

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA BAJO TRATAMIENTO  
QUIRURGICO CONSERVADOR”**

**FEBE BERENICE MORAGA GALÁN  
SILVIA ANGELICA MARTÍNEZ GUZMÁN**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias en Ginecología y Obstetricia**

**Febrero 2014**



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Las Doctoras:

**Silvia Angélica Martínez Guzmán**

Carné Universitario No.: 100019961

**Febe Berenice Moraga Galán**

Carné Universitario No.: 100019979

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestras en Ciencias en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis "**Evolución clínica del cáncer de mama bajo tratamiento quirúrgico conservador**".

Que fue asesorado: Dra. Jennifer Cumes Mac

Y revisado por: Dr. Mario David Cerón Donis MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014

  
**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Guatemala 28 de septiembre de 2012

Doctor  
Ricardo García Manzo  
Coordinador Específico del Programa de Postgrado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente

Estimado Dr. García Manzo:

Por este medio le envío el informe final de tesis **"Evolución Clínica del Cáncer de Mama bajo Tratamiento Quirúrgico Conservador"** perteneciente a las doctoras Febe Berenice Moraga Galán y Silvia Angélica Martínez Guzmán, el cual ha sido asesorado y aprobado por la Doctora Jenniefer Cumes.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

*Dra. Jenniefer Cumes Mú  
Ginecóloga y Obstetra  
Colegiado No. 12,048*

Dra. Jenniefer Cumes  
Asesora de Tesis  
Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



Guatemala 28 de septiembre de 2012

Doctor  
Ricardo García Manzo  
Coordinador Especifico del Programa de Postgrado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente


Estimado Dr. García Manzo:

Por este medio le envío el informe final de tesis **"Evolución Clínica del Cáncer de Mama bajo Tratamiento Quirúrgico Conservador"** perteneciente a las doctoras Febe Berenice Moraga Galán y Silvia Angélica Martínez Guzmán, el cual ha sido revisado y aprobado por el Doctor Mario David Cerón.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

Dr. Mario David Cerón Dónis  
DIRECTOR MEDICO HOSPITALARIO  
Hospital Gineco Obstetrico IGSS

  
Dr. Mario David Cerón  
Revisor de Tesis  
Director Médico Hospitalario  
Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestro Señor Dios por el amor incondicional que él nos da, por brindarnos la fuerza, sabiduría y por ser inspiración a lo largo de nuestras vidas, ya que sin Él no hubiésemos alcanzado la meta.

A nuestros padres y hermanos por su amor, apoyo, sacrificios y oraciones, ya que ellos son razón para luchar y seguir adelante.

Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por ser nuestra casa de formación.

A nuestros docentes por haber contribuido durante nuestra maestría el aporte de conocimientos para nuestra formación académica.

A nuestros docentes de investigación por su constante apoyo y guía que nos ayudó en el camino para la realización de este trabajo, en especial al Dr. Sergio Velásquez por su apoyo incondicional.

A nuestros compañeros por acompañarnos en este largo camino y hacer que fuera tan especial.

A nuestros jefes y grupos de turno, por ser como una familia más, con quienes compartimos alegrías, tristezas, preocupaciones y sueños.

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b>	
<b>I INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiología</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Historia Natural del cáncer</b>	<b>5</b>
2.2.1 Anamnesis	5
<b>2.3 Factores de alto riesgo</b>	<b>5</b>
2.3.1 Sexo	5
2.3.2 Edad	5
2.3.3 Antecedentes familiares	6
2.3.4 Enfermedades premalignas de la mama	6
2.3.5 Radiación Ionizante	7
2.3.6 Nulíparidad	7
2.3.7 Menarquía precoz	8
2.3.8 Menopausia Tardía	8
2.3.9 Obesidad y hábitos de vida	8
2.3.10 Tratamientos hormonales	9
<b>2.4 Clínica y exploración</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Diagnóstico</b>	<b>11</b>
2.5.1 Mamografía	11
2.5.2 Punción y aspiración con aguja fina	12
2.5.3 Otros procedimientos	13
<b>2.6 Estadificación del cáncer de mama</b>	<b>14</b>
2.6.1 Clasificación TNM	14
2.6.2 Clasificación por Estadios	15
<b>2.7 Tratamiento</b>	<b>17</b>
2.7.1 Cirugía	17
2.7.2 Radioterapia	18

2.7.3	Hormonoterapia	19
2.7.4	Quimioterapia	19
<b>2.8</b>	<b>Nuevos Tratamientos</b>	<b>20</b>
2.8.1	Cirugía Conservadora	21
<b>2.9</b>	<b>Factores Pronósticos</b>	<b>22</b>
2.9.1	Estado de ganglios axilares	22
2.9.2	Tamaño del tumor	22
<b>2.10</b>	<b>Factores Anatomopatológicos</b>	<b>23</b>
2.10.1	Tipo Histológico	23
2.10.2	Grado Histológico	25
2.10.3	Invasión Linfática	26
2.10.4	Invasión Vascular	26
2.10.5	Infiltrado linfoplasmocitario	26
2.10.6	Características del estroma	26
<b>2.11</b>	<b>Receptores Hormonales</b>	<b>27</b>
2.11.1	HER NEU	27
2.11.2	Proteína p 53	28
2.11.3	Citometría de flujo	29
2.11.4	Ki-67 MIB1	30
2.11.5	Angiogénesis	30
<b>2.12</b>	<b>Recidiva de cáncer de mama</b>	<b>30</b>
<b>III</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1	Objetivo General	32
3.2	Objetivos específicos	
<b>IV</b>	<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>33</b>
4.1	Diseño de Investigación	33
4.2	Unidad de Análisis	33
4.3	Población	33
4.4	Marco muestral	33
4.5	Tamaño de muestra	33
4.6	Método de muestreo	33
4.7	Criterios de Inclusión	33
4.8	Criterios de Exclusión	33

4.9 Definición Y operacionalización de variables	35
4.10 Procedimiento de recolección de datos y muestreo	40
4.11 Materiales y recurso	41
<b>V RESULTADOS</b>	<b>42</b>
Tabla 1	42
Tabla 2	43
Tabla 3	44
Tabla 4	45
Gráfica 1	46
Gráfica 2	47
Tabla 5	48
Tabla 6	49
Tabla 7	50
Tabla 8	51
<b>VI DISCUSIÓN Y ANÁLISIS</b>	
6.1 Discusión	52
6.2 Conclusiones	55
6.3 Recomendaciones	56
<b>VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>57</b>
<b>VIII ANEXOS</b>	<b>62</b>



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la incidencia de recidivas de cáncer de mama en pacientes con tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama atendidas en la clínica de mama del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, 2006-2010. **Población y Metodología:** Estudio descriptivo retrospectivo. Se revisaron un total de 197 expedientes médicos, obteniendo una población total de 191 expedientes médicos debido a los criterios de exclusión. **Resultados:** Del total de pacientes con tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama 19% presentó recidiva de cáncer de mama, el grupo etario con mayor frecuencia de cáncer de mama fue 41 a 45 años 24%, la localización más frecuente fue cuadrante superior externo izquierdo 65%. El estadio que presentó mayor recidiva fue IIIB 29%. La estirpe histológica sin patrón específico fue la más frecuente 94%. 100% de las recidivas presentó un grado histológico 3. Se determinó que durante el primer año posterior al tratamiento 59% presentaron recidiva, 23% a los dos años y 18% a los tres, cuatro y cinco años. El receptor HER 2 NEU se encontró en el 100% de las recidivas, seguido de receptores estrogénicos 59%. De los tumores residuales se estableció que 94% presentó márgenes quirúrgicos libres. **Conclusiones:** Se determinó la incidencia de recidivas en 19%. De las recidivas 100% presentó grado histológico 3. La estirpe histológica más frecuente fue sin patrón específico y el estadio de mayor recidiva fue IIIB.

## I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es uno de los mayores problemas de salud pública de los países desarrollados, tanto por su incidencia como por su mortalidad. En las últimas dos décadas la mortalidad por cáncer de mama ha aumentado en los países en desarrollo. Éste, junto con el cáncer de cérvix, es la principal causa de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años en América Latina. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, en América Latina se registraron cerca de 90.000 casos de cáncer de mama en el año 2000. (8, 12, 19)

En Guatemala, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres después del cáncer cérvix. Según el registro de cáncer de Guatemala, con base en los reportes del Instituto de Cancerología, del 2004 al 2007 se incrementó el número de personas que padecen la enfermedad. De 256 casos reportados en el primer año, se elevó a 320 en el 2007. (11, 12)

En la actualidad, no se cuentan con bases científicas para afirmar que se puede curar el cáncer de mama, se puede diagnosticar en base a distintos factores pronósticos y de predicción que incluyen la histología, características clínicas del tumor primario, la afectación ganglionar, los receptores hormonales, los niveles de expresión de HER2/NEU, la presencia o ausencia de enfermedad metastásica detectable. En base al diagnóstico se establece el tratamiento, los cuales pueden ser cirugía conservadora, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, mastectomía. El seguimiento que se debe de tener de los diferentes tratamientos que se investigan en la actualidad tendría que ser superior a los 20 o 30 años. (7)

Las recidivas del tratamiento conservador se han asociado a un incremento en la mortalidad por cáncer hasta de un 50% por lo que el control locorregional resulta esencial para un buen resultado pronóstico. (8, 9)

Por lo que se formuló la siguiente pregunta ¿Cuál es la incidencia de recidivas de cáncer de mama en pacientes con tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama atendidas en la clínica de mama del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, 2006-2010?, y se estableció como objetivo determinar la incidencia de recidivas de cáncer de mama en pacientes con

tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama atendidas en la clínica de mama del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, 2006-2010.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Se utilizó una población total de 191 expedientes médicos de pacientes atendidas en la clínica de mama del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, 2006-2010. Se trasladó la información a un instrumento de recolección de datos y se elaboró una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico.

Los resultados demostraron que de 191 pacientes con tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama 19% presentó recidiva de cáncer de mama, el grupo etario con mayor frecuencia de cáncer de mama fue 41 a 45 años 24%, la localización más frecuente fue cuadrante superior externo izquierdo 65%. El estadio que presentó mayor recidiva fue IIIB 29%. La estirpe histológica sin patrón específico fue la más frecuente 94%. 100% de las recidivas presentó un grado histológico 3. Se determinó que durante el primer año posterior al tratamiento 59% presentaron recidiva, 23% a los dos años y 18% a los tres, cuatro y cinco años. El receptor HER 2 NEU se encontró en el 100% de las recidivas, seguido de receptores estrogénicos 59%. De los tumores residuales se estableció que 94% presentó márgenes quirúrgicos libres.

