preguntas: edad, residencia y procedencia.

Serie 2: características clínicas, que incluirá dos preguntas: motivo de consulta, hallazgo clínico

Serie 3: antecedentes, que incluirá cinco preguntas: Uso de anticonceptivos orales, menarquia, última menstruación, historia de cáncer, lactancia materna, enfermedad mamaria benigna, terapia de sustitución hormonal, tabaquismo.

Serie 4: características morfológicas, que incluirá una pregunta: tipo histológico.

Serie 5: características inmunohistoquímicas: que incluirá una pregunta: clasificación molecular.

4.7. Procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Procesamiento

Los datos se registraron utilizando dispositivos móviles (teléfonos móviles marca Samsung, Huawei y Apple), en los cuáles se generó automáticamente un archivo que, posteriormente, fue utilizado para actualizar de manera automática una única base de datos en Microsoft Access, para luego ser transferidas a tablas de Microsoft Excel, y ser procesados para el análisis posterior.

4.7.2. Análisis

Características sociodemográficas

Se clasificó a las pacientes según grupo etario, utilizando la regla de Sturges para determinar el rango de los intervalos. Los datos obtenidos en los rubros de residencia y procedencia se reclasificaron de acuerdo a las ocho regiones en que se divide el país: región metropolitana (Guatemala), región norte (Alta Verapaz, Baja Verapaz), región nororiental (Chiquimula, El Progreso, Izabal, Zacapa), región suroriental (Jutiapa, Jalapa, Santa Rosa), región central (Chimaltenango, Sacatepéquez, Escuintla), región suroccidental (Quetzaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Suchitepéquez, Sololá, Totonicapán), región noroccidental

(Huehuetenango, Quiché) y región Petén (Petén). Posteriormente se estimó el porcentaje de casos en cada región.

Características clínicas

Se realizó un análisis univariado descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables motivo de consulta y hallazgo clínico.

Antecedentes

Se obtuvo los porcentajes de las pacientes según si utilizaron anticonceptivos orales, si tuvieron historia familiar de cáncer, brindaron lactancia materna, padecieron alguna enfermedad mamaria benigna, consumieron tabaco, y fueron tratadas con terapia de reemplazo hormonal. Para las variables de menarquia y última menstruación, además de calcular los porcentajes para cada edad, se calcularon medidas de tendencia central.

Características morfológicas

En relación al análisis de los datos morfológicos, se calcularon porcentajes sobre los dos subtipos histológicos de cáncer de mama diagnosticados.

Características inmunohistoquímicas

La proporción de los subtipos inmunohistoquímicos será calculada de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Total de casos positivos de cada subtipo inmunohistoquímico}}{\text{Total de casos con estudio inmunohistoquímicos en la muestra}} * 100$$

4.8. Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Alcances

Se caracterizó a las pacientes de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama quienes tenían anotado en su expediente la clínica, morfología y se le haya realizado prueba de inmunohistoquímica, tomando en cuenta los expedientes desde 2013 hasta el 2017 en los hospitales de referencia del departamento de Guatemala: Hospital Roosevelt, del Hospital General San Juan de Dios, INCAN e IGSS en las sedes Hospital General Juan José Arévalo Bermejo zona 6, Hospital de Ginecología y Obstetricia zona 12 Colinas de Pamplona, Hospital General de Enfermedades zona 9. Los estudios epidemiológicos sobre caracterización de enfermedades permiten conocer mejores formas de diagnosticar y nuevos protocolos terapéuticos que resulten en un pronóstico mejorado. El presente estudio será fuente primaria para futuras investigaciones epidemiológicas sobre los agentes determinantes del cáncer, un

ejemplo sería sobre caracterización genotípica de cáncer de mama como lo son los genes BCRA1 y BCRA2.

4.8.2. Límites

El trabajo de investigación se realizó a partir de los archivos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas desde el año 2013 hasta el año 2017, según los criterios de inclusión y exclusión. Uno de los obstáculos fueron encontrar archivos incompletos de la patología y no hallar estudio inmunohistoquímico del mismo, difícil comprensión de la caligrafía utilizada por los médicos tratantes, disponibilidad de los archivos por parte de las instituciones y deterioro físico de los expedientes, datos incompletos debido a un interrogatorio escueto.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

Al ser esta una investigación de tipo descriptiva, la información que se obtuvo a partir de los expedientes clínicos de los sujetos objeto de estudio será resguardada garantizando su confidencialidad y dándole el uso adecuado para la correcta publicación de resultados.

4.10. Categoría de riesgo

Dado que el diseño del estudio fue observacional y recolectó información contenida en expedientes clínicos sin realizar ninguna intervención o modificación de las variables, el estudio fue clasificado como categoría I.

5. RESULTADOS

En el siguiente apartado se mostrarán los resultados obtenidos sobre la caracterización morfológica e inmunohistoquímica de cáncer de mama, atendidos en los principales hospitales de referencia de cáncer de mama.

