

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**“Perfil Epidemiológico de Cáncer de Mama Triple  
Negativo en pacientes atendidos en el Hospital  
Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a  
Junio del 2015”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

Presentado por:

**QUIROZ QUIROZ, Claudio Oscar Fabian**

Director de la Tesis:

**Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas**

Asesor de la Tesis:

**Ofelia Roque**

Lima – Perú

2016

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN  
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE  
ENTRE JUNIO DEL 2012 A JUNIO DEL 2015**

El presente trabajo se ha realizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en la Unidad de Cáncer de Mama y Patología Mamaria.

Lima, Enero del 2016

V°B° Asesor de Tesis  
Ofelia Roque

Autor  
Quiroz Quiroz, Claudio

## **AGRADECIMIENTO:**

*La realización de este trabajo hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.*

*Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. William Woolcott, por aceptarme para realizar esta tesis. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.*

*Quiero extender un sincero agradecimiento a la Dra. Ofelia Roque, por su paciencia, disponibilidad y generosidad para compartir su experiencia y amplio conocimiento.*

*Debo agradecer a la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma, lugar donde realicé mis estudios, así como a los diferentes docentes que brindaron sus conocimientos. También agradezco al Hospital Nacional Hipólito Unanue, lugar donde realicé el Internado Médico, culminando una hermosa carrera.*

*A Ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud.*

***Dedicatoria:***

*A Dios, por brindarme salud y permitirme estar al lado de mis  
seres queridos en este largo camino*

*A mi madre, por estar a mi lado siempre que la necesité, por  
confiar en mí, porque nunca te rendiste, por entregarte  
incondicionalmente a nuestro bienestar, porque no solo me diste la  
vida; también las ganas de vivir.*

*A mi padre, por ayudarme a crecer como persona, por tu sacrificio  
por darnos una carrera, por tu confianza, por tus consejos, por los  
valores que forjaste en nosotros.*

*A mi hermano, porque te admiro, por ser el mejor en lo que te  
propones y porque eres mi ejemplo a seguir.*

*A mi padrino, porque me diste el motivo suficiente para seguir esta  
hermosa carrera, porque cuidaste mis primeros pasos como si  
fuera tu hijo, porque te extraño cada día más, porque hoy deberías  
estar a mi lado.*

*A la U, por ser mi cómplice en todo momento*

*Los Amo*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el perfil epidemiológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015. **Material:** Revisión retrospectiva de fichas de notificación, (Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Registros Hospitalarios) de 42 pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo entre Junio del 2012 a Junio del 2015, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en la Unidad de Cáncer de Mama y Patología Mamaria. **Resultados:** La edad media fue de 51 años (14,2%), estado menopáusico más frecuente fue el Pre Menopáusico (52.4%), el estadio patológico más frecuente fue Estadío III (54.8%), el tamaño tumoral más frecuente fue el que afecta a piel (47,06%), hubo compromiso axilar en un 81%, el grado histológico más frecuente corresponde a pobremente diferenciado (64,71%), el mayor porcentaje (50%) no tuvo recurrencia local, el mayor porcentaje (83.3%) no tuvo metástasis, el tratamiento más frecuente fue el de terapia doble (33.3%), que incluye mastectomía radical y quimioterapia. **Conclusiones:** La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición del pronóstico.

**Palabras Clave:** *Cáncer de mama, Triple Negativo, Estadío Patológico.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the epidemiological profile of Triple Negative Breast Cancer in patients treated at the National Hospital Hipolito Unanue between June 2012 to June 2015. **Material:** Retrospective review of notification forms (Sanitary Epidemiological Surveillance Directive Hospital Cancer Registries ) of 42 patients with Triple Negative Breast Cancer from June 2012 to June 2015 at the National Hospital Hipolito Unanue in the Breast Cancer Unit and Breast Pathology. **Results:** Mean age was 51 years (14.2%), menopausal status was the most frequent Pre Menopausal (52.4%), the most frequent pathological stage was stage III (54.8%), the most frequent tumor was the size affects skin (47.06%), there was axillary commitment by 81%, the most common histologic grade corresponds to poorly differentiated (64.71%), the highest percentage (50%) had no local recurrence, the highest percentage ( 83.3%) had no metastases, the most common treatment was to double therapy (33.3%), including chemotherapy and radical mastectomy. **Conclusions:** The classification of breast cancer based on parameters immunohistochemical (IHC) allows a better definition of the forecast.

**Keywords:** Breast cancer, triple negative, pathological stage.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en todos los países. A pesar de este incremento, la mortalidad por cáncer mamario ha descendido en los países desarrollados debido principalmente a la implementación de programas de despistaje, la administración de quimioterapia sistémica basada en el uso de antraciclina y taxanos, el progreso en el control local de la enfermedad en cáncer temprano de mama, la introducción del uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en los tumores que expresan receptores HER2 y el esfuerzo por distinguir los diversos subtipos de cáncer de mama que explican los diferentes resultados y permiten optimizar las estrategias terapéuticas.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que ha capturado mucho la atención de los investigadores y clínicos debido a su complejidad y resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama. Una de las definiciones más apropiadas quizás es la señalada por Oakma et al. quienes definen el CMTN como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea”.

El CMTN es un concepto dentro de la oncología que nace luego que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama; se observó, durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica, que un grupo de ellos, se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Entonces se requiere de la triple negatividad de estos marcadores para poder identificar esta enfermedad; sin embargo, la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama lo cual dificulta su apropiada identificación.

La conducta biológica del CMTN suele ser más agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparada con los otros subtipos de cáncer de mama, predominando las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central), asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias

tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas.

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un reto para el oncólogo clínico, porque a pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia, estas no son prolongadas, los resultados iniciales favorables son cortos por mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, siendo esta la paradoja del CMTN.

Por estas razones es de mucha importancia conocer la frecuencia de cáncer de mama que son triples negativos en la población donde se trabaja. Debido a la importancia de conocer el cáncer de mama triple negativo (CMTN), se buscó determinar su frecuencia de diagnóstico en el departamento de Oncología y Patología Mamaria del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Esta tesis comprende las siguientes partes: Capítulo I: Problema de investigación, capítulo II: Marco Teórico, capítulo III: Variables, capítulo IV: Metodología, capítulo V: Resultados y Discusión, capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones.

## ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	12
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	13
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA .....	13
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	15
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	15
2.2 BASES TEÓRICAS.....	34
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	90
CAPÍTULO III: VARIABLES.....	93
3.1 VARIABLES: INDICADORES .....	93
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	95
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	95
4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	95
4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	95
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	96
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS .....	96
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	97
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	98
5.1 RESULTADOS .....	98
5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	120
5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	122
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	126
CONCLUSIONES.....	126
RECOMENDACIONES.....	128
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	129
ANEXOS .....	134

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo, para el año 2004 la Organización Mundial de la Salud calculó que se diagnosticarían más de 1,200,000 nuevos casos (19% del total de cánceres en la mujer); para el 2012 según cifras publicadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, el Cáncer de Mama ocupa el segundo lugar en frecuencia en mujeres. En Perú, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, durante el periodo 2006-2011, el 16,6% del total de casos de cáncer diagnosticados en mujeres correspondió a pacientes con Cáncer de Mama. <sup>(1)</sup>

Su frecuencia varía ampliamente; los países de Norteamérica y Europa son los que tienen frecuencia más alta; los países de Asia y África tienen la más baja. En general, los países latinoamericanos también tienen baja frecuencia, a excepción de Argentina y Uruguay, los cuales tienen tasas semejantes a la de los países europeos. Actualmente, se vive en el mundo un incremento en la frecuencia del Cáncer de Mama, sobre todo en países desarrollados. Por ejemplo, en Estados Unidos el número de casos aumentó progresivamente de 1970 a 1997 en 16,1% y el número de muertes por esa enfermedad aumentó cerca del 50%. En años recientes se informó el incremento paulatino de los casos de Cáncer de Mama en muchos países asiáticos, en particular en Japón y Singapur, donde se ha producido un cambio de estilo de vida. <sup>(2)</sup>

Esto sugiere que los factores ambientales y de estilo de vida, particularmente la alimentación, tienen un papel muy importante en la evolución del Cáncer de Mama. Este cambio, en gran parte, se debió al aumento del número de mujeres en riesgo, de forma particular en mujeres viejas. Sin embargo, independientemente de este dato, cuando se analiza la tasa de incidencia ajustada a la edad se muestra incremento anual del 1% de 1940 a 1980. A partir de ese último año el incremento se aceleró al 4% anual

y se estabilizó en 111.3 por 100,000 a partir de 1995. El crecimiento acelerado a partir de 1980 se debe, en parte, a que desde entonces se ha ido generalizando el uso de la mastografía de pesquisa. Así, la proporción de mujeres blancas de 50 a 59 años de edad en Estados Unidos, a las que se les realizó mastografía, fue del 46% en 1987, 68% en 1990 y 76% en 1992. Otras causas que explican el aumento en la frecuencia a partir de 1980 son los cambios en la maternidad, con tendencia a retardar el primer nacimiento y disminuir la paridad, y el uso generalizado de anticonceptivos orales y terapia estrogénica de reemplazo. <sup>(3)</sup>

En el Perú, según la jefa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Tatiana Vidaurre, un promedio de 24000 casos anuales de cáncer en mujeres son diagnosticados; siendo el Cáncer de Mama el más frecuente en Lima Metropolitana. <sup>(3)</sup>

A pesar de este incremento, la mortalidad por cáncer mamario ha descendido en los países desarrollados, gracias a los programas de despistaje, la administración de quimioterapia sistémica, el control local de la enfermedad, la introducción del uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en los tumores que expresan receptores HER2 y el distinguir los diversos subtipos de Cáncer de Mama para optimizar las estrategias terapéuticas. <sup>(2)</sup>

Típicamente, se ha identificado que esta enfermedad presenta una mayor incidencia en mujeres postmenopáusicas, pero la incidencia se eleva exponencialmente hasta la menopausia y aumenta de manera más pausada posteriormente; se ha concluido, en diferentes estudios, que los carcinomas son más agresivos y con tendencia a un peor pronóstico conforme más temprana es su aparición. Otro aspecto importante es la clasificación de la enfermedad, ya que por muchos años, se clasificaba acorde a sus características histopatológicas. Pero, más reciente, técnicas de expresión genética se han utilizado para clasificar los tumores mamarios acorde a los subtipos moleculares. La clasificación desde el tipo histológico, se han podido determinar dos grupos distintos, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor. Actualmente, la expresión de receptores de estrógenos, receptor de

progesterona, y receptor HER2, junto con variables clinicopatológicas, como participación nodal, tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral, y márgenes tumorales, son usados comúnmente para seleccionar el tratamiento y para predecir el pronóstico de la enfermedad. La clasificación molecular del cáncer de mama distingue dos grandes grupos: los receptores de estrógeno positivos, que pueden ser luminal A y B, y los receptores de estrógeno negativos, que comprende los subtipos HER2 positivo, similar al basal y similar a mama normal. A estos dos últimos se les denomina triples negativos porque no expresan receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2, y se caracterizan por tener un peor pronóstico, con mayor porcentaje de recurrencias locales y de metástasis tempranas. <sup>(4)</sup>

Las pacientes con tumores triple negativo no se benefician con terapias endocrinas ni con trastuzumab porque estas células tumorales carecen de los blancos donde actúan estas drogas. Solo responden a la quimioterapia y mejor si es neoadyuvante. Por estas razones es de mucha importancia conocer la frecuencia de cánceres de mama que son triples negativos en la población donde se trabaja. <sup>(3)</sup>

Debido a la importancia de conocer el Cáncer de Mama Triple Negativo, se buscó determinar su frecuencia de diagnóstico, características epidemiológicas y clínicas en el departamento de Oncología Mamaria del Hospital Nacional Hipólito Unanue, entre los meses de Junio 2012 a Junio 2015.

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el perfil epidemiológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los meses de Junio 2012 a Junio 2015?

### 1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Si en todos los servicios oncológicos, al diagnóstico de Cáncer de Mama mediante la biopsia se realizara el estudio inmunohistoquímico para receptores de estrógeno, de progesterona y HER2, tendríamos la clasificación molecular de esta enfermedad, y así reconocer el tratamiento adecuado para cada uno de ellos. Siendo el tipo de Cáncer de Mama Triple Negativo, no sensible a las drogas, sino solo a la quimioterapia, es necesario e importante conocer la prevalencia del mismo.

### 1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El estudio se realizó en la Unidad de Cáncer de Mama y Patología Mamaria del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unanue, en el periodo de Junio del 2012 a Junio del 2015, tomando como referencia a todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama a cuyas biopsias o piezas operatorias se le realizó el estudio inmunohistoquímico para determinar la presencia o no de los receptores hormonales.

### 1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

#### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de Cáncer de Mama Triple Negativo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los meses de Junio del 2012 a Junio del 2015

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar el grupo etario con más prevalencia de Cáncer de Mama Triple Negativo
- Identificar el estado menopáusico (pre y post menopáusico) con más prevalencia de Cáncer de Mama Triple Negativo
- Determinar el estadio patológico que se presenta con más frecuencia de Cáncer de Mama Triple Negativo
- Conocer el tamaño tumoral más asociado al Cáncer de Mama Triple Negativo
- Determinar la frecuencia del compromiso axilar en el Cáncer de Mama Triple Negativo
- Determinar el grado histológico que se presenta con más frecuencia en el Cáncer de Mama Triple Negativo
- Identificar el lugar más frecuente de recurrencia en pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo
- Identificar la frecuencia de metástasis en Cáncer de Mama Triple Negativo
- Conocer el tratamiento más usado en los pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### **CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO <sup>(16)</sup>**

##### ***Zaharia y Gómez***

Publicaron un artículo en la Revista Peruana De Medicina Experimental y Salud Pública en Diciembre 2013; donde se revisa las características epidemiológicas y clínicas, los posibles factores pronósticos y sobre algunas estrategias terapéuticas contra el CMTN.

Se describe que existe una relación racial, representando aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona; en población latina también existe alta incidencia con una frecuencia de 21,3% en Perú; de 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil. Con respecto a edad, existen tasas más altas en mujeres jóvenes. Asimismo, mayor incidencia en mujeres de grupos socioeconómicos bajos. Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras.

El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama; sin embargo, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. En 2011, Phipps et al. Encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN, sin embargo, aquellas mujeres multíparas (tres o más partos) tuvieron 22% menos riesgo de desarrollar tumores hormonales. Dicho de otra manera, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de CMTN.

Se ha descrito que un CMTN presenta con más frecuencia metástasis viscerales, con un periodo corto a la recaída y una supervivencia global más corta, la cual puede ser menor a los 4 años. Refiere que el riesgo de recaída es del 19% a los 5 años, pero este resultado está contaminado por las

recáidas locales o tumores de novo. La mejor información que existe, es el riesgo de mortalidad a 10 años, el cual es aproximadamente del 8%.

Con respecto al tratamiento, se dice que, para este tipo de neoplasia se ha sugerido el manejo quirúrgico; sin embargo, no existe diferencias en la supervivencia a 10 años entre la mastectomía comparada con la cirugía conservadora. En el Perú, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se encontraron resultados similares en relación con la supervivencia de este tipo de pacientes.

Las estrategias de tratamiento actuales incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, donde los tumores de mama triple negativo pueden tener las mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia.

### **CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO <sup>(17)</sup>**

#### ***Mendoza-del Solar y Fiorella Cervantes-Pacheco***

Realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo con las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el departamento de Oncología del Hospital Goyeneche de Arequipa, y atendidas entre enero de 2007 y diciembre de 2012; el cual fue publicado en la Revista Sociedad Peruana Medicina Interna en el 2014.

Este estudio, tuvo como objetivo determinar la frecuencia de cáncer de mama triple negativo en un hospital centro de referencia oncológico en el sur del Perú; se halló que 50,8% expresaron receptores de estrógeno; 44,6%, receptores de progesterona; 23,1%, receptores de HER2; y 30,8% fueron triple negativo. Es decir, constituyó la tercera parte de todos los cánceres de mama diagnosticados. Se concluyó que estas pacientes son de peor pronóstico por mayores recidivas y solo pueden ser tratadas con quimioterapia, sin opción a tratamientos hormonales o blanco específicos.

Actualmente, el uso de la inmunohistoquímica en la práctica oncológica habitual es la única manera de aproximarse a la identificación del CMTN; la revisión mostró una mayor incidencia en países latinos; se dice que del millón de casos de cáncer de mama que cada año se diagnostica en el mundo, aproximadamente 170000 corresponden a CMTN.

El tratamiento sistémico con quimioterapia, en especial doxorubicina y taxanos, es fundamental, aunque los resultados son controversiales, con buenas respuestas iniciales, pero con menos sobrevida que otros cánceres de mama. El pronóstico empeora si luego de la neoadyuvancia hay enfermedad residual, y peor aún si hay enfermedad residual luego de la cirugía.

En conclusión, el término cáncer de mama triple negativo en este trabajo constituyó la tercera parte de todos los cánceres de mama, cifra elevada que constituye un reto para los oncólogos del Hospital Goyeneche de Arequipa.

### **PATRONES CLÍNICOS DE LOS TUMORES DE MAMA DE ACUERDO A SU FENOTIPO EN LA POBLACIÓN PERUANA<sup>(18)</sup>**

***Henry Gómez, Joseph Pinto***

Se evaluaron 1044 pacientes diagnosticados con cáncer de mama operable entre los años 2000-2002 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para un trabajo, el cual fue publicado en la revista de la Sociedad Peruana De Oncología Médica en el 2011.

El objetivo de este estudio fue evaluar los patrones clínicos y de recurrencia de los tumores de mama de acuerdo a su fenotipo determinado por inmunohistoquímica; los fenotipos fueron caracterizado por en [RE+ y/o RP+, HER2+], triple negativo [RE-, RP-, HER2-] y HER2+. Se determinó que el 49.7% presentaron tumores [RE+ y/o RP+, HER2-], 20.3% presentaron tumores triple negativo y 30.0% presentaron tumores HER2+.

El 23.2% de los casos presentaron recurrencia local o a distancia y el 22.5% fallecieron. El fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2+] mostró una frecuencia más elevada de metástasis ósea, seguido del fenotipo HER2 y triple negativo. El fenotipo triple negativo mostró una baja tendencia a producir metástasis hepática comparado con [RE+ y/o RP+, HER2+] y HER2+.

Se encontraron diferencias en la sobrevida; el fenotipo triple negativo y HER2+ se comportan como tumores altamente agresivos; por lo tanto, la determinación del fenotipo por inmunohistoquímica es una excelente herramienta del pronóstico del curso de la enfermedad.

Entre los resultados, se observó que el 52.0% de las pacientes tuvieron menos de 50 años, el 39.7% tuvieron entre 50 a 69 años y el 8.3% de los

pacientes tuvieron 70 años de edad o más. Los tumores HER2+ fueron los más frecuentes entre las mujeres menores a 50 años, mientras que el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] fue el más frecuente entre las mujeres de 70 años a más.

En relación al estado menopáusico, el 49.6% de los pacientes fueron pre menopáusicas y el 50.4% fueron postmenopáusicas; con relación al estadio patológico, los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentaron con más frecuencia entre las pacientes con estadio I; en el estadio II el fenotipo triple negativo se presentó más frecuentemente, mientras que entre las pacientes en estadio III no se observaron grandes diferencias.

El tamaño tumoral se asoció significativamente con los fenotipos, el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentó con más frecuencia en tumores menores o iguales a 2 centímetros, mientras que se encontró una mayor presencia de tumores triple negativo mayores a 5 centímetros.

El compromiso axilar se asoció significativamente con el fenotipo de cáncer de mama, entre las pacientes con compromiso en los ganglios axilares el fenotipo triple negativo tuvo mayor frecuencia, mientras que entre las pacientes sin compromiso axilar el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentó con mayor frecuencia.

El grado histológico se asoció significativamente al fenotipo, los tumores bien diferenciados el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] tuvo mayor frecuencia, mientras que entre los tumores pobremente diferenciados se halló una alta frecuencia del fenotipo triple negativo.

Con respecto al lugar de primera recurrencia, entre las pacientes que tuvieron metástasis ósea como primera localización, el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] presentó una mayor frecuencia. Los tumores triple negativo mostraron una tasa bastante baja en el hígado a comparación de los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] y HER2+; con respecto a la recurrencia cerebral, los tumores triple negativo y HER2+ mostraron tasas de recaída más altas. Con respecto a la primera recurrencia en el pulmón, los tres fenotipos mostraron frecuencias de presentación similares.

Al evaluar la sobrevida libre de enfermedad, las pacientes con tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] tienen una sobrevida libre de enfermedad significativamente más alta a comparación de las pacientes con tumores triple negativo o HER2+

quienes tuvieron una sobrevida libre de enfermedad más corta. Se observó algo similar cuando se calculó la sobrevida global estratificada por fenotipos. Los riesgos de recurrencia o fallecimiento entre los tres fenotipos analizados se estimaron que las pacientes con fenotipo triple negativo y HER2+ presentaron un mayor riesgo de recurrencia hasta los dos años después de la cirugía, momento a partir del cual en los tres grupos se pueden observar tasas similares de recurrencia.

Un estudio realizado en la población peruana mostró la distribución de los subtipos moleculares, donde el subtipo luminal A fue el más frecuente, seguido del triple negativo (21.3%), HER2 (16.2%) y el luminal B (13,2%) (Vallejos et al., 2010), observándose que nuestra población tiene una frecuencia de tumores triple negativo más alta que la población caucásica. En conclusión, dentro de las características del cáncer de mama triple negativo observado por este estudio, concluimos con los siguientes datos: es más frecuente en menores de 50 años, pre menopáusica, estadio II, entre 2-5 cm, compromiso axilar positivo, grado histológico pobremente diferenciado, teniendo como primer lugar de recurrencia los tejidos blandos, seguido por hueso y pulmón; concluyendo que el fenotipo triple negativo y HER2+ se comportan como tumores altamente agresivos.