## II. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y representa uno de los problemas más importantes de salud pública a los países desarrollados. Una de cada nueve mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida, y la incidencia va en aumento. España, con tasas de mortalidad inferiores a la media comunitaria, es uno de los países que está sufriendo un mayor incremento. La mama es un órgano fácilmente accesible para exploraciones clínicas o radiológicas, haciendo así posible un diagnóstico temprano de los tumores mamarios. Este es un hecho determinante de cara al pronóstico: el porcentaje de supervivencia para el cáncer de mama en estadio I es del 80%, mientras que sólo sobreviven un 8-27% de los estadios avanzados. (2, 11, 16)

El médico de Atención Primaria suele ser el primero al que acude la mujer que detecta una anomalía. Por su mayor proximidad a la paciente, su papel es fundamental a la hora de mentalizar y adiestrar a la mujer en las técnicas de autoexploración. En muchos casos, además, recae sobre él la evaluación del riesgo y la exploración rutinaria en mujeres aparentemente asintomáticas. (16, 25)

La experiencia indica que cualquier nódulo mamario, por inofensivo que parezca, puede ser un cáncer de mama, en la práctica suele ser sencillo distinguir entre casos de baja sospecha en los que es posible tranquilizar a la mujer y proceder a las pruebas complementarias con relativa calma de aquellos otros altamente sospechosos que exigen la máxima diligencia en nuestra actuación. (7, 11, 12)

### 2.1 Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, especialmente en los países occidentales. Existe un incremento progresivo en su incidencia, siendo este aumento más significativo entre las mujeres de menos de 40 años. Aproximadamente una de cada 8 mujeres será diagnosticada de cáncer de mama a lo largo de su vida y una de cada 30 morirá por esta causa. El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. Se estima que las mujeres que llegan a los 85 años de edad tendrán una oportunidad en nueve de desarrollar esta enfermedad; su frecuencia parece ser mayor en países desarrollados que en no desarrollados pese a que el aumento paulatino de esta

patología en estos últimos países ha hecho que esta diferencia sea cada vez menos marcada. (11, 16)

Para el año 2009 en Estados Unidos el Instituto Nacional de Cancerología hizo un cálculo de 192,370 de nuevos casos de Cáncer de Mama en pacientes femeninas; de estos 40,170 terminaron en defunción. (7)

Tanto la frecuencia como la mortalidad por cáncer de mama varían cerca de cinco veces entre las poblaciones alrededor del mundo. Las tasas son altas en la mayoría de los países desarrollados y más bajas en los menos desarrollados. La excepción la constituye Japón en donde también la tasa es baja aunque en los últimos años ha estado aumentando en forma paulatina. (10)

En los países occidentales, la tasa de cáncer de mama mostró un franco incremento desde inicios del siglo veinte hasta 1990 mientras que en Japón el incremento se observó durante los últimos 30 años, pero en forma tal, que para finales de los años 90 la tasa de cáncer de mama en mujeres jóvenes en Japón fue similar a aquellos observados en países desarrollados 30 años antes. Estas diferencias no pueden ser explicadas únicamente en base a factores reproductivos por lo que se han buscado otras explicaciones. Durante la década final del siglo veinte, la tasa de incidencia y mortalidad para cáncer de mama cambió sorprendentemente en algunos países occidentales. (10, 11, 16)

Por ejemplo, hubo un alza en la incidencia para mujeres en edades comprendidas entre 50 y 70 años lo cual resultó coincidir con la introducción de la pesquisa con mamografía desde 1988. En contraste, la mortalidad de cáncer de mama cayó durante este mismo período de tiempo. Esta caída en la mortalidad puede ser debida a, principalmente, a una mejora en el diagnóstico y tratamiento más que a cambios en la epidemiología subyacente de la propia enfermedad. (2, 7)

Sin embargo, el grado de riesgo no es homogéneo entre la población en general. Se ha vuelto cada vez más necesario ser capaz de valorar e individualizar, lo más exactamente posible, el perfil de riesgo de una paciente a fin de poder asegurarle la mejor relación costo-beneficio de las alternativas de vigilancia y tratamiento disponibles. (3, 18)

## 2.2 Historia Natural Del Cáncer De Mama

El crecimiento tumoral a partir de una sola célula requiere 30 duplicaciones de su volumen para alcanzar el tamaño de un centímetro, por debajo del cual es prácticamente imposible el diagnóstico clínico por palpación (no así el diagnóstico mamográfico, lo que supone la base de los programas de *screening*). El tiempo de duplicación celular es muy variable, entre 10-250 días. De este modo, la fase preclínica puede durar de 1 a 3 años y en ese plazo puede haber tenido lugar la diseminación por vía linfática y/o hematógena.

La localización de este cáncer y de las enfermedades benignas y premalignas se presenta con mayor frecuencia del lado izquierdo ya que se asocia a mayor riesgo sanguíneo por cercanía de la arteria aorta y además el cuadrante superior externo izquierdo contiene la cola de Spencer el cual presenta mayor drenaje linfático y eso se relaciona a mayor incidencia de recidiva. (13, 16)

### *2.2.1 Anamnesis*

La anamnesis es un paso fundamental en la identificación de aquella parte de la población femenina que corre un riesgo aumentado de sufrir un CM, para intensificar en su caso las medidas encaminadas a lograr un diagnóstico precoz. Sin embargo, no hay que perder de vista el hecho de que la mayor parte de los CM aparecen en mujeres que no presentan ningún factor de riesgo aparte del sexo y la edad avanzada. (5, 11, 16)

## 2.3 Factores De Alto Riesgo

### *2.3.1 Sexo:*

99% del cáncer de mama se dan en mujeres. (14)

### *2.3.2 Edad:*

En general, el riesgo es bajo antes de los 35 años y después aumenta de forma constante a medida que avanza la edad. Al igual que para otros muchos cánceres, la frecuencia de cáncer de mama aumenta rápidamente con la edad siendo extremadamente baja antes de los 30 años (< 25 casos/100.00 mujeres)

para luego sufrir un lento incremento en forma lineal después de los 50 años, o sea, la edad promedio en que se presenta la menopausia, hasta los 80 años en que alcanza una estabilización que representa aproximadamente unos 500 casos/100.000 mujeres). (5, 14)

La frecuencia acumulada de cáncer de mama entre las mujeres de Europa y Norte América es de cerca del 2.7% a los 55 años, 5.0% para los 65 años y del 7.7% para la edad de 75 años (11, 13)

### *2.3.3 Antecedentes familiares:*

Sobre todo si ha habido casos en familiares de primer grado (madre, hermana) y especialmente si la enfermedad apareció antes de la menopausia o tuvo carácter bilateral. El riesgo aumenta si son varios los familiares afectados, habiéndose detectado familias con mutaciones de los genes BRCA-1 y BRCA-2. Determinados síndromes hereditarios aumentan la susceptibilidad a diversas neoplasias, entre ellas el CM: síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Cadwen, síndrome de Peutz-Jeghers, etc. En la ataxia-telangiectasia hay un aumento de la susceptibilidad a radiaciones ionizantes. (5, 16)

### *2.3.4 Enfermedades premalignas de la mama:*

El grupo histológicamente heterogéneo de “enfermedades benignas de la mama” es frecuentemente dividido en lesiones no proliferativas y lesiones proliferativas o con atipia. Las lesiones no proliferativas están generalmente asociadas con un poco no nulo aumento en el riesgo de cáncer de mama. Las lesiones proliferativas sin atipia confieren un incremento de hasta dos veces en el riesgo de cáncer de mama y la hiperplasia con atipia lo da en hasta cuatro veces comparado con mujeres sin enfermedad benigna de la mama.

Los estudios de los patrones parenquimales mamográficos han mostrado que las mujeres que con mayor cantidad de tejido mamario considerado como radio denso están en mayor riesgo para cáncer de mama que aquellas con mamas más radio lúcidas. Estimaciones acerca de la magnitud de este efecto han variado grandemente de acuerdo a la técnica empleada para medir la densidad. (3, 5, 11, 12)

En otros estudios se ha encontrado alteraciones fibroquísticas proliferativas sin y con atipia (riesgo relativo de 2/1 en las primeras y 5/1 en las segundas) o cáncer lobulillar *in situ* (25% de riesgo de aparición de cáncer invasor en la misma mama o en la contralateral en los 20 años siguientes al diagnóstico).

### *2.3.5 Exposición de la mama a radiaciones ionizante:*

Pese a que existe incertidumbre sobre los efectos de muy bajas dosis de radiación, incluyendo las exposiciones ocupacionales o de medios de diagnóstico médico y acerca de las exposiciones tardías en la vida (después de los 40 años) en general se estima que solo el 1% de los cánceres de mama en los EUA pueden ser atribuidos a radiografía diagnóstica. (3, 16)

### *2.3.6 Nulíparidad o primer embarazo a término tardío: (más de 35 años):*

Comparadas con las mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido al menos un embarazo a término tienen, en promedio, alrededor de un 25% de reducción en el riesgo de cáncer de mama. Además, la protección se ve incrementada con el aumento en el número de embarazos a término en forma tal que una mujer con cinco o más niños tiene cerca de la mitad del riesgo que una mujer nulípara. La edad del primer embarazo a término afecta el riesgo de patología de mama independientemente del número total de embarazos; la protección es mayor a menor edad del primer parto a término. (5, 14)

Las pruebas acerca de la influencia de los abortos (inducidos o provocados), ha dado a entender que las células mamarias son vulnerables a la mutación cuando el tejido mamario se compone de células que crecen con rapidez, y de células no diferenciadas como es durante la adolescencia y el embarazo; durante el embarazo aumenta el número de células no diferenciadas al tiempo que tiene lugar el crecimiento rápido del epitelio mamario. Si el embarazo llega a término estas células se diferencian en el tercer trimestre y por lo tanto disminuye el número de células predispuestas a un daño o mutación. Se propuso la hipótesis de que la interrupción de la diferenciación de las células mamarias que tiene lugar en los abortos aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar alguna patología mamaria. (5, 7, 11, 16)



### *2.3.7 Menarquía Precoz: (antes de los 9 años)*

Debido a que existe una mayor exposición a estrógenos; cuanto más tarde sea la edad de presentación de la primera menstruación, más bajo será el riesgo de una mujer a sufrir cáncer de mama; otros factores menstruales, tales como longitud y regularidad del ciclo, no han sido consistentemente relacionados a riesgo de cáncer de mama. (13, 14, 16)

### *2.3.8 Menopausia tardía: (más de 50 años)*

Las mujeres que experimentan la menopausia en edades avanzadas están en mayor riesgo de presentar cáncer de mama que aquellas que cesan de menstruar en forma temprana, con un riesgo total de cerca del 3% por cada año después de la edad promedio para presentar la menopausia. Así, aquellas mujeres que entran a la menopausia hasta los 55 años o después muestran un RR de 1.22 comparadas con aquellas que la experimentan antes de los 45 años. La magnitud de este efecto es similar sea que la menopausia se presente en forma natural o como resultado de una ooforectomía bilateral lo que cual sugiere que el número total de ciclos menstruales ovulatorios a las que una mujer está sometida durante toda su vida es lo que constituye el factor de riesgo de cáncer de mama. El efecto protector de la menopausia puede justificar el aumento más lento observado en la tasa de incidencia de cáncer de mama después de los 50 años. Así, las mujeres premenopáusicas están en mayor riesgo de tener un cáncer de mama que las mujeres postmenopáusicas de la misma edad y las mujeres perimenopáusicas se encuentran en un riesgo intermedio. (3, 5, 14, 16)

### *2.3.9 Obesidad y Hábitos de vida:*

Hay hipótesis de que las dietas altas en grasas incrementan el riesgo de patología benigna de mama. Estudios más recientes han buscado otros posibles determinantes dietéticos de riesgo tales como el consumo de carnes, fibras, frutas, vegetales y fitoestrógenos. Puede haber un moderado efecto protector en el alto consumo de vegetales, pero los resultados para carne, fibra y fruta han sido inconsistentes. Ha habido mucho interés en la posibilidad de que los fitoestrógenos, encontrados en altas concentraciones en la soya y algunos otros alimentos, puedan bloquear los efectos de los más bastamente potentes estrógenos endógenos y por lo tanto reducir el riesgo de cáncer de mama a largo plazo. Sin embargo, los resultados de los estudios con mucho aún son inconclusos. (5, 13, 16)

Estudios observacionales han repetidamente mostrado que el consumo de alcohol está asociado con un moderado incremento en la patología de mama. Los mecanismos propuestos para explicar esta aparente relación han oscilado desde relativamente específicos (la estimulación del metabolismo de carcinógenos tales como el acetaldehído) a aquellos más globales disminución de la eficiencia en la reparación del ADN ya que el alcohol, al disminuir el ácido fólico altera esta función; o la reducción en la ingesta de nutrientes protectores como lo es la vitamina A, E, C y el selenio. El riesgo se incrementa con un consumo de 2 copas al día. (13, 14)

Por su parte, otros muchos estudios han examinado la relación entre tabaquismo y riesgo de cáncer de mama y la totalidad de ellos no han mostrado asociación.

#### *2.3.10 Tratamientos hormonales:*

Los anticonceptivos orales parecen suponer un aumento del riesgo sólo cuando se emplean durante períodos muy prolongados en mujeres muy jóvenes, antes del primer parto.