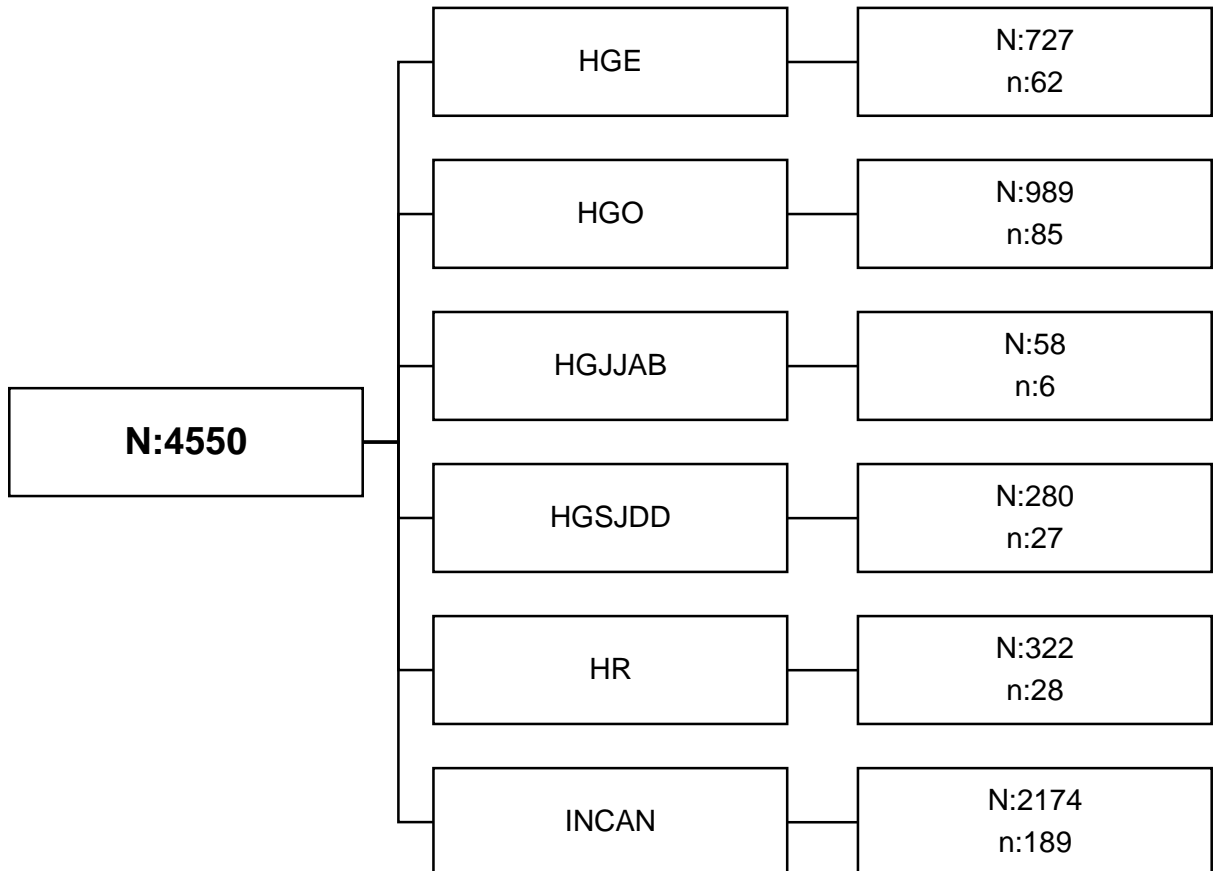


Tabla 5.1 Datos sociodemográficos de los sujetos a estudio

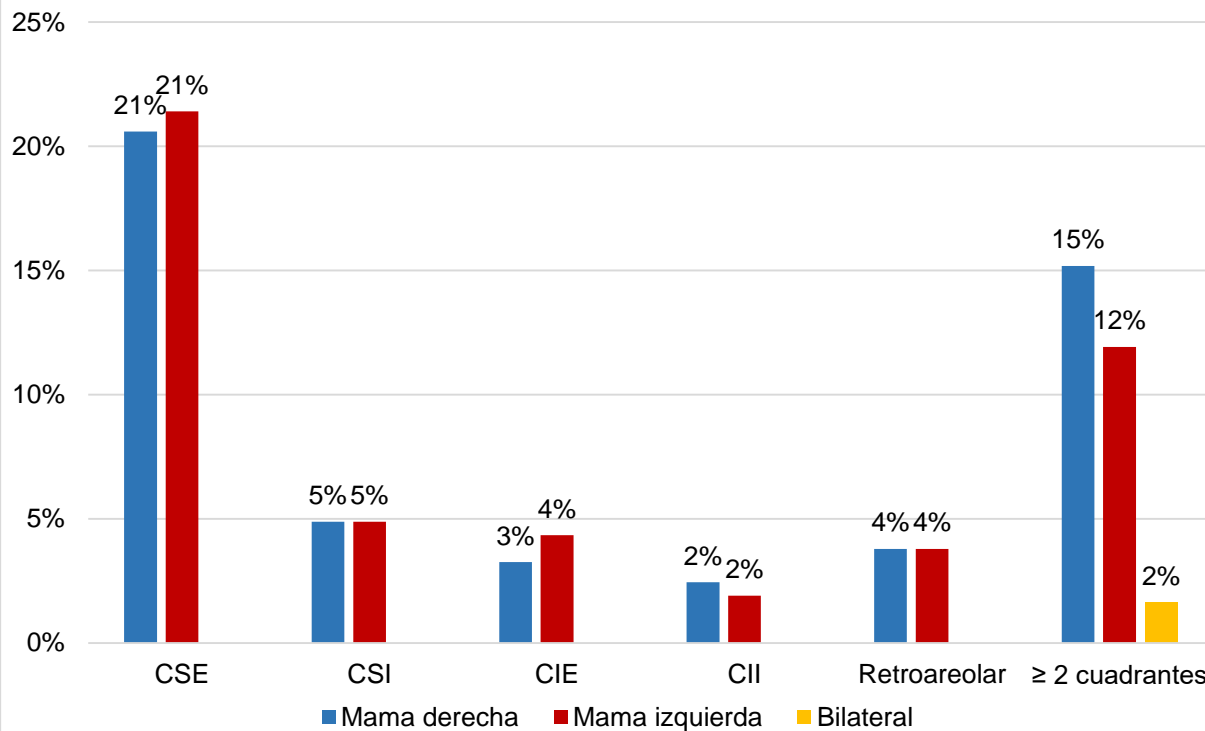
	f	%
n: 397		
Edad \bar{X}: 53.7 DE:10.57		
25-32	13	3.27
33-40	58	14.61
41-48	76	19.14
49-56	91	22.92
57-64	70	17.63
65-72	59	14.86
73-80	23	5.79
81-88	7	1.76
Procedencia		
Región Centro	42	10.58
Región Metropolitana	163	41.06
Región Noroccidente	27	6.80
Región Nororiente	39	9.82
Región Norte	6	1.51
Región Petén	12	3.02
Región Suroccidente	65	16.37
Región Suroriente	43	10.83
Residencia		
Región Centro	39	9.82
Región Metropolitana	189	47.61
Región Noroccidente	20	5.04
Región Nororiente	35	8.82
Región Norte	11	2.77
Región Petén	4	1.01
Región Suroccidente	59	14.86
Región Suroriente	40	10.08

**Tabla 5.2 Datos clínicos de los sujetos a estudio
n: 397**

	f	%
Motivo de Consulta		
Masa mamaria	287	72.29
Hallazgo mamográfico incidental	40	10.08
Dolor	36	9.07
Secreción	9	2.27
Ulceración	5	1.26
Otro [†]	20	5.04
Hallazgos Clínicos		
Masa Mamaria		
Si	369	92.95
No	28	7.05
Secreción		
SI	24	6.05
No	373	93.95
Ulceración		
Si	31	7.81
No	366	92.19
Linfadenopatía		
Si	180	45.34
No	217	54.66
Retracción del pezón		
Si	65	16.37
No	332	83.63
Retracción de la Piel		
Si	22	5.54
No	375	94.46
Dolor a la palpación		
Si	12	3.02
No	385	96.98
Piel de naranja		
Si	18	4.53
No	379	95.47
Ningún hallazgo		
Si	12	3.02
No	385	96.98
Otros		
Si	32	8.06
No	365	91.94
Estadio Clínico		
0	2	0.50
IA	22	5.54
IB	1	0.25
IIA	84	21.16
IIB	71	17.88
IIIA	81	20.40
IIIB	73	18.39
IIIC	18	4.53
IV	27	6.80
No clasificable	18	4.53

[†] Otro: masa axilar, equimosis, retracción de piel, fracturas patológicas, pezón agrandado, referencia, no hay datos.

**Gráfica 5.1 Localización de la masa mamaria en los sujetos a estudio
n: 397**



Fuente: tabla 10.3, anexo 10.3

CSE: cuadrante superior externo. CSI: cuadrante superior interno. CIE: cuadrante inferior externo. CII: cuadrante inferior interno.