## **CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA <sup>(19)</sup>**

***José Zepeda-Castilla, Edgar Recinos-Money***

La Academia Mexicana de Cirugía del Distrito Federal en México, publica un estudio en la revista Cirugía y Cirujano en el 2008, donde describen que los tumores triples negativos tienen menor afectación de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal in situ, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide. Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo. Las mujeres afroamericanas pre menopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo.

Por ser triple negativo no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia.

## **PREVALENCIA DE SUBTIPOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 72 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL [20]**

***Gabriel Pérez-Rodríguez***

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico de un periodo de 7 años, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2013 en el Hospital General Regional 72, del Instituto Mexicano del Seguro Social realizado en 1,380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que se clasificaron por inmunohistoquímica en 4 subtipos: luminal A (RE+, RP+, HER2-), triple negativo, luminal B (RE+, RP+, HER2+) y HER2(RE-, RP-, HER2+). Se analizó la asociación de las características clínicas e histopatológicas del tumor con la edad y los factores de riesgo; dicho trabajo fue llamado y fue publicado en la revista Cirugía y Cirujanos el 2014.

Este estudio, tuvo como objetivo analizar la prevalencia de los subtipos del cáncer de mama y su asociación con las características clínicas e histopatológicas del tumor; fueron 1,380 y se observó que el rango de edad fue de 30 a 86 años con media de 53.3 y al agruparse a las pacientes por rangos de edad, la mayor frecuencia se fue en el rango de 50 a 59 años (31%); la frecuencia de los subtipos fue: luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%); al analizar la asociación de los subtipos con los rangos de edad se encontró entre el luminal A con el de 80 a 89 (3%), el luminal B con el de 40 a 49 (37%), el HER2 con el de 30 a 39 (21%) y con el de 50 a 59 (37%); no hubo asociación del rango de edad de 70 a 79 con ningún subtipo, ni del subtipo triple negativo con ningún rango de edad.

La asociación de los subtipos con las características del tumor se encontró entre el luminal A con la etapa I (10%), la etapa II (70%), el tamaño T1 (10%), el tamaño T2 (69%) y ganglios no metastásicos (39%), el triple negativo con el cuadrante supero externo (79%) y la cirugía conservadora (32%), el luminal B con la mastectomía (79%), el HER2 con la etapa III (35%), el tamaño T3 (37%), la mastectomía (79%) y ganglios metastásicos (72%), no hubo asociación entre el lado con ningún subtipo.

De los factores de riesgo el más frecuente fue la menopausia tardía (25%), pero no se asoció con ningún subtipo. Solo el subtipo HER2 se asoció con nuligestas.

En conclusión, en este estudio este estudio, el subtipo luminal A es el más frecuente; los subtipos luminal A y luminal B representan más de las 3/4 partes. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico, seguido por el luminal B, luego el HER2 y por último el triple negativo. De los factores de riesgo la menopausia tardía fue el más frecuente, identificándose en la cuarta parte. De las características del tumor el tamaño menor de 2 cm, la etapa I y los ganglios no metastásicos son factores de mejor pronóstico y se asociaron al subtipo luminal A, a diferencia de los tumores mayores de 5 cm, la etapa III y los ganglios metastásicos, que son factores de peor pronóstico y se asociaron al subtipo HER2.

## **CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MUY JÓVENES, NUESTRA EXPERIENCIA <sup>[21]</sup>**

***Martínez Gómez, Cano Cuetos***

Investigadores de la Facultad de Medicina de Universidad de Alcalá Madrid España; realizan un estudio publicado en la revista Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. Fue un estudio de tipo descriptivo retrospectivo entre 1995 y 2012 de 1.392 mujeres diagnosticadas cáncer de mama en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, de las cuales se seleccionó a 56, cuya edad al diagnóstico era <35 años.

Se estudiaron diferentes variables: datos epidemiológicos, métodos diagnósticos, abordaje quirúrgico, resultados histológicos y tasa de supervivencia. La edad media fue de 31,83 años. Existían antecedentes familiares de cáncer de mama en un 19,62%. Los hallazgos clínicos fueron la presencia de nódulos en un 87,5%. La ecografía mamaria fue indicada como primer método diagnóstico por imagen en 35 62,5% de los casos. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 41 (73,2%). El

motivo de consulta fue la palpación de un nódulo en 87,5%, signos inflamatorios en un 1,78% caso, telorragia en 3,57% y hallazgo casual en 3,57%. El diagnóstico de sospecha se obtuvo tras la realización de prueba diagnóstica radiológica de ecografía en 62,50%, mamografía en 28,57% y RMN en 8,92%; y la imagen radiológica descrita con más frecuencia fue: nódulo de características malignas 50%, microcalcificaciones 8,9%, masa 5,4%, adenopatías 2 3,6%;

El diagnóstico inicial fue de sospecha por radiología y por punción aspiración aguja fina en 57,14%; y la confirmación histológica definitiva mediante biopsia con arpón en 10,71%, biopsia con aguja gruesa 50% y se precisó biopsia intraoperatoria en 32,14%.

Entre otras características: el tamaño del nódulo o masa en la mama no tuvo diferencias significativas; la edad media ha sido 31,83 años; el IMC 23,60kg/m<sup>2</sup>; la edad de la menarquia fue 11,94 años; dentro de los hábitos tóxicos (fumadoras, bebedoras sociales) fueron reconocidos en 56,52% pacientes; los antecedentes familiares de cáncer de mama existieron en 19,62% pacientes.

### **CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE INTERVALO EN EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA EN EL PRINCIPADO DE ASTURIAS<sup>[22]</sup>**

***Prieto García, Delgado Sevillano***

El objetivo fue revisar y clasificar los carcinomas de intervalo (CI) del programa de detección precoz de cáncer de mama del Principado de Asturias (PDPCM); y la descripción de sus características anatomopatológicas (tamaño y estadio en el momento del diagnóstico); por lo cual, se incluyeron los CI del PDPCM correspondientes al período 2003-2007.

En el período analizado, la tasa de detección de cáncer en fue de 2,61 tumores por cada 1.000 mujeres seleccionadas y la de CI de 0,94. No pudo ser clasificado el 33,7% del total de CI; del total de 118 CI que pudieron ser clasificados, el 40,67% se etiquetaron de intervalos verdaderos, los 31,4% como falsos negativos, el 23,7% como signos mínimos y el 4,23% se consideraron ocultos. El 76,9% resultaron carcinomas ductales infiltrantes, el 61,1% se detectó en estadio II, y el 78,7% eran mayores de 10 mm cuando fueron diagnosticados.

Al relacionar el tiempo transcurrido entre la mamografía de cribado y el diagnóstico del CI, se observó que estos fueron diagnosticados con más frecuencia en el segundo año.

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO CÁNCER DE MAMA INVASIVO CON RECEPTORES DE ESTRÓGENO NEGATIVO, RECEPTOR DE PROGESTERONA NEGATIVO Y HER2-NEGATIVO, EL LLAMADO FENOTIPO TRIPLE NEGATIVO<sup>[23]</sup>**

***Katrina R. Bauer, Monica Brown y Rosemary D. Cress***

Basados en un análisis de base poblacional del Registro de Cáncer de California; realizaron un estudio que fue apoyado por el Departamento de Servicios de Salud de California, el mismo que fue publicado en la Sociedad Americana de Cancer en el 2007.

El siguiente estudio formó parte del programa de informes de cáncer en todo el estado California; se identificaron las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo entre 1999 y 2003. Se examinaron las diferencias entre los tipos de cáncer de mama triple negativo en comparación con otros tipos de cáncer de mama en relación con la edad, la raza, nivel socioeconómico, estadio al momento del diagnóstico, el grado del tumor y la supervivencia relativa.

Se observó que existía un total de 6370 mujeres que tiene cáncer de mama triple negativo, en comparación con las 44,704 mujeres con otros tipos de cáncer de mama. Las mujeres con cáncer de mama triple negativo en su mayoría menores de 40 años, y no hispanos negro o hispano; independientemente de la etapa al momento del diagnóstico, las mujeres con cáncer de mama triple negativo tenían peor supervivencia que aquellos con otros tipos de cáncer de mama, y las mujeres negras no hispanas con la fase tardía de cáncer triple negativo tuvo la supervivencia más pobre, con una supervivencia relativa a 5 años de sólo 14%.

En conclusión, en este estudio se determinó que los cánceres de mama triple negativo afectan a mujeres más jóvenes, de raza negro no hispano y las mujeres hispanas en áreas de bajo nivel socioeconómico; el diagnóstico es una fase posterior y eran más agresivos, y estas mujeres tenían peor supervivencia independientemente de la etapa.

En el estudio inmunohistológico; de las 92,358 mujeres con cáncer de mama primero diagnosticados entre 1999 y 2003, 55,3% se encontró que tenía los 3 marcadores y 44,7% fueron negativo 1 o más de los marcadores. El fenotipo triple negativo se observó en 12,5% de los casos de cáncer de mama elegibles y los casos restantes fueron clasificados como " otros tipos de cáncer de mama.

La edad media para el grupo triple negativo fue de 54 años, un número significativamente menor de 60 años para el otro grupo del cáncer de mama. Aproximadamente el 63% de las mujeres con cáncer de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años, mientras que menos de la mitad de las mujeres con cáncer de mama otros fueron diagnosticados en ese rango de edad.

Aunque la mayoría de las mujeres con cáncer de mama eran blancos no hispanos, se observó una menor proporción (62%) entre el grupo triple negativo en comparación con las mujeres con otros tipos de cáncer de mama (73%). El porcentaje de las mujeres negras no hispanas en el grupo triple negativo era el doble que la del otro grupo de cáncer de mama. La proporción de mujeres hispanas en el grupo triple negativo también fue significativamente mayor que la proporción en el otro grupo el cáncer de mama.

Se encontró que de los negros no hispanos el porcentaje fue 24,6% para tener el fenotipo triple negativo, mientras que el porcentaje de los blancos no hispanos o de origen asiático fue bajo, 10,8% y 11,7 %, respectivamente.

El tamaño del tumor media fue significativamente mayor para el grupo triple negativo (22 mm frente a 17 mm). La gran mayoría de los cánceres de mama triple negativo (76%) fueron clasificados como pobremente diferenciados o indiferenciados, mientras que sólo el 28% del otro grupo de cáncer de mama se lo clasificaron como tal.

Según este estudio, las probabilidades de tener cáncer de mama triple negativo aumentaron con la edad más joven, con las mujeres de menos de 40 es 1,53 veces más propensos que los 60 a 69 años de edad; las mujeres negras no hispanas eran casi dos veces más propensos en comparación con los blancos no hispanos; las mujeres que viven en zonas de SES inferiores eran más propensos a ser diagnosticados con cáncer de mama triple negativo que otros tipos de cáncer de mama.

La supervivencia relativa para las mujeres con cáncer de mama triple negativo era más pobre que para las mujeres con otros tipos de cáncer de mama, con un 77% de las mujeres que sobreviven 5 años después del diagnóstico, en comparación con la supervivencia del 93% para otros tipos de cáncer de mama.

## **IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES POR INMUNOHISTOQUÍMICA DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, UNIDAD DE MASTOLOGÍA”<sup>[24]</sup>**

### ***Chico Urbina***

El objetivo de este estudio fue correlacionar los subtipos moleculares por inmunohistoquímica del cáncer de mama con el pronóstico de la enfermedad, valorado por la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, y el tipo de recaída en un seguimiento de hasta 3 años. Se realizó un estudio de cohortes en el que compararon los grupos y pronóstico según la inmunohistoquímica de un total de 105 pacientes incluidas.

De 105 pacientes incluidas en el estudio los tumores más frecuentes fueron el luminal A 42,9%, triple negativo 23,8%, luminal B 19%, y HER 2 (14,3%).

En el estudio de la edad al momento del diagnóstico según los subtipos moleculares fue la siguiente: Luminal A: menor a 50 años 40%, mayor o igual a 50 años 60%; Luminal B: menor a 50 años 25%, mayor o igual a 50 años 75%; HER 2: menor a 50 años 44%, mayor o igual a 50 años 53%; Triple negativo: menor a 50 años 56%, mayor o igual a 50 años 44%; en conclusión, se encontró menor edad en el subtipo triple negativo.

Entre otras características; menor tamaño tumoral al diagnóstico en los subtipos luminal A; menor frecuencia de afectación ganglionar en el subtipo luminal A; mayor frecuencia de tumores pobremente diferenciados en el subtipo triple negativo; en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, esta se presentó en mayor porcentaje en los tumores con tamaño menor a 2 cm, sin afectación ganglionar, bien y moderadamente diferenciados, y en el subtipo luminal A; en cuanto a la supervivencia global, esta se presentó en mayor porcentaje en los tumores con tamaño menor a 2 cm, sin afectación ganglionar; bien y moderadamente diferenciados, y en el subtipo luminal A.

En cuanto al tipo de recaída según el subtipo molecular se encontró que el subtipo triple negativo en comparación a los otros subtipos presentó mayor recaída de tipo visceral.

En conclusión; basados en este estudio, se difiere que el subtipo luminal A presenta mayor supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y mejor pronóstico seguido del subtipo luminal B, her 2, y triple negativo, con diferencias estadísticas significativas. El subtipo triple negativo presenta mayor recaída de tipo visceral.

### **CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA<sup>[25]</sup>**

***Villarreal-Garza, Platas, Bargalló-Rocha***

En la Revista Mexicana de Mastología el 2015, se publica este estudio el cual nos dice que el cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene una alta prevalencia, correspondiendo al 15% del total de pacientes atendidas en dicha Institución. Más del 80% de las pacientes de este subgrupo de edad se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad y los subtipos triple negativo y HER2-positivo son más frecuentes en comparación con sus contrapartes mayores.

En un primer análisis retrospectivo de mujeres con cáncer de mama atendidas en el INCan de enero de 2007 a diciembre de 2010, de un total de 2,919 casos, se identificaron 445 (15%) pacientes < 40 años. El 96% de los casos se detectaron por autopalpación. Al diagnóstico, 19% presentaron enfermedad temprana, 67.5% enfermedad localmente avanzada, y 13.5% enfermedad metastásica. En cuanto a los subtipos de cáncer, 30% de los casos correspondieron al grupo de cáncer de mama triple negativo, mientras que el 27% eran HER2 positivo.

En un segundo estudio, de 969 enfermas analizadas, 134 (19.3%) tenían ≤ 40 años. Para todo el grupo, el cáncer de mama localmente avanzado ocupó la mayoría de los casos (61%) y no hubo diferencia en la etapa clínica de presentación entre los subgrupos por edad. La distribución de subtipos de cáncer de mama difirió entre los subgrupos por edad (RH-pos/HER2-neg: 42% versus 52%, triple negativo: 30% versus 21%, HER2-pos: 24% versus 23% para mujeres jóvenes versus no jóvenes, respectivamente).

En un tercer análisis, se comparó la supervivencia libre de recurrencia entre los casos que recibieron tratamiento neoadyuvante, de un total de 3,110 mujeres, 40% (1,241) recibieron terapia neoadyuvante y 18% eran jóvenes. Las pacientes jóvenes alcanzaron mayores tasas de respuesta patológica completa (37% versus 25%), el riesgo de recurrencia fue mayor para el subgrupo RH-pos/HER2-neg; los resultados de estos estudios sugieren que la pobre supervivencia asociada con la edad joven no sólo se debe a la gran proporción de cáncer de mama triple negativo, sino también al pobre pronóstico en los subgrupos más prevalentes de cáncer de mama RH-pos/HER2-neg.

#### **CARACTERÍSTICAS MAMOGRAFICAS DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE ALTO RIESGO TRIPLE NEGATIVO Y HER2<sup>[26]</sup>**

##### ***Rodríguez, Uribe y Márquez***

La Clínica de Mamas de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, publica el año 2014 en la Revista Venezolana de Oncología de la Sociedad Venezolana de Oncología Caracas, Venezuela, un estudio cuyo objetivo fue describir las principales características mamográficas de los subtipos de alto riesgo, Her2 y triple negativo, para lo cual se revisaron retrospectivamente historias clínicas de 300 pacientes con cáncer de mama de Clínica de Mamas de Barquisimeto desde enero 2011 a diciembre 2012, registrando las principales características mamográficas.

De los 300 casos, 239 (79,67%) fueron carcinoma ductal invasor. Se reportaron 25,33% Luminales A, 34,67% Luminales B, 2% Luminales B *Her2+*, 29% triple negativos y 9% *Her2+*; por lo tanto, 114 casos (31%) comprendieron los subtipos de alto riesgo.

Los *Her2+* fueron descritos como imágenes nodulares en 51,86%, bordes mal definidos en 74,07 %, lesiones radiodensas en 44,44%, microcalcificaciones pleomórficas en 93,33%.

Los triples negativos se describieron como lesiones nodulares en 74,7%, los bordes definidos se presentaron en 47,13%, lesiones radiodensas en 68,96%,

las microcalcificaciones pleomórficas en 65,51%, los nódulos redondeados, ovalados o lobulados fueron descritos en 55,4%.

Por lo que se concluye que la mayoría de los triple negativos y Her2 presentaron características mamográficas de sospecha de malignidad, imágenes nodulares, mal definidas, radiodensas y microcalcificaciones pleomórficas cuando están presentes, sin embargo, el triple negativo presenta mayor número de imágenes definidas y nódulos redondeados, lobulados u ovalados y menos lesiones irregulares, estelares y mal definidas. Los Her2 son por lo general lesiones irregulares, espiculadas, mal definido y radiodensas pero con una discreta diferencia sobre casos con densidad similar al parénquima, es decir, son menos radiodensas que las lesiones presentadas en los triples negativos

## **CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO [27]**

***Jorge Aguilar, Jorge Guerrero y Carlos Vigil***

El estudio fue publicado en la revista Carcinomas: Revista de Investigación Oncológica el 2014; refiere que el cáncer de mama triple negativo es un tipo de cáncer de mama no tan infrecuente en pacientes hispanos y de raza negra, se calcula que la frecuencia en el Perú es del 21,3 %.

Describe que no tiene relación con la obesidad, el tabaco, ni con el alcohol, o con la nuliparidad, considerándose a la gestación como factor de riesgo. Además, se presenta en pacientes más jóvenes que aquellas con otros tipos de cáncer de mama, siendo el rango de edad más frecuente entre los 40 y los 60 años.

Otra de las características clínicas importante es que la mayoría de pacientes acude a consulta por nódulo, o masa palpable; se menciona que más del 70% de las lesiones son clínicamente palpables, es decir, son mayores a 2 cm. El tamaño de los nódulos en aproximadamente el 50% de los casos, se encuentra entre los 2-5 cm, y en el 26% es mayor a 5 cm.

Su forma de presentación mamográfica más frecuente, es la de un nódulo o masa de reciente aparición, incrementada de densidad, de contornos indistintos y poco definidos en aproximadamente el 73% de los casos. Otras de las formas de presentación, son asimetrías focales o globales en

aproximadamente un 10%. En este estudio, se menciona que es muy rara su asociación con las microcalcificaciones.

### **CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN ESTADIOS TEMPRANOS: PERFIL CLÍNICO Y ANATOMOPATOLÓGICO<sup>[28]</sup>**

***Brenes Fernández, Nicolas Vargas Pacheco***

Se analizaron los datos de 63 pacientes con cáncer de mama triple negativo, en estadios tempranos, que recibieron tratamiento con citotóxicos en el Hospital México en el periodo comprendido entre enero 2009 y diciembre 2010, en un estudio que fue publicado en la revista médica de costa rica y centroamerica.

En este estudio la media de edad de presentación fue de 51.9; en cuanto al peso se encuentra una media de 68.54 kilos, un índice de masa corporal 28.3. El tipo histológico predominante en las biopsias estudiadas fue el ductal infiltrante con un 74.6%, luego el tipo medular 9.5%, el lobulillar 4.8% y los tipos papilar y comedocarcinoma presentaron cada uno dos casos. Por último los tipos metaplásico, apocrino y secretor presentaron un caso cada uno. El grado de diferenciación histológica, el 58.7% de las mujeres tenían grado 3 histológico, el 27% en el grado 2 y el 6.3% en el grado 1. El tamaño del tumor predominante fue T2 con 25 casos, seguido por los T1 con 22 pacientes y por último los T3 con 5 casos. La afectación ganglionar se encontró en 32 pacientes. Los N1 (1 a 3 ganglios infiltrados) representaron el 19% de los casos; N2 (4 a 9 ganglios infiltrados) correspondieron a 22.2% y los N3 (infiltración de 10 o as ganglios) fueron el 4.8%.

### **PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DE UN HOSPITAL GENERAL DE AREQUIPA, PERÚ<sup>[29]</sup>**

***Gonzalo Mendoza del Solar, Anuska EcheGARAY, Cesar Caso***

Publican un estudio en la Revista Médica Herediana el 2015; el cual tuvo como objetivo determinar el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital general de Arequipa, por lo que se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el Hospital Goyeneche de Arequipa, el cual es el primer centro oncológico de la Región, entre enero del 2007 y diciembre del 2012 donde se incluyó 65 mujeres con diagnóstico de cáncer

de mama a quienes se les realizó estudio de receptores hormonales y Cerb-2 por inmunohistoquímica.

El 50,8% de casos expresaron RE, el 44,6% expresaron RP y el 23,1% expresaron Cerb-2. El 30,8% de mujeres con cáncer de mama fue triple negativo. Más de la mitad, fueron receptores estrogénicos positivos por lo tanto sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresan Cerb-2, por ende candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo, por lo tanto de mal pronóstico.

En 30,8%, la expresión fue negativa a los tres receptores (triple negativo), de esto podemos inferir que casi la tercera parte de casos de cáncer de mama han tenido mayor agresividad y peor sobrevida. Este dato es similar al encontrado en México, donde se halló 28,6%. En otros estudios sin embargo, se encuentra cifras menores entre 12-17%, en Costa Rica reportan subtipo triple negativo en 18%. Esta variación en las cifras podría deberse a las técnicas de fijación del tejido que se utilizan en los diversos países para realizar el estudio inmunohistoquímico.