La terapia de restitución hormonal (THR) podría suponer un ligero aumento del riesgo en caso de tratamientos prolongados. Los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio multi-institucional de más de 16,000 mujeres postmenopáusicas en edades entre los 50 y los 79 años para valorar el riesgo-beneficio de la TRH empleando las preparaciones más comunes en el mercado de estrógenos solos o combinados con progesterona, que indican que los preparados combinados se asocian con mayor riesgo de padecer alguna patología mamaria. En julio del 2002 el Instituto Nacional de Salud suspendió súbitamente el brazo de estudio WHI de las preparaciones hormonales combinadas debido a que el análisis de los datos indicó que las mujeres en este grupo aumentaron su riesgo de eventos vasculares cerebrales y enfermedad coronaria aunado a un aumento del 26% en el riesgo de cáncer de mama en un período de 5 años. Por otra parte ningún otro factor ha mostrado modificar el efecto de la TRH sobre el riesgo de cáncer de mama. (5, 10, 14, 16)

## 2.4 Clínica y Exploración

La mayor parte (80%) de los diagnósticos de CM en fase clínica se producen en mujeres que consultan por un nódulo mamario descubierto por ellas mismas, casualmente o en el curso de una autoexploración. Otros posibles motivos de consulta son: retracción del pezón, secreciones por el mismo (son especialmente sospechosas las uniorificiales de aspecto hemático), síntomas inflamatorios, etc. A las numerosas mujeres que consultan por dolor mamario y que no tienen hallazgos patológicos a la exploración, en general hay que procurar tranquilizarlas explicando que el dolor no significa que se padezca un CM ni que se tengan más posibilidades de desarrollarlo. La afectación del estado general suele aparecer en etapas muy tardías, así como las manifestaciones clínicas de metástasis en distintas localizaciones (cefaleas, fracturas, tos.). (3, 5, 16)

Como formas clínicas especiales del Cáncer de Mama citaremos dos:

- Enfermedad de Paget: la piel del pezón y areola presenta un aspecto eczematoso y en ocasiones ulcerado. Se debe a la colonización de la epidermis del pezón y la areola por células malignas llegadas a través de los conductos galactóforos desde un cáncer intraductal o ductal infiltrante que puede ser palpable o no. Supone un 1-2% de los CM y es más frecuente en mujeres postmenopáusicas y de evolución lenta.
- El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA): se aplica a tumores mayores de 5 cm (T3) y/o con extensión directa a piel o pared torácica y/o adenopatías palpables fijas y/o afectación de la cadena de la mamaria interna. Es decir, los tumores incluidos en los estadios IIIA y IIIB de la FIGO. En España, su incidencia supera el 20%, aunque va disminuyendo por el avance del diagnóstico precoz. Conlleva un mal pronóstico (sólo 30-40% de supervivencia a los 5 años) y requiere un enfoque terapéutico distinto, con quimioterapia previa a la cirugía para mejorar los resultados de la misma. Una forma especial es el cáncer inflamatorio (1-6% de CM), caracterizado por la presencia de eritema y calor de la piel, que presenta el típico aspecto en «piel de naranja» por edema cutáneo. Tiene un pronóstico especialmente desfavorable. (5, 11, 12)

La exploración clínica debe, pues, pasar por distintas fases:

Inspección: con la paciente sentada o de pie, se observan posibles asimetrías en el tamaño de las mamas o en su forma, retracciones de la piel o el pezón, signos inflamatorios aspecto en «piel de naranja», etc. El hallazgo de signos inflamatorios, sobre todo en mujeres mayores, debe hacernos pensar en la posibilidad de una patología maligna de base, en especial en presencia de tumoraciones palpables o mala respuesta al tratamiento. (5, 12, 13)

Palpación: detecta nódulos o asimetrías de densidad en el parénquima mamario. Son sospechosos de malignidad los nódulos con bordes irregulares, consistencia dura, mala delimitación del parénquima circundante, adherencia a planos profundos o a la piel suprayacente, signos inflamatorios o edema cutáneo. Debe investigarse la presencia o no de adenopatías axilares, su tamaño, si son únicas o múltiples, móviles o fijas, adheridas o confluentes. No hay que olvidarse de examinar la axila contralateral, así como las fosas supraclaviculares.

Secreciones por el pezón: las de carácter bilateral y pluriorifical sugieren causa benigna, generalmente de tipo funcional. En cambio, las secreciones uniorificiales de aspecto hemático son signos de alerta, pues pueden ser debidas a proliferaciones intraductales benignas o malignas. Su estudio exige citología de la secreción y galactografía, y la tipificación definitiva requiere exéresis quirúrgica. (3, 10, 12, 16)

## 2.5 Diagnóstico

La «triple prueba» es la clave del manejo diagnóstico de las masas mamarias palpables, por su alta exactitud diagnóstica, que alcanza casi el 100% de sensibilidad y especificidad si existe concordancia entre los tres procedimientos: exploración clínica, mamografía y punción-aspiración con aguja fina (PAAF). En caso de discordancia o de duda, es necesario recurrir a la biopsia a cielo abierto, en todo caso imprescindible para comprobar la malignidad antes del tratamiento. (5, 16, 20)

### 2.5.1 *Mamografía:*

Es la más eficaz de las técnicas de diagnóstico por imagen en la patología mamaria. Su sensibilidad es del 85-95%, sobre todo en mujeres mayores de 50 años y postmenopáusicas, en las que las mamas son más radiotransparentes como consecuencia de la sustitución del parénquima mamario por grasa, lo que facilita la identificación de posibles áreas patológicas. En cambio, son más

frecuentes los falsos negativos en mujeres jóvenes, cuyo parénquima mamario denso puede enmascarar lesiones sospechosas. Por este motivo, es bajo el rendimiento de la mamografía en mujeres menores de 35 años. Se pueden agrupar las lesiones mamarias en diversos tipos de patrones radiológicos simples o mixtos (mezcla de los anteriores):

- i.* Patrón nodular: imagen nodular más o menos redondeada bien diferenciada del parénquima circundante. Son criterios de malignidad el contorno irregular o espiculado y la polilobulación. (8, 26)
- ii.* Patrón cálcico: presencia de microcalcificaciones, siendo sospechosas las que aparecen en número mayor de 6-10, tamaño menor de 0,5 mm, polimórficas, de contorno irregular, morfología alargada y agrupamiento anárquico. (16, 22)
- iii.* Patrón distorsionante: alteración focal de la arquitectura glandular, de aspecto estrellado. En ausencia de antecedentes de traumatismo o infección, se sospechará malignidad. Los patrones mixtos, resultado de la combinación de dos o más de estos patrones simples, refuerzan la sospecha de malignidad. La mamografía es también la única técnica válida para el *screening* poblacional con vistas al diagnóstico precoz. (22, 26)

#### 2.5.2 Punción-aspiración con aguja fina (PAAF):

Presenta para el diagnóstico de lesiones palpables una sensibilidad del 90% y una especificidad del 90-98%, similar a la que se obtienen en lesiones no palpables cuando se realiza la PAAF dirigida por eco o esterotaxia. Son técnicas sencillas, no son cara, no requieren una preparación complicada, no suelen ser dolorosas y se pueden realizar en el consultorio.

Establece la diferencia entre lesiones sólidas y quísticas obteniendo material para el estudio histológico; cuando la exploración, la mamografía y la PAAF han sido positivas para cáncer, este se ha encontrado en el 99% de las muestras y cuando estas tres pruebas han sido negativas para cáncer, este se ha encontrado en menos del 0,5 % de las muestras. (14, 15, 16)

### 2.5.3 Otros procedimientos:

#### i. Ecografía:

Útil en el diagnóstico diferencial del carácter sólido o quístico de una lesión, así como en el estudio de masas palpables en mujeres jóvenes, con mamas densas, que dificultan la visión mamográfica. En cambio, y pese a que se intentan describir criterios ecográficos de malignidad, no es útil en el diagnóstico diferencial de procesos benignos y malignos. Tampoco es válido como método de *screening* por sus limitaciones para detectar lesiones de menos de 1 cm. (3, 5, 14)

#### ii. Galactografía:

Útil en el estudio de secreciones uniorificiales por el pezón, para descartar proliferaciones intraductales. Consiste en el llenado con contraste iodado hidrosoluble de los conductos galactóforos para que sea posible su identificación radiológica. Así se pueden ver defectos de repleción que requerirán estudio histopatológico. (5, 7, 21)

#### iii. Resonancia magnética:

En el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas. Aunque en segunda línea tras la mamografía debido a su elevado coste. Ambas técnicas juntas pueden alcanzar una sensibilidad superior al 95%. Además es el procedimiento más útil para estudiar las mamas con implantes de silicona. También la tomografía por emisión de positrones (PET) parece prometedora para diferenciar la benignidad y la malignidad, para ver lesiones enmascaradas en una mama densa o para la valoración de la axila. (5, 16)

#### iiii. Biopsia:

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

La biopsia de corte puede tener una sensibilidad para lesiones palpables del 89% al 99% si la lesión es superior a 2,5 cm, sin encontrar falsos positivos. Si la lesión es de dudosa localización pueden utilizarse la biopsia de corte

dirigida por eco o esterotaxia. La biopsia de corte puede reducir el número de intervenciones quirúrgicas y cuando sea necesaria la cirugía permitirá planificar previamente la operación. Cuando no se ha hallado evidencia de malignidad y no se extirpa la lesión debe realizarse un seguimiento cercano de estas pacientes. (3, 5, 25, 26)

## 2.6 Estadificación del cáncer de mama

### 2.6.1 *Clasificación TNM*

La clasificación TNM, promovida por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) permite el establecimiento de una serie de etapas que resultan útiles para decidir tratamientos, establecer el pronóstico y comparar los resultados. (5, 16, 25)

#### *i.* Tamaño Tumoral (T):

*Tx*: no se puede evaluar el tumor primario.

*To*: no hay evidencia de tumor primario.

*Tis*:Cáncer de mama *in situ*. Incluye el intraductal o lobulillar *in situ* o la enfermedad de Paget del pezón sin tumor (si existe tumor se clasifica según el tamaño).

*T1*: tumor menor o igual a 2 cm en su diámetro máximo.

*T1a*: tumor menor de 0,5 cm.

*T1b*: de 0,5-1 cm.

*T1c*: de 1-2 cm.

*T2*: tumor de 2-5 cm en su diámetro máximo.

*T3*: tumor mayor de 5 cm en su diámetro máximo.

*T4*: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o a pared torácica.

*T4a*:tumor con fijación a pared torácica (incluyendo costillas, intercostales y serrato mayor. No incluido pectoral).

*T4b*: tumor con afectación cutánea (edema, infiltración de la piel o piel de naranja, ulceración o nódulos cutáneos).

*T4c*: asociación de los dos anteriores.

*T4d*:cáncer inflamatorio.

#### *ii.* Afectación ganglionar regional (N):

*Nx*: no puede ser evaluada.

*No*: no hay adenopatías axilares palpables.

*N1*: adenopatías axilares homolaterales palpables móviles.

*N2*: adenopatías homolaterales palpables fijas.

*N3*: afectación de la cadena linfática de la mamaria interna.

*iii.* Metástasis a distancia (M):

*Mx*: no puede ser evaluada la presencia o no de metástasis.

*Mo*: no hay metástasis a distancia.

*M1*: metástasis a distancia, incluida la afectación supraclavicular homolateral.

2.7 Estadios clínicos del cáncer de mama:

2.7.1 *Estadio I:*

En el estadio I, el cáncer se ha formado. El tumor mide dos centímetros o menos y no se diseminó fuera de la mama.

2.7.2 *Estadio II:*

*i.* Estadio IIA

No hay presencia de tumor en la mama, pero el cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares; o el tumor mide dos centímetros o menos y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o el tumor mide más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros y no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares.

*ii.* Estadio IIB

En el estadio IIB, el tumor tiene alguna de las siguientes características, mide más de dos centímetros, pero no más de cinco centímetros y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o mide más de cinco centímetros, pero no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares.

2.7.3 *Estadio III:*

*i.* En el estadio IIIA:

No se encuentra un tumor en la mama. El cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras; o



el cáncer se puede encontrar en los ganglios linfáticos cercanos al esternón; o el tumor mide dos centímetros o menos. El cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón; o el tumor mide más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros. El cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón. El tumor mide más de cinco centímetros. El cáncer se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

*ii.* Estadio IIIB:

En el estadio IIIB, el tumor puede tener cualquier tamaño y el cáncer: se diseminó hasta la pared del pecho o a la piel de la mama; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

*iii.* Estadio IIIC

En el estadio IIIC, puede no haber signos de cáncer en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño y se puede haber diseminado hasta la pared del pecho o a la piel de la mama. Se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba o debajo de la clavícula; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

El cáncer de mama en estadio IIIC se divide en estadio IIIC operable y estadio IIIC inoperable. En el estadio IIIC operable, el cáncer se encuentra en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o se encuentra en los ganglios linfáticos debajo de la clavícula; o se encuentra en ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos cercanos al esternón. En el estadio IIIC no operable del cáncer de mama, el cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba de la clavícula.

iv. Estadio IV

En el estadio IV, el cáncer se diseminó hasta otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia hasta los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro.