Tabla 5.3 Antecedentes de los sujetos a estudio

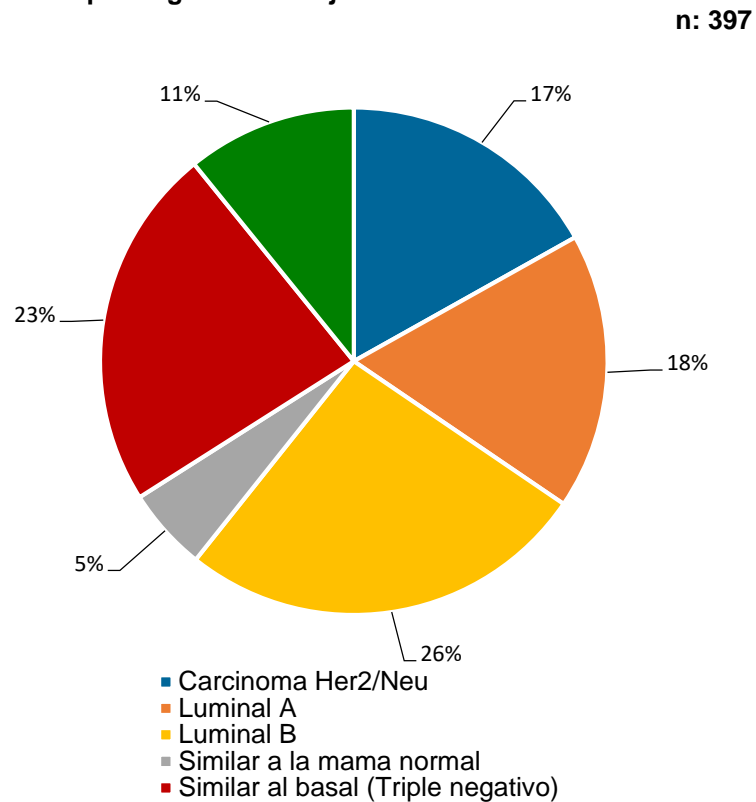
n: 397

	f	%
Gestas X:3.54 DE: 1.80		
Ninguna	25	6.30
Primigesta	39	9.82
Multigesta (≥ 2)	330	83.12
No hay datos	3	0.76
Partos X:2.91 DE:1.74		
Ninguno	57	14.36
Primípara	55	13.85
Múltipara (≥ 2)	282	71.03
No hay datos	3	0.76
Menarquia X:12.99 DE:1.12		
Temprana (<12 años)	52	13.10
Normal (12-15 años)	289	72.80
Tardía (>15 años)	17	4.28
No hay datos	39	9.82
Menopausia X:45.57 DE:4.69		
No	124	31.23
Temprana (≤ 39)	35	8.82
Normal (40-49)	137	34.51
Tardía (≥ 50)	74	18.64
No hay datos	27	6.80
Lactancia materna		
Si	328	82.62
No	52	13.10
No hay datos	17	4.28
Tabaquismo		
Si	111	27.96
No	281	70.78
No hay datos	5	1.26
Uso de anticonceptivos orales		
Si	53	13.35
No	314	79.09
No hay datos	30	7.56
Terapia hormonal de reemplazo		
Si	21	5.29
No	343	86.40
No hay datos	33	8.31
Enfermedad mamaria benigna		
Si	32	8.06
No	360	90.68
No hay datos	5	1.26
Historia familiar de cáncer		
Si	87	21.91
No	300	75.57
No hay datos	10	2.52

Tabla 5.4 Características morfológicas reportadas en los informes de patología de los sujetos a estudio

	n= 397	
	f	%
Tipo histológico		
Ductal in situ	2	0.5
Ductal invasivo	353	88.92
Lobulillar in situ	1	0.25
Lobulillar invasivo	21	5.29
Adenocarcinoma mucinoso	7	1.76
Otro	13	3.27

Gráfica 5.2 Características inmunohistoquímicas reportadas en los informes de patología de los sujetos a estudio



Fuente: tabla 10.5, anexo 10.3

6. DISCUSIÓN

Según el lugar de procedencia (ver tabla 5.1), la región con mayor prevalencia es la región metropolitana con 41.06% (163), seguida de la región suroccidente con 16.37% (65) y la región suroriente con 10.83% (43). Estos datos no presentan cambios significativos respecto a la residencia, en donde nuevamente, la región con mayor prevalencia es la región metropolitana con 47.61% (189), seguida de la región suroccidente con 14.86% (59) y la región suroriente con 10.08% (40). Las cifras halladas son congruentes con las reportadas en 2007, en donde se encontró que las regiones con mayor cantidad de casos procedentes y residentes fueron la región metropolitana (45% y 55%), suroccidente (16% y 13%). La tercera región con mayor procedencia fue suroriente (12%), sin embargo, en residencia fue la región central (9%).²⁰

El grupo etario con mayor prevalencia de cáncer de mama en Guatemala fue el de 49—56 años, con 22.92% (91) de las pacientes estando comprendidas entre estas edades; la media fue de 53.7 años y los datos presentaron una distribución normal (ver tabla 5.1). Estos hallazgos son congruentes con los encontrados en países de la región: En México la mediana de edad al momento de diagnóstico es de aproximadamente 51 años. Sin embargo, llama la atención que en Estados Unidos y Europa la mediana de edad al momento de diagnóstico es de 63 años, 10 años más que la hallada en el presente estudio.^{2,20,30}

El motivo de consulta hallado más frecuentemente es la masa mamaria (ver tabla 5.2), que representó el 72.29% (287) de los casos. En frecuencia le siguieron el hallazgo mamográfico incidental con 10.08% (40) y el dolor con 9.07% (36). Estas cifras contrastan fuertemente con las estadounidenses, en donde se reporta que sólo el 33% de las pacientes con cáncer de mama descubren la tumoración previa al diagnóstico. Sin embargo, lo hallado en el presente estudio es comparable a lo encontrada en 2007, en donde se reportó que el 59% de las pacientes consultaron a causa de haberse detectado una masa. Es importante hacer mención que en ese mismo estudio se documentó como segundo motivo de consulta más frecuente "referidos", con 24%. Debido a esto, es probable que la cifra de casos que en ese estudio consultaron por masa mamaria (59%), dolor (10%) o hallazgo mamográfico (2%) sea mayor a la reportada.^{20,54}

Los hallazgos clínicos más frecuentes (ver tabla 5.2) fueron la masa mamaria con 92.95% (369), linfadenopatía con 45.34% (180) y retracción del pezón con 16.37% (65), sólo 3.02% (12) de los casos evaluados se presentaron sin hallazgos al examen físico al momento de su consulta, habiendo consultado por historia de secreción o hallazgo mamográfico incidental. En 2007 se

encontraron cifras similares. En ese estudio 83% de las pacientes presentaron masa mamaria y 56% linfadenopatía; el tercer signo más frecuente en ese estudio fue el “agrandamiento de la mama”, el cual no fue contemplado ni hallado de manera incidental durante la presente investigación.²⁰

El CSE fue el sitio en que se halló con más frecuencia la masa mamaria (ver gráfica 5.1 y tabla 10.3, anexo 10.3), representando el 42% (155) distribuido el 20.6% (76) en mama derecha y 21.4% en mama izquierda (79). En 2007 se halló una cifra similar, representando el cuadrante superior externo 34.5% del total (18.9% en mama derecha y 15.6% en mama izquierda); ambos estudios son congruentes con los hallazgos a nivel mundial, en donde el cuadrante superior externo es el presentado con mayor frecuencia. En el estudio de 2007 reportaron hallar la masa en "toda la mama" en 17.5% de los casos (9.2% derecha, 8.3% izquierda), una cifra que, aunque de manera poco precisa, podría compararse con los hallazgos de la presente investigación, en donde se encontró que las masas que ocupaban más de dos cuadrantes fueron segundo en frecuencia con 28.73% (106) distribuido en 15.18% (56) en mama derecha, 11.92% (44) en izquierda y 1.63% (6) presentaron masa bilateral.^{20,30}

Según el estadio clínico se evidenció que 43.32% (172) de los casos se diagnostican en estadio III. El estadio IIA es el más común con 21.16% (84). El estadio clínico I es el menos frecuente con 5.79% (23) de los casos (ver tabla 5.2). En éste estudio, el 6.8% (27) de los pacientes se presentaron con metástasis a distancia (estadio IV). Dichos datos difieren en los previos a nivel nacional a excepción del estadio I como el menos prevalente.²⁰

No fue posible recabar la totalidad de los antecedentes que deseaban estudiarse en el 100% de las pacientes, ya que la información, independientemente de si el resultado era positivo o negativo, no se encontraba dentro del registro médico. En el proceso de recolección de datos el antecedente de lactancia materna se encontró reportado en 95.72% (380) de los expedientes clínicos, el tabaquismo en 98.74% (392), el uso de anticonceptivos orales en 92.44% (367), la terapia hormonal de reemplazo en 91.69% (364), la enfermedad mamaria benigna en 98.74% (392) y la historia familiar de cáncer en 97.48% (387), en el resto de expedientes clínicos no se encontraron dichos datos (ver tabla 5.3). Aunque estos datos se encontraron en más del 90% de los expedientes, es importante tener en cuenta este sesgo al momento de analizar los hallazgos de los antecedentes mencionados en los siguientes párrafos.