Se concluyó que el perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama, atendidas en el Departamento de Oncología del Hospital Goyeneche, es similar a los descritos en otras ciudades de Ibero América.

### **CARCINOMAS INVASORES TRIPLES NEGATIVOS DE LA GLÁNDULA MAMARIA: INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS<sup>[30]</sup>**

***Quirós-Alpízar, Jiménez-Rodríguez***

En su trabajo publicado en el Acta Médica Costarricense; basados en que el comportamiento epidemiológico de los tumores malignos en Costa Rica cambiado en los últimos años; siendo ahora el cáncer de mama el segundo tumor maligno más frecuente en la mujer y el primero en mortalidad; se realizó este estudio, con el objetivo de conocer las principales características los tumores triples negativos, y determinar su relevancia, por lo que se recolectaron los casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006, en el Hospital San Juan de Dios. De una población de 221 pacientes, 40 pacientes tuvieron cáncer de mama triple negativo, resultando en una incidencia de un 18%; una edad promedio

de 54 años; tuvo una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante con un 67,5%, seguido por el lobulillar infiltrante con un 12,5%, el medular con un 5%, y menos relación el tipo papilar y el metaplásico fusocelular, ambos con un 2,5%. Con respecto al grado de diferenciación, hubo 23 casos con grado 3, 8 con grado 2 y 3 con grado 1.

Con estos datos, se concluyó que los cánceres de mama triple negativo son un grupo de tumores agresivos, que se manifiestan a edad más temprana, con mayor tamaño, grado histológico alto, principalmente son carcinomas ductales infiltrantes.

### **CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, ESTADO ACTUAL<sup>[31]</sup>**

***Olaya Guzmán, Emilio José***

Publican en la Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010, una revisión donde refieren que el cáncer de mama triple negativo representa 15% de todos los cánceres de mama y son más frecuentes en mujeres premenopáusicas afroamericanas y de mal pronóstico. Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva, tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer), son en su mayoría diagnosticados poco diferenciados (grado 3) y en estadios avanzados (III y IV).

En el grupo de menores de 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama basal-like comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron basal-like y 55% luminal A. El cáncer de mama basal-like tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A.

Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas. Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos. Es de mal pronóstico.

En un análisis retrospectivo de 49 pacientes con cánceres de mama basal-like (definido por la expresión de citoqueratinas basales), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total fueron inferiores cuando se aparearon por edad, estadio y grado con los controles sin expresión de citoqueratinas basales. Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de

desarrollar la recurrencia es diferente. Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, los cánceres de mama no triple negativo tenían una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento. Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas, alta tasa de metástasis a cerebro y a pulmón, alta tasa de recurrencia local, y una edad menor.

### **RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA EN CÁNCER MAMARIO TEMPRANO CON INMUNOFENOTIPO TRIPLE-NEGATIVO<sup>[32]</sup>**

***Raquel Gerson, Fernando Alban, Alberto Villalobos y Alberto Serrano***

En una investigación realizada por del Departamento de Oncología Médica, México D.F., México; basados en que el inmunofenotipo triple negativo se ha asociado con mayor frecuencia de recurrencia y menor tiempo de supervivencia. El objetivo de esta investigación fue evaluar el comportamiento clínico, recurrencia y supervivencia en mujeres con cáncer de mama triple negativo y otros inmunofenotipos, por lo que se realizó un estudio retrospectivo de mujeres en etapas IIIB, mayores de 18 años, en quienes se determinó la expresión de la proteína HER2, receptores de estrógeno y de progesterona a través de inmunohistoquímica.

Se identificaron cinco grupos: triple negativo, triple positivo, HER2 negativo y receptores hormonales positivos, HER2 positivo y receptores hormonales negativos, HER2 negativo y un receptor hormonal positivo. En cada caso se analizó la edad, fecha del diagnóstico, etapa clínica, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, receptores de estrógenos, progesterona, HER2, p53, angiogénesis, Ki67, tipo de cirugía realizada, tratamiento adyuvante, tiempo a la recurrencia, número y sitios de la recurrencia, así como el tiempo de supervivencia global.

Se hallaron 17 pacientes (15.4%) que manifestaron el fenotipo triple negativo; 14 (12.7%), triple positivo; 52 (47.3%) en el grupo 3, 11 (10%) en el 4 y 16 (14.5%) en el grupo 5. El fenotipo triple negativo se asoció con proliferación celular aumentada, menor edad (mediana 43 años), mayor tamaño tumoral (mediana 2.5 cm) y menor proporción de pacientes en etapa I, así como mayor frecuencia de expresión positiva de la proteína p53 (78.5%), mayor frecuencia

de recurrencia y de muerte en el grupo triple negativo y en HER2 positivo con receptores hormonales negativos.

Se concluyó que el cáncer de mama triple negativo se presenta en mujeres jóvenes y se asocia con proliferación celular aumentada, induce mayor incidencia de recurrencia y de mortalidad. El comportamiento biológico del cáncer de mama con fenotipo triple negativo es agresivo y similar al observado en pacientes con HER2 positivo y receptores hormonales negativos.

### **INFLUENCIA DE LOS SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA RECURRENCIA LOCAL Y A DISTANCIA EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO INICIAL<sup>[33]</sup>**

***Milko Garcés, Joseph Pinto, Manuel Marcelo, Henry Gómez***

La Revista Carcinomas el año 2012, publica un estudio donde el objetivo fue evaluar la influencia de los subtipos de cáncer de mama en las tasas de recurrencia local y a distancia, por lo que se evaluó retrospectivamente 2047 pacientes con cáncer de mama unilateral tratadas primariamente con cirugía radical o conservadora. Los subtipos de cáncer de mama fueron categorizados en luminal A (RE+ y/o RP+; HER2-), luminal B (RE+ y/o RP+; HER2+); HER2 (RE-, RP-; HER2+) y triple negativo (RE-, RP-, HER2-).

Las tasas de incidencia a 5 años de recurrencia local fueron: 0,43% luminal A; 1,94% luminal B; 2,26% triple negativo; 2,42%, HER2; y a distancia fueron: 12,41% luminal A; 20,22% luminal B; 20,36% triple negativo; 31,72% HER2.

Ninguna variable clinicopatológica fue asociada con la recurrencia local, pero, se observó asociación de la recurrencia a distancia con la edad  $\leq 40$  años, compromiso ganglionar, extensión extracapsular y tamaño tumoral  $> 2$  cm.

Con estos datos, se concluyó que los subtipos de triple negativo y HER2 mostraron mayor incidencia de recurrencia a nivel local o a distancia. El compromiso ganglionar, el tamaño del tumor mayor a 2 cm y la edad  $\leq 40$  años, fueron factores de riesgo asociados a la recurrencia a distancia.

## **FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN EL CÁNCER DE MAMA<sup>[34]</sup>**

***Cristina Dávila-Arias, Olga Ocón***

Un estudio de cohortes retrospectivo con 635 pacientes diagnosticadas en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada entre 1994 y 2006 y fue publicado en el Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre los parámetros clínicos y anatomopatológicos del tumor primario y la supervivencia libre de enfermedad del cáncer de mama invasivo.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 56,56 años; en base al tamaño tumoral, el estado ganglionar y el estudio de extensión: 530 pacientes (83,5%) tenían tumores que no superaban los 5 cm en el momento del diagnóstico y en 105 casos (16,5%) o bien el tamaño tumoral superaba los 5 cm o infiltraba la piel o la pared torácica (T3 y T4); en 305 casos (48,4%) se detectó infiltración de ganglios linfáticos regionales, mientras que en 329 pacientes (51,8%) estos estaban indemnes. Fueron sometidas a tratamiento con quimio-terapia neoadyuvante 120 pacientes (18,9%) y a cirugía radical 303 casos (47,7%), mientras que en 293 (46,1%) la cirugía fue conservadora. Para los tumores que expresan receptores esteroideos, tienen un menor riesgo de recaída y un mayor intervalo de SLE.

### **2.2 BASES TEÓRICAS**

El cáncer de mama es una enfermedad con gran impacto mundial, dado que es una de las patologías con más alta prevalencia en mujeres mayores de 50 años de edad y el cáncer con mayor tasa de mortalidad en mujeres en casi todos los países. En la historia, el primer documento que habla sobre cáncer de mama, es el papiro quirúrgico de Smith (3000 – 2500 a.C.), que describe cáncer de mama en un hombre. <sup>(4)</sup>

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular, células que han aumentado su capacidad reproductiva; las mismas que pueden diseminarse a través de las

sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adhiriéndose a los tejidos y crecer formando metástasis. El cáncer de mama puede aparecer en mujeres y hombre pero más del 99% de los casos ocurre en mujeres. <sup>(5)</sup>

## **Glándula mamaria**

### ***Embriología***

El primer indicio de las glándulas mamarias se evidencia en el embrión de siete semanas (algunos consideran desde la quinta semana), donde existe un engrosamiento a manera de banda de la epidermis, llamado “línea mamaria” o “cresta mamaria”, que se extiende a ambos lados del cuerpo desde la base de los miembros superiores hasta la de los miembros inferiores a nivel inguinal, pero sólo a nivel de la pared torácica se desarrollan los primordios mamaros o crestas mamaras. <sup>(6)</sup>

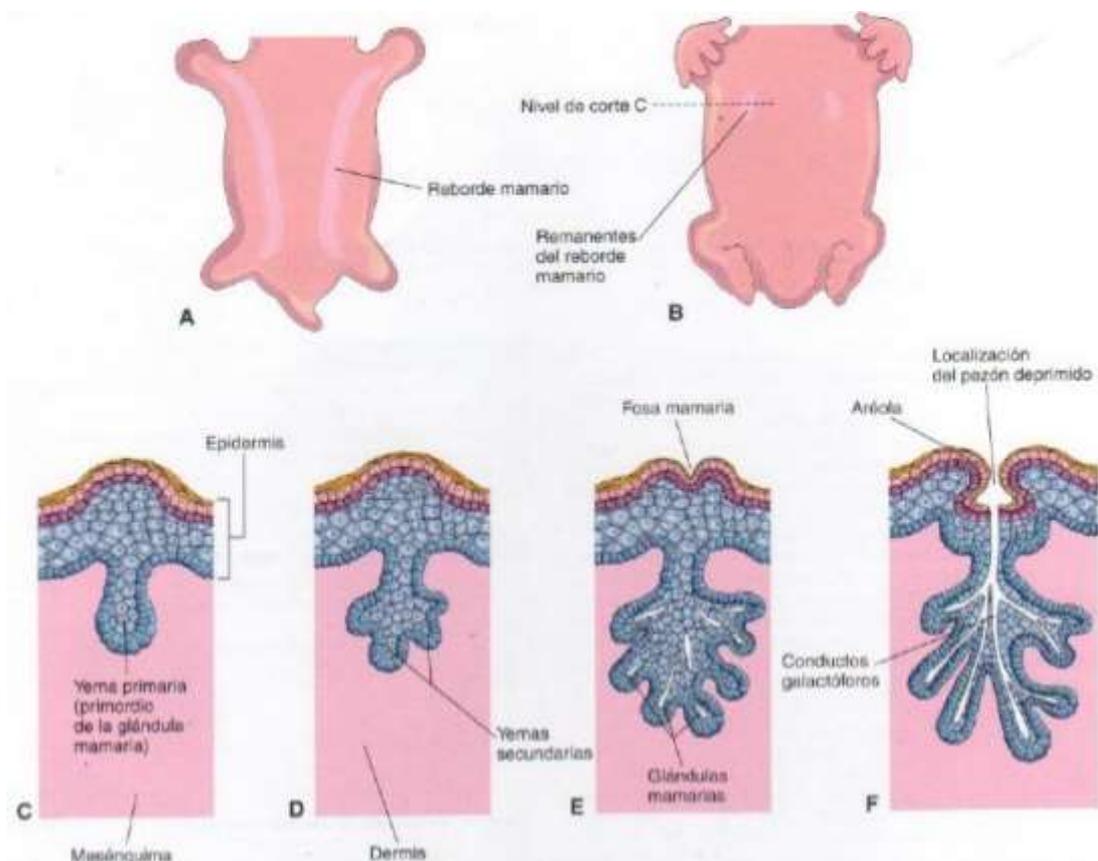
Los primeros estadios del desarrollo mamaro son independientes de las hormonas sexuales, pero a partir de la semana quince de gestación la zona mamaria se hace sensible a las hormonas que actúan sobre el mesénquima que se condensa alrededor de zonas cordonaes epiteliales, quedando desarrollado el esbozo mamaro. Si no sigue una exposición significativa, los esbozos se canalizan, dando lugar a los conductos galactóforos aproximadamente de 20 a 32. <sup>(5)</sup>

El sistema túbulo alveolar ramificado, se desarrollada entre la 32 y la 40 semana de gestación. <sup>(6)</sup>

Cerca del nacimiento la mama fetal es afectada por los esteroides maternos placentarios, dando un cambio de aspecto secretor en los alveolos. <sup>(6)</sup>

Al nacimiento las hormonas sexuales maternas y la prolactina estimulan el desarrollo y, en oportunidades, secreción mamaria que puede continuar durante la tercera o hasta la cuarta semana de edad; luego, cuando declinan las hormonas sexuales maternas y la prolactina la glándula revierte a una organización ductal simple. <sup>(4)</sup>

Figura 1: Desarrollo Embriológico de la Glándula Mamaria



Fuente: Sistema Tegumentario - Universidad Roosevelt – Dr Bedón

La producción cíclica de estrógenos en presencia de hormona de crecimiento o prolactina re estimula el crecimiento de los conductos mamarios. Los estrógenos actúan sobre el crecimiento de los conductos y de estroma peri ductal, mientras que la progesterona es necesaria para la diferenciación de los lóbulos y alveolos. Ambas hormonas combinadas provocan la pigmentación de la zona del pezón y la areola. <sup>(6)</sup>

## **Anatomía**

Las glándulas mamarias están presentes en ambos sexos. En el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas hasta antes de la pubertad, cuando empieza el proceso de maduración. El máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia. <sup>(6)</sup>

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla y horizontalmente, desde el esternón (línea paraesternal) a la línea axilar media. Su forma varía según características personales, genéticas y en la misma mujer de acuerdo a la edad y paridad. <sup>(6)</sup>

Presentan una prolongación axilar (cola de Spence), por lo que el cuadrante supero-externo contiene la mayor cantidad de tejido glandular. La porción lateral mamaria puede contactar con el músculo Serrato Mayor y la medial con la porción superior del Músculo Oblicuo Anterior Abdominal. <sup>(5)</sup>

La mama está alojada en la fascia superficial de la pared torácica anterior, se compone por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar que aparecen separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma radiada, que alcanzan la dermis formando los Ligamentos Suspensorios de Cooper que se expresan como umbilicación de la piel mamaria cuando un proceso invasivo conduce a un acortamiento de los ligamentos. <sup>(6)</sup>

El tejido adiposo se distribuye preglandularmente en pequeñas Celdas Adiposas de Duret separados por las crestas fibrosas. Luego, conforma la capa adiposa retroglandular. Cada lóbulo mamario termina en un conducto excretor lactífero o galactofórico. Antes de abrirse en el pezón, presenta una dilatación llamada seno o ampolla galactofórica. <sup>(7)</sup>

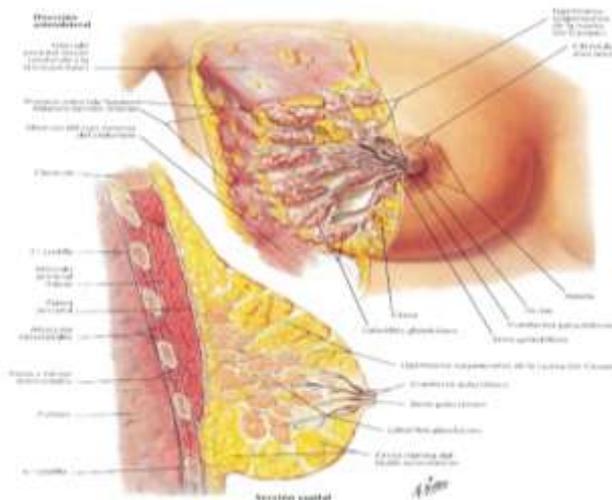
Algunos autores consideran una clasificación de los lóbulos; siendo:

Lob 1: o virginal, es el que predomina en las nulíparas, caracterizado por ser altamente proliferativo y poco diferenciado.

Lob 2 y Lob 3: se encuentran en estadios en progresión de la madurez del desarrollo mamario donde disminuye la proliferación epitelial y aumenta la diferenciación. Hay un aumento en el número de conductos pero disminuye la celularidad. Estos tipos de lóbulos se encuentran en menor cantidad en la nulípara, siendo muy escasos los 3.

Lob 4: se desarrolla únicamente en el embarazo y es el momento en que culmina el desarrollo mamario por la acción conjugada de la prolactina (PRL) y el lactógeno placentario. <sup>(6)</sup>

Figura 2: Anatomía de la Glándula Mamaria



Fuente: Atlas de Anatomía de Netter 5ta Edición

Su unidad constitucional es el lóbulo mamario (de 15 a 20 por mama), el cual parte de un conducto galactóforo principal desde el pezón, con una pequeña dilatación a poco de su nacimiento (seno galactóforo), que luego se divide en conductos secundarios y terciarios con sus acinos terminales. <sup>(6)</sup>

La porción central anterior de la mama está ocupada el pezón, rodeada de piel altamente pigmentada conocido como la areola. La areola contiene glándulas sebáceas y accesorias de Morgagni que forman pequeñas eminencias llamadas tubérculos de Montgomery. En el pezón existen numerosas terminaciones sensitivas libres así como corpúsculos de Meissner y discos de Merkel. <sup>(6)</sup>

En su vascularización, el aporte arterial es por las ramas perforantes de la mamaria interna; las ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores; y las ramas de la arteria axilar. EL drenaje venoso, siguen el mismo patrón que las arterias, describiendo un círculo venoso anastomótico alrededor de la base de los pezones conocido como el círculo venoso de Haller. <sup>(7)</sup>

La inervación sensitiva de la mama procede del 2º al 6º nervios intercostales. Una pequeña zona superior de la piel mamaria está inervada por ramos cutáneos del plexo cervical superficial. Todos estos nervios contienen fibras simpáticas. <sup>(6)</sup>

Existen 2 plexos linfáticos Superficial o subareolar (Papilar Avalvular) y profundo o aponeurótico y el drenaje se realiza por diferentes vías. El plexo superficial drena al grupo axilar inferior o pectoral anterior. De él se dirige a los ganglios axilares centrales y medios y, por último, alcanza los ganglios subclavios; y el plexo profundo drena por otras vías:

Vía de Groszman: A través de los ganglios interpectores (Rotter) a los ganglios subclavios.

Vía mamaria interna: Desde los ganglios mamaros internos alcanzan los ganglios mediastínicos.

Vía de Gerota: Se dirige a los ganglios abdominales y de allí a los hepáticos y subdiafragmáticos.

Vía transmamaria: Desde los linfáticos superficiales se pueden producir anastomosis y drenaje hacia la mama y axila contralaterales.

Desde el CII, a través de los ganglios retroesternales pueden alcanzarse los ganglios mediastínicos anteriores. <sup>(6)</sup>

### ***Histología***

El epitelio escamoso queratinizado de la piel supraadyacente se hunde en los orificios del pezón y después se transforman en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos. <sup>(6)</sup>

Los conductos y lobulillos están tapizados por dos tipos de células: Las mioepiteliales contráctiles con miofilamentos que

se disponen como una malla sobre la membrana basal; y las células epiteliales lumbinales que se superponen a las células mioepiteliales. <sup>(6)</sup>

También existen dos tipos de estroma mamario. El estroma interlobulillar, que corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. Y el estroma intralobulillar que rodea a los acinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal. <sup>(6)</sup>

### ***Fisiología***

En la especie humana las mamas tienen dos funciones: es un órgano sexual secundario; y además, es el órgano específico de los mamíferos destinado a la alimentación de las crías, mediante la lactancia, la cual requiere una serie de fenómenos neuroendocrinos:

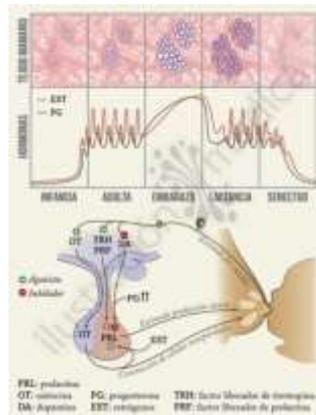
- Mamogénesis, es el desarrollo mamario, por acción de los estrógenos y de la progesterona, con menor importancia también influyen los corticoides, hGH, insulina, HPL y hormonas tiroideas.

- Latogénesis, es la producción de leche, de la que es responsable la Prolactina.

- Lactopoyesis, es el mantenimiento de la producción de leche durante la lactancia, estimulada por la succión del pezón.