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0.
Estadio III B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio III C	Cualquier T, N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1.

## 2.8 Tratamiento:

### 2.8.1 Cirugía:

Es la principal modalidad terapéutica para el tratamiento del Cáncer de Mama (CM). Los avances en el diagnóstico precoz y en los tratamientos coadyuvantes, así como el nuevo concepto del CM como una enfermedad sistémica desde el principio, conducen a una actitud cada vez más conservadora en los procedimientos quirúrgicos. Actualmente se enfoca el CM como un trabajo multidisciplinario, en el que intervienen cirujanos, patólogos, radioterapeutas, bioquímicos y oncólogos clínicos. En este contexto, el papel del cirujano es realizar una cirugía lo menos agresiva posible, que permita un buen control locorregional del tumor, una estadificación que defina la extensión de la enfermedad y su pronóstico y guíe cualquier tratamiento sistémico o regional. Los principales procedimientos quirúrgicos que se utilizan hoy en día son la mastectomía radical modificada (extirpación de la mama y ganglios linfáticos

axilares, conservando o no el pectoral menor) y la cirugía conservadora (tumorectomía y linfadenectomía axilar). (4, 8, 19, 25)

Datos estadísticos mundiales informan de cifras de supervivencia similares con ambos procedimientos. La clave está en una selección adecuada de las pacientes, lo que se realiza considerando aspectos como el tamaño del tumor, su localización, multifocalidad, etc. La cirugía conservadora requiere ser complementada con radioterapia, por ello no es posible si aquella está contraindicada (embarazo, enfermedades del colágeno, etc.). El deseo de la paciente es un factor fundamental a tener en cuenta antes de decidir. (16, 19)

Los estudios prospectivos aleatorizados confirman que no hay diferencias estadísticamente significativas en relación con la supervivencia entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora y con mastectomía. La finalidad de estos procedimientos quirúrgicos es extirpar completamente el tumor dejando unos márgenes negativos. (10)

El margen quirúrgico se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un margen positivo se considera cuando las células cancerosas están en contacto con el borde extirpado y como marcador de la cuantía de carcinoma residual en el resto de la mama; un margen negativo es considerado cuando no se detectan células cancerosas en el borde exterior del tejido extirpado; aunque no se dispone de una definición estándar de margen positivo o negativo, se toma la medida de 2mm como referencia. (11)

En una revisión realizada por Singletary se evaluó la relación entre el estado de los márgenes y las recidivas locales en 34 estudios retrospectivos. En 30 de los 34 estudios, el riesgo de recidiva local estaba incrementado en los casos con márgenes positivos en comparación con los márgenes negativos, con recidivas locales en el grupo de "márgenes positivos" del 6-30% y en el de "márgenes negativos" del 2-13%(10,11)

### *2.8.2 Radioterapia:*

Es el otro procedimiento de control locoregional, aparte de la cirugía. Sus indicaciones actuales son la destrucción de posibles células tumorales residuales en la mama tras cirugía conservadora, a veces como complemento a la

mastectomía y linfadenectomía si el tumor era grande o había numerosos ganglios afectados y, como tratamiento paliativo de las metástasis. (5, 16, 25)

### *2.8.3 Hormonoterapia:*

Se basa en bloquear la acción estimulante de los estrógenos sobre el crecimiento celular. La respuesta es mejor en tumores con receptores hormonales positivos. El fármaco más utilizado es el tamoxifeno, un antiestrógeno con acción estrogénica débil que es el agente antineoplásico más prescrito para el CM en el mundo. Reduce en un 40% el riesgo anual de desarrollar un CM contralateral. Actualmente se investigan otros antiestrógenos que pueden suprimir por completo la actividad estrogénica, lo que aumentaría la eficacia antitumoral y disminuiría el riesgo de Cáncer de endometrio.

También se han usado gestágenos, antiprogestágenos como el Ru 486 o procedimientos de ablación ovárica, mediante cirugía, radioterapia o fármacos (agonistas GnRH, o los modernos inhibidores de la aromatasa, que impiden el paso de andrógenos a estrógenos). (3, 8, 16)

### *2.8.4 Quimioterapia:*

La quimioterapia coadyuvante mediante varios fármacos (CMF es la combinación más usada, con ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo), administrada tras la cirugía para destruir las posibles micrometástasis, reduce la posibilidad de recurrencia y muerte en todos los grupos de edad. Actualmente se investiga la quimioterapia neoadyuvante, utilizada antes de la cirugía. Su finalidad es reducir el volumen tumoral antes del tratamiento locorregional y los resultados parecen prometedores. (5, 9, 16)

A pesar de los buenos resultados de la quimioterapia convencional en cuanto a reducción del tamaño tumoral y mejoría sintomática, en general la duración de la respuesta no es muy larga. En los últimos años, se ha podido comprobar que la administración de dosis elevadas de quimioterapia permitiría erradicar la enfermedad mínima residual y revertir la resistencia a los fármacos citotóxicos, utilizando factores de crecimiento hematopoyético y técnicas de soporte hematológico como el trasplante autólogo de médula ósea o, más recientemente, de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. Este hallazgo ha condicionado la aparición del concepto de quimioterapia de intensificación. El

autotrasplante de médula ósea combinado con dosis elevadas de fármacos en monoterapia puede lograr respuestas, incluso en pacientes que han recibido varios regímenes de tratamiento previo. Se ha obtenido resultados alentadores en pacientes con cáncer de mama en aparente remisión completa tras haber recibido QT de inducción, aunque se trata de una pequeña proporción de los casos con enfermedad metastásica y son necesarios más estudios para poder aclarar y definir la utilización de la QT de intensificación. La evaluación de estos protocolos terapéuticos plantea la dificultad añadida de la comparación de sus resultados con controles históricos. (6, 9, 10)

## 2.9 Nuevos tratamientos

Durante las últimas tres décadas los avances en la investigación y el desarrollo de nuevas técnicas han permitido mejorar el tratamiento locorregional y el diagnóstico precoz del cáncer de mama. El mayor conocimiento acerca de la biología de la enfermedad ha contribuido al diseño de tratamientos sistémicos adyuvantes eficaces (citotóxico y hormonal), que han permitido reducir la mortalidad en un 15-25 por ciento. De forma paralela a los progresos que se realizan en lo referente al tratamiento citotóxico con el desarrollo de nuevos agentes (taxanes, vinorelbina, los nuevos antifolatos, gemcitabina, antraciclinasliposomales, etc.) existe un creciente interés en el estudio de los factores de crecimiento y sus receptores. Por una parte, los taxanes (paclitaxel y docetaxel) son unos de los nuevos agentes más prometedores en el tratamiento del cáncer de mama, demostrándose respuesta en más del 30 por ciento de las pacientes con enfermedad metastásica en algunos estudios, incluyendo casos que han recibido previamente antraciclinas. Los resultados de otros estudios en los que añaden el paclitaxel al tratamiento adyuvante estándar, sugieren que los taxanes podrían además tener un papel importante en el tratamiento inicial del cáncer de mama (21)

Revisiones recientes acerca del empleo de los taxanes en el cáncer de mama confirman que este grupo de fármacos constituye una opción terapéutica eficaz y la combinación entre ellos y con los tratamientos clásicos podría tener como resultado el desarrollo de esquemas más eficaces tanto para la enfermedad metastásica como en el seno de un tratamiento adyuvante de la enfermedad primaria de la mama. (9, 11, 17, 18)

### 2.9.1 Cirugía conservadora:

La tendencia general en la cirugía oncológica hacia una cirugía conservadora respecto a una cirugía radical se traduce en la cirugía de la mama en tres prioridades de tratamiento de cirugía conservadora de mama, reconstrucción inmediata cuando la mastectomía sea imprescindible y biopsia de ganglio centinela si no existe afectación axilar demostrada. Desafortunadamente la situación clínica puede obligar al tratamiento opuesto consistente en la mastectomía radical con vaciamiento axilar sin reconstrucción inmediata; pero en la actualidad es mayor el número de pacientes que se tratan adecuadamente con una cirugía conservadora. (17, 18, 23, 24, 25)

Múltiples estudios randomizados permitieron ensayar la cirugía conservadora seguida de radioterapia como proceder para el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales, confirmándose su aceptación en la reunión de consenso del National Institutes of Health celebrada en 1990. De cualquier forma, el riesgo de esta forma terapéutica reside en la cifra no despreciable de recidivas tumorales ocurridas a nivel de la mama conservada, variable en función de una serie de factores, de interpretación con frecuencia controvertida. (10, 24, 25)

Desde la Conferencia de Consenso de 1992 (NIH Consensus Development Conference) en España la cirugía conservadora seguida de radioterapia es una alternativa a la mastectomía en el cáncer de mama en estadios I y II, ya que, sin aumentar el número de recidivas locales, logra un resultado estético más aceptable. La cirugía conservadora en el cáncer de mama que enfrenta el cirujano ante un conflicto de intereses: extirpar una cantidad suficiente de mama para obtener unos márgenes libres de enfermedad y ahorrar el mayor volumen posible de tejido para obtener un resultado estético adecuado. (18, 19, 27)

Cuando se plantea el tratamiento de cáncer de mama, éste debe perseguir dos objetivos: el control de la enfermedad sistémica, ya que se trata de un proceso que rápidamente se disemina; y el de la recidiva local, donde la cirugía desempeña su labor. Entonces, es necesario que ésta tenga una intencionalidad radical con la erradicación completa del carcinoma local pero a la vez estética. (18, 19, 25, 26)

La cirugía conservadora en el cáncer de mama enfrenta al cirujano ante un conflicto de intereses: extirpar una cantidad suficiente de mama para obtener unos márgenes libres de enfermedad y ahorrar el mayor volumen posible de tejido para obtener un resultado estético adecuado. Tradicionalmente, este conflicto de intereses se ha resuelto bien a través de una mastectomía, o bien a partir de una técnica conservadora con deformidades y asimetrías

En la última década se han incorporado dos nuevas técnicas quirúrgicas:

La cirugía oncoplástica conservadora y la biopsia de ganglio centinela.

La cirugía oncoplástica aporta seguridad oncológica y buen resultado estético.

La aplicación de técnicas oncoplásticas en el abordaje conservador del cáncer de mama supone una opción intermedia que posibilita el control oncológico del proceso y una remodelación mamaria acorde a los deseos de la mujer. Respecto a la cirugía axilar, la biopsia de ganglio centinela es la técnica de elección actual. (19, 24, 26)

## 2.10 Factores pronósticos

### 2.10.1 *Estado de los ganglios axilares:*

Es el principal factor pronóstico del cáncer de mama. El número de ganglios afectados condiciona la supervivencia:

3 75% de supervivencia a los 30 años si ganglios negativos.

4 45-50% de supervivencia a los 10 años si hay de 1 a 3 ganglios afectados.

5 10% de supervivencia a los 10 años si más de 4 ganglios afectados. Sin embargo, no hay que olvidar que un tercio de pacientes con ganglios negativos experimenta metástasis a distancia. (5, 13, 16)

### 2.10.2 *Tamaño del tumor:*

El segundo factor en importancia. Si es menor de 1 cm hay un 90% de supervivencia a los 20 años. Si es mayor de 5 cm hay metástasis ganglionares en casi el 75%. (16, 27)

Es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible por lo que se pueden seguir las siguientes recomendaciones (27):

- El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.

- El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse. En tumores con amplio componente in situ, sólo se tomará como tamaño del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- Cuando se encuentran dos o más tumores, estos se deben reportar por separado.

## 2.11 Factores anatomopatológicos:

Tipo histológico, grado de diferenciación, ploidías, angiogénesis, invasión vascular o linfática, presencia de necrosis.

### 2.11.1 *Tipo histológico:*

#### i. Carcinoma intraductal:

Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, que se originan en el epitelio de los ductos o los lóbulos de la mama, que no infiltran la membrana basal ni el estroma circundante. El carcinoma ductal in situ representa aproximadamente del 10-15% de todas las neoplasias y constituye de un 20-30% de las lesiones detectadas mamográficamente.