La lactancia materna se considera un factor protector, y es hallado por al menos 12 meses en 88% de las pacientes con diagnóstico de cáncer a nivel mundial. En Guatemala en 2007 se estableció que 49% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama habían brindado lactancia, con un 35% de casos en donde el dato no fue encontrado. En el presente estudio se encontró que 82.62% (328) de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama dieron lactancia materna (ver tabla 5.3).^{20,45}

A nivel mundial se calcula que 75-80% de los casos de cáncer de mama no tienen historia familiar de la misma. En estudios anteriores en Guatemala se halló que 96% de las pacientes no tenían historia familiar de cáncer de mama, aunque no se tomó en cuenta la historia familiar de cáncer en general. En el presente estudio la historia familiar de cáncer estuvo presente en 21.91% (87) de los casos (ver tabla 5.3), siendo esta cifra muy similar a la encontrada a nivel mundial y congruente con la hallada en Guatemala en años anteriores.^{20,30,31,45}

Aunque el tabaquismo está relacionado a muchos tipos de cáncer, no es considerado un factor de riesgo directo en el cáncer de mama, estando presente este hábito únicamente en 1.5% de los casos según la literatura revisada. En el presente estudio se encontró que 27.96% (111) de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama eran fumadoras (ver tabla 5.3).⁴⁵

La exposición a estrógenos es considerada un factor de riesgo para presentar cáncer de mama. A nivel mundial 7% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama han usado terapia de reemplazo hormonal. En 2007 en Guatemala se encontró que 13% de las pacientes tenían antecedente de tratamiento hormonal, siendo la mayoría (10%) a causa de anticonceptivos. En el presente estudio se encontró que sólo 5.29% (21) de las pacientes recibieron terapia hormonal de reemplazo y 13.35% (53) hicieron uso de anticonceptivos orales (ver tabla 5.3). Tomando en cuenta a quienes fueron expuestas a anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y ambos a la vez, el 17.13% (68) de las pacientes estuvieron expuestas a estrógenos. Aunque la cifra duplica la observada en el mundo, se ha mantenido congruente con la encontrada hace una década.^{20,24,43}

La enfermedad mamaria benigna aumenta el riesgo de cáncer de mama dependiendo del grado de atipia que presente, teniendo un aumento de 3% del riesgo en el caso de cambios no proliferativos y 17% los casos de enfermedad proliferativa con atipia. En Guatemala en 2007 se halló que únicamente 5% de las pacientes tenían este antecedente de enfermedad mamaria benigna. En el presente estudio se encontró que sólo 8.06% (32) de las pacientes diagnosticadas

tenían antecedente de enfermedad mamaria benigna (ver tabla 5.3). De las pacientes que tenían antecedentes de enfermedad mamaria benigna se encontró que el 67.86% (19) había padecido de enfermedad fibroquística y solo el 3.57% (1) había padecido de hiperplasia ductal con atipia (ver tabla 10.4, anexo 10.3).^{20,24}

Las mujeres que tuvieron su primer parto antes de los 20 años tienen la mitad del riesgo de padecer cáncer de mama que las nulíparas o las que tuvieron un parto después de los 35 años. En el presente estudio se encontró que, de las pacientes con datos acerca de sus gestaciones, 6.3% (25) eran nuligestas, 9.82% (39) primigestas y 83.12% (330) multigestas (ver tabla 5.3). Paralelamente, 14.36% (57) eran nulíparas, 13.85% (55) primípara y 71.03% (282) multíparas. Resulta difícil hacer una comparación a nivel nacional ya que la mayoría de estudios hechos en Guatemala dividen este hallazgo únicamente en nuligestas y multigestas y nulíparas y multíparas. Analizando únicamente la nulidad en gestación y paridad, los datos nacionales resultan poco similares, presentando un estudio 7.8% de nuligestas y 8.8% de nuliparidad, mientras otro proponía 24% de nuligestas y muchos otros no reportaban este dato.^{20,24}

En relación al ciclo menstrual, se registró que 13.10% (52) de las pacientes incluidas en el estudio presentaron menarquia temprana (antes de los 12 años), mientras que el 4.28% (17) presentó menarquia tardía (más de 14 años) (ver tabla 5.3). A su vez un 18.64% (74) de las pacientes tuvo menopausia tardía (después de los 49 años) y un 13.10% (52) en menopausia temprana (antes de los 40 años). En ambos casos es importante recalcar que un mayor tiempo de exposición a estrógenos endógenos conlleva a un riesgo aumentado de cáncer de mama.¹⁰⁹

Dentro de las características morfológicas se evidenció que el tipo histológico reportado en los informes de patología con más frecuencia fue el adenocarcinoma ductal invasivo con 88.92% (353) de los casos, seguido por el adenocarcinoma lobulillar invasivo con 5.29% (21) de los casos (ver tabla 5.4). Según datos del 2007 en Guatemala, el 88% de los casos fue de tipo histológico ductal invasivo, y en segundo lugar, el adenocarcinoma lobulillar invasivo con 7% de los casos. Los datos de prevalencia de adenocarcinoma ductal invasivo de éste estudio son a las cifras internacionales donde representa entre el 70% y el 80% de los casos, mientras que el lobulillar refleja la misma prevalencia.^{20,56}

En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica, el análisis de los receptores de forma aislada carece de valor clínico por lo que se clasifican en inmunofenotipos de acuerdo al conjunto de receptores que expresa cada neoplasia (ver gráfica 5.2, ver tabla 10.5, anexo 10.3). Los

inmunofenotipos de cáncer de mama reportados en los informes de patología con más frecuencia fueron luminal B con 26.20% (104), similar al basal con 23.17% (92) y luminal A con 17.63% (70). El carcinoma Her2/Neu fue el inmunofenotipo prevalente únicamente en el 16.88% (67) de los casos y el similar a la mama normal sólo en el 5.29% (21). Adicionalmente, en el presente estudio, 10.83% (43) de las pacientes no pudieron ser tipificadas dentro de uno de los cinco inmunofenotipos debido a que, no se realizó estudio de inmunohistoquímica de receptores hormonales o, en su mayoría, Ki-67. La frecuencia de presentación difiere ligeramente de la encontrada en estudios similares llevados a cabo en la región, en donde el inmunofenotipo que predominó fue el luminal A con una frecuencia de presentación de 65%, el similar al basal 14% y el luminal B 12%. Un estudio publicado en 2007 en Guatemala, donde también se evaluaron las características inmunofenotípicas, mostró que solamente el 20% de los cánceres de mama eran sometidos a este tipo de estudios. En la tabla 10.6 del anexo 10 se muestra la forma en que se clasificó cada neoplasia de acuerdo al conjunto particular de receptores que expresó cada caso.^{16,20}

7. CONCLUSIONES

- 7.1. De acuerdo con las características sociodemográficas, la media de la edad de las pacientes al momento de diagnóstico fue de 54 años, siendo la región metropolitana del país la reportada con mayor frecuencia tanto en procedencia como residencia.
- 7.2. En cuanto a las características clínicas, tanto el motivo de consulta como el hallazgo clínico más frecuente fue la masa mamaria, siendo su sitio predominante el cuadrante superior externo.
- 7.3. Sobre los antecedentes ginecoobstétricos, se encontró que la mayoría de las pacientes tuvo más de dos gestas y partos; su edad de menarquia promedio fue de 13 años y la de menopausia fue 46 años. En los antecedentes no ginecoobstétricos, la lactancia materna fue el antecedente encontrado con mayor frecuencia y el menos frecuente fue la enfermedad mamaria benigna.
- 7.4. Con respecto a las características morfológicas, el tipo histológico más presente fue el adenocarcinoma ductal.
- 7.5. Acerca del perfil inmunohistoquímico, se halló que el inmunofenotipo hallado con mayor frecuencia fue el luminal B (al menos un receptor hormonal presentado, acompañado de alta proliferación celular).