- Eyección, debida a la contracción de las células mioepiteliales por la oxitocina, liberada por la succión del pezón. <sup>(6)</sup>

Figura 3: Fisiología de la Mama



Fuente: <https://www.behance.net/gallery/20101691/Cancer-de-Mama-Infografias>

El sistema de conductos lactíferos que vacía la glándula mamaria es el siguiente: el acino se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge con sus congéneres para formar el conducto lobulillar, que recoge la secreción láctea de todos los acinos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se reúnen para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con otros conductos de éste tipo, forma el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, que se dirige al pezón y antes de llegar a él, bajo la areola mamaria, se dilata formando el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón. <sup>(7)</sup>

La mama permanece quiescente, hasta la pubertad. La respuesta a los estrógenos cerca de la pubertad será diferente entre niños y niñas, probablemente por los patrones de diferenciación tisular determinados endocrinamente al final del período fetal y primeros meses de vida neonatal. Marshall y Tanner describieron los 5 estadios de desarrollo mamario durante la pubertad, donde se produce aumento de tamaño, alteración morfológica, erección de pezón, junto a canalización de ductulos, y, sobre todo, aumento de tejido conectivo y relleno graso en cantidad muy superior al tejido glandular. <sup>(7)</sup>

En la mama adulta existen cambios, como distensión, nodularidad y dolor mamario.<sup>(7)</sup>

## ***Cáncer de mama***

### ***Generalidades y etiología***

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular; las mismas que pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adhiriéndose a los tejidos y crecer formando metástasis, puede aparecer en mujeres y hombre pero más del 99% de los casos ocurre en mujeres; siendo su etiología desconocida y probablemente relacionada con múltiples factores de riesgo. En un 80% de los casos el síntoma fundamental es la presencia de una tumoración mamaria que en la mayoría de los casos la misma paciente descubre, otro síntoma frecuente es la descarga sanguinolenta a través del pezón.<sup>(8)</sup>

El manejo de la paciente después de la sospecha inicial de cáncer del seno será un examen clínico objetivo con la paciente descubierta del torso, acostada con los brazos elevados hacia atrás de la cabeza, y posteriormente sentada invitándola a elevar los brazos, en ambas posiciones se debe emprender una detallada inspección y una palpación completa. Si se detecta un nódulo o una masa predominante el examen deberá analizar todas las características clínicas: dimensión de los dos diámetros del tumor, superficie, bordes, movilidad, consistencia y relación con el pezón. La mayoría de las veces la recolección de estos datos, permite formular una orientación diagnóstica. Si se sospecha una neoplasia maligna de mama y si en el examen no se puede aclarar esa duda semiológica es indispensable recurrir

al auxilio del examen mastográfico, que permite establecer con mayor exactitud las características de la lesión. Los signos radiográficos más importantes son la irregularidad de los márgenes del nódulo y la presencia de microcalcificaciones pleomórficas e irregulares. En todos los casos en los que la tumoración mamaria presenta características clínicas y radiológicas de malignidad se debe proceder, sin pérdida de tiempo, a hacer una determinación citohistológica. <sup>(8)</sup>

El cáncer de mama es la neoplasia maligna responsable del mayor número de muertes de mujeres, Actualmente, el panorama sombrío de esta patología ha cambiado con la introducción técnicas quirúrgicas conservadoras del órgano como cuadrantectomía y tumorectomía con disminución de la disección axilar por la técnica de ganglios centinela, el uso de nuevos agentes quimioterapéuticos, como los taxanos y equipamientos tecnológicos más sofisticados en la radioterapia externa y la braquiterapia. <sup>(8)</sup>

En los estadios precoces o localmente avanzados, el tratamiento incluye la cirugía seguida de tratamiento adyuvante: radioterapia, quimioterapia, trastuzumab y hormonoterapia. En caso de metástasis a distancia, los objetivos principales son el mantenimiento de la calidad de vida y el aumento de la supervivencia; pueden utilizarse tratamientos sistémicos como la hormonoterapia, quimioterapia y agentes biológicos. <sup>(8)</sup>

También hay que considerar que diversos factores se asocian al desencadenamiento de estrés psicosocial y físico en pacientes con cáncer de mama: cirugía, tratamientos coadyuvantes, miedo de recurrencia de la enfermedad y muerte, esas alteraciones vienen frecuentemente acompañadas de depresión, morbilidad psiquiátrica común durante y después del tratamiento de ese tipo de cáncer; un estudio reveló que, en

pacientes con cáncer, el dolor y la depresión estuvieron asociadas al riesgo de suicidio. <sup>(9)</sup>

También está la etiología de carácter hereditario, el cual tiene su origen en alguna mutación genética. Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios; de ellos el 20-25% de las mutaciones responsables de los cánceres de mama hereditarios ocurren en los genes BRCA 1 y 2. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa en alrededor de un 60% en las portadoras de BRCA 1 del 50% en las de BRCA 2. El análisis genético de BRCA1 y BRCA2 es complejo y caro, por ello es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas familias que se pueden considerar de alto riesgo y en las que esté indicado el estudio genético. <sup>(9)</sup>

### ***Historia Natural***

Gallager y Huttler hablan clásicamente de cinco etapas evolutivas en la historia del cáncer de mama:

1. «Incepción» (estado o condición que precede a la malignidad).
2. Crecimiento intraepitelial.
3. Invasión inicial con formación de masa tumoral.
4. Difusión regional
5. Difusión sistémica <sup>(10)</sup>

Evolución clínica espontánea: mujer de 45-50 años que descubre una tumoración asintomática en una de sus mamas, de tamaño variable y más dura que el resto del tejido de la mama apreciándose, en ocasiones, como un engrosamiento difuso. <sup>(10)</sup>

En 4-6 meses, tal tumoración suele doblar su tamaño y, según la zona en que asiente, puede provocar retracción de la piel o del pezón. <sup>(10)</sup>

En otros 6 meses, aproximadamente, aparecen adenomegalias axilares (en el grupo inferior), duras y que aumentan paulatinamente de tamaño; puede que aparezca entonces la típica piel de naranja, con ligero enrojecimiento de la misma y, por otra parte, puede haber fijación de ese nódulo o tumor a la pared torácica. En algunos casos, puede presentarse telorragia (hemorragia a través del pezón) o haber crecido el tumor enormemente deformando la mama, infiltrando la piel pero sin llegar a ulcerarla; o invadirla por múltiples nódulos. Algunos meses más tarde, la piel se ulcera y siguen apareciendo adenomegalias axilares (esta vez del grupo superior) que pueden acompañarse de ligero edema del miembro superior. <sup>(10)</sup>

El tumor, en su crecimiento, puede infiltrar y destruir totalmente la mama, ulcerándola ampliamente e, incluso, infiltrando y destruyendo la pared torácica. A partir de este momento, a veces antes, comienzan a manifestarse diversas molestias que evidencian la aparición de metástasis: tos, disnea, dolores óseos, etc. las cuales contribuyen al empeoramiento del estado general, pero suelen ser la pleurales y las pulmonares la causa fundamental del exitus, acompañadas de un cuadro sindrómico constituido por disnea e ictericia y de un síndrome general constitucional caracterizado por astenia, anorexia y adelgazamiento pudiendo llegar a su grado máximo, que es lo que se conoce con el término de caquexia. <sup>(10)</sup>

Además de esto, la evolución del cáncer de mama es diferente según tres variables

- El potencial del crecimiento del cáncer, quizá en relación con su grado histológico.

- La capacidad del tumor para provocar una respuesta inmunológica en la enferma.

- La capacidad de la paciente para producir una respuesta cuyo destino sea contener el crecimiento local del tumor, destruir las células malignas circulantes y controlar el crecimiento de los focos metastáticos. <sup>(10)</sup>

En esta evolución espontánea, sin tratamiento alguno, el promedio de supervivencia oscila entre 36 y 40 meses, es decir, alrededor de 3 años. Y, para que veamos la gran variabilidad de este tumor, a pesar de que la supervivencia media es de 36-40 meses, se ha visto que un 20% sobrevive 5 años y un 4% llega a vivir 10 años. <sup>(10)</sup>

Comportamiento biológico: A pesar de que el origen, crecimiento, diseminación y presentación del Cáncer de Mama son variables, se adopta para su estudio un modelo de comportamiento general. El cáncer unicéntrico suele originarse en la pared de un conducto galactóforo y, a partir de ahí, inicia su crecimiento y propagación de tres formas distintas: contigüidad, vía hemática, vía linfática. <sup>(10)</sup>

Por contigüidad; desde el foco primario, el tumor crece y se extiende a través de los conductos galactóforos. De esta forma, va infiltrando la grasa y los planos fasciales y, más tarde, la piel y el pezón originando los dos signos más conocidos: la “piel de naranja” y la “retracción del pezón”. Estos signos son signos

característicos pero no patognomónicos puesto que pueden presentarse también en algunos procesos inflamatorios. Si sigue extendiéndose, invade los tejidos musculares y la pared torácica infrayacente a los que se adhiere e infiltra. <sup>(10)</sup>

Por vía hemática; el tumor alcanza un capilar venoso, lo invade más fácilmente cuanto menor sea su calibre; crece en su interior y, libera células que, ya en sangre periférica pueden ser el origen de las metástasis hematógenas. Las rutas que pueden seguir estas células son la vena axilar, por la vena mamaria interna y por la vena ácigos. Desde cualquiera de ellas, pasarán a la circulación general a través de la Vena Cava Superior, pudiendo alcanzar cualquier órgano; siendo el primer filtro los pulmones. Hay una excepción y es, que las venas intercostales se comunican y drenan también en los plexos venosos extrarraquídeos, ruta que no pasa primariamente por el pulmón y que explica la aparición de metástasis en los huesos vertebrales sin la coexistencia o presencia previa de metástasis pulmonares. <sup>(10)</sup>

Por vía linfática; es la vía más importante, los vasos linfáticos de la mama se originan en una delicada red alrededor del lóbulo mamario y, siguiendo los ductus, se unen con los del plexo subareolar. Su endotelio es discontinuo, con estomas abiertos al medio intersticial, por lo que el tumor infiltra fácilmente los linfáticos periductales y, a su través, alcanza los ganglios linfáticos. La distribución de los linfáticos y su drenaje junto con la localización del tumor en la mama, determina el o los grupos ganglionares primeramente afectados. Para su estudio, se divide la mama en cuatro cuadrantes (súperoexterno, ínferoexterno, súperointerno e ínferointerno) y, en una porción central o retroareolar. Cuando el cáncer asienta en los cuadrantes externos (en el superior con mayor frecuencia), suelen afectarse en primer lugar los ganglios axilares y en el siguiente orden: grupo mamario

externo y grupo braquial, posteriormente los del ápex o grupo axilar central y más tarde, el grupo subclavio; los linfáticos eferentes del grupo subclavio abocan en los ganglios supraclaviculares o drenan en la confluencia venosa yugulosubclavia. Por tanto, en los cánceres de la mitad externa de la mama, los ganglios subclavios y los supraclaviculares suelen afectarse sólo cuando ya lo están los axilares. Los tumores de los cuadrantes externos pueden también invadir los ganglios de la cadena mamaria interna, pero sólo lo hacen en el 5% de los casos si no están previamente afectados los axilares, y en el 15% cuando éstos ya lo están. Los cánceres retroareolares y de los cuadrantes internos, suelen invadir primeramente los ganglios de la cadena mamaria interna y, sólo posteriormente, los ganglios axilares. En este grupo de tumores, la cadena mamaria interna está afectada ya en el 25% de los casos en el momento del diagnóstico si no está invadida la axila, pero se eleva hasta el 50% o más si ésta ya lo está. Hay una vía accesoria para los tumores profundamente situados en la mama (mucho más para los del cuadrante súperinterno) y es la comunicación entre los linfáticos aponeuróticos y los del pectoral mayor que, tras atravesar este músculo, alcanzan el espacio interpectoral abocando en el GANGLIO DE ROTTER, cuyos vasos eferentes alcanzan el grupo subclavio y, en ocasiones, el grupo axilar central. <sup>(10)</sup>

Además de estas vías, que son las más frecuentes, existen otras como las que seguidamente se detallan:

a) De los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, las células tumorales pueden pasar directamente a la Vena Cava Superior y, por ella, a la circulación general.

b) Si de la cadena mamaria interna, se propaga a los ganglios linfáticos retroesternales y a los de la cadena

mamaria interna contralateral, las células tumorales pueden alcanzar la axila contralateral.

c) Los linfáticos de la piel de la mama forman una densa red subareolar que se continúa con los linfáticos de las pieles contiguas y, juntas, forman una trama ininterrumpida con toda la superficie del tórax, del cuello y del abdomen. Así pues, la invasión de la red linfática de una mama puede cruzar la línea media, alcanzar la otra y desembocar en la red axilar del lado contrario.

d) A partir de los ganglios intercostales, pueden afectarse los ganglios epigástricos y, a través de estos, los del ligamento redondo y, posteriormente, el hígado. En el primero de los casos se explica el paso de la diseminación linfática a la vía hemática, al igual que ocurría con las vías eferentes del grupo subclavio, que pueden abocar en la confluencia venosa yugulosubclavia. El segundo y el tercero explican la metastatización axilar contralateral y, el cuarto, la metástasis hepática sin pasar por el filtro pulmonar. <sup>(10)</sup>

### ***Epidemiología y Factores de riesgo***

Considerando cifras ofrecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer es la principal causa de mortalidad a escala mundial. Se le atribuyen 7,6 millones de defunciones (aproximadamente el 13%) ocurridas en todo el mundo en 2008. Se prevé que las muertes por cáncer en todo el mundo seguirán aumentando, y pasarán de los 11 millones en 2030. <sup>(11)</sup>

El cáncer de mama constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo en el sexo femenino, con tasa de

crecimiento anual del 0.5% y se espera 1.35 millones de casos nuevos sean diagnosticados para el año 2010. Mueren anualmente alrededor de 14 000 mujeres, representando el 14% de todas las muertes por cáncer en el sexo femenino. La tasa de incidencia son más altas en los países desarrollados (excepto Japón) y Estados Unidos presenta la mayor incidencia. <sup>(11)</sup>

De acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, de un total de 109 914 casos notificados en el período 2006- 2011, los cánceres más frecuentes fueron los de cérvix (14.9%), estómago (11.1%), mama (10.3%), piel (6.6%) y próstata (5.8%). En niños (menores de 15 años) los cánceres más frecuentes fueron los del sistema hematopoyético y retículoendotelial (44.2%), encéfalo (8.0%), ojo y anexos (7.8%), ganglios linfáticos (6.9%) y hueso, cartílago y articulaciones (5.2%). Para dicho período, el 5.6% de los casos de cáncer de cérvix notificados (922/16 374), el 0.4% de los cánceres de mama (49/11 340) y el 0.2% de los cánceres de próstata (15/6359) fueron diagnosticados mediante un programa de detección precoz o tamizaje. <sup>(11)</sup>

Entonces, uno de los tipos de cáncer más frecuentes en la mujer es el cáncer de mama, que no es más que la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular perteneciente a distintos tejidos de una glándula mamaria. <sup>(11)</sup>

Una de cada 8 mujeres está afectada hoy en día, de aquí a 20 años ésta cifra podría subir a una de cada 7 féminas. Cada año en el mundo, un millón de cánceres de mama son descubiertos y alrededor de 400 000 mujeres mueren. Se ha estimado que una mujer muere de cáncer de mama cada 53 minutos, y cada 30 minutos se diagnostica. <sup>(11)</sup>

A nivel mundial esta afección constituye la primera causa de muerte en las mujeres, y en América Latina también constituye la primera causa de muerte por neoplasias malignas femeninas. Por ejemplo, en los Estados Unidos, esta enfermedad representa el 27% del total de cánceres en el sexo femenino. En México, corresponde al 9% del total de las neoplasias y al 15% de las que afectan a dicho sexo. Es el tumor que mayor número de muertes produce en la mujer en Cuba, donde se diagnostican actualmente más de 20 mil nuevos casos al año; de ellos, más de 2 200 se localizan en las mamas femeninas. Por otro lado, en países europeos también es de gran importancia, por ejemplo en España, es el tumor maligno más frecuente en las mujeres (30%) y la primera causa de muerte por estas afecciones, en este país el año 2012 se diagnosticó 25215 cánceres de mama, falleciendo 6075.<sup>(11)</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por ser heterogénea en su clínica y genética, relacionada con transiciones demográficas y epidemiológicas en los países, envejecimiento poblacional, mayor exposición a los factores de riesgo reproductivos, inadecuados estilos de vida y diferencias biológicas.<sup>(11)</sup>

Existen otros factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama que no carecen de importancia al analizarlos, como son los antecedentes de menarquía precoz, la menopausia tardía o el primer embarazo tardío, los precedentes de enfermedad fibroquística, el uso de anticonceptivos orales, entre otros.<sup>(11)</sup>

Es evidente que el riesgo de padecer este tipo de cáncer aumenta con la edad, justificado porque en este período de la vida de la mujer los ciclos ováricos se hacen anovulatorios, con predominio de los estrógenos sin la oposición de la progesterona, frente a un epitelio mamario agotado o en vías de ello, además de

que a medida que aumenta la edad aumenta la suma de factores de riesgo para padecer dicha afección. En la literatura médica consultada se señala que antes de los 50 años la mayoría de las afecciones de la mama son benignas y dentro de ellas las enfermedades fibroquística ocupan el primer lugar, entidades clínicas muy usuales en mujeres en edad fértil. La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. <sup>(11)</sup>

No se conoce causa específica del cáncer de mama, pero se sabe que influyen factores ambientales como la alimentación y el estilo de vida, además del consumo de tabaco, la ingestión de una dieta pobre en fibras o la adicción al alcohol. <sup>(11)</sup>

Se dice que la lactancia materna brinda un efecto protector al demorar el restablecimiento de la ovulación, al disminuir la producción de estrógeno y convertir la glándula mamaria en tejido totalmente diferenciado, por lo tanto, los factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, tales como la aparición temprana de la primera regla, la nuliparidad, la edad tardía de la madre al concebir su primer embarazo, la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia y los cortos períodos de lactancia materna han sido relacionados con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. <sup>(11)</sup>

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen más riesgo. El riesgo es mayor si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija). Las mujeres que han tenido un cáncer de mama invasivo tienen más riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral, se describe que el riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en una misma paciente, aumenta 6 veces su número de posibilidades que en el

resto de la población. Las mujeres que han tenido un carcinoma ductal in situ o carcinoma lobular in situ, o con antecedentes de enfermedad proliferativa benigna de mama, tienen un aumento de riesgo de cáncer de mama. La densidad mamaria alta también se relaciona con mayor riesgo de cáncer de mama. También el riesgo se asocia con cánceres previos de ovario o de endometrio. <sup>(11)</sup>

También se registra que existe una variación de por lo menos 5 veces en la incidencia de la enfermedad, entre todos los países, aunque esta diferencia, tiende a disminuir. En los países en vías de desarrollo se reconocen índices menores que en los países altamente desarrollados. <sup>(11)</sup>

Entre otros puntos, se trata sobre lo perteneciente al tipo de raza, predominando en las mujeres de raza blanca; en el estrato social, la mortalidad y la aparición es mayor en los estratos económicos más elevados. <sup>(11)</sup>

## ***Diagnóstico***

### **Clínico**

Las mujeres con cáncer de mama pueden experimentar cambios o síntomas en las mamas; pero muchas veces, pueden estar causados por otra afección que no sea cáncer. Incluso muchas veces, las mujeres con cáncer de seno en etapa inicial no presentan síntomas. <sup>(13)</sup>

Dentro de los signos y los síntomas que se deben analizar con el médico, son: Bultos que se palpan como un nudo firme o un engrosamiento de la mama o debajo del brazo; Cambio en el tamaño o la forma de la mama; Secreción del pezón que se produce de forma repentina, contiene sangre o se produce solo

en una mama; Cambios físicos, como pezón invertido o una llaga persistente en el pezón; Irritación de la piel o cambios en esta, como rugosidades, hoyuelos, escamosidad o pliegues nuevos; Mamas enrojecidas, hinchadas y tibias al tacto, con o sin una erupción cutánea que asemeja a la piel de una naranja; Dolor en la mama que no desaparece. <sup>(13)</sup>

Por lo general; el síntoma más común del cáncer de seno es una nueva masa o protuberancia: una masa no dolorosa, dura y con bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos del seno pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada. Incluso pueden causar dolor. <sup>(13)</sup>

Algunas veces un cáncer de seno se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aun antes de que el tumor original en el tejido del seno sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar. <sup>(13)</sup>

El diagnóstico clínico está ayudado en el autoexamen de senos, el cual es un procedimiento realizado por la mujer para examinarse física y visualmente y detectar cualquier cambio en sus senos o axilas, aunque no se ha demostrado que sí solo pueda determinar con precisión la presencia de cáncer de seno; solo se debe utilizar para complementar, el examen clínico del seno (realizado por un profesional de la salud) y la mamografía. <sup>(13)</sup>

Las mujeres deberían hacerse este autoexamen a partir de los 20 años y durante toda su vida; aún si están embarazadas o después de la menopausia; cada mes, si todavía menstrúa, el mejor momento es varios días, o alrededor de una semana, después de que el periodo termine. Estos son días en que es

menos probable que sus senos estén doloridos o inflamados. Si ya no está menstruando, se elige cualquier día igual de cada mes, para recordar hacerse. <sup>(13)</sup>

Se debe parar frente a un espejo, revisar cada seno para detectar cualquier anomalía: arrugas, hoyuelos o descamación en la piel; secreción de los pezones. Luego, juntar las manos detrás de la cabeza y empujarlas hacia delante. A continuación, presionar las manos firmemente sobre las caderas e inclinarse ligeramente hacia el espejo a medida que saca los hombros y los codos hacia delante. Presionar ligeramente cada pezón para determinar si hay secreción. <sup>(13)</sup>

Figura 4: Autoexamen de Mama



Fuente: drcormillot.com

Es mejor examinar los senos cuando está acostada porque, de esta manera, el tejido mamario se extiende uniformemente sobre el pecho. Con las yemas de los dedos de la otra mano para revisar el seno y el área circundante con firmeza, cuidado y detenimiento. Algunas investigaciones sugieren que muchas mujeres se hacen el BSE más a fondo cuando utilizan un

patrón de líneas o franjas hacia arriba y hacia abajo. Otras mujeres se sienten más cómodas con otro patrón. Lo importante es cubrir todo el seno y prestar atención especial a la zona entre el brazo y la axila, incluida la axila misma. Revise la zona sobre el seno hasta la clavícula y siga hasta el hombro.<sup>(13)</sup>

### **Exámenes**

Cuando existe una sospecha de cáncer de mama bien por la exploración física o bien por una mamografía de rutina, se inicia un estudio para confirmar o descartar esa sospecha. Las pruebas de imagen orientaran sobre el diagnóstico pero el diagnóstico de certeza de cáncer de mama requiere siempre una confirmación con biopsia. Pruebas de imagen que estudian la mama:

**Mamografías:** es una radiografía del seno. Los mamogramas de detección se usan para encontrar la enfermedad de los senos en mujeres que no presentan signos ni síntomas de un problema en los senos. Por lo general, en los mamogramas de detección se toman dos radiografías (radiografías tomadas de ángulos diferentes) de cada seno. Para el mamograma, el seno se somete a presión entre dos placas para aplanar y dispersar el tejido. Puede que esto resulte incómodo por un momento, pero es necesario para producir una buena lectura en el mamograma. Esta presión ejercida es por sólo unos cuantos segundos.<sup>(13)</sup>

Si presenta síntomas en los senos (como una protuberancia o secreción del pezón) o un resultado anormal en un mamograma de detección, usted tendrá que someterse a un

mamograma de diagnóstico. Esto conllevará obtener más imágenes del área que ocasiona preocupación. <sup>(13)</sup>

Si su mamografía de diagnóstico muestra que el área anormal causa más sospecha de cáncer, será necesario realizar una biopsia para determinar si se trata de cáncer. <sup>(13)</sup>

Aun cuando los mamogramas no muestren un tumor, si usted o su doctor pueden palpar una protuberancia, se necesitará, por lo general, una biopsia para asegurarse de que no se trate de cáncer. Una excepción a esto sería si un examen de ecografía encuentra que la protuberancia es un simple quiste (un saco lleno de líquido) que es poco probable que sea canceroso. <sup>(13)</sup>

Si se descubre cáncer, a menudo se realiza un mamograma de diagnóstico para obtener vistas más detalladas de ambos senos. Esto se hace para examinar cualquier otra área anormal que también pudieran ser cáncer. <sup>(13)</sup>

**Ecografía:** también conocida como sonografía o ultrasonido, utiliza ondas sonoras para delinear una parte del cuerpo. En esta prueba, se coloca un pequeño instrumento en la piel que parece un micrófono y que se llama transductor (a menudo se lubrica primero con gel para ecografía). Un transductor emite las ondas sonoras y detecta los ecos a medida que rebotan de los tejidos del cuerpo. Una computadora convierte los ecos en una imagen en blanco y negro que aparece en una pantalla. Este estudio no causa dolor ni le expone a radiación. <sup>(13)</sup>

La ecografía se ha convertido en un recurso valioso para usarse con mamografía, ya que está disponible ampliamente y es menos costosa que las otras opciones, como la MRI. Por lo general, la ecografía del seno se usa en un área específica del seno que causa preocupación y que se encontró gracias al

mamograma. La ecografía ayuda a distinguir entre los quistes (sacos llenos de líquido) y las masas sólidas, y algunas veces puede ayudar a indicar la diferencia entre los tumores benignos y los cancerosos. También se puede emplear en alguien con un tumor del seno para examinar ganglios linfáticos agrandados que se encuentren debajo del brazo. <sup>(13)</sup>

No se recomienda el uso de ecografía en lugar de la mamografía (mamogramas) para la detección del cáncer de seno. Sin embargo, los estudios clínicos están evaluando los beneficios y los riesgos de añadir la ecografía del seno a los mamogramas de detección en las mujeres que tienen senos densos y un mayor riesgo de cáncer de seno. <sup>(13)</sup>

Técnica que utiliza los ultrasonidos para producir una imagen y que puede distinguir lesiones quísticas (re llenas de líquido, normalmente no tumorales) de lesiones sólidas (más sospechosas). Muchas veces esta técnica complementa a la mamografía. La ecografía también puede valorar el estado de los ganglios de la axila que son el primer sitio de diseminación del cáncer de mama. <sup>(13)</sup>

**Resonancia magnética nuclear (RMN):** utilizan ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. Se absorbe la energía de las ondas radiales y luego se libera en un patrón formado por el tipo de tejido corporal y por ciertas enfermedades. Una computadora traduce el patrón en una imagen muy detallada de las partes del cuerpo. Para realizar una MRI del seno con el fin de detectar cáncer, se inyecta un líquido de contraste, llamado gadolinio, en una vena antes o durante el estudio para mostrar mejor los detalles. <sup>(13)</sup>

Las imágenes por resonancia magnética toman mucho tiempo (a menudo hasta una hora). Para una MRI de los senos,

usted tendrá que permanecer recostada dentro de un tubo estrecho, boca abajo en una plataforma especialmente diseñada para este procedimiento. La plataforma tiene aberturas para cada seno que permiten tomar las imágenes sin necesidad de compresión. La plataforma contiene sensores necesarios para captar la imagen de MRI. Es importante que no se mueva durante todo el estudio. <sup>(13)</sup>

Es una exploración radiológica que utiliza la acción de un campo electromagnético para la obtención de imágenes. Puede ser complementaria a las otras dos técnicas o utilizarse para estudiar otras partes del cuerpo como la médula espinal o el cerebro. Si se sospecha un cáncer de mama el siguiente paso es tomar una muestra de tejido del mismo para analizarlo. <sup>(13)</sup>

La MRI puede usarse con la mamografía con fines de detección en las mujeres con un alto riesgo de cáncer de seno, o puede usarse para examinar mejor las áreas sospechosas que se encuentran mediante una mamografía. Además, la MRI a veces se usa en las mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de seno para determinar mejor el tamaño real del cáncer y para buscar cualquier otro cáncer en el seno. Aún no está claro cuán útil es esto en la planificación de la cirugía en alguien que se sabe tiene cáncer de seno. En alguien que se sabe tiene cáncer de seno, algunas veces resulta útil examinar el seno opuesto con el fin de asegurarse de que no tiene ningún tumor. <sup>(13)</sup>

**Examen de la secreción del pezón:** Si presenta secreción en el pezón, se puede coleccionar una muestra del líquido y observarlo con un microscopio para ver si contiene células cancerosas. La mayoría de los líquidos o secreciones del pezón no son cáncer. En general, si la secreción luce lechosa o de color verdoso claro, es muy poco probable que se trate de cáncer. Si la secreción es roja o café rojizo, lo cual sugiere que contiene sangre, es posible que se trate de un cáncer, aunque es más

probable que se trate de una lesión, infección o de un tumor benigno. <sup>(13)</sup>

Aun cuando no se encuentren células cancerosas en la secreción del pezón, los médicos no pueden asegurar que no haya cáncer en el seno. Si usted presenta una masa sospechosa, es necesario realizar una biopsia de la masa, aunque la muestra de la secreción del pezón no tenga células cancerosas. <sup>(13)</sup>

**Lavado ductal y aspiración del pezón:** El lavado ductal es una prueba experimental desarrollada para las mujeres que no tienen síntomas de cáncer de seno, pero que están en un riesgo muy alto de padecer esta enfermedad. No es una prueba para detectar o diagnosticar el cáncer de seno, pero ésta puede ayudar a proveer un panorama más preciso del riesgo de una mujer de desarrollar la enfermedad. <sup>(13)</sup>

El lavado ductal se puede hacer en el consultorio del doctor o en una institución ambulatoria. Se aplica crema anestésica para adormecer el área del pezón. Luego se ejerce una succión suave para ayudar a extraer pequeñas cantidades de líquido de los conductos lácteos hasta la superficie del pezón, lo que ayuda a localizar las aberturas naturales de los conductos. Luego, se introduce un tubo diminuto (llamado catéter) en la abertura de un conducto. Se administra lentamente solución salina a través del catéter para enjuagar suavemente el conducto y recolectar células. El líquido ductal se extrae a través del catéter y se envía al laboratorio para observar las células en un microscopio. <sup>(13)</sup>

El lavado ductal no se hace si una mujer no está en alto riesgo de padecer cáncer de seno. Todavía no se sabe si en algún momento se convertirá en una herramienta útil. La prueba no ha mostrado que pueda detectar cáncer en sus etapas iniciales. Es

más probable que sea útil como prueba para determinar el riesgo de cáncer que como prueba de detección del cáncer. Es necesario realizar más estudios para definir mejor la utilidad de esta prueba.

(13)

La aspiración del pezón también detecta células anormales que están surgiendo en los conductos. Sin embargo, es un procedimiento más sencillo, ya que no se inserta nada en el seno. El dispositivo para la aspiración del pezón utiliza unas copas pequeñas que son colocadas en los senos de la mujer. El dispositivo calienta los senos, los comprime suavemente, y aplica una succión ligera para extraer líquido del pezón hasta la superficie del seno. Luego, se recoge el líquido del pezón para ser enviado a un laboratorio para análisis. Al igual que el lavado ductal, este procedimiento puede utilizarse como prueba para determinar el riesgo de padecer cáncer, pero no es una prueba de detección apropiada para el cáncer. La prueba no ha mostrado que pueda detectar cáncer en sus etapas iniciales<sup>(13)</sup>

**Biopsia:** Se realiza cuando se encuentra en mamogramas, pruebas por imágenes o examen físico, un cambio (o anomalía) en un seno que pudiera ser cáncer. La biopsia es la única manera de indicar la presencia real de un cáncer. <sup>(13)</sup>

Durante una biopsia, se extrae un área sospechosa para que sea examinada con un microscopio por un patólogo, quien es un médico especializado con muchos años de capacitación. El patólogo envía a su médico un informe que provee un diagnóstico para cada muestra tomada. <sup>(13)</sup>

Hay varios tipos de biopsias, como por ejemplo la biopsia por aspiración con aguja fina, la biopsia por punción con aguja gruesa (biopsia “core” o “tru-cut”) y la biopsia quirúrgica. Cada tipo de biopsia tiene ventajas y desventajas. La elección de cuál se

vaya a utilizar depende de su situación específica. Algunos de los factores que su doctor considerará incluyen qué tan sospechosa parece la lesión, su tamaño, en qué parte del seno se ubica, cuántas lesiones hay, otros problemas médicos que podría tener y sus preferencias personales. Es recomendable que hable con su médico sobre las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de biopsia. <sup>(13)</sup>

A menudo, después de extraer la muestra de tejido, el médico colocará una diminuta grapa de metal o marcador dentro del seno en el lugar de la biopsia. La grapa no se puede sentir y no debe causar ningún problema, pero resulta útil para localizar el área nuevamente en mamogramas futuros y para cirugías. A algunas pacientes que tienen cáncer se les administra quimioterapia u otros tratamientos antes de la cirugía que pueden reducir el tamaño del tumor tanto que no se puede palpar ni observar en un mamograma. La grapa se puede usar para dirigir al cirujano al área donde se encontraba el tumor de manera que se pueda extraer el área correcta en el seno. <sup>(13)</sup>

### **Biopsia por aspiración con aguja fina**

En la biopsia por aspiración con aguja fina (fine needle aspiration biopsy, FNA), el médico utiliza una aguja hueca y muy fina colocada en una jeringa para extraer (aspirar) una pequeña cantidad de tejido de un área sospechosa que luego se observa con un microscopio. Para esta biopsia, se utiliza una aguja más delgada que la aguja usada en las pruebas sanguíneas. <sup>(13)</sup>

Si se puede palpar el área donde se hará la biopsia, la aguja puede ser guiada hacia el área donde está la alteración del seno mientras el médico está palpándola.

Si la masa no se puede palpar con facilidad, el médico puede utilizar una ecografía para observar la aguja en una

pantalla a medida que la dirige hacia la masa. Es posible que se use anestesia local (medicamento para adormecer el área). Debido a que se usa una aguja tan fina para hacer la biopsia, la administración de la anestesia pudiera causar más molestias que la biopsia en sí. <sup>(13)</sup>

Una vez que la aguja está en su lugar, se extrae líquido. Si el líquido es transparente, probablemente la masa es un quiste benigno. Un líquido sanguinolento o turbio puede significar un quiste benigno o, muy raras veces, un cáncer. Si la protuberancia es sólida, se extraen pequeños fragmentos de tejido. Un patólogo observará el tejido o líquido que se extrajo con la biopsia con un microscopio para ver si es canceroso. <sup>(13)</sup>

Una biopsia FNA es el tipo más fácil de biopsia, pero tiene algunas desventajas. Algunas veces puede pasar por alto un cáncer si la aguja no se coloca entre las células cancerosas. Además, aun cuando se encuentran células cancerosas, usualmente no es posible determinar si el cáncer es invasivo. En algunos casos, puede que no haya suficientes células para realizar algunas de las otras pruebas de laboratorio que se hacen rutinariamente en muestras de cáncer de seno. Si la biopsia FNA no provee un diagnóstico claro, o su médico sigue sospechando cáncer, se debe realizar una segunda biopsia o un tipo diferente de biopsia. <sup>(13)</sup>

### **Biopsia por punción con aguja gruesa**

En una biopsia por punción con aguja gruesa se utiliza una aguja más grande para tomar muestras de los cambios del seno que el médico palpa o que son señalados por una ecografía o un mamograma. Cuando se usan mamogramas que se toman de ángulos diferentes para localizar el lugar de la biopsia, a esto se le conoce como biopsia estereotáctica con aguja gruesa. En algunos centros, la biopsia puede ser guiada por una MRI. <sup>(13)</sup>

La aguja que se usa en este tipo de biopsias es más grande que la que se usa en la FNA. Se extrae una pequeña muestra cilíndrica de tejido (“core”, en inglés) de una anomalía en el seno (aproximadamente de 1/16 a 1/8 de pulgada de ancho y ½ pulgada de largo). A menudo se extraen varios cilindros. Esta biopsia se realiza con anestesia local (usted está despierto, pero el área está adormecida) en un lugar de tipo ambulatorio. <sup>(13)</sup>

En comparación con la FNA, es más probable que la biopsia por punción con aguja gruesa provea un diagnóstico claro debido a que remueve fragmentos de tejidos más grandes, aunque aun así podría pasar por alto algunos cánceres. <sup>(13)</sup>

#### **Biopsias por punción asistida con vacío**

Otra manera de realizar una biopsia por punción es conocida como asistencia por vacío. Para este procedimiento, la piel es adormecida y se hace una pequeña incisión de medio centímetro aproximadamente. Se inserta una sonda hueca a través de la incisión en el área del tejido anormal del seno. La sonda es guiada hacia el lugar usando mamografía, ecografía o MRI. Un cilindro de tejido es entonces succionado a través de un hueco en el lado de la sonda, y un bisturí que rota dentro de la sonda corta la muestra de tejido del resto del seno. Se pueden tomar varias muestras de la misma incisión. Las biopsias asistidas por vacío se realizan de manera ambulatoria. No requiere de suturas o puntadas, y la cicatrización es mínima. Por lo general, este método remueve más tejido que con la biopsia por punción regular. <sup>(13)</sup>

#### **Biopsia quirúrgica (abierta)**

Por lo general, el cáncer de seno se puede diagnosticar mediante una biopsia con aguja. En pocas ocasiones, es necesario realizar una cirugía con el fin de extirpar toda o parte de

una masa para examinarla con un microscópico. Este procedimiento se conoce como biopsia quirúrgica o biopsia abierta. Con más frecuencia, el cirujano extirpa la masa o el área anormal totalmente, así como el margen alrededor de tejido del seno que parece normal. Este procedimiento se llama biopsia escisional. Si la masa es demasiado grande como para ser extirpada fácilmente, se puede extirpar sólo una parte de la masa. Este procedimiento se llama biopsia incisional.<sup>(13)</sup>

En pocos casos, se puede hacer una biopsia quirúrgica en el consultorio del doctor, pero más frecuentemente se hace en el departamento de consulta externa del hospital, con anestesia local (usted está despierta durante el procedimiento pero el seno está adormecido), a menudo con sedación intravenosa (medicina que le producirá somnolencia). Este tipo de biopsia también se puede hacer usando anestesia general.<sup>(13)</sup>

Si el cambio en el seno no se puede palpar, se puede hacer un mamograma para colocar un alambre en el área correcta que sirva de guía al cirujano. Esta técnica se llama localización con arpón quirúrgico o localización estereotáctica con arpón. Después de que el área se adormece con un anestésico local, se coloca una aguja hueca delgada en el seno y se usa la visualización por rayos X para guiar la aguja hacia el área sospechosa. Una vez el extremo de la aguja está en el lugar correcto, se inserta un alambre delgado a través del centro de la aguja. Un gancho pequeño en el extremo del alambre lo mantiene en su lugar. Después, se remueve la aguja hueca. El cirujano puede usar entonces el alambre (arpón) como una guía para llegar al área anormal que se ha de extirpar. La muestra quirúrgica se envía a un laboratorio para ser examinada con un microscopio (ver información más adelante).<sup>(13)</sup>

Una biopsia quirúrgica es más compleja que la FNA o la biopsia por punción con aguja gruesa. Típicamente requiere que se realicen varios puntos de sutura y puede dejar una cicatriz. Entre más grande sea la cantidad de tejido extirpado, mayores son las probabilidades de que usted note un cambio en la forma del seno después del procedimiento. <sup>(13)</sup>

Por lo general, una biopsia por punción con aguja gruesa es suficiente para hacer un diagnóstico, aunque a veces puede que sea necesario realizar una biopsia abierta dependiendo de la localización de la lesión, o si la biopsia por punción no ofrece resultados claros. Todas las biopsias pueden causar sangrado e hinchazón. Esto puede hacer que la protuberancia del seno luzca más grande después de la biopsia. Por lo general, esto no es motivo de preocupación y el problema de sangrado y de hematomas se resuelve poco tiempo después en la mayoría de los casos. <sup>(13)</sup>

### **Biopsia de los ganglios linfáticos**

Si los ganglios linfáticos debajo del brazo están agrandados (ya sea al palparlos u observarlos en un estudio por imágenes como una mamografía o una ecografía), estos se pueden examinar para determinar si hay propagación del cáncer. Con más frecuencia, se hace una biopsia con aguja al momento de llevar a cabo la biopsia del tumor en el seno. <sup>(13)</sup>

Además, de otras pruebas que valoraran si existe diseminación de la enfermedad a otros órganos

**Radiografía de tórax:** normalmente se realiza antes de la cirugía y sirve para descartar afectación pulmonar por el tumor. <sup>(13)</sup>

**Ecografía abdominal:** imagen del abdomen, conseguida utilizando ultrasonidos. Se utiliza para valorar el hígado y resto de estructuras abdominales. <sup>(13)</sup>

**Gammagrafía ósea:** es un examen que detecta áreas de aumento o disminución en el metabolismo de los huesos y se utiliza entre otras cosas para valorar si el tumor se ha extendido a los huesos. <sup>(13)</sup>

**TAC (tomografía axial computarizada):** es una técnica de rayos X con la que se visualizan distintas áreas del cuerpo. Se utiliza para valorar la extensión del tumor a otros órganos y sólo se considera necesaria en algunos casos. <sup>(13)</sup>

**PET (tomografía por emisión de positrones):** es un examen que detecta áreas de intensa captación de glucosa. Las células cancerígenas en general tienen gran afección por la glucosa. Se utiliza para valorar la extensión del tumor a otros órganos y sólo se considera necesaria en algunos casos. <sup>(13)</sup>

El diagnóstico definitivo de cáncer de mama lo establece el especialista en anatomía patológica al observar células malignas bajo el microscopio a partir de la muestra de la biopsia. El patólogo analiza varios aspectos de la pieza que recibe y así define el tumor y establece algunos factores importantes para determinar el pronóstico y la respuesta a determinados tratamientos: <sup>(13)</sup>

**Tamaño tumoral:** cuanto mayor sea el tumor más riesgo tiene de recidiva. <sup>(13)</sup>

**Tipo histológico:** depende de las células de las que derive el tumor. El carcinoma ductal es el tipo más frecuente (80%) y deriva de los conductos por donde fluye la leche, el siguiente en

frecuencia es el carcinoma lobulillar que deriva de las células del lóbulo (donde se produce la leche).<sup>(13)</sup>

**Grado histológico:** describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Las que son más diferenciadas (grado I), son más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III).<sup>(13)</sup>

**Afectación ganglionar:** el número de ganglios afectados es el factor pronóstico más importante de forma que cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de recaída. Por ello, cuando se opera un cáncer de mama es fundamental el análisis de los ganglios linfáticos de la axila puesto que se considera el primer sitio de extensión del tumor. Una opción para evaluar los ganglios es la técnica del ganglio centinela (ver en sección de tratamiento) que permite conservar la mayoría de los ganglios axilares para evitar complicaciones secundarias debidas a la extirpación de toda la cadena ganglionar.<sup>(13)</sup>

**Receptores hormonales:** el patólogo analiza si las células del tumor presentan receptores para dos tipos de hormonas, los estrógenos y la progesterona. Esto tiene su interés por que su expresión confiere mejor pronóstico y porque indican que las pacientes que los tienen van a responder a la terapia hormonal.<sup>(13)</sup>

**HER-2** (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano): es una proteína que participa en el crecimiento de las células. Está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero en un 15-20% de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas y esto confiere al tumor mayor agresividad. Estos tumores con sobreexpresión de HER-2 son con mucha frecuencia sensibles al tratamiento con tratamientos anti-HER 2<sup>(13)</sup>

### ***Clasificación Molecular***

Existen múltiples formas para determinar expresión génica, siendo la utilización de cDNA microarray el método de mayor difusión. Este procedimiento se basa en la hibridación de moléculas de DNA complementario (cDNA), preparadas a partir de RNA aislado del tejido tumoral, a secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa). A fin de reconocer qué genes se están expresando en el tumor, el cDNA es marcado con una molécula fluorescente, la cual es posteriormente detectada a través de un láser según la longitud de onda determinada para tal efecto. <sup>(14)</sup>

La contribución fundamental de los microarreglos de cDNA al estudio del cáncer de mama ha sido develar la complejidad de los tipos histológicos tradicionales, como asimismo contribuir a las hipótesis que plantean que el cáncer mamario no es una simple enfermedad derivada de un único progenitor. Los estudios preliminares de Perou y Sorlie basados en microarreglos identificaron cuatro subtipos principales de cáncer mamario:

- i) Luminal;
- ii) Similar a basal;
- iii) Similar a normal
- iv) HER2/ERBB2. <sup>(14)</sup>

Esta taxonomía molecular se basó en la identificación de una lista de genes y la posterior agrupación jerárquica de éstos. Este procedimiento identifica subgrupos de tumores más homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos. Sin embargo, hay variabilidad

de respuesta terapéutica entre los tumores de un mismo grupo, por lo cual se ha planteado que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por diferentes genes, lo cual ha dirigido la investigación hacia diversos oncogenes en busca de dianas terapéuticas específicas. <sup>(14)</sup>

El año 2002 *Van 't Veer y col.* realizaron un estudio de la predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama, proponiendo este método para seleccionar pacientes que puedan beneficiarse con la quimioterapia. Esta clasificación fue posteriormente modificada por Sorlie el año 2003. De acuerdo a los patrones de expresión génica, que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis, estos autores dividieron el cáncer de mama en 2 grandes grupos, basados en la positividad para el receptor de estrógeno:

- 1) Neoplasias de bajo grado, para aquellas que expresan receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP)
  
- 2) Neoplasias de alto grado que no presentan RE y RP, pero en las cuales hay sobre-expresión y/o amplificación de HER2. <sup>(14)</sup>

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de cáncer de mama

<b>Receptor de Estrógeno Positivo</b>	Luminal A Luminal B Luminal HER2/neu
<b>Receptor de Estrógeno Negativo</b>	Basal HER2/neu Normal Like

Fuente: Clasificación molecular del cáncer de mama

## TUMORES RECEPTOR ESTRÓGENO POSITIVO

Este grupo de tumores comprende los tumores luminales; los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales, receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Habitualmente son de bajo grado histológico y tienen mutación de p53 en menos del 20%.<sup>(14)</sup>

Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados por su frecuencia son el Luminal A y B. El subtipo Luminal A es el más frecuente, correspondiendo al 67% de los tumores, posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. A la inversa el subtipo Luminal B presenta niveles menores de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación. Es necesario mencionar el subtipo Luminal HER2/neu, que se caracteriza además, por expresar citoqueratinas CK9 y CK10.<sup>(14)</sup>

Algunos autores han intentado subtipificar los tumores mamarios utilizando paneles de inmunotinción, como una forma de acercar estos hallazgos a la práctica rutinaria de los laboratorios de patología. En este sentido, un aporte valioso al estudio de los tumores luminales ha sido publicado recientemente por *Cheang y col* el 2009, quienes probaron un panel de inmunotinción que consistió de cuatro marcadores, que establecen el estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, el cual corresponde a un antígeno nuclear presente en todas las células que se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular. Se estudió un número de 357 cánceres de mama con este panel, siendo posible discriminar entre los tumores Luminal A y Luminal B.