#### ii. Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación:

Suponen el 70-80% de los tumores infiltrantes de la mama. Se definen así, cuando existe invasión microscópica del estroma circundante y no existen hallazgos histológicos especiales. A la exploración clínica, se caracterizan por el hallazgo de un nódulo duro a la palpación. Este tipo de tumores metastatizan con frecuencia en la axila. Histológicamente se observan distintos grados de diferenciación y frecuentemente presenta un “carcinoma in situ” asociado. (1, 2)

#### iii. Carcinoma medular: Son lesiones normalmente circunscritas, que pueden alcanzar dimensiones importantes, pero presentan un grado pequeño de capacidad invasiva. Constituyen de un 5-7% de todos los tumores invasivos, y se caracterizan por un borde neto claro, un núcleo pobremente diferenciado y una intensa infiltración por linfocitos pequeños. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es mejor que para los carcinomas infiltrantes sin otra especificación (entre un 82.7% según la serie de Moore y un 78% según la serie de Richardson). (1, 2, 29)



- iv. Carcinoma tubular: Es el también denominado adenocarcinoma bien diferenciado y constituye de un 3-5% de las neoplasias de mama. Está constituido por elementos tubulares dispuestos en configuraciones abigarradas. Para el diagnóstico de carcinoma tubular, se precisa que la tumoración esté constituida en un 75% o más, por dichos elementos tubulares. Las metástasis ganglionares son raras y el pronóstico es considerablemente mejor que el del carcinoma infiltrante sin otra especificación.
- v. Carcinoma mucinoso: es el también denominado carcinoma coloide y constituye aproximadamente el 3% de las neoplasias mamarias. Es de lento crecimiento y puede alcanzar tamaños grandes diagnosticándose, fundamentalmente en mujeres mayores. Puede tener un buen pronóstico.
- vi. Carcinoma lobulillar infiltrante: es un tumor relativamente infrecuente, constituyendo tan solo de un 5% a un 10% de los casos en todas las series. La presentación clínica más habitual, es la de una zona de endurecimiento difuso y mal definido en la mama. Microscópicamente está constituido por células pequeñas colocadas en empalizada ("fila india"), con tendencia a crecer alrededor de los conductos y de los lóbulos. Presentan la característica histológica de su frecuente multicentricidad, tanto en la misma mama como en la contralateral. Aun así, presentan el mismo pronóstico y la misma incidencia de metástasis axilares que los carcinomas infiltrantes sin otra especificación, aunque las zonas de metástasis son distintas.
- vii. Enfermedad de Paget del pezón: ocurre tan solo en un 1% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Describe fundamentalmente, la afectación del pezón por el tumor, estando de acuerdo la mayoría de los autores, en que representa la extensión de la neoplasia desde los ductos retroareolares hasta el pezón. El tumor subyacente, puede ser infiltrante o intraductal. El pronóstico está relacionado con el tipo histológico del tumor asociado. (1, 2, 6, 29)

### 2.11.2 Grado histológico:

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de *Scarff-Bloom-Richardson* modificado que consta de los siguientes parámetros:

- Formación de túbulos: cuando el 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10 a 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y el tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.
  
- Grado nuclear: cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).
  
- Número de mitosis: sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas, siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Por ejemplo para el área de 0.274 mm cuadrados se asigna un punto para 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 a 19 mitosis y tres puntos para 20 o más mitosis por 10 campos de gran aumento. El área del campo de gran aumento debe determinar para cada microscopio.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global más corta (13,14).

### *2.11.3 Invasión linfática:*

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y sobrevida global más corta. Los émbolos tumorales linfáticos se encuentran en 10 a 15% de las pacientes con ganglios negativos, algunos estudios han demostrado pronóstico desfavorable en estas pacientes, especial mente en aquellas clasificadas como T1N0M0 (15,16). Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se observan alrededor de las células neoplásicas y que son artificios de contracción del tejido fibroconectivo. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástica.

### *2.11.4 Invasión vascular:*

Es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas, en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de histoquímica para fibras elásticas, ya que es importante definir la presencia de una verdadera permeación vascular. Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de los pacientes con invasión en comparación con solo el 35 % de los pacientes sin ella. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular (16).

### *2.11.5 Infiltrado linfoplasmocitario:*

La presencia de este infiltrado en la periferia del tumor es interesante y controversial. El carcinoma medular, el cual es de buen pronóstico, se caracteriza por prominente infiltrado linfoplasmocitario, sin embargo, este hallazgo en carcinomas ductales sin patrón específico, se ha relacionado a mal pronóstico (17). La caracterización de linfocitos ha mostrado células CD4 y CD8 con predominio de las últimas (18,19).

### *2.11.6 Características del estroma:*

Se han observado ciertas características del tumor que se relacionan con el estroma. Los tumores que contienen mínima reacción estromal son bien circunscritos, grado nuclear e histológico alto, reacción linfoplasmocitaria prominente, son receptores de estrógeno negativos. Por otro lado, los carcinomas con estroma fibrótico, esclerosis, con aspecto estelar son

moderadamente diferenciados con escasa reacción linfoplasmocitaria y sonreceptores de estrógeno positivos (20, 21,22).

## 2.12 Receptores hormonales:

La expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos se correlaciona con tumores de bajo grado histológico que responden a tratamiento hormonal sobretodo en pacientes post-menopausicas. Hay diferencia del 8 a 10% en sobrevida libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos (23).

Sin embargo, son factores altamente predictivos de respuesta a terapia hormonal, aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos. El 11% de las pacientes no responden cuando ambos receptores son positivos, y aproximadamente el 33% de las pacientes con receptores positivos no responden a terapia hormonal. (6, 13, 16)

Los receptores hormonales se deben determinar en cortes del tumor y metástasis que estén bien preservados e incluso se pueden realizar en biopsia trucut, siempre y cuando se tenga suficiente material. En la medida que sea posible debe contarse con un control interno positivo de tejido normal y si no es así se recomienda siempre correr al mismo tiempo controles positivos ya conocidos. La reacción positiva a RE y RP se observa en el núcleo de las células. En cuanto al reporte, algunos autores prefieren utilizar sólo los términos de positivo y negativo; lo más importante es mencionar en el reporte el punto de corte para considerar positivo o negativo los receptores hormonales. (6,16)

### 2.12.1 *HER2/NEU (c-erbB-2):*

Es miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico constituido por cuatro miembros: HER 1 (erb-B1), HER-2 (erb-B2), HER-3 (erb-B3) y HER-4 (erb-B4). El proto-oncogén HER-2/neu está localizado en el cromosoma 17q y codifica para una glicoproteína transmembranal de 185 KDa, que posee actividad tirosina cinasa intrínseca. La amplificación de HER-2/neu o sobre expresión de la proteína, se ha identificado en 10 a 34 % de los carcinomas de glándula mamaria. Las técnicas usadas para detectar anormalidades en la amplificación del gen HER-2/neu o en la sobre expresión de

su proteína incluyen inmunohistoquímica, “Fluorescence In-Situ Hybridization” (FISH), “Chromogenic In-Situ Hybridization” (CISH), Real time-PCR y el ensayo de ELISA (6, 7, 14).

La inmunohistoquímica (IHC) y el FISH son los métodos más comúnmente empleados para determinar el estatus del HER2/neu. La IHC en tejido fijado con formol y embebido en parafina, así como en tejido congelado son métodos cualitativos y cuantitativos que se utilizan actualmente. En el ensayo de FISH se determina el número de copias del gen HER2 y consecuentemente el nivel de amplificación del gen HER2, aunque generalmente se usa para confirmar los resultados previamente obtenidos por IHC, también se emplea como prueba de diagnóstico inicial. En general se observan altas concordancias entre los resultados obtenidos por IHC y FISH, sin embargo, cada método proporciona información a diferente nivel y cada uno posee ventajas y desventajas.

La relación de la expresión de HER-2 con pronóstico en pacientes con cáncer de mama que presentan ganglios axilares negativos se ha estudiado de manera extensa y en la mayoría de estudios no hay asociación con recurrencia y supervivencia. Actualmente se considera que HER-2 no es significativo como factor pronóstico en pacientes con ganglios negativos y que la expresión positiva a HER-2 se relaciona con pronóstico menos favorable en pacientes con ganglios positivos. La sobre-expresión de HER-2 se observa en carcinomas de mama poco diferenciados con alto grado histológico, algunos de ellos se asocian a carcinomas ductales in situ de tipo comedocarcinoma y habitualmente son negativos a receptores hormonales.

La sobre expresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal; y es predictiva de resistencia a la quimioterapia con CFM; por otro lado, los pacientes con tumores que sobre expresan HER-2 se benefician mejor con un tratamiento que incluya antraciclinas que aquellos que no sobre expresan HER-2. (14)

### *2.12.2 Proteína p-53*

Es un gen supresor del cáncer situado en el cromosoma 17 p13.1; es el sitio más frecuente de las alteraciones genéticas del cáncer humano. El 50% o más de los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del

gen p-53 aparecen casi todos los tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama, pulmón y colon. El hecho de que las mutaciones de p-53 sean frecuentes en distintos tumores, indica que la proteína p-53 actúa como guardián esencial contra el desarrollo del cáncer. p-53 mediante mecanismos desconocidos, advierte que el DNA se encuentra dañado y ayuda a su reparación, provocando un arresto en G1 e induciendo a los genes que intervienen en la reparación del DNA. Si resulta imposible la reparación, p-53 conduce a la célula hacia la apoptosis. En caso de pérdida homocigótica de p-53, el DNA dañado no puede ser reparado, las mutaciones se convierten en fijas cuando la célula se divide y las células entran en un camino sin retorno hacia la transformación maligna. En condiciones normales p-53 presenta una vida media de 20 minutos, las mutaciones resultan en una sobre-expresión de p-53 (p-53 mutante), que se puede detectar por IHC a nivel nuclear. La sobre-expresión de p-53 mutante se relacionó con una sobrevida libre de metástasis más corta que en aquellas pacientes que no la mostraban. La reducción de la sobrevida global se ha observado más fehaciente en pacientes con ganglios positivos. (26)

La sobre-expresión de p-53 puede ser un factor pronóstico independiente para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes de cáncer de mama con ganglios negativos y positivos. También se observa una alta relación entre la sobre-expresión de p-53 mutante y alta actividad proliferativa; y la sobre-expresión de p-53 como predictor de resistencia a quimioterapia y radioterapia. Estudios recientes sugieren una relación entre BRCA-1 y p-53 en cáncer de mama hereditario, al parecer p-53 actúa como un cofactor del cáncer en estas pacientes. (7, 14)

### *2.12.3 Citometría de flujo:*

Actualmente por diversos estudios sólo se ha logrado validar como factor pronóstico en cáncer de mama la medida de la fracción de fase S del ciclo celular. La fase S se relaciona con el grado nuclear. En uno de estos estudios la medida de la fracción de fase S, pero no la ploidía, fue capaz de predecir la recurrencia en pacientes no tratados con terapia adyuvante. La fracción de fase S alta se relaciona con receptores hormonales tumorales negativos y fracción de fase S baja se relaciona con receptores hormonales positivos. El valor de la ploidía y el índice de DNA aún son controvertidos. (7)

#### 2.12.4 Ki-67 / MIB1:

Es una proteína nuclear que sólo se expresa en las células que se encuentran proliferando. Esta proteína puede detectarse mediante un anticuerpo monoclonal también llamado Ki-67 o MKI67. La tinción más intensa para Ki-67 se encuentra en la fase G2/M. MIB 1 es un anticuerpo murino monoclonal preparado contra epítopes del antígeno Ki-67 recombinante. Los altos porcentajes de MIB 1 se han relacionado con tumores poco diferenciados, tumores de gran tamaño, recurrencia temprana y pobre supervivencia. (7, 8)

#### 2.12.5 Angiogénesis:

El aumento de volumen de un tumor y su capacidad para dar metástasis requiere de la formación de nuevos vasos sanguíneos. Para el conteo de microvasos se recomiendan los siguientes pasos:

- Seleccionar un buen corte representativo del tumor.
- Realizar cortes de 5 micras para IHC.
- Elegir el anticuerpo, generalmente CD 34.
- Observar el tumor a bajo aumento y seleccionar el campo con mayor neovascularización y realizar en esa zona el conteo.
- El conteo puede realizarse en un campo de 400 X y reportar el número de vasos existentes en ese campo.