8. RECOMENDACIONES

- 8.1.** Para las instituciones de referencia de tercer nivel de atención, al momento del interrogatorio clínico documentar detalladamente los antecedentes que son protectores o de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

- 8.2.** Para los médicos que realizan la referencia, implementar un esquema de preguntas sobre factores de riesgo y protectores; agregar al expediente clínico la fecha del primer parto con el fin de determinar si existe este factor protector en la población guatemalteca.

- 8.3.** A los hospitales de referencia: Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios e Instituto de Cancerología “Dr. José Bernardo del Valle S.”, se les recomienda crear un sistema unificado y computarizado que facilite la vigilancia y registro de pacientes con cáncer de mama o neoplasias en general, para un manejo más oportuno de los datos por los expertos en salud pública.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Breast cancer [en línea]. Geneva: WHO; 2017 [citado 27 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. Maffuz A, Labastida S, Espejo A, Rodríguez S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir* [en línea]. 2017 [citado 5 Mar 2018]; 85:201-207 doi: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.08.004>
3. Sánchez SA, Gelvez LT, Osma SE. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *Med UNAB* [en línea]. 2015 [citado 21 Mar 2018]; 18(3):193–203. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2228/2196>
4. Organización Panamericana de la Salud. Garantía de calidad de los servicios de mamografía: normas básicas para América Latina y El Caribe [en línea]. Washington, DC: OPS; 2016 [citado 27 Mar 2018]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31293>
5. Guatemala. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Berardo del Valle S.” -INCAN- de la Liga Nacional Contra el Cáncer. Informe de incidencia y mortalidad de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Berardo del Valle S.” -INCAN- de la Liga Nacional Contra el Cáncer durante el año 2015 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2018. [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://regcangua.byethost5.com/Boletines.html>
6. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 1999 [citado 24 Feb 2018]; 84(12):4559–65. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6194>
7. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, Rijn M Van De, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* [en línea]. 2000 [citado 24 Feb 2018];533:747–52. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/35021093>
8. Zoppi JA, Rotundo A V, Sundblad A. Correlation of immunocytochemical and immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Acta Cytol* [en línea]. 2002 [citado 24 Feb 2018]; 46(2):337–40. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900501\)63:9<1761::AID-CNCR2820630918>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1761::AID-CNCR2820630918>3.0.CO;2-3)

9. Artufel VM, Valero CA, Lladó RR, Sagalés NE, Llorca CM, Carazo MA, et al. Molecular protocol for HER2/Neu analysis in breast carcinoma. *Clin Transl Oncol* [en línea]. 2005 [citado 19 Feb 2018]; 7(11):504–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373062>
10. Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2006 [citado 24 Feb 2018]; 354(3):1–26. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050776>
11. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2009 [citado 24 Feb 2018]; 101(2): 80–7. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn442>
12. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* [en línea]. 2012 [citado 23 Mar 2018]; 38(6):698-707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005>
13. Yue W, Yager JD, Wang JP, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids* [en línea]. 2013 [citado 24 Feb 2018]; 78(2):161–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.001>
14. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* [en línea]. 2017 [citado 24 Feb 2018]; 389(10074):1134–50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
15. Mendoza del Solar G, Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered* [en línea]. 2015 [citado 24 Feb 2018]; 26:31-4. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n1/a06v26n1.pdf>
16. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* [en línea]. 2015 [citado 4 Mar 2018]; 83(3):193–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.003>
17. Osorio Flores ZM. Cáncer de mama: perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de pacientes con cáncer de mama del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2000. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2001. [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8559.pdf
18. Maldonado López YR. Cáncer de mama: perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de pacientes con cáncer de mama en el departamento de cirugía del Hospital Roosevelt;

durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre del 2001 [tesis Médico y Cirujano en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2002. [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2002/173.pdf>

19. Sosa Tejeda RE. Relación entre el factor de crecimiento epidérmico c-erbB2 ó Her-2 y los receptores de estrógeno y/o progesterona en cáncer de mama. [tesis Médico y Cirujano en línea] Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, Facultad de Medicina; 2004. [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.tesis.ufm.edu.gt/pdf/3949.pdf>
20. Alonzo Jerónimo M del R, Güitz Sut JU, Rios González AP, Armas Osorio PA. Características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de pacientes con cáncer de mama [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2007. [citado 19 Feb 2018]. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2007/001.pdf>
21. Sosa Rojas M. Porcentaje de pacientes con receptores hormonales positivos en mujeres con cáncer de mama. [tesis Médica y Cirujana en línea]. Guatemala: Universidad Rafael Landívar, Facultad de Ciencias de la Salud; 2015. [citado 19 Feb 2018]. Disponible en: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesiseortiz/2015/09/03/Sosa-Mariandre.pdf>
22. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. 9 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2013. Capítulo 19. Sistema tegumentario: glándulas de la piel. p. 444–6.
23. Stahl DL, Columbus KS, Baggish MS. Atlas de anatomía pélvica y cirugía ginecológica. 4 ed. Filadelfia: Panamericana; 2016. Capítulo 105. La mama. p. 1169–80.
24. Lester S. Mama. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, editores. Patología estructural y funcional. 9 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 1043–71.
25. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 7 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2013. Capítulo 1. Tórax. p. 106–13
26. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 12 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2011. Capítulo 81. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. p. 987–99.
27. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. En: AJCC cáncer staging manual [en línea]. 8 ed. Chicago, Illinois: ACS; 2017. [citado 25 Feb 2018]; p. 589–636. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC Breast Cancer Staging System.pdf>
28. Brüel A, Christensen EI, Trantum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. histología. 4 ed. Madrid: Panamericana; 2015. Capítulo 23. Glándulas mamarias. p. 649–53.
29. Gaertner R, Shreiner J. La mama normal. En: Moatamed NA, Bassett LW, Apple SK, editores. Breast imaging. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. p. 223–35.