Los tumores luminales fueron divididos en tres grupos: Luminal A (RE o RP positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación), Luminal B (RE o RP positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto), el tercer grupo fue denominado Luminal HER2/neu positivo. Se determinó que un punto de corte del Ki-67 de 14% o más podía discriminar entre los subtipos Luminal A y B. <sup>(14)</sup>

La importancia pronóstica de la subtipificación previa fue testada por los mismos autores en una serie de 4046 casos de cáncer mamario, analizados con microarreglos de tejidos. Al compararlos con el subtipo Luminal A, tanto el Luminal B como el Luminal HER2/neu, estuvieron asociados con mala sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida total en presencia o ausencia de terapia con tamoxifeno y/o quimioterapia. <sup>(14)</sup>

Los tipos A y B son de buen pronóstico, pero el tipo B tiene un peor pronóstico que el A, debido a variaciones en la respuesta al tratamiento, pues expresan menor cantidad de RE. No obstante, ambos se tratan con hormonoterapia. <sup>(14)</sup>

Se ha descrito que los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia comparado con los que carecen de estos receptores. Los tumores luminales tienen un 6% de respuesta completa a quimioterapia preoperatoria, basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclosfosfamida en comparación a 45% en los subtipos basal y HER2/neu. <sup>(14)</sup>

Tabla 2. Clasificación de los tumores receptor de estrógeno positivo.

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice de proliferación Ki-67
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (< 14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (> 14%)
Luminal HER2/neu	-	-	+	Alto

Fuente: Cheang y col.

### TUMORES RECEPTOR ESTROGENO NEGATIVO

Existen dos grandes grupos: El subtipo basal y el subtipo con sobre-expresión de HER2/neu.

#### Subtipo basal

El subtipo basal/mioepitelial, se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, al comprobarse que expresan citoqueratinas de alto peso molecular en sus células mioepiteliales. Corresponde entre el 2 al 18% del total de los cánceres de mama. Fue reconocido como *triple negativo* por ser RE negativo, RP negativo y HER2/neu negativo. Es un subgrupo que expresa genes asociados a células mioepiteliales cuyo inmunofenotipo corresponde a CK5, CK17, c-kit (una tirosina quinasa del epitelio mamario), factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina 1, caveolina y laminina. Los datos clínicos actuales muestran que es el subtipo más agresivo, cuya sobrevida total y libre de enfermedad es baja, debido a que las terapias endocrinas y con trastuzumab son ineficaces en este grupo de tumores. <sup>(14)</sup>

En estos tumores hay además alteraciones de genes reparadores del DNA. El promotor de *BRCA1* está metilado, lo cual ocasiona un silenciamiento de la expresión génica, también inactivación transcripcional de *BRCA1* o ambos. El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones de inicio temprano en *BRCA1* tienen el subtipo basal, aunque estos casos corresponden a un pequeño porcentaje del total de tumores de

subtipo basal, ya que la mayoría son de tipo esporádico. Además, la estructura génica de *BRCA1* y su producto transcripcional están aparentemente intactos. <sup>(14)</sup>

Los estudios basados en poblaciones demuestran que el subtipo basal se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas y en la premenopausia. La hormonoterapia y el trastuzumab no tienen aplicación en estos tumores y además, la utilidad de la quimioterapia no está del todo clara<sup>(14)</sup>.

Nielsen y col. estudiaron dos grupos:

Fenotipo triple negativo RE, RP y HER2/neu (-)  
y  
Fenotipo basal RE, RP y HER2/neu (-) EGFR (+)  
y/o CK 5/6 (+).

Aquellos tumores que sobre-expresan EGFR pueden beneficiarse del uso de terapias desarrolladas recientemente, tales como inhibidores de tirosina quinasa (gefitinib, eclotinib) y anticuerpos monoclonales (cetuximab). Los inhibidores de la actividad tirosina quinasa del EGFR no son agentes quimioterápicos, ya que no destruyen a las células tumorales, pero sí bloquean la activación del EGFR y consecuentemente las vías de señalización activadas con la estimulación de este receptor. <sup>(14)</sup>

### **Subtipo de sobre-expresión de HER2/neu**

Este subtipo corresponde entre el 10 a 15% de los cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el cromosoma 17q. Incluyen el gen del EGFR-2 (*ERBB2*) y el *growth factor receptor bound protein 7* (GRB7), además de sobre-expresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal. El *ERBB2* es un proto-oncogen que cuando está sobre-expresado (amplificado), se asocia con

caracteres histopatológicos asociados a mal pronóstico un alto grado histológico, baja expresión de RE y R P, además de mala respuesta a terapia. Este subtipo corresponde a la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos.<sup>(14)</sup>

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, debido a la ausencia de receptores hormonales. En cambio los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa en los pacientes. La amplificación de *ERBB2* y la sobre-expresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH o inmunohistoquímica. Los nuevos protocolos definen como negativo la tinción 0 ó 1+ y positivo 3+, requiriendo confirmación de la amplificación por FISH a los casos 2+. El silenciamiento génico por metilación parece estar disminuida en este subtipo de tumores respecto a los luminales.<sup>(14)</sup>

### ***Estadíaje***

El sistema TNM es una estrategia para agrupar a las pacientes con respecto a su pronóstico. Además, se pueden formular decisiones terapéuticas, en parte de acuerdo a su categoría, respecto a su clasificación linfonodal, presencia de receptores hormonales en el tejido tumoral, condición menopáusica y estado general de la paciente.<sup>(12)</sup>

Tumor primario (T)

Tx : No determinado

T0 : Sin evidencia de tumor primario (no palpable)

Tis: Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.

T1 : Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor

T1 mic Microinvasión ! 0,1 cm en su diámetro mayor

T1a Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su diámetro mayor

T1b Tumor > 0,5 cm, pero no > 1,0 cm en su diámetro mayor

T1c Tumor > 1,0 cm, pero no > 2,0 cm en su diámetro mayor

T2 : Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor

T3 : Tumor > 5 cm en su diámetro mayor

T4 : Tumor de cualquier tamaño:

a) Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y serrato mayor, no comprende el pectoral mayor y su aponeurosis)

b) Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama)

c) a + b

d) Carcinoma inflamatorio.

## Compromiso linfonodos regionales (N)

Nx : no evaluados

N0 : ausencia de adenopatías palpables

N1 : metástasis axilares homolaterales móviles palpables

N2 : metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares

N2a: metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras

N2b: metástasis en mamaria interna homolateral detectables por estudios de imágenes o examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares

N3: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares; o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin

compromiso de linfonodos axilares o de mamaria interna

N3a: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares

N3b: metástasis en linfonodos homolaterales de mamaria interna y linfonodos axilares

N3c: metástasis en linfonodos supraclaviculares.

#### Compromiso linfonodos regionales patológico (pN)

pNx : No evaluados

pN0 : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales.

pN0(i-) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con inmunohistoquímica negativa.

pN0(i+) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con inmunohistoquímica positiva.

pN0(mol-) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con hallazgos moleculares negativos. (RT-PCR)

pN0(mol+): Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con hallazgos moleculares positivos. (RT-PCR).

pN1 : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares y/o de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodo centinela o disección linfática sin evidencia clínica.

pN1mi: Micrometástasis (mayor que 0.2 mm, pero no mayor que 2.0 mm)

pN1a : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares.

pN1b : Metástasis en nódulos de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodos centinela o disección linfática, sin evidencia clínica.

pN1c : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares y en linfonodos de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodo centinela o disección linfática, sin evidencia clínica.

pN2 : Metástasis en 4 a 9 linfonodos axilares clínicamente evidentes o linfonodos en mamaria interna clínicamente evidentes, en ausencia de linfonodos metastásicos axilares.

pN2a : Metástasis en 4 a 9 linfonodos axilares, mayor de 2 mm.

pN2b : Metástasis en linfonodos mamaros internos clínicamente positivos, en ausencia de metástasis en linfonodos axilares.

pN3 : Metástasis en 10 o más linfonodos axilares, o linfonodos infraclaviculares o linfonodos mamaros internos clínicamente positivos en presencia de metástasis en uno o más linfonodos axilares o más de tres linfonodos axilares con metástasis microscópicas en linfonodos mamaros internos clínicamente no evidentes.

pN3a : Metástasis en 10 o más linfonodos axilares (mayor a 2 mm.) o metástasis en linfonodos infraclaviculares.

pN3b : Metástasis en linfonodos mamarios internos clínicamente positivos, en presencia de uno o más linfonodos axilares positivos o más de tres linfonodos axilares con metástasis microscópicas en linfonodos mamarios internos clínicamente no evidentes.

pN3c : Metástasis en linfonodos supraclaviculares ipsilaterales.

#### Metástasis a distancia (M)

Mx : no evaluadas

M0 : sin metástasis demostrables

M1 : metástasis presentes

#### ESTADIOS EN CÁNCER DE MAMA (TNM)

Estadio 0      Tis N0 M0

Estadio I      T1 N0 M0

Estadio II

A      T0 N1 M0

         T1 N1 M0

         T2 N0 M0

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
B	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
C	Cualquier T, N3 M0

### Estadio IV Cualquier T, cualquier N, M<sup>(12)</sup>

Tabla 3. Clasificación TNM para el cáncer de mama.

Tumor primario (T)	
Tis	In situ
T1	≤ 2cm
T1a	≤ 0'5 cm
T1b	> 0'5 a 1 cm
T1c	> 1 a 2 cm
T2	> 2 a 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Extensión a pared torácica / piel
T4a	Pared torácica
T4b	Edema piel / ulceración / nódulos satélites
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos (N)	
PNo	Sin ganglios linfáticos metastatizados
pN1	pN1a: micrometástasis ≤ 0'2 cm pN1b: metástasis grandes 1. 1-3 ganglios 2. ≥ 4 ganglios 3. atraviesa cápsula 4. ≥ 2cm
pN2	Metástasis ganglionares fijas a estructuras
pN3	Metástasis en ganglios mamaria interna
Metástasis distante (M)	
M0	Sin metástasis
M1	Metástasis a distancia

Fuente: <http://www.boloncol.com/boletin-13/el-cancer-de-mama-en-el-area-sanitaria-de-teruel-incidencia-y-supervivencia.html>

Tabla 4. Estadios del cáncer de mama.

<b>Estadio 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IIA</b>	<b>T0</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IIIA</b>	<b>T0</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>Nx</b>	<b>M0</b>
	<b>Tx</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IV</b>	<b>Tx</b>	<b>Nx</b>	<b>M1</b>

(Tx cualquier T, Nx cualquier N)

Fuente: <http://www.boloncol.com/boletin-13/el-cancer-de-mama-en-el-area-sanitaria-de-teruel-incidencia-y-supervivencia.html>

### **Tratamiento**

El médico determina las alternativas de tratamiento para el cáncer de mama de acuerdo con el tipo, etapa y grado del cáncer, con el hecho de si las células cancerosas son o no sensibles a la hormonas, y con la salud general y preferencias personales de la paciente. La mayoría de mujeres se somete a la cirugía para el cáncer de mama y también recibe otro tratamiento adicional, como quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia.<sup>(15)</sup>

Son muchas las alternativas para tratar el cáncer de mama, por lo que posiblemente resulte abrumador tomar tantas decisiones complejas respecto al tratamiento. Considere obtener una segunda opinión, consultando con un especialista en mama de algún centro o clínica especializados en mamas, y también converse con otras mujeres que ya enfrentaron su misma decisión.<sup>(15)</sup>

### **Cirugía**

Las operaciones para tratar el cáncer de mama incluyen las siguientes:

- Extirpación del cáncer de mama (mastectomía parcial o tumorectomía). En la mastectomía parcial, también conocida como tumorectomía, cirugía que conserva la mama o escisión amplia localizada, el cirujano extirpa el tumor y un pequeño margen del tejido sano que lo rodea. Normalmente se reserva la mastectomía parcial para los tumores más pequeños. <sup>(15)</sup>

- Extirpación de todo el seno (mastectomía). La mastectomía es una cirugía en la que se extirpa todo el tejido mamario. En la mayoría de los procedimientos de mastectomía se extirpa completamente el tejido mamario, incluyendo los lóbulos, los conductos lactíferos, el tejido graso y una porción de piel que incluye el pezón y la areola (mastectomía simple). La mastectomía en la que se conserva la piel, la deja intacta sobre la mama, ofreciendo mejor apariencia y reconstrucción. <sup>(15)</sup>

- Extirpación de una cantidad limitada de ganglios linfáticos (biopsia del ganglio centinela). A fin de determinar si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos, el cirujano le explicará por qué se extirpan los ganglios linfáticos que extraen el líquido linfático del tumor. Cuando no se descubre cáncer en esos ganglios linfáticos, la probabilidad de que exista cáncer en los ganglios linfáticos restantes es poca y no es necesario extraer más ganglios. <sup>(15)</sup>

- Extirpación de varios ganglios linfáticos (disección de los ganglios linfáticos de la axila). El cirujano le explicará por qué se extraen más ganglios linfáticos de la axila cuando se descubre cáncer en el ganglio centinela. <sup>(15)</sup>

- Extirpación de ambas mamas. Algunas mujeres con cáncer en uno de los senos optan por la extirpación del otro seno sano (mastectomía contralateral profiláctica) cuando presentan mucho riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama. Converse

con el médico tanto sobre el riesgo que usted tiene de desarrollar cáncer de mama, como respecto a las ventajas y riesgos del procedimiento. <sup>(15)</sup>

Las complicaciones de la cirugía del cáncer de mama dependen del procedimiento elegido, pero toda cirugía conlleva el riesgo de sangrado e infección.

Algunas mujeres optan por someterse a la reconstrucción de la mama después de la operación, así que converse con el cirujano sobre sus alternativas y preferencias. Considere que la remitan donde un cirujano plástico antes de la operación para el cáncer de mama. Las alternativas incluyen la reconstrucción de la mama con un implante mamario sintético o con sus propios tejidos. Esas operaciones se realizan al mismo tiempo que la mastectomía o en una fecha posterior. <sup>(15)</sup>

### **Radioterapia**

La radioterapia emplea rayos energéticos de alta potencia, similares a los de las radiografías, para eliminar a las células cancerosas. La radioterapia generalmente se administra a través de un aparato de gran tamaño que apunta los rayos energéticos al cuerpo (radiación con rayo externo), aunque también se administra mediante la colocación de material radioactivo dentro del cuerpo (braquiterapia). <sup>(15)</sup>

Por lo general, la radiación con rayo externo se utiliza después de la mastectomía parcial para extirpar un cáncer de mama en etapa inicial. No obstante, los médicos también recomiendan administrar radioterapia después de realizada la mastectomía para extirpar un cáncer de mama más grande u otro cáncer que se haya diseminado a los ganglios linfáticos. <sup>(15)</sup>

Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen cansancio y sarpullido de color rojo, similar a una quemadura de sol, en el sitio donde se administra la radiación. Es también posible que el tejido mamario se vea hinchado o luzca más firme. En raras ocasiones se presentan otros problemas más graves, tales como daños al corazón o pulmones; y muy rara vez, se desarrolla un segundo cáncer en la zona tratada. <sup>(15)</sup>

### **Quimioterapia**

La quimioterapia emplea fármacos para destruir las células cancerosas. Cuando un cáncer tiene alto riesgo de reaparecer o diseminarse a otra parte del cuerpo, el médico posiblemente recomiende la quimioterapia a fin de reducir la probabilidad de que eso ocurra. Eso se conoce como quimioterapia adyuvante sistémica. <sup>(15)</sup>

A veces, la quimioterapia se administra antes de la cirugía a las mujeres que tienen tumores mamarios más grandes. El objetivo es encoger al tumor hasta que adquiera un tamaño que facilite su extirpación quirúrgica. <sup>(15)</sup>

La quimioterapia también se utiliza en las mujeres cuyo cáncer ya se diseminó a otras partes del cuerpo. Se podría recomendar la quimioterapia para intentar controlar el cáncer y disminuir cualquier síntoma producto del mismo. <sup>(15)</sup>

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen de los fármacos administrados. Los efectos secundarios comunes incluyen pérdida del cabello, náusea, vómito, cansancio y más riesgo de desarrollar infecciones. Entre los efectos secundarios raros están la menopausia prematura, daños al corazón y riñones, daño nervioso y, en rarísimas ocasiones, cáncer de las células sanguíneas. <sup>(15)</sup>

## **Terapia hormonal**

La terapia hormonal, posiblemente mejor llamada terapia de bloqueo hormonal, generalmente se emplea en el tratamiento del cáncer de mama sensible a las hormonas. A veces, los médicos se refieren a este tipo de cáncer como cáncer con receptor de estrógeno positivo (RE positivo) y cáncer con receptor de progesterona positivo (RP positivo).<sup>(15)</sup>

Es posible que se administre la terapia hormonal después de la cirugía o de otros tratamientos con el objeto de reducir la probabilidad de reaparición del cáncer. Por otro lado, la terapia hormonal también se administra cuando el cáncer se ha diseminado a fin de achicarlo y controlarlo.<sup>(15)</sup>

Los tratamientos utilizados en la terapia hormonal incluyen los siguientes:

- Medicamentos que obstruyen la unión de las hormonas a las células cancerosas. Los medicamentos llamados moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés) obstruyen la unión del estrógeno al receptor del estrógeno de las células cancerosas, lentificando el crecimiento de los tumores y eliminando a las células tumorales. Los SERM se administran en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, e incluyen el tamoxifeno, el raloxifeno (Evista) y el toremifeno (Fareston). Los posibles efectos secundarios incluyen sofocos, sudor nocturno y sequedad vaginal. Entre los principales riesgos están la formación de coágulos sanguíneos o sufrir un accidente cerebrovascular, cáncer del útero y cataratas.<sup>(15)</sup>

- Medicamentos que impiden que el cuerpo produzca estrógeno después de la menopausia. Bajo el nombre de inhibidores de la aromatasa, estos fármacos obstruyen la acción de la enzima que convierte a los andrógenos del cuerpo en estrógeno. Estos fármacos son eficaces solamente en las mujeres posmenopáusicas. Los inhibidores de la aromatasa incluyen al anastrozol (Arimidex), el letrozol (Femara) y el exemestán (Aromasin). Los efectos secundarios incluyen sofocos, sudor nocturno, sequedad vaginal, dolor de las articulaciones y músculos, además de mayor riesgo de osteoporosis. <sup>(15)</sup>

- Un fármaco que apunta contra los receptores del estrógeno para destruirlos. El fármaco fulvestrant (Faslodex) obstaculiza a los receptores de estrógeno de las células cancerosas y envía una señal a las células para que los destruyan. El fulvestrant se utiliza en las mujeres posmenopáusicas. Los efectos secundarios que se presentan incluyen náusea, sofocos y dolor en las articulaciones. <sup>(15)</sup>

- Cirugía o medicamentos para detener la producción de hormonas en los ovarios. En las mujeres premenopáusicas, es posible que la cirugía para extirpar los ovarios o la administración de medicamentos para impedir que éstos produzcan estrógeno surtan efecto como tratamientos hormonales. <sup>(15)</sup>

### **Medicamentos dirigidos**

Los tratamientos con medicamentos dirigidos atacan ciertas anomalías específicas dentro de las células cancerosas. Entre los medicamentos dirigidos que han recibido autorización para el tratamiento del cáncer de mama están:

- Trastuzumab (Herceptin). Algunos cánceres de mama producen cantidades excesivas de una proteína conocida como

receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que permite crecer y sobrevivir a las células del cáncer de mama. Cuando las células del cáncer de mama producen mucho HER2, el trastuzumab puede ayudar a obstaculizar esa proteína y ocasionar la muerte de las células cancerosas. Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, diarrea y problemas cardíacos.<sup>(15)</sup>

- Pertuzumab (Perjeta). El pertuzumab apunta contra el HER2 y su uso está autorizado para el cáncer metastásico de mama, junto con el trastuzumab y la quimioterapia. Esta combinación de tratamientos se reserva para las mujeres que todavía no han recibido otros tratamientos farmacológicos para el cáncer. Los efectos secundarios del pertuzumab incluyen diarrea, pérdida del cabello y problemas cardíacos.<sup>(15)</sup>

- Ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla). Este medicamento combina al trastuzumab con otro fármaco que elimina las células cancerosas. Cuando esta combinación farmacológica ingresa al organismo, el trastuzumab ayuda a encontrar las células cancerosas al ser atraído por el HER2, y en ese momento el otro fármaco se libera dentro de las células cancerosas para eliminarlas. La ado-trastuzumab emtansina posiblemente sea la alternativa para aquellas mujeres con cáncer metastásico de mama que ya intentaron con el trastuzumab y la quimioterapia.<sup>(15)</sup>

- Lapatinib (Tykerb). El lapatinib apunta contra el HER2 y su uso está autorizado para el cáncer de mama avanzado o metastásico. El lapatinib se utiliza conjuntamente con la quimioterapia o con la terapia hormonal. Los posibles efectos secundarios incluyen diarrea, dolor en las manos y pies, náusea y problemas cardíacos.<sup>(15)</sup>

- Bevacizumab (Avastin). El bevacizumab perdió la autorización en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de mama porque las investigaciones plantean que, pese a que el medicamento posiblemente ayuda a detener el crecimiento del cáncer de mama, no parece mejorar el tiempo de supervivencia.<sup>(15)</sup>

## 2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

### **Grupo etario**

Podemos definir a la palabra etario como “lo relacionado con la edad de los seres humanos”. Los sectores etarios están determinados por la edad y la pertenencia a una etapa específica del ciclo vital humano; la clasificación por sectores etarios es la más incluyente de todas en la medida en que todos nacemos, crecemos y envejecemos de manera similar.