#### 2.13 Recidiva de cáncer de mama

Recidiva local se define como la reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz operatoria o en la piel que recubre la parrilla costal después de realizada la cirugía. La recidiva regional se define como la situación anatómica en la cual el compromiso tumoral se presenta invadiendo los ganglios axilares, infraclaviculares, supraclaviculares ipsilaterales o los de la cadena mamaria interna. (1,3)

La recidiva sistémica que se refiere a la comprobación de células metastásicas en cualquier localización distinta de la local o la regional (ósea, pulmonar, hepática, etc.). (1, 3)

Entre los factores más importantes de la recidiva se consideran las relacionadas al tipo y las características del tumor (tamaño tumoral, grado histológico, márgenes de resección, etc.), el número de ganglios afectados y estadio de la enfermedad al

momento de la presentación. En segunda instancia como factor predictivo de la recaída es el tipo de tratamiento realizado a la paciente (cirugía, quimioterapia, radioterapia o manejo hormonal). (1)

Con una adecuada selección de pacientes y unas correctas técnicas de cirugía y radioterapia, se obtienen unos elevados índices de control local, pero existe una pequeña proporción de pacientes que presentan fracaso local y que según las distintas series, varían entre un 1.5 - 2% al año durante al menos los 10 primeros años después del tratamiento (8)

La incidencia de recidiva local y regional después de mastectomía o cuadrantectomía es debida a varios factores. El factor que parece tener una mayor importancia pronóstica, es la afectación patológica de los ganglios axilares. La incidencia de recurrencia local, después de mastectomía radical en una paciente con ganglios patológicamente negativos, es de aproximadamente un 3 - 8%, comparado con una cuadrantectomía en que la recidiva local es de aproximadamente un 4 a 9%. Aun así, esta incidencia se eleva en ambos procedimientos aproximadamente hasta un 19 a 27% si los ganglios axilares están infiltrados por tumor. (8)

De todos los pacientes que sufren una recurrencia local y regional, 1/3 de esas recurrencias se asocian con diseminación a distancia en el mismo momento del diagnóstico, mientras que los restantes 2/3 se presentan exclusivamente como recidiva local. El problema de la recidiva local es el difícil control de la misma, dado que la mayoría de estos pacientes acaban con diseminación a distancia a pesar de controlar la recidiva local. La tasa de supervivencia a 5 años en enfermas diagnosticadas exclusivamente de recidiva local se sitúa en un rango comprendido entre un 35 - 50%, siendo la supervivencia libre de enfermedad tan sólo de un 20-30% (8)



### III. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de recidivas en pacientes con tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama.

#### 3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Identificar el grupo etario de pacientes que presentaron recidivas de cáncer de mama y su localización más frecuente.

3.2.2 Identificar el estadio más prevalente en las pacientes con cáncer de mama que presentó recidiva.

3.2.3 Identificar la estirpe histológica que presento mayor frecuencia el tumor residual posterior al tratamiento quirúrgico conservador.

3.2.4 Establecer el grado histológico más frecuente en el tumor residual de las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador.

3.2.5 Determinar el intervalo de tiempo transcurrido desde el momento del tratamiento quirúrgico conservador en las pacientes con cáncer de mama hasta la presentación de recidiva.

3.2.6 Determinar los receptores hormonales identificados en los tumores residuales.

3.2.7 Establecer la presencia de márgenes quirúrgicos libres de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico conservador con posterior desarrollo de recidiva de la enfermedad.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Diseño de la investigación

Diseño Descriptivo, retrospectivo.

### 4.2 Unidad de análisis

Pacientes de género femenino usuarias del IGSS atendidas en la consulta externa de mama con diagnóstico de cáncer de mama con tratamiento quirúrgico conservador.

### 4.3 Población o universo

Pacientes atendidas en la Consulta Externa de la clínica de mama del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, quienes recibieron tratamiento quirúrgico conservador, en el período de 1 enero al 31 de diciembre del 2006 al 2010.

### 4.4 Marco muestral

No aplica.

### 4.5 Tamaño de la muestra

No aplica, se utiliza población o Universo.

### 4.6 Método de muestreo

No aplica.

### 4.7 Criterios de Inclusión

Toda paciente diagnosticada con cáncer de mama con manejo de tratamiento quirúrgico conservador atendida en la clínica de Mama.

### 4.8 Criterios de Exclusión:

- i.* Pacientes con cáncer de mama que esté embarazada actualmente.
- ii.* Pacientes con cáncer de mama y que presentan una enfermedad inmunodepresora asociada.
- iii.* Pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia previa.
- iv.* Pacientes con cáncer de mama que presentan un tumor grande en una mama pequeña.



#### 4.9 Definición y operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento</b>
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento de la encuesta	Intervalo de la edad en años anotado en la encuesta.	Razón	Encuesta
Lugar de origen	Cualitativa Politómica	Es el lugar o territorio donde la persona nació y se empadrono.	Departamento Zona	Nominal	Encuesta
Menarquía	Cuantitativa	Primera menstruación que suele aparecer entre los 13 a 16 años	Edad de menarquía	Razón	Encuesta
No. De Gestas	Cuantitativa	No. De embarazos que han llegado o no a término sea eutópico o ectópico.	No. De gestas	Razón	Encuesta
Parto	Cuantitativa	Proceso fisiológico con la cual la mujer finaliza la gestación a terminó.	No. De partos	Razón	Encuesta

Edad de primer parto	Cuantitativa Razón	Edad en la cual se dio el primer parto.	Edad de primer parto	Razón	Encuesta
ACOS	Cualitativa	Conjunto de métodos empleados para impedir el embarazo en una mujer.	SI NO	Nominal	Encuesta
TRH	Cualitativas	Tratamiento hormonal con estrógeno o combinado con progesterona con el fin de elevar sus niveles que disminuyen en la posmenopausia	SI NO	Nominal	Encuesta
Antecedentes familiares	Cualitativo	Registro de las enfermedades presentes y pasadas de una persona y las de sus padres, hermanos, hermanas, hijos y otros miembros de la familia. Los antecedentes familiares	Presencia de antecedentes de cáncer de mama en la familia de los miembros de la población encuestada	Nominal	Encuesta

		revelan el patrón de ciertas enfermedades en una familia y ayudan a determinar los factores de riesgo para estas y otras enfermedades.			
Tabaquismo	Cualitativo	Adicción crónica generada por tabaco que produce dependencia física o psicológica.	SI NO	Nominal	Encuesta
Estirpe histológica	Cualitativo	Grupo celular para estudio histológico.	Biopsia Mastectomia	Nominal	Encuesta
Clasificación Scarff bloom richarson	Cualitativo	Clasificación que ayuda predecir la sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama; evalúa formación de túbulos, grado nuclear y mitosis.	GRADO 1 (3 a 5) GRADO 2 (6 a 7) GRADO 3 (8 a 9)	Nominal	ENCUESTA
No. De Ca in situ	Cualitativo		Invasivo No invasivo		

Tamaño de tumor	Cuantitativo	Identifica factor pronóstico de sobrevida y estado ganglionar de paciente.	Longitud x Ancho x AP	Razón	Encuesta
Resección ganglionar	Cualitativo	Es el mejor indicador pronóstico en cáncer de mama. 70 % de pacientes con ganglios positivos presenta recurrencias	Positivos Negativos	Nominal	Encuesta
Márgenes de resección	Cualitativo	Distancia en cm que se deja entre el borde del tumor y el corte que se hace para extirparlo	Libres Con lesión	Nominal	Encuesta
Receptores tumorales	Cualitativo	Sustancias las cuales unen y transfieren estrógenos y progesterona dentro del núcleo para ejercer su función y se han usado para predecir la respuesta del Ca. De mama para terapia	Estrógenos Progestágenos HER2NUE	Nominal	Encuesta

		hormonal. HER2NUE es una proteína que su presencia indica mal pronóstico y tendencia a la recidiva			
Terapia coadyuvante en Cáncer de mama	Cualitativo	Tratamiento que contribuye la resolución de la enfermedad con radiación o medicamentos para la lisis de células tumorales.	Radioterapia Quimioterapia	Nominal	Encuesta
Localización de tumor	Cualitativo	Área en la cual se identificó el proceso maligno	Mama derecha Mama izquierda Cuadrantes	Nominal	Encuesta
Presencia de Recidivas	Cualitativo	Reaparición de una enfermedad poco después del periodo de convalecencia	SI NO	Nominal	Encuesta



#### 4.10 Procedimiento de recolección de datos y muestreo

Se procedió a realizar una hoja de recolección de datos, la información se obtuvo por medio de revisión de expedientes clínicos de pacientes que asistieron a la clínica de mama usuarias del IGSS atendidas en la consulta externa de mama con diagnóstico de cáncer de mama con tratamiento quirúrgico conservador.

Con lo cual se pudo determinar la incidencia de recidivas de cáncer de mama con tratamiento quirúrgico conservador.

La hoja de recolección, presenta datos epidemiológicos, datos sobre patología de mama, factores pronósticos, tratamiento y seguimiento.

#### 4.11 Materiales y recursos

##### 4.11.1 *Recurso humano*

- Médicos con pensum cerrado, residente del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Médicos facultativos asesores y revisores de la investigación
- Médicos especialistas en Ginecología a cargo de capacitación.
- Población femenina de 35 a 65 años atendidas en la Consulta Externa.

##### 4.11.2 *Recursos físicos y materiales*

- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).
- Consulta Externa de mama
- Instrumento de recolección de datos
- Hojas en blanco bond 80 gramos y lapiceros
- Unidades de cómputo
- Computadoras
- Archivos y papeletas

##### 4.11.3 *Financieros*

- Material de impresión
- Instrumento de recolección de datos

## V. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

Pacientes que presentaron recidiva de cáncer de Mama tras recibir tratamiento quirúrgico conservador atendidas en Clínica de mama, en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
No Recidiva	174	91,09
Recidiva	17	8,91
<b>TOTAL</b>	<b>191</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS  
Hospital de Ginecología y Obstetricia  
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 2**

Distribución por edad de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de Mama atendidas en Clínica de mama en el HGO-IGSS del año 2006 al 2010

<b>Grupo etario</b>	<b>No Recidiva</b>	<b>%</b>	<b>Recidiva</b>	<b>%</b>
Menos de 35 años	13	7,60	0	0
35 a 40	11	6,32	2	11.76
41 a 45	22	12,64	4	23.60
46 a 50	61	35,06	3	17.60
51 a 55	32	18,39	2	11.76
56 a 60	16	9,20	2	11.76
61 a 65	12	6,90	3	17.60
Más de 65	7	4,02	1	5.88
<b>TOTAL</b>	<b>174</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS

Hospital de Ginecología y Obstetricia  
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 3**

Localización más frecuente de pacientes con Cáncer de Mama que recibieron tratamiento quirúrgico conservador atendidas en clínica de mama, en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

Localización	Recidiva	%	No Recidiva	%
<b>Mama Derecha</b>				
Cuadrante Superior Externo	3	18	33	18
Cuadrante Superior Interno	1	6	4	3
Cuadrante Inferior Externo	1	6	10	5
Cuadrante Inferior Interno	1	6	2	2
<b>Mama Izquierda</b>				
Cuadrante Superior Externo	11	65	112	64
Cuadrante Superior Interno	0	0	8	4
Cuadrante Inferior Interno	0	0	1	1
Cuadrante Inferior Externo	0	0	4	3
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 4**

Estadio de mayor incidencia en recidiva, en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

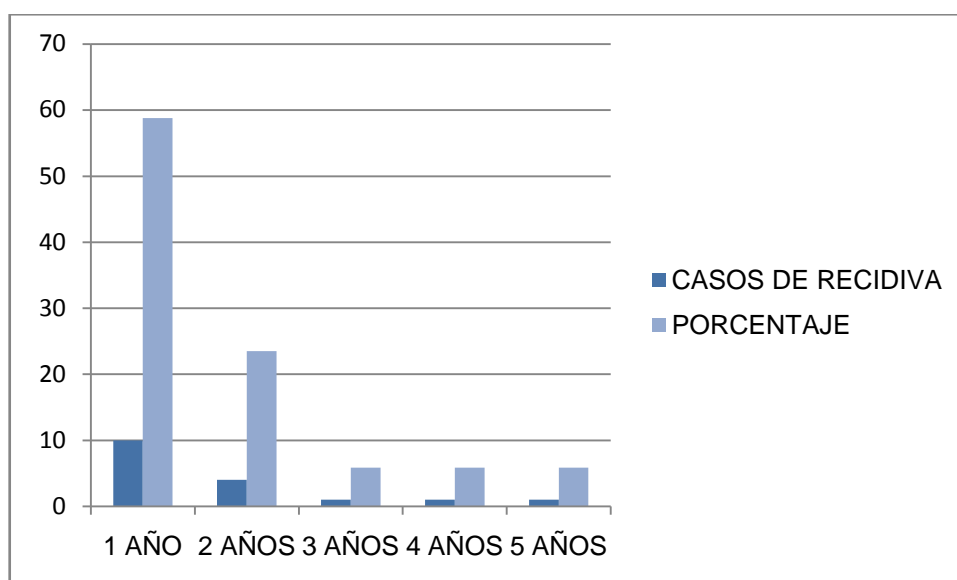
ESTADIOS*	RECIDIVA		NO	
	RECIDIVA	%	RECIDIVA	%
0	0	<b>0</b>	7	<b>4,05</b>
I	2	<b>11,76</b>	24	<b>13,79</b>
IIa	1	<b>5,89</b>	27	<b>15,51</b>
IIb	2	<b>11,76</b>	47	<b>27,01</b>
IIIa	4	<b>23,53</b>	20	<b>11,49</b>
IIIb	5	<b>29,41</b>	31	<b>17,81</b>
IIIc	2	<b>11,76</b>	18	<b>10,34</b>
IV	1	<b>5,89</b>	0	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre.