30. Argentina. Ministerio de Salud Pública. Manual operativo de evaluación clínica mamaria [en línea]. 3 ed. Buenos Aires: Instituto Nacional de Cáncer; 2014 [citado 27 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/files/2014/02/Manual-Operativo-de-Evaluacion-Clinica-Mamaria.pdf>
31. PDQ Adult treatment editorial board. Breast cancer treatment (PDQ®): health professional version. [en línea]. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2018 [citado 20 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389187>
32. Lawrence CA, Grube BJ, Giuliano AE. Enfermedad benigna de la mama. En: Berek JS, Berek DL, editores. Ginecología. 15 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2013. p. 652-681.
33. Hunt KK, Newman LA, Copeland III EM, Bland KI. Mama. En: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. editores. Schwartz principios de cirugía. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2011. p. 423–73.
34. Gamboa Vignolle C, Robles Vidal C, Villarreal Colín SP. Lesiones benignas, premalignas y preinvasivas de la mama. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D, editores. Oncología y cirugía. Bases y principios. México: Manual Moderno; 2013. p. 451–63
35. Izquierdo Sanz M. Prevención: lesiones premalignas, diagnóstico precoz y quimioprevención. Boletín GEICAM [en línea]. 2013 Nov [citado 20 Feb 2018]. 30: 13-17. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/285589213_Maxim_Izquierdo_Sanz_Prevencion_lesiones_premalignas_diagnostico_precoz_y_quimioprevencion_Boletin_GEICAM_20133013-17
36. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist [en línea]. 2006 [citado 18 Mayo 2018]; 11:435–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720843>
37. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo patología mamaria benigna [en línea]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología -ESE-; 2014 [citado 18 Mayo 2018]. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/images/pdf/PROTOCOLOS-ENCURSO/Protocolo Patologia Mamaria Benigna.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/pdf/PROTOCOLOS-ENCURSO/Protocolo%20Patologia%20Mamaria%20Benigna.pdf)
38. Tan BY, Tan PH. A diagnostic approach to fibroepithelial breast lesions. Surg Pathol Clin [en línea]. 2017 [citado 25 Feb 2018];11(1):17–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413655>
39. Cerrato F, Labow BI. Diagnosis and management of fibroadenomas in the adolescent breast. Semin Plast Surg [en línea]. 2013 [citado 18 Mayo 2018];27(1):23–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706050/pdf/sps27023.pdf>

40. Lee M, Soltanian HT. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther* [en línea]. 2015 [citado 19 Mayo 2018];6:159–63. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4562655&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* [en línea]. 2005 [citado 6 Mar 2018];93(9):1046–52. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6602787>
42. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [en línea]. France: IARC; 2012 [citado 6 Mar 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* [en línea]. 2002 [citado 26 Abr 2018];288(3):321–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
44. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* [en línea]. 2004 [citado 6 Mar 2018];9(4):361–77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266090>
45. Mansha M, Saleem M, Wasim M, Tariq M. Prevalence of known risk factors in women diagnosed with breast cancer at Inmol hospital, Lahore, Punjab. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2016 [citado 6 Mar 2018];17(2):563–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925644>
46. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* [en línea]. 1992 [citado 6 Mar 2018];267(7):941–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1734106>
47. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [en línea]. 2004 [citado 6 Mar 2018];13(2):220–4. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/2/220>
48. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HSA, Peeters MJV, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg* [en línea]. 2010 [citado 6 Mar 2018];251(3):488–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134318>
49. Stricker T. Neoplasias. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, editores. *Patología estructural y funcional*. 9 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 265–340.

50. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* [en línea]. 2003 [citado 6 Mar 2018];5(5):239–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC314432/>
51. Longo DL. Biología de la célula cancerosa y angiogénesis. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. 18th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 672–88.
52. Lindeman GJ, Visvader JE. Insights into the cell of origin in breast cancer and breast cancer stem cells. *Asia-Pac J Clin Oncol* [en línea]. 2010 [citado 7 Mar 2018];6(2):89–97. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1743-7563.2010.01279.x>
53. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* [en línea]. 2010 [citado 6 Mar 2018];(41):134–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956817>
54. Schwartz GF. Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. *Arch Surg* [en línea]. 1989 [citado 6 Mar 2018];124(1):29. Disponible en: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=593645>
55. Mohan H. *Patología*. 6 ed. Buenos Aires: Panamericana; 2012. Capítulo 25. La mama; p. 754–67.
56. Cantú de León DF, Jiménez López J, Villegas Cruz C, Arce Salinas C, Vilavicencio Valencia V, Aguilar Cortazar L, et al. Carcinomas invasivos de la mama. En: Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D, editores. *Oncología y cirugía bases y principios*. México DF: Manual Moderno; 2013. p. 467–89.
57. Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol* [en línea]. 2015 [citado 6 Mar 2018]; 8 (1): 23-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689326/>
58. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et al. 13th St. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a german team of experts (Zurich 2013). *Breast Care (Basel)* [en línea]. 2013 [citado 9 Jul 2018]; 8 (3): 221-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415975>
59. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [en línea]. 2009 [citado 5 Mar 2018]; 75 (5): 1304–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386432>
60. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*

- [en línea]. 2005 [citado 5 Mar 2018]; 93 (3): 199–205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142444>
61. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* [en línea]. 2003 [citado 5 Mar 2018]; 163 (18): 2149–53. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216158>
 62. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, et al. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol* [en línea]. 1995 [citado 5 Mar 2018]; 8 (1): 31–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7731939>
 63. Morante Z, Araujo J, Fuentes H, Neciosup S, Mas L, Gómez H. Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento. *Carcinos* [en línea]. 2015 [citado 18 Mayo 2018]; 5 (1): 10–8. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a03v05n1.pdf
 64. Mishra S P, Tiwary S K, Mishra M, Khanna A K. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg* [en línea]. 2013 [citado 18 Mayo 2018]; 361469:1–10. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/361469/>
 65. Guembe Echarri L. Técnicas inmunohistoquímicas. En: Montuenga Badía L, Francisco JE, Calvo González A, editores. *Técnicas en histología y biología molecular*. 2 ed. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2014: p. 103–10.
 66. Fernández B. Mama. En: Martín Lacave I, García Caballero T, editores. *Atlas de inmunohistoquímica caracterización de células, tejidos y órganos normales*. Sevilla, España: Díaz de Santos; 2014: p. 393–7.
 67. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol* [en línea]. 2014 [citado 9 Jul 2018]; 5 (3): 382-92. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i3/382.htm>
 68. Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha Á, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. consenso nacional de la sociedad española de anatomía patológica (SEAP) y de la sociedad española de oncología médica (SEOM). *Rev Esp Patol* [en línea]. 2009 [citado 24 Feb 2018]; 42 (1): 3-16. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699885509701473>
 69. Panal M, Herrera M, Muela D, Hardisson D. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar* [en línea]. 2014 [citado 18 Feb 2018]; 27 (4): 163-9. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-correlacion-entre-expresion-ki67-con-S0214158214000565>

70. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* [en línea]. 2013 [citado 24 Feb 2018]; 24 (9): 2206–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917950>
71. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Validire P, De Cremoux P, Bernoux A, et al. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* [en línea]. 1998 [citado 9 Jul 2018].; 79 (1): 27-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495354>
72. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2015 [citado 4 Mar 2018]; 107(6): 1–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>
73. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2005 [citado 4 Mar 2018]; 373 (17): 1784–92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050518>
74. Lin C, Buxton MB, Moore D, Krontiras H, Carey L, DeMichele A, et al. Locally advanced breast cancers are more likely to present as interval cancers: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657, InterSPORE Trial). *Breast Cancer Res Treat* [en línea]. 2012 [citado 4 Mar 2018]; 132(3): 871–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796368>
75. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women: evidence from 14-year follow up of the breast cancer detection demonstration project. *Cancer* [en línea]. 1993 [citado 4 Mar 2018]; 72 Suppl 4: 1449–56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8339237>
76. Shu D. Hematología y oncología. En: Katz JN, Patel CB, Aslam MK. *Manual Parkland de diagnóstico y tratamiento*. México: El Manual Moderno; 2007. p. 752- 62.
77. American College of Radiology. *ACR BI-RADS atlas mammography* [en línea]. 5 ed. Virginia: ACR; 2013. Capítulo 2, Reporting system; [citado 4 Mar 2018]; p. 121- 40. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting.pdf>