### **Menopausia**

Se define como el cese definitivo de las menstruaciones en la mujer debido al cese de la actividad ovárica; sucede de forma natural entre los 45 - 55 años y está precedida por una fase premenopáusica durante la cual las menstruaciones se hacen cada vez más infrecuentes, a la vez que desciende la producción de esteroides por los ovarios, lo que impide la ovulación.

### **Estadío Patológico**

La estadificación describe la gravedad del cáncer, basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (o primario) y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo o no; ayuda al médico a planificar el tratamiento apropiado; es considerado como predictor y pronóstico de una persona.

Todos los cánceres se estadifican cuando se diagnostican por primera vez. Esta clasificación del estadio del cáncer, que generalmente se

hace antes del tratamiento, recibe el nombre de estadio clínico. El cáncer puede estadiarse posteriormente después de una cirugía o de una biopsia, cuando se conoce mejor cuánto se ha extendido el cáncer en el cuerpo. Esta designación del estadio del cáncer (llamada estadio patológico) combina los resultados de la estadificación clínica con los resultados quirúrgicos.

Un cáncer siempre se conoce con la estadificación asignada al momento del diagnóstico, aun si la enfermedad empeora o se disemina.

### **Tamaño tumoral**

Es un componente esencial del estadio del cáncer mamario. Su potencial metastásico y el pronóstico clínico final se correlacionan con este importante marcador. Actualmente el tamaño tumoral se mide a través de los cortes anatomopatológicos desde que la extirpación de todos los tumores forma parte de la terapia.

### **Compromiso Axilar**

El compromiso de los ganglios puede deberse a una enfermedad sistémica (ej.: enfermedad de Hodgkin, mononucleosis infecciosa) o como resultado de procesos en la vecindad (ej.: una infección en la mano, un melanoma que da metástasis al grupo ganglionar vecino).

El grupo ganglionar mamario, tiene un drenaje común vía la comúnmente llamada Cola de Spencer, ubicado en el cuadrante supero externo de cada mama, la cual lleva la información ganglionar hacia los Ganglios axilares; es por ese motivo, que en el Cáncer de Mama, el compromiso axilar es un indicativo de extensión de la enfermedad, por lo que es considerado un factor pronóstico del mismo

### **Grado histológico**

El grado de un tumor es la descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio. El grado de un tumor es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor.

### **Recurrencia**

Es el cáncer que ha vuelto a aparecer después de un período en el que el cáncer no se podía detectar; “local” significa que el cáncer ha vuelto a aparecer en la misma área general en la que se ubicaba el cáncer original; “regional” se refiere al cáncer que ha vuelto a aparecer en los ganglios linfáticos u otros tejidos cercanos al sitio original del cáncer, por lo general, por diseminación directa; “distante” se refiere al cáncer que ha vuelto a aparecer y se ha diseminado a otras partes del cuerpo, por lo general, al viajar por el sistema linfático o el torrente sanguíneo.

### **Localización**

Indica el lugar de ubicación del tumor.

### **Metástasis**

Cuando el cáncer se propaga desde la parte del cuerpo donde comenzó (sitio primario) a otras partes del cuerpo se le llama metástasis. La metástasis puede ocurrir cuando las células se desprenden de un tumor canceroso y se desplazan a otras áreas del cuerpo a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos. (Los vasos linfáticos se parecen mucho a los vasos sanguíneos con la diferencia que transportan un líquido claro llamado linfa de regreso al corazón). Las células cancerosas que se trasladan a través de los vasos sanguíneos o linfáticos se pueden propagar a otros órganos o tejidos en partes distantes del cuerpo.

### **Tratamiento**

Conjunto de medios médicos, quirúrgicos, higiénicos, farmacológicos, entre otros, con los que se pretende curar una enfermedad o un estado patológico.

## CAPÍTULO III: VARIABLES

### 3.1 VARIABLES: INDICADORES

VARIABLE	INDICADOR
<b>GRUPO ETARIO</b>	0: < 50 años 1: $\geq$ 50 años
<b>ESTADO MENOPAUSICO</b>	0: Pre menopáusico 1: Post menopáusico
<b>ESTADIO PATOLOGICO</b>	0: Ca In Situ 1: Estadío I 2: Estadíos IIA – IIB 3: Estadíos IIIA – IIIB 4: Estadío IV
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>	1: < 2 cm 2: 2 – 5 cm 3: > 5 cm 4: PIEL
<b>COMPROMISO AXILAR</b>	0: No 1: Si
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>	0: bien diferenciado 1: moderadamente diferenciado 2: pobremente diferenciado

<b>LUGAR DE RECURRENCIA</b>	0: No existe recurrencia 1: local o mama contralateral 2: extensión a otro órgano
<b>METÁSTASIS</b>	0: No 1: Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	0: Quimioterapia (QT) 1: Mastectomía Parcial (MP) 2: Mastectomía Radical (MR) 3: Terapia Doble 4: Terapia Triple

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación de acuerdo a su fin es descriptivo, el periodo en que se capta la información es retrospectivo, la evolución del fenómeno en estudio es de corte longitudinal.

### 4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se desarrolló mediante método estadístico.

### 4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo de los datos de la presente investigación comprende a los pacientes atendidos en el servicio de cáncer de mama y patología mamaria con diagnóstico de Cáncer de Mama; de los cuales, tomaremos para nuestro estudio, a los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Triple Negativo del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

El tipo de muestreo es no probabilístico.

La unidad de análisis es un paciente con diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo en el servicio de cáncer de mama y patología mamaria en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

<b>POBLACIÓN</b>	141 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, entre los periodos de Junio 2012 a Junio del 2015
<b>MUESTRA</b>	42 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo

#### 4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la obtención de las variables independientes se realizó mediante una ficha de notificación, que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 660-2006/MINSA, Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Registros Hospitalarios. *Se adjunta en anexo 1 .*

#### 4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

La obtención de la recolección de datos se realizó mediante las historias clínicas que incluyen la ficha de notificación en el Hospital Nacional Hipólito Unanue El procedimiento se realizó mediante la siguiente clasificación:

- a) Se clasifica las pacientes por el subtipo de Cáncer de Mama.
- b) Edad al diagnóstico.
- c) Estado Menopáusico al diagnóstico
- d) Estadío Patológico según la clasificación TNM
- e) Tamaño (T), primero por T1, T2, T3 y T4
- f) Compromiso Axilar
- g) Grado histológico en el que se tiene en cuenta los tres tipos grado 1: bien diferenciado, grado 2: moderadamente diferenciado y grado 3: pobremente diferenciado.
- h) Lugar de recurrencia si es que existiera

- i) Metástasis.
- j) Tratamiento más usado

#### 4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- **Métodos de análisis de datos según tipo de variables**

Se utilizó el análisis estadístico descriptivo para cada variable (frecuencias y medidas de tendencia central).

Los resultados se presentaran en cuadros y gráficos, expresando los datos obtenidos en expresión nominal y porcentual.

Para el Análisis de datos serán utilizados los estadísticos descriptivos (variables independientes) con sus medidas de tendencia central como son:

- Tablas de frecuencia;
- Media aritmética;
- Mediana;
- Moda y
- Porcentajes representados en cuadros y gráficos.

- **Programas a utilizar para análisis de datos**

Los datos obtenidos se procesaron en el programa SPSS.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS

#### 5.1.1. Prevalencia del Cáncer de Mama Triple Negativo

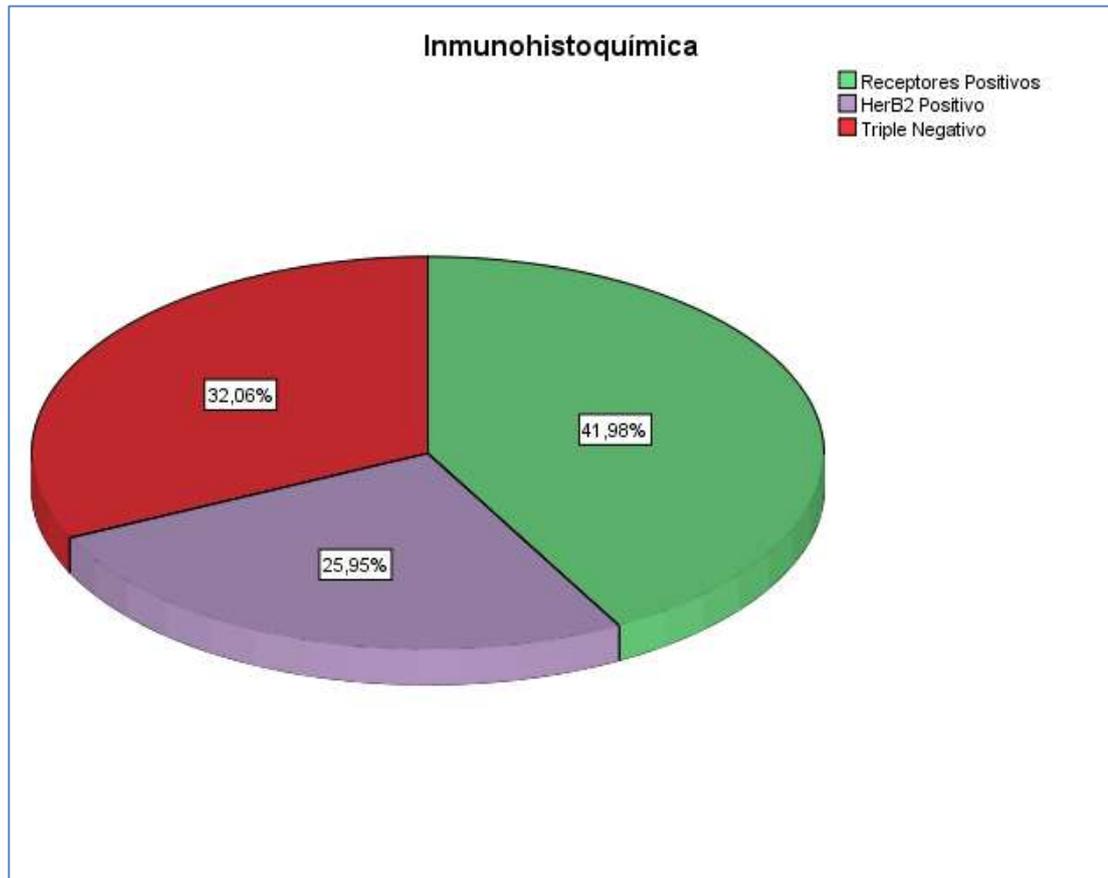
**Tabla N°5**

Inmuno – histoquímica para clasificación del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Inmunohistoquímica			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Receptores Positivos	55	42,0	42,0	42,0
	HerB2 Positivo	34	26,0	26,0	67,9
	Triple Negativo	42	32,1	32,1	100,0
	Total	131	100,0	100,0	

**Gráfico N°5**

Inmuno – histoquímica para clasificación del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**5.1.2. Grupo Etario con Cáncer de Mama Triple Negativo**

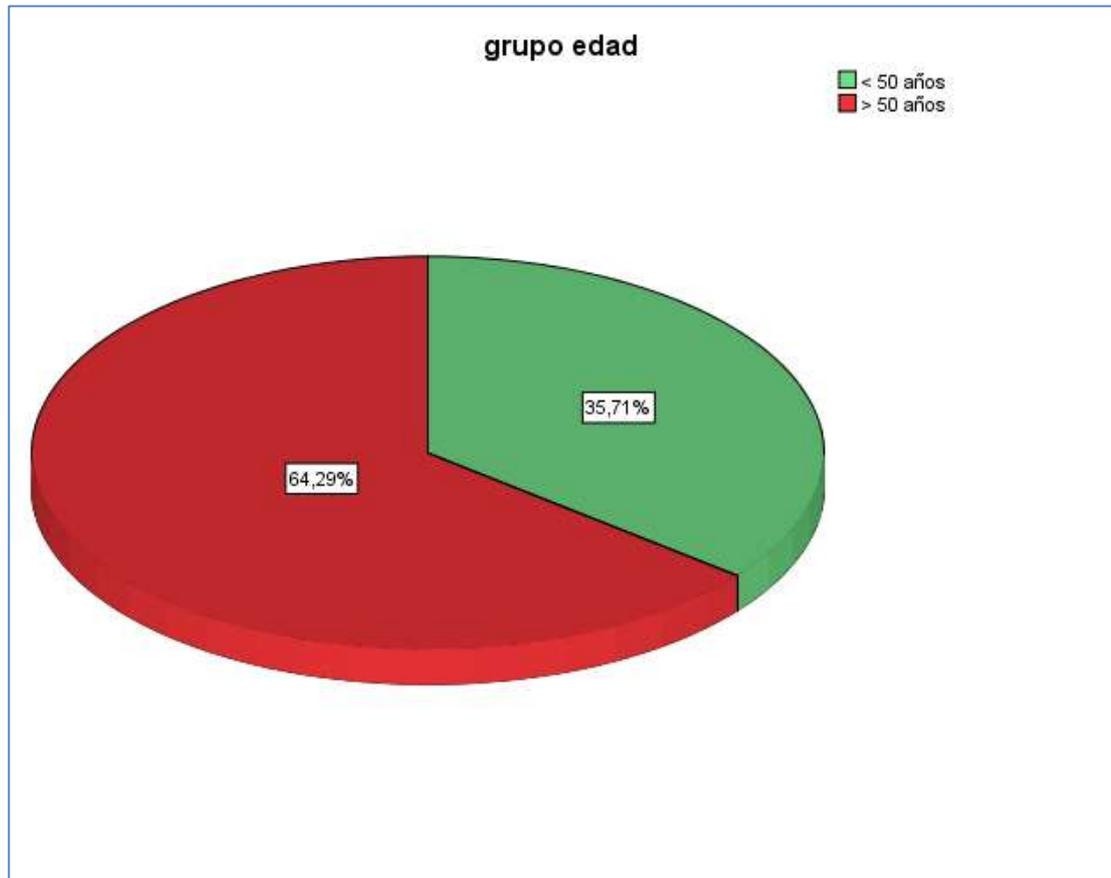
**Tabla N°6**

Grupo Etario con cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		grupo edad			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 50 años	15	35,7	35,7	35,7
	> 50 años	27	64,3	64,3	100,0
Total		42	100,0	100,0	

### Gráfico N°6

Grupo Etario con cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



### Tabla N°7

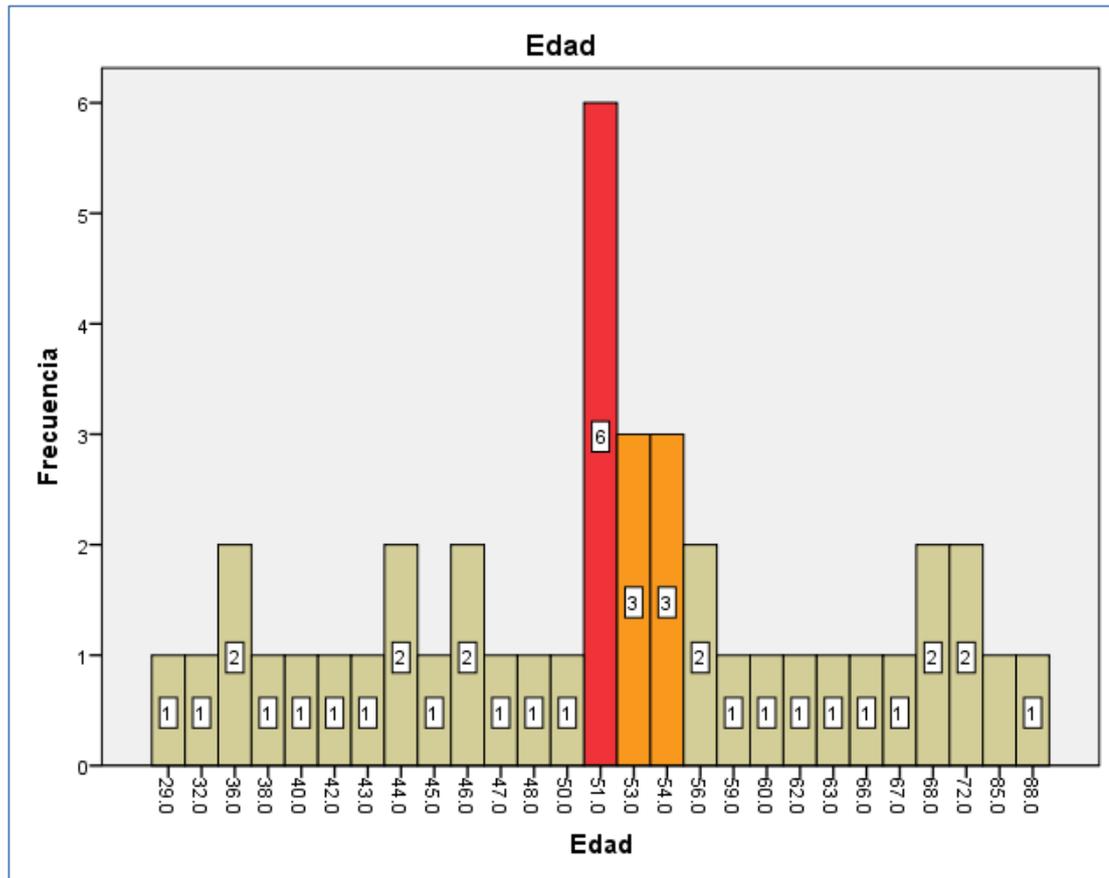
Estadísticos del grupo etario con cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

#### Estadísticos

Edad		
N	Válido	42
	Perdidos	0
Media		53,214
Mediana		51,000
Moda		51,0

### Gráfico N°7

Media del grupo etario con cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°8**

Tabla cruzada del Grupo Etario del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Edad		Total
			<50años	>=50años	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	55	34	89
		Recuento esperado	47,6	41,4	89,0
	Triple Negativo	Recuento	15	27	42
		Recuento esperado	22,4	19,6	42,0
Total	Recuento		70	61	131
	Recuento esperado		70,0	61,0	131,0

**Tabla N°9**

Prueba de Chi cuadrado del Grupo Etario del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,802 <sup>a</sup>	1	,005		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6,789	1	,009		
Razón de verosimilitud	7,860	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,008	,005
N de casos válidos	131				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 19,56.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### 5.1.3. Estado Menopáusico con Cáncer de Mama Triple Negativo

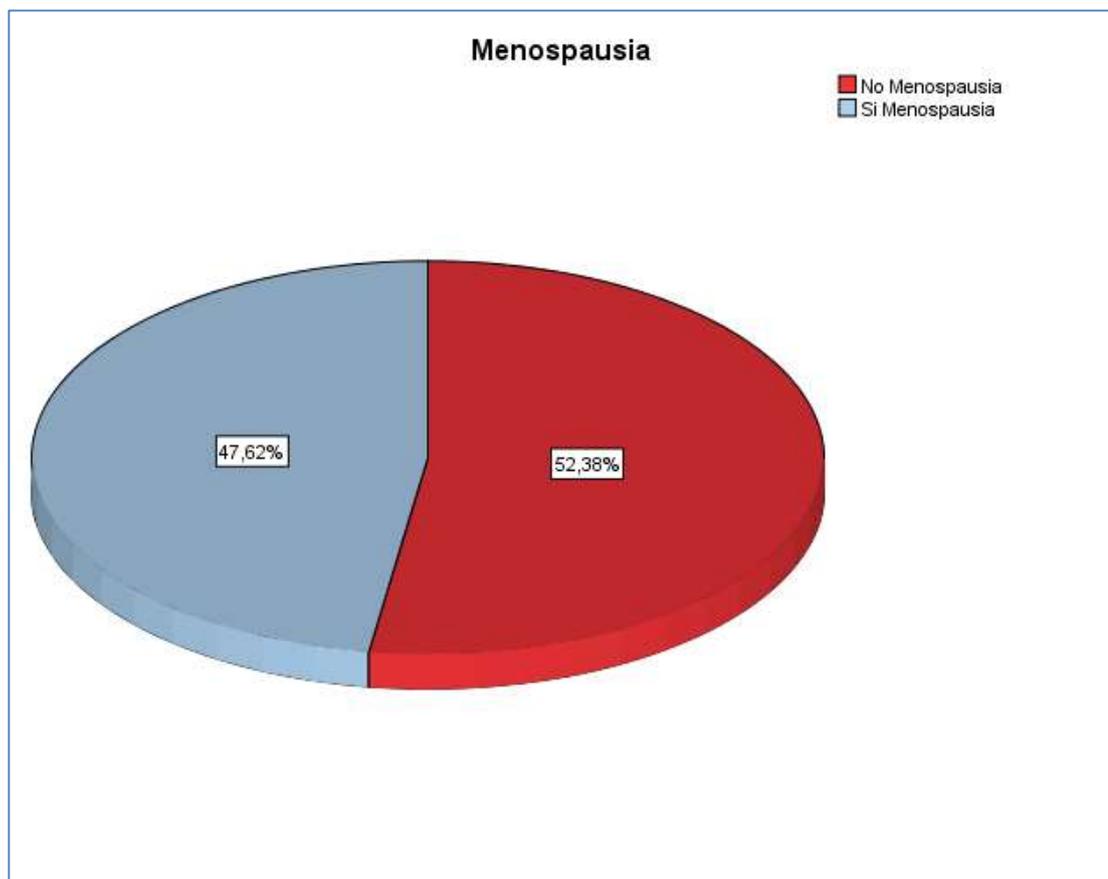
**Tabla N°10**

Estado Menopáusico para el cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		<b>Menopausia</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No Menopausia	22	52,4	52,4	52,4
	Si Menopausia	20	47,6	47,6	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°8**

Estado Menopáusico para el cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°11**

Tabla cruzada del Estado Menopáusico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Estado Menopáusico		Total
			Pre Menopáusica	Post Menopáusica	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	44	45	89
		Recuento esperado	44,8	44,2	89,0
	Triple Negativo	Recuento	22	20	42
		Recuento esperado	21,2	20,8	42,0
Total		Recuento	66	65	131
		Recuento esperado	66,0	65,0	131,0

**Tabla N°12**

Prueba de Chi cuadrado del Estado Menopáusico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,099 <sup>a</sup>	1	,753		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,016	1	,899		
Razón de verosimilitud	,099	1	,753		
Prueba exacta de Fisher				,042	,045
N de casos válidos	131				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 20,84.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

#### 5.1.4. Estadío patológico presente en el Cáncer de Mama Triple Negativo

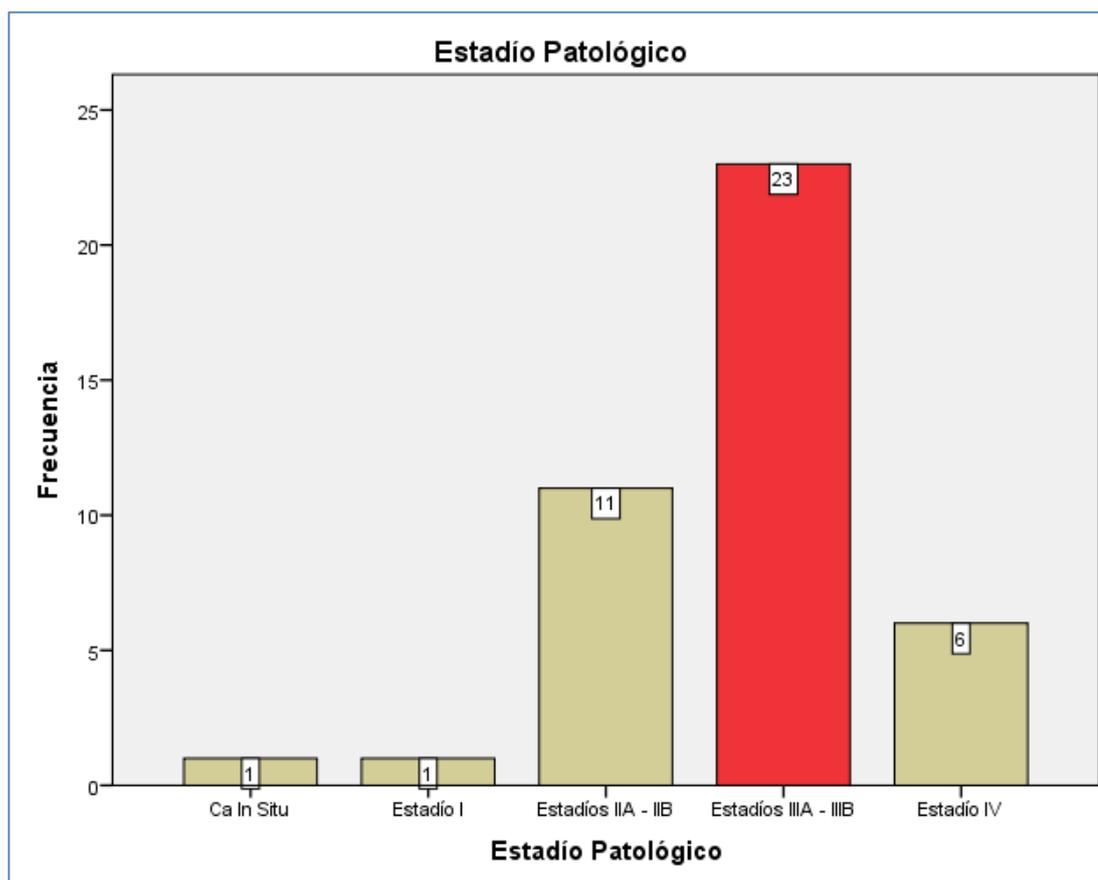
**Tabla N°13**

Estadío Patológico del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Estadío Patológico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ca In Situ	1	2,4	2,4	2,4
	Estadío I	1	2,4	2,4	4,8
	Estadíos IIA - IIB	11	26,2	26,2	31,0
	Estadíos IIIA - IIIB	23	54,8	54,8	85,7
	Estadío IV	6	14,3	14,3	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°9**

Estadío Patológico del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°14**

Tabla cruzada del Estadío Patológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Estadío Patológico					Total
			Ca In situ	Est I	Est II A-B	Est III A-B	E IV	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	5	7	35	39	3	89
		Recuento esperado	4,1	5,4	31,3	42,1	6,1	89,0
	Triple Negativo	Recuento	1	1	11	23	6	42
		Recuento esperado	1,9	2,6	14,7	19,9	2,9	42,0
Total	Recuento		6	8	46	62	9	131
	Recuento esperado		6,0	8,0	46,0	62,0	9,0	131,0

**Tabla N°15**

Prueba de Chi cuadrado Estadío Patológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,130 <sup>a</sup>	4	,05
Razón de verosimilitud	9,087	4	,05
N de casos válidos	131		

a. 4 casillas (40,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,92.

### 5.1.5. Tamaño tumoral del Cáncer de Mama Triple Negativo

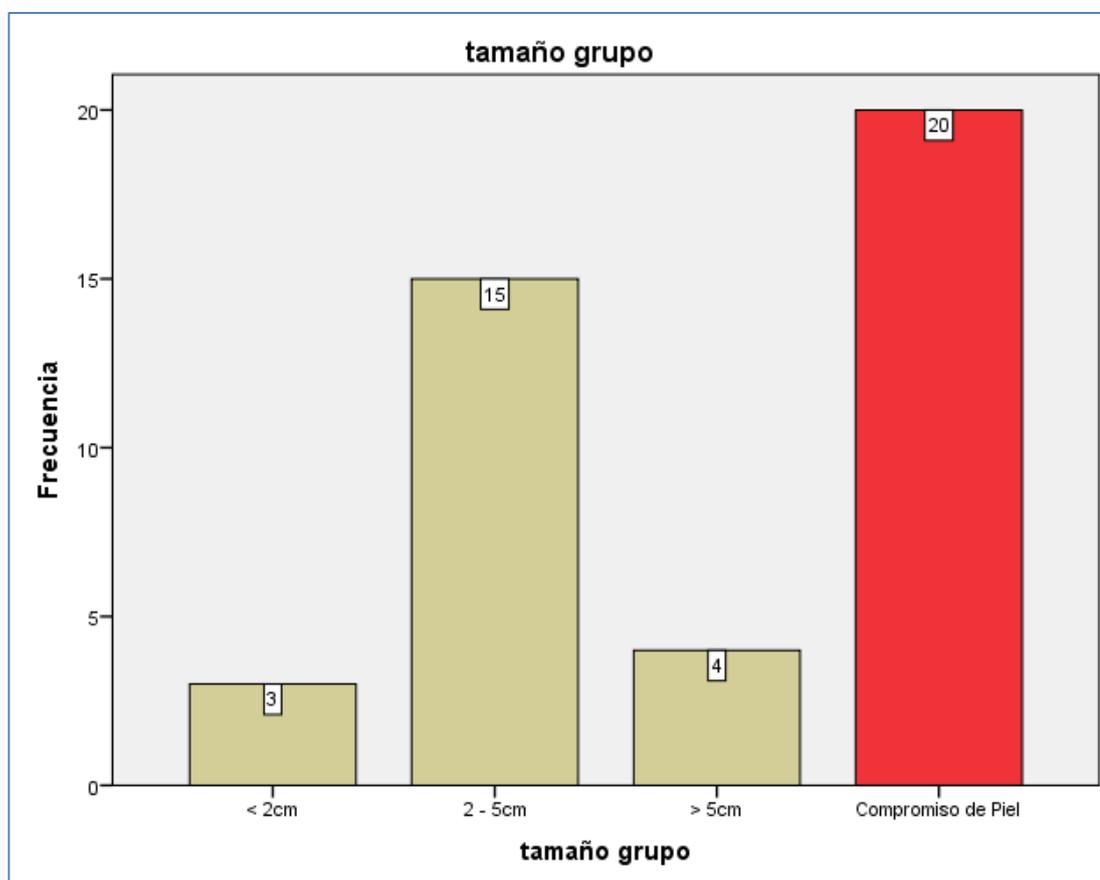
**Tabla N°16**

Tamaño tumoral del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		tamaño grupo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 2cm	3	7,1	7,1	7,1
	2 - 5cm	15	35,7	35,7	42,9
	> 5cm	4	9,5	9,5	52,4
	Compromiso de Piel	20	47,6	47,6	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°10**

Tamaño tumoral del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°17**

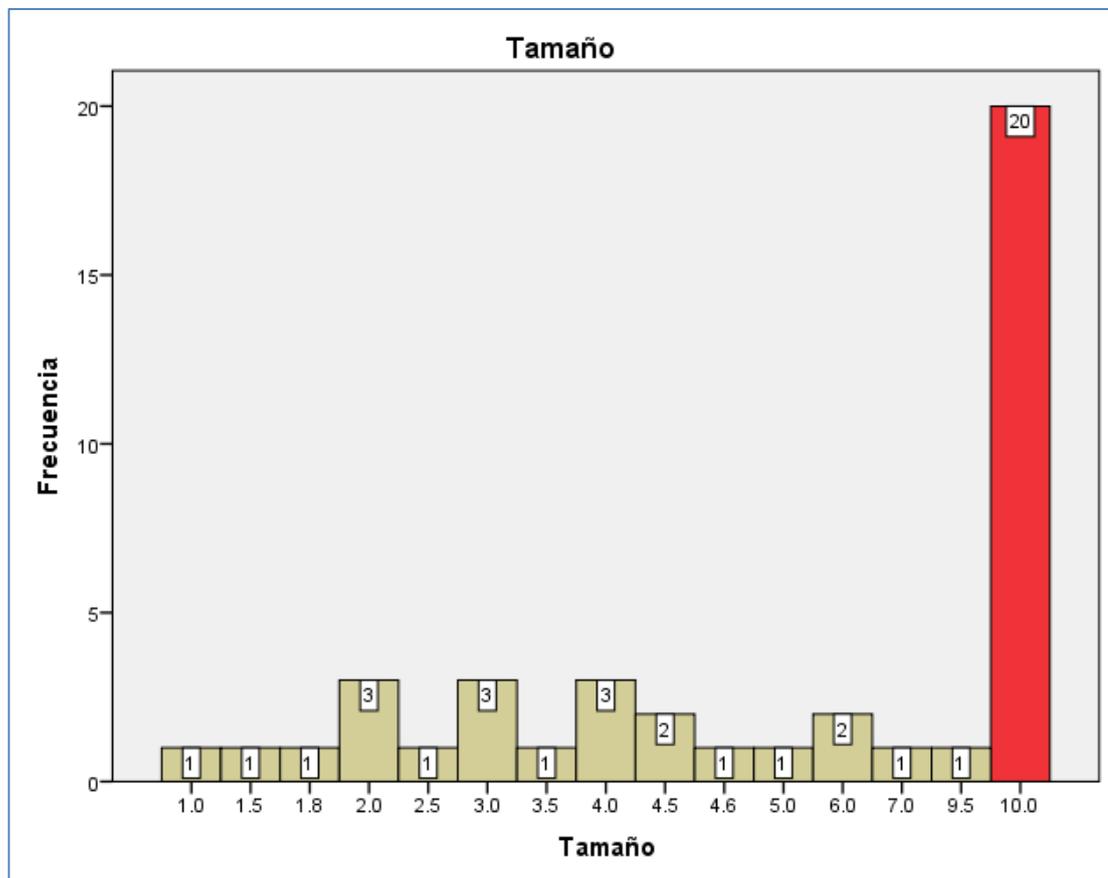
Estadísticos del tamaño tumoral del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

**Estadísticos**

Tamaño		
N	Válido	42
	Perdidos	0
Media		6,771
Mediana		8,250
Moda		10,0

**Gráfica N°11**

Media del tamaño tumoral del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°18**

Tabla cruzada del Tamaño Tumoral del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Tamaño				Total
			<2cm	2-5cm	>5cm	Piel	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	7	52	8	22	89
		Recuento esperado	6,8	45,5	8,2	28,5	89,0
	Triple Negativo	Recuento	3	15	4	20	42
		Recuento esperado	3,2	21,5	3,8	13,5	42,0
Total		Recuento	10	67	12	42	131
		Recuento esperado	10,0	67,0	12,0	42,0	131,0

**Tabla N°19**

Prueba de Chi cuadrado del Tamaño Tumoral del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,574 <sup>a</sup>	3	,056
Razón de verosimilitud	7,480	3	,058
N de casos válidos	131		

a. 2 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,21.

### 5.1.6. Compromiso axilar del Cáncer de Mama Triple Negativo

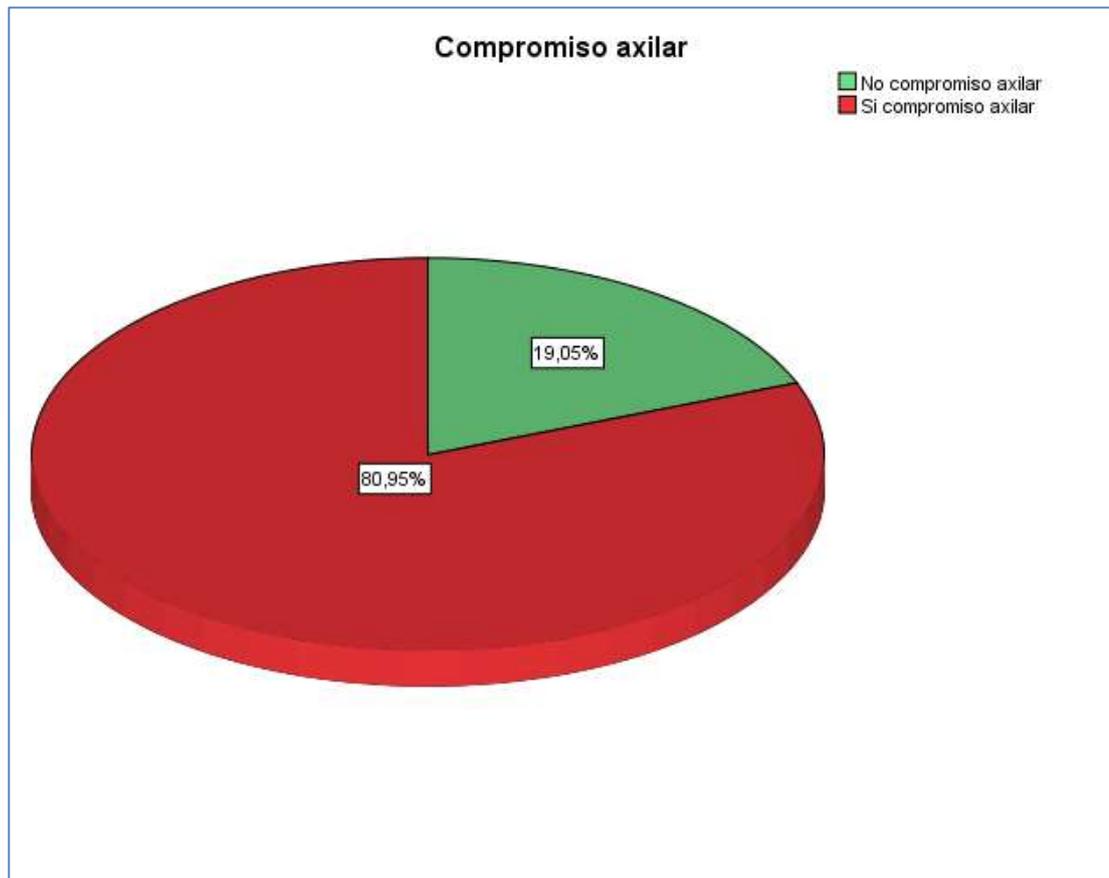
**Tabla N°20**

Compromiso axilar del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Compromiso axilar			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No compromiso axilar	8	19,0	19,0	19,0
	Si compromiso axilar	34	81,0	81,0	100,0
Total		42	100,0	100,0	

**Gráfica N°12**

Compromiso axilar del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°21**

Tabla cruzada del Compromiso Axilar del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Compromiso Axilar			Total
			No	Si	
Subtipo	Recuento	1	0	0	1
	Recuento esperado	,0	,2	,8	1,0
Otro tipo	Recuento	0	21	68	89
	Recuento esperado	,7	19,6	68,8	89,0
Triple Negativo	Recuento	0	8	34	42
	Recuento esperado	,3	9,2	32,5	42,0
Total	Recuento	1	29	102	132
	Recuento esperado	1,0	29,0	102,0	132,0

**Tabla N°22**

Prueba de Chi cuadrado Compromiso Axilar del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	132,345 <sup>a</sup>	4	,000
Razón de verosimilitud	12,107	4	,017
N de casos válidos	132		

a. 5 casillas (55,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

### 5.1.7. Grado histológico presente en el Cáncer de Mama Triple Negativo

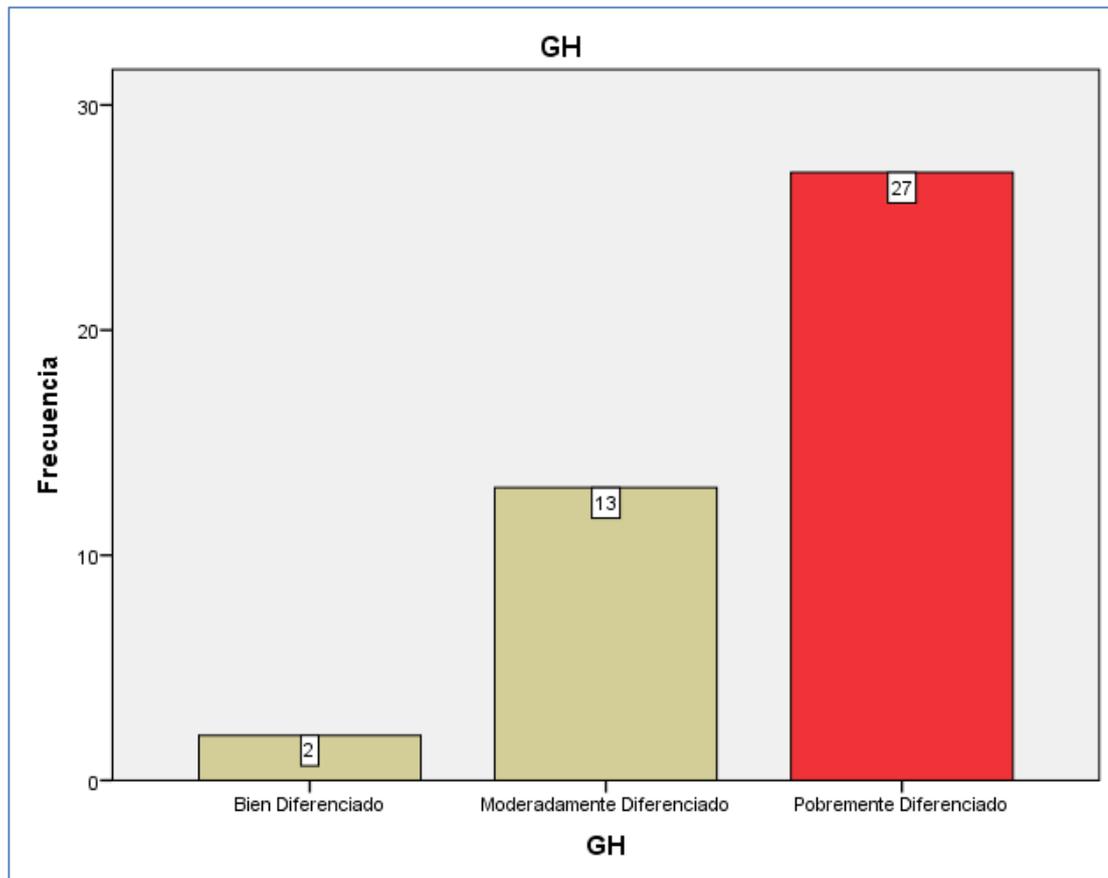
**Tabla N°23**

Grado histológico del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Grado Histológico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bien Diferenciado	2	4,8	4,8	4,8
	Moderadamente Diferenciado	