\*Estadios basados en clasificación TNM

### Gráfica 1

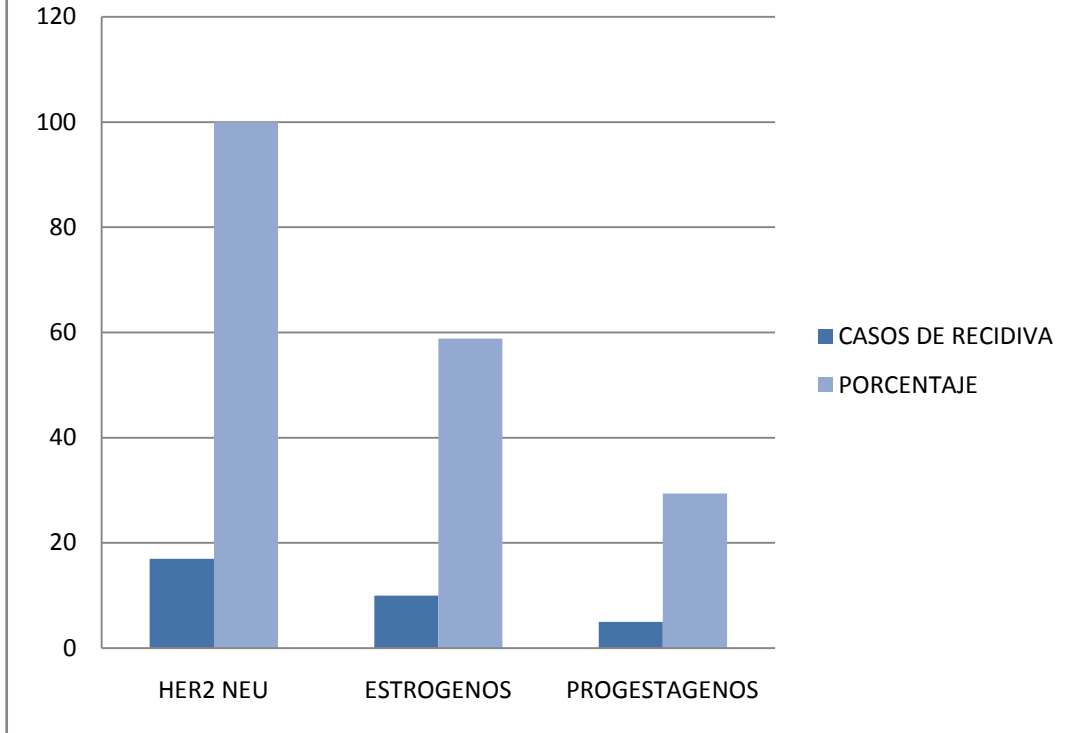
Tiempo en que se presentó recidiva en pacientes que recibieron Tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama, enHGO IGSS, Guatemala, del 2006 al 2010



Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Gráfica No. 2**

Casos de recidiva que presentaron receptores hormonales en pacientes bajo tratamiento quirúrgico conservador en HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010



Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre



**Tabla 5**

Tipo histológico en pacientes con cáncer de mama que recibió tratamiento quirúrgico conservador en HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

TIPO HISTOLOGICO	RECIDIVA	%	NO	
			RECIDIVA	%
Adenocarcinoma Ductal infiltrante				
Alta Malignidad	4	23,52	112	64,4
Adenocarcinoma Ductal Infiltrante Moderada				
Malignidad	0	0	12	6,9
Adenocarcinoma Metaplásico Alta				
Malignidad	2	11,76	7	4,02
Adenocarcinoma Ductal Infiltrante sin				
Anormalidad	0	0	5	2,87
Adenocarcinoma Mucinoso tipo Coloide				
	0	0	8	4,6
Adenocarcinoma Ductal infiltrante sin patrón				
especifico	10	58,78	20	11,5
Tumor Phylloides	1	5,88	10	5,75
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 6**

Número de ganglios linfáticos axilares en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama; atendidas en clínica de mama en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

<b>Ganglios Linfáticos Axilares</b>	<b>Recidiva</b>	<b>%</b>	<b>No Recidiva</b>	<b>%</b>
Ninguno	9	52	115	66
1 a 2	5	30	44	25
3 a 4	3	18	10	6
5 ó más	0	0	5	3
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 7**

Tamaño tumoral en pacientes que presentaron cáncer de mama y recibieron tratamiento quirúrgico conservador; atendidas en clínica de mama en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

Tamaño Tumoral	Recidiva		No Recidiva	
	Recidiva	%	Recidiva	%
Menos de 1cm	0	0	0	0
1 a 2 cm	8	47	135	78
3 a 4 cm	7	41	39	22
5 ó más	2	12	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

**Tabla No. 8**

Grado histológico de mayor frecuencia en pacientes con recidiva posterior al tratamiento quirúrgico conservador de cáncer de mama; atendidas en clínica de mama en el HGO-IGSS, Guatemala, del año 2006 al 2010

---

<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Porcentaje</b>
1	0	0
2	0	0
3	17	100%

---

Fuente: Expedientes de clínica de mama del HGO-IGSS Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2006-2010: Incluye casos de 1 enero al 31 de diciembre

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

El siguiente estudio consiste en determinar la incidencia de recidiva de cáncer de mama en aquellas pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador en el período comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre del año 2006 al 1 de Enero 31 de Diciembre del 2010, tratadas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) evaluadas en la consulta externa de la clínica de mama. Los datos fueron obtenidos de los expedientes de la clínica de mama obteniendo una población de 273 pacientes de los cuales al revisar expedientes únicamente se lograron revisar 197 ya que no se encontraban los expedientes en el archivo; de estos 6 expedientes eran de cáncer de cérvix, por lo que se obtuvo una población final de 191 expedientes.

De las 191 pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento quirúrgico conservador el 9% (17 casos) presentaron recidiva y 91% (174 casos) fueron observadas sin necesidad de nueva intervención. Por lo que se estableció que la incidencia fue del 9% de la población tratada, lo cual es de gran significado ya que según la literatura las pacientes que han presentado tratamiento quirúrgico conservador con márgenes negativos tienen riesgo de recidiva local del 2 al 13%.

De todas las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico conservador con posterior recidiva de cáncer de mama el grupo etario de 41 a 45 años presentó mayor número de casos 24% (4 casos); este factor epidemiológico se asocia a que a mayor edad mayor desarrollo de cáncer de mama (más de 35 años), así como de recidivas de la enfermedad.

La localización más frecuente en el tumor residual fue en el cuadrante superior externo de la mama izquierda 65% (11 casos); esto se relaciona según la literatura en que anatómicamente la mama izquierda presenta mayor riesgo sanguíneo comparado con mama derecha y el cuadrante superior externo se encuentra la cola de Spence donde hay mayor drenaje linfático todo ello favorece al desarrollo de recidiva en esta área anatómica. Presentándose en el mismo lugar en pacientes que no presentaron recidiva por lo que se puede concluir que los casos de recidiva son de tipo local ya que se presentaron en el mismo sitio que el tumor primario más frecuente.

Dentro de las pacientes que presentaron cáncer de mama el estadio IIb fue el más frecuente en el tumor primario con un 27% (47 casos), mientras que en las pacientes que

presentaban recidivas el principal estadio encontrado fue el IIIb con un 29% (5casos); por lo que coincide con lo descrito en la literatura que los tumores en estadio III en adelante presenta mayor recidiva y peor pronóstico.

De las 17 pacientes que presentaron recidiva el 59% presento recidiva al año posterior al tratamiento, 24% lo presentó a los dos años, y 18% a los tres, cuatro y cinco años del tratamiento. La incidencia de recidiva se relaciona a factores de mal pronóstico dentro de los cuales se estudian los siguientes:

El tipo histológico que se presentó con mayor frecuencia recidiva en pacientes con cáncer de mama fue el Adenocarcinoma Ductal Infiltrante sin patrón específico con 59%, seguido del Adenocarcinoma Ductal infiltrante de Alta Malignidad con 24%. Este tipo histológico de cáncer de mama se asocia a recidiva por presentar un grado histológico con mayor indiferenciación. Este tipo de tumor se asocia a un grado histológico severamente indiferenciado y en nuestro estudio el 100% de recidivas presento grado histológico 3, por lo que se puede concluir que los casos de recidiva son tumores de mal pronóstico y mayor resistencia al tratamiento.

Los receptores hormonales identificados en los tumores residuales fueron: HER 2 NEU con un 100%, Receptores Estrogénicos con un 58% y receptores Progestágenos 29%. En la literatura el receptor HER2 NEU su expresión se relaciona en tumores severamente indiferenciado y es predictivo a mala respuesta de tratamiento hormonal.

De las pacientes que presentaron recidiva el 52% no presento ganglios linfáticos axilares positivos, mientras que en las pacientes que no presentaron recidiva el 66% no presentaron ganglios axilares positivos. El 30% presento de 1 a 2 ganglios axilares positivos en pacientes con recidiva y 25% en no recidivas y el 18% de 3 a 4 ganglios positivos en pacientes con recidiva y 6% en no recidiva. Únicamente un 3% de las pacientes que no presentaron recidiva encontraron de 5 o más ganglios axilares. La presencia de ganglios linfáticos positivos es de mal pronóstico para supervivencia y desarrollo posterior de recidiva y metástasis.

Con respecto al tamaño tumoral el 47% presentaron un tumor de 1 a 2 cm. en pacientes que presentaron recidiva mientras que el 78% de las pacientes que no presentaron

recidiva tenían el mismo tamaño. El 41% presentaron un tumor de 3 a 4 cm. en pacientes con recidiva y 22% en pacientes que no presentaron recidiva. El 12% presento un tumor por arriba de 5 cm. de las pacientes que presentaron recidiva tras el tratamiento quirúrgico conservador; se describe en la literatura, que este factor se asocia a mal pronóstico para supervivencia y desarrollo de metástasis y recidiva en pacientes bajo tratamiento quirúrgico conservador cuando un tumor es mayor de 5 cm y si un tumor es menor 1 cm. se favorece a mejor pronóstico. Además no es recomendable ofrecer un tratamiento quirúrgico conservador con un tamaño tumoral por arriba de 5 cm. por el riesgo de recidiva mencionado anteriormente.