78. Zonderland H, Smithuis R. Bi-RADS for mammography and ultrasound 2013 [en línea]. Amsterdam: ACR; 2013 [citado 4 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p53b4082c92130/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013.html#in53beca6ab97b4>
79. Smithuis R, Pijnappel R. Breast- calcifications differential diagnosis [en línea]. Groninga: ACR; 2008 [citado 4 Mar 2018]. Disponible en:<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4793bfde0ed53/breast-calcifications-differential-diagnosis.html>
80. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology [en línea]. 1995 Jul [citado 5 Mar 2018]; 196(1):123- 34. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.196.1.7784555>
81. Berg W a., Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology [en línea]. 2004 Dic [citado 4 Mar 2018]; 233(3):835. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2333031484>
82. Peters N, Borel Rinkes IH, Zuihoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. Radiology [en línea]. 2008 Ene [citado 5 Mar 2018]; 246(1):116-23. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2461061298>
83. Hicks DG, Lester S, editores. Diagnóstico patología mama. Madrid, España: Marbán; 2014. Capítulo 2. Carcinomas; p. 182–4.
84. American Cancer Society [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2017 [actualizado 2 Feb 2018; citado 18 Mayo 2018]; Treatment of breast cancer by stage [aprox 3 pant.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage.html>
85. Beuzeboc P. Guía GEICAM de práctica clínica: para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico [en línea]. Madrid: Comuniland S.L.; 2015 [citado 28 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>
86. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol [en línea]. 2012 Abr [citado 28 Feb 2018]; 13(4):412- 19. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6
87. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer:

- 20-Year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* [en línea]. 2008 [citado 28 Feb 2018]; 47(4):672- 81. doi: 10.1080/02841860801971439.
88. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* [en línea]. 2014 Jun [citado 28 Feb 2018]; 383(9935):2127- 35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8
89. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* [en línea]. 2011 Feb [citado 1 Mar 2018]; 305(6):569–75. doi: 10.1001/jama.2011.90
90. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, Holloway JN, Hurria A, King TA, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: An American Society of clinical oncology guideline adaptation of the cancer clinical practice guideline. *J Clin Oncol* [en línea]. 2016 Jul [citado 1 Mar 2018]; 34(20):2416–27. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0182
91. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* [en línea]. 2014 Jul [citado 1 Mar 2018]; 32(21):2255–69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258
92. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, Von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* [en línea]. 2008 Feb [citado 1 Mar 2018]; 26(5):814–9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510
93. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmuller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* [en línea]. 2011 Sep [citado 1 Mar 2018]; 29(25):3351–7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930
94. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* [en línea]. 2015 Ago [citado 1 Mar 2018]; 24(4):406–12. doi: 10.1016/j.breast.2015.03.004.

95. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [en línea]. 2009 [citado 1 Mar 2018]; 20(11): 1771–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608616>
96. De Dueñas EM, Hernández AL, Zotano ÁG, Carrión RMP, López-Muñiz JIC, Novoa SA, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: Results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat* [en línea]. 2014 [citado 1 Mar 2018]; 143(3): 507–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414130>
97. Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea]. 2013 [citado 6 Mayo 2018]; 30(1): 137–41. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a26v30n1.pdf>
98. Nesse RM. Introduction: Five evolutionary principles for understanding cancer. En Ujvari B, Roche B, Thomas F, editores. *Ecology and evolution of cancer* [en línea]. Arizona: Elsevier; 2017 [citado 6 Mayo 2018]; p 15-21.
99. Guatemala. Liga Nacional Contra el Cáncer. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”. Informe de los casos de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- durante el año 2011 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2013. [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://regcangua.byethost5.com/Boletines.html>
100. -----. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”. Casos de cáncer detectados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- durante el año 2012 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2013. [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://regcangua.byethost5.com/Boletines.html>
101. -----. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”. Casos nuevos de cáncer detectados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- durante el año 2013 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2015. [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://regcangua.byethost5.com/Boletines.html>
102. -----. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”. Informe de casos nuevos y defunciones de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- de la Liga Nacional Contra el Cáncer durante el año 2014 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2017. [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://regcangua.byethost5.com/Boletines.html>
103. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Análisis de la situación epidemiológica de enfermedades no transmisibles [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2015

- [citado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Semanas%20Situacional/asis%20ent%202015.pdf>
104. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. 23 ed. España: RAE; 2014. [citado 6 Mayo 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/>
105. Surós Batlló A, Surós Batlló J. Semiología médica y técnica exploratoria. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2001.
106. Mascaró Porcar JM. Diccionario médico. 2 ed. Barcelona: Salvat; 1974.
107. American Cancer Society [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2017 [actualizado 4 Ene 2018; citado 6 May 2018]; Síndromes de cáncer en las familias; [aprox. 16 pant.]. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/genetica/sindromes-de-cancer-familiar.html>
108. Romero-Utrilla A, Osuna-Ramos JF, Candanedo-González F, Ramírez Zepeda MG, Peñuelas JE. Cáncer de mama: entidad patológica de biología heterogénea. Arch Salud Sin [en línea]. 2014 [citado 12 Mayo 2018]; 8(3): 109–16. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274253484_Cancer_de_Mama_Entidad_Patologica_de_Biologia_Heterogenea
109. Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. Salud Publica Mex [en línea]. 2009 [citado 12 Mayo 2018]; 51 Suppl 2: 165–71. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800006

10. ANEXOS

Anexo 10.1

Tabla 10.1 Clasificación TNM para el cáncer de mama en base a AJCC ²⁷
Definición de tumor primario (T)-clínico patológico
<ul style="list-style-type: none">- Tx: tumor primario no evaluable.- T0: sin evidencia de primario.- Tis (CDIS): carcinoma ductal <i>in situ</i>- Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón no asociada a carcinoma invasivo y/o CDIS en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima asociados a Paget se categorizan basados en el tamaño y características de la enfermedad parenquimatosa, aunque igual deba notar la presencia del Paget.- T1: tumor <20 mm en su mayor diámetro.- T1mi: tumor ≤1mm en su mayor diámetro.<ul style="list-style-type: none">o T1a: tumor >1 mm pero ≤5 mm en su mayor diámetro. (En cualquier medición >1.0-1.9 mm a 2 mm).o T1b: tumor >5 mm pero ≤10 mm en su mayor diámetro.o T1c: tumor > 10 mm pero ≤20 mm en su mayor diámetro.- T2: tumor >20 mm pero ≤50 mm en su mayor diámetro.- T3: tumor >50 mm en su mayor dimensión.- T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o hacia la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); invasión de la dermis sola no califica como T4.<ul style="list-style-type: none">o T4a: extensión hacia la pared torácica; invasión o adherencia hacia el musculo pectoral en la ausencia de invasión a estructuras de la pared torácica no los califica como T4.o T4b: ulceración y/o nódulos satélite macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) que no cumpla criterios de carcinoma inflamatorio.o T4c: presencia de T4a y T4b juntos.o T4d: carcinoma inflamatorio. <p>El carcinoma lobular <i>in situ</i> es una entidad benigna y es removido del TNM en AJCC manual de estadio de cáncer de mama.</p>
Definición de nódulos linfáticos regionales-clínico (cN): nódulos clínicos
<ul style="list-style-type: none">- cNX: no evaluables.- CN0: sin presencia de nódulos (por imagen o clínicas).- CN1: metástasis ipsilaterales móviles nivel I o II.<ul style="list-style-type: none">o CN1mi: micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0.2 mm pero no más de 2 mm).- CN2: metástasis ipsilaterales en nivel I, II nódulos linfáticos axilares que son clínicamente fijos o unidos; o en nódulos linfáticos mamarios internos ipsilateral en ausencia de metástasis de nódulos linfáticos axilares.<ul style="list-style-type: none">o CN2a: metástasis ipsilateral en nivel I, II nódulos linfáticos axilares fijo hacia una u otra estructura.o CN2b: metástasis ipsilateral en nódulos mamaria interna en ausencia de metástasis de nódulo linfático axilar.- CN3: metástasis infraclavicular ipsilaterales (nivel III axilar), nódulos linfáticos con o sin nivel I, II de nódulo linfático axilar involucrado.<ul style="list-style-type: none">o CN3a: metástasis infraclaviculares ipsilaterales.o CN3b: metástasis en nódulos mamarios internos y nódulos axilares.o CN3c: metástasis supraclaviculares ipsilaterales.