## 6.2 Conclusiones

- De las 191 pacientes que presentaron tratamiento quirúrgico conservador en cáncer de mama la incidencia de recidiva fue de 8,91% (17 casos).
- El grupo etario de 41 a 45 fue el que presentó mayor número de pacientes con recidivas de cáncer de mama posterior al tratamiento quirúrgico conservador con un 23,60% (4 casos).
- La localización más frecuente en el tumor residual fue en el cuadrante superior externo de la mama izquierda con un 64,71% (11 casos), sitio donde se presentó la mayoría de los tumores primarios.
- Dentro de las pacientes que presentaron cáncer de mama el estadio IIB fue el más frecuente en el tumor primario con un 27,01% (47 casos), mientras que en las pacientes que presentaban recidivas el principal estadio encontrado fue el IIIb con un 29,41% (5 casos).
- De las 17 pacientes que presentaban recidivas luego del tratamiento quirúrgico conservador el estirpe histológico encontrado con mayor frecuencia fue sin patrón específico con un 94,12% (16 casos).
- El grado histológico 3 (severamente indiferenciado) se presentó en el 100% de las pacientes con recidivas de cáncer de mama.
- El periodo durante el cual se presentó la mayoría de las recidivas de cáncer de mama, fue en el primer año posterior al tratamiento quirúrgico conservador con un 58,82% (10 casos).
- Los receptores hormonales identificados en los tumores residuales fueron: HER 2 NEU con un 100%, Receptores Estrogénicos con un 58,82% y receptores Progestágenos 29,41%.
- De las pacientes que presentaron recidiva luego de tratamiento quirúrgico conservador en cáncer de mama, el 94,12% (16 casos) presentaron márgenes quirúrgicos libres de enfermedad y solo el 5,88% (1 caso) presentaron márgenes no libres de enfermedad.



### 6.3 Recomendaciones

- Continuar con estudios acerca de cáncer de mama en donde se logre determinar la asociación existente con los factores pronósticos y la presencia de recidiva de esta enfermedad.
- Realizar tratamiento quirúrgico conservador junto con radioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II sin la presencia de factores de riesgo de mal pronóstico, mientras que las pacientes arriba de estos estadios o las que presentan factores de mal pronóstico realizar mastectomía modificada.
- Implementar nuevas políticas a nivel nacional donde se contemple la educación del cáncer de mama ya que esta patología su incidencia va en aumento en nuestro país y favorecer así su detección temprana y tratamiento oportuno.
- Crear nuevos programas de atención integral a la paciente con cáncer de mama en donde incluya participación de otras especialidades médicas como psicología, nutrición, medicina interna, cirugía plástica, medicina paliativa; considerando además apoyo psicológico a los familiares de dichas pacientes.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A. Escobedo. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA. Medicina Integral: Vol.38 No. 11: (5 páginas disponibles en pantalla): año 2001. Disponible en: [URL:http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13024491&revistaid=63](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13024491&revistaid=63)
2. A. Moreno Elola, J. García-Escobero, M. Ramírez, J.M. Román, F. Sánchez Alonso, A. Aguilar y M. Escudero. RECIDIVA LOCAL TRAS EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA. Revista de Senología y Patología Mamaria: Vol.14 No. 03: (7 páginas disponibles en pantalla): año 2001. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13019967&revistaid=131](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13019967&revistaid=131)
3. ACOG. BREAST CANCER. ACOG VOL. 104, NO. 4 (SUPPLEMENT): (6 páginas disponibles en pantalla): OCTOBER 2004. Disponible en: URL: [http://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2004/10001/Breast\\_Cancer.4.aspx](http://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2004/10001/Breast_Cancer.4.aspx)
4. B. Acea-Nebril, S. López, C. Cereijo, A. Bazarra, P. Pais, I. Uriarte y C. Gómez. IMPACTO ASISTENCIAL DE LAS TÉCNICAS ONCOPLÁSTICAS CONSERVADORAS EN UN PROGRAMA QUIRÚRGICO PARA ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA. Cirugía Española: Vol.78 No. 03, Art. 103.305: (8 páginas disponibles en pantalla): año 2005. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13078301&revistaid=36](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13078301&revistaid=36)
5. Berek, Jonathan S., ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA, Berek&Novak'sGynecology 14th Edition: pags. 443-453: Año 2007.
6. Castillo Suarez W, Chacón C, Sainz J, Sainz S, Artigas A, Ferran S. TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CANCER DE MAMA. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. (8 páginas disponibles en pantalla): Disponible en URL: <http://www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion.asp?id t>.

7. CsabaGajdos, Paul Ian Tartter, and AgotaBabinszki. BREAST CANCER DIAGNOSED DURING HORMONE REPLACEMENT THERAPY. Obstetrics&Gynecology: Volume 95, No. 4: April 2000: (6 páginas disponibles en pantalla). Disponible en: URL: [http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2000/04000/Breast\\_Cancer\\_Diagnosed\\_During\\_Hormone\\_Replacement.8.aspx#](http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2000/04000/Breast_Cancer_Diagnosed_During_Hormone_Replacement.8.aspx#)
8. Fernando Hernanz de la Fuente y Manuel Gómez Fleitas. MAMOPLASTIA ONCOTERAPÉUTICA. UNA OPCIÓN ADECUADA EN LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA Y GIGANTOMASTIA. Cirugía Española: Vol.82 No. 01, Art. 167.545: (4 páginas disponibles en pantalla): año 2007. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13107222&revistaid=36](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13107222&revistaid=36)
9. G. Hernández Muñoz, E. Bernardello, J.A. Pinotti y A.C. Barros. TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CÁNCER DE MAMA. Revista de Senología y Patología Mamaria: Vol.15 No. 04: (1 página disponible en pantalla): año 2002. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&)
10. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). ESTUDIO TRANSVERSAL DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA. Farmacia Hospitalaria: Vol.32 No. 03: (9 páginas disponibles en pantalla): año 2008. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13126780&revistaid=121](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13126780&revistaid=121)
11. Harris, Lippman, Morrow, Osborne, TRATAMIENTO DE LOS NÓDULOS MAMARIOS PALPABLES, Enfermedades de la Mama, Marban: págs. 25-35: Capítulo 3: Año 2009, Edición original.
12. Harris, Lippman, Morrow, Osborne, EXPLORACION FISICA DE LA MAMA, Enfermedades de la Mama, Marban: págs. 21-24: Capítulo 4: Año 2009, Edición original.

13. Harris, Lippman, Morrow, Osborne, ANATOMOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA, Enfermedades de la Mama, Marban: págs. 61-78: Capitulo 9: Año 2009, Edición original.
14. Harris, Lippman, Morrow, Osborne, FACTORES NO GENETICOS EN LA ETIOPATOGENIA DEL CANCER DE MAMA, Enfermedades de la Mama, Marban: págs. 178-219: Capitulo 16: Año 2009, Edición original.
15. Harris, Lippman, Morrow, Osborne, FACTORES GENETICOS HEREDITARIOS Y CANCER DE MAMA, Enfermedades de la Mama, Marban: págs. 220-238: Capitulo 17: Año 2009, Edición original.
16. Javier Martínez Salmean, TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA, Ginecología y Atención Primaria de los Problemas Clínicos, Edición aula médica, Madrid España: págs. 229-246: Año 2001.
17. M. Buixeda, G. Peñalva, M. Monclús, A. Reus. ¿CIRUGIA CONSERVADORA O RADICAL EN EL CANCER DE MAMA?, Ginecología Clínica y Quirúrgica 2002; 3(1):38-51: (14 páginas disponibles en pantalla): año 2002. Disponible en URL: [www.nexusediciones.com/pdf/gine2002\\_1/gi-3-1-006.pdf](http://www.nexusediciones.com/pdf/gine2002_1/gi-3-1-006.pdf)
18. M. José Fuentes Raspall, Encarna Piedrafita Serra, José IsernVerdum. RECIDIVAS LOCORREGIONALES TRAS EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS I Y II. Medicina Clínica (Barcelona): vol. 118 No. 5, Art. 30.376: (5 páginas disponibles en pantalla): año 2002. Disponible en: URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13025844&revistaid=2](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13025844&revistaid=2)
19. *María Eugenia Samcam Navarrete Medicina Interna, Hemato-Oncología.* CANCER DE MAMA. 2001-2008 Hospital Universitario Esperanza. Disponible en: URL: <http://www.hospitalesperanza.com/noticias/cancer-de-mama.html>
20. Orland Díez, Sara Gutiérrez-Enríquez y Teresa Ramón y Cajal. GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA. Medicina Clínica (Barcelona): Vol. 126

- No. 8, Art. 134.655: (7 páginas disponibles en pantalla): año 2006. Disponible en:  
URL: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169  
&articuloid=13085493&revistaid=2](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=190.148.43.169&articuloid=13085493&revistaid=2)
21. Osorio J, PREVENCIÓN IGSS ALERTA SOBRE INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA. 20 de Octubre 2009. Disponible en: URL: [www.prensalibre.com.gt/pl/2009/octubre/20/nacional.html](http://www.prensalibre.com.gt/pl/2009/octubre/20/nacional.html)
  22. Osorio Z. PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLOGICO 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. Trabajo de Graduación, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Septiembre 2001.
  23. Patricia Orellana. Cómo detectar al enemigo EL AUTOEXAMEN MAMARIO ES VITAL PARA PREVENIR EL CÁNCER EN ESA ZONA. 28 septiembre 2007. Disponible en: URL: [www.prensalibre.com](http://www.prensalibre.com)
  24. Pera C, Editorial Masson, Cirugía: Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas. Tomo II. 1ª. Edición. España; 1991
  25. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA LA RECIDIVA LOCORREGIONAL EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA. De *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd: (1 página disponible en pantalla): año 2008. Disponible en URL: [www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB002195-ES.htm](http://www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB002195-ES.htm)
  26. Regueira FM, Rodríguez-Spiteri N, García Manero M, Zornoza G. NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA. *Revmeduniv navarra*/vol. 52, nº 1, 2008, 51-55: (5 páginas disponibles en pantalla): año 2008. Disponible en URL: [www.unav.es/revistamedicina/52\\_1/pdf/8-novedades.pdf](http://www.unav.es/revistamedicina/52_1/pdf/8-novedades.pdf)
  27. Sierra A., Piñero A., Moreno J., Editorial: Arán. Cirugía de la Mama. 1ª. Edición. España; 2006

28. Winchester W, Editorial: Harcourt, Cáncer de mama, atlas de Oncología Clínica, 1era Edición. España; 2001
29. Zornoza G.,Regueira F, Pina L.,Sola I, Spiteri R.,.TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CANCER DE MAMA:VALORACIONDE LOSRESULTADOS. Revmeduniv navarra/vol 46, nº4, 2002, 14-17: (4 páginas disponibles en pantalla): año 2002. Disponible en URL: [www.unav.es/revistamedicina/52\\_1/pdf/8-novedades.pdf](http://www.unav.es/revistamedicina/52_1/pdf/8-novedades.pdf)

## **VIII. ANEXOS**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Afiliación

1. Edad

2. Menarquia

3. Gestas                      Partos                      Edad primer parto

4. Antecedentes

4.1 Utiliza ACOS                      si                      no

4.2 Utilizo TRH                      si                      no

4.3 Familiares con antecedente de ca de mama                      si                      no

4.4 Fumadoras                      si                      no

Tratamiento de Ca mama

1. Conservador                      si                      no

1.1 Hallazgos encontrados según resultados de Patología  
con el tratamiento conservador

a. Tipo Histológico encontrado

b. Estirpe Histológico encontrado

c. Tamaño Tumoral

d. Ganglios axilares positivos                      si                      no

e. Grado Histológico

f. Invasor                      si                      no

g. Estrógenos

positivos                      si                      no

h. Progestágenos positivos                      si                      no

i. HER2/NUE                      si                      no

j. Escala de Scarff Bloom Richardson

2. Recidiva después del tratamiento conservador                      si                      no

2.1 Hallazgos encontrados según resultados de Patología en pacientes  
con recidiva de cáncer de mama tras tratamiento conservador

a. Tipo Histológico encontrado



b. Estirpe Histológico encontrado		
c. Tamaño Tumoral		
d. Ganglios axilares positivos	si	no
e. Grado Histológico		
f. Invasor	si	no
g. Estrógenos		
positivos	si	no
h. Progestágenos positivos	si	no
i. HER2/NUE	si	no
j. Escala de Scarff Bloom Richardson		

## **PERMISO DEL AUTOR**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada:

“Evolución Clínica del Cáncer de Mama bajo Tratamiento Quirúrgico Conservador” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.