Definición de nódulos linfáticos regionales-patológico (pN): nódulos patológicos.

- pNx: no evaluables.
- pN0: sin presencia de metástasis a nódulos.
 - o pN0 (i+): sólo ITC (clústeres de células malignas menores a 0.2 mm).
 - o pN0(mol+): positivo para RT-PCR sin ITC
- pN1: micrometástasis o metástasis en 1-3 nódulos linfáticos axilares; y/o nódulos mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis con nódulo centinela.
 - o pN1mi: micrometástasis (mayor 0.2 mm pero no más de 2 mm).
 - o pN1a: de uno a tres nódulos linfáticos axilares con al menos uno de ellos >2 mm.
 - o pN1b: metástasis en nódulos centinela ipsilaterales de mamaria interna.
 - o pN1c: pN1a y pN1b combinados.
- pN2: metástasis 4-9 ganglios axilares o imágenes positivas para ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis axilares.
 - o pN2a: metástasis cuatro a nueve ganglios axilares con al menos un depósito tumoral >2 mm.
 - o pN2b: metástasis clínicamente detectada en ganglios mamarios internos con o sin confirmación microscópica, con nódulos axilares negativos en patología.
- pN3: metástasis >10 nódulos axilares; o nódulos infraclaviculares o supraclaviculares; o positivo para nódulos mamarios ipsilaterales por imágenes en presencia de nódulos axilares nivel I o II; o metástasis en tres o más nódulos axilares y micrometástasis a nódulo centinela por biopsia en presencia de nódulos mamarios internos ipsilaterales negativos.
 - o pN3a: metástasis >10 nódulos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
 - o pN3b: pN1a o pN1b en presencia de cN2b.
 - o pN3c: metástasis supraclavicular.

Definición de metástasis a distancia (M): metástasis

- M0: sin evidencia clínica o radiográfica.
- cM0 (i+): sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de depósitos tumorales >0.2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea u otro tejido en pacientes sin síntomas ni signos de metástasis.
- cM1: metástasis detectada por clínica e imagenología.
- pM1: metástasis comprobada por histología en órganos a distancia; o en nódulos no regionales si es mayor de 0.2 mm.
-

Las imágenes no son requeridas para asignar categoría cM0.

Fuente: traducida de tabla de TNM en "*Definitions of AJCC TNM*". Breast AJCC 2018.

Tabla 10.2 Estadificación para cáncer de mama en base a AJCC ²⁷

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

Fuente: traducida de tabla de estadificación de cáncer en "AJCC *Anatomic Stage Groups*". Breast AJCC 2018.



BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Caracterización morfológica e inmunohistoquímica del paciente con cáncer de mama

No. Boleta Hospital No. Historia Clínica No. de patología Año de diagnóstico

SERIE I: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Edad Procedencia Residencia

SERIE II: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Motivo de consulta Otro

Hallazgos clínicos

Masa mamaria Localización de la masa Otra localización

Secreción Ulceración Linfadenopatía

Retracción del pezón Otro (s) Especificar otros hallazgos Estadio

SERIE III: ANTECEDENTES

Edad de menarquia Menopausia Edad de menopausia Datos de menarquia

Gestas Partos Lactancia materna Tabaquismo Datos de gestas

Uso de anticonceptivos orales Terapia hormonal de reemplazo

Enfermedad mamaria benigna Historia familiar de cáncer

Especificar tipo de enfermedad mamaria benigna

SERIE IV: CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Tipo histológico Especificar otro tipo histológico

SERIE V: CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

RE RP Ki-67

Her2/Neu TP-53 Inmunofenotipo

Anexo 10.3

Tabla 10.3 Localización de la masa según cuadrantes mamarios de los sujetos a estudio

Localización de la masa por mama	CSE	CSI	CIE	CII	Retroareolar	≥2	Total
Derecha	76	18	12	9	14	56	185
Izquierda	79	18	16	7	14	44	178
Bilateral	0	0	0	0	0	6	6
Total	155	36	28	16	28	106	369

Tabla 10.4 Distribución de tipo de enfermedad mamaria benigna de los sujetos a estudio

	n:28	
	f	%
Tipo de enfermedad mamaria benigna		
Adenoma	1	3.57%
Calcificaciones	2	7.14%
Enfermedad fibroquística	19	67.86%
Galactocele	1	3.57%
Hiperplasia ductal atípica	1	3.57%
Hiperplasia ductal sin atipia	1	3.57%
Hiperplasia intraductal con cambios de metaplasia apocrina	1	3.57%
Lipoma	1	3.57%
Mastitis	1	3.57%

Tabla 10. 5 Características inmunohistoquímicas reportadas en los informes de patología de los sujetos a estudio

	n= 397	
	f	%
Inmunofenotipo		
Carcinoma Her2/Neu	67	16.88
Luminal A	70	17.63
Luminal B	104	26.20
Similar a la mama normal	21	5.29
Similar al basal (Triple negativo)	92	23.17
No inmunotipificable	43	10.83

Tabla 10.6 Identificación de inmunohistoquímica reportada en los informes de patología de los sujetos a estudio

n:397			
Inmunofenotipo	Receptores identificados	f	Total
Luminal A	RE+, RP+, Her2/Neu-, Ki-67-	70	70
Luminal B	RE+, RP-, Her2/Neu-, Ki-67+	13	104
	RE-, RP+, Her2/Neu-, Ki-67+	2	
	RE+, RP+, Her2/Neu-, Ki-67+	66	
	RE+, RP-, Her2/Neu+, Ki-67+	6	
	RE-, RP+, Her2/Neu+, Ki-67+	2	
	RE+, RP+, Her2/Neu+, Ki-67+	14	
	RE+, RP+, No Her2/Neu, Ki-67+	1	
Similar a la mama normal	RE+, RP-, Her2/Neu-, Ki-67-	21	21
Carcinoma Her2/Neu	RE-, RP-, Her2/Neu+, Ki-67+	43	67
	RE-, RP-, Her2/Neu+, Ki-67-	14	
	RE-, RP-, Her2/Neu+, No Ki-67	10	
Similar al basal (Triple negativo)	RE-, RP-, Her2/Neu-, Ki-67+	70	92
	RE-, RP-, Her2/Neu-, Ki-67-	15	
	RE-, RP-, Her2/Neu-, No Ki-67	7	
No inmunotipificable	RE+, RP+, Her2/Neu-, No Ki-67	15	43
	RE+, RP-, Her2/Neu-, No Ki-67	4	
	RE-, RP+, Her2/Neu-, No Ki-67	0	
	RE-, RP+, Her2/Neu+, No Ki-67	1	
	RE+, RP+, Her2/Neu+, No Ki-67	3	
	RE+, RP-, Her2/Neu+, No Ki-67	1	
	RE+, RP+, Her2/Neu+, Ki-67-	5	
	RE+, RP-, Her2/Neu+, Ki-67-	4	
	RE-, RP+, Her2/Neu-, Ki-67-	9	
	RE-, RP+, Her2/Neu+, Ki-67-	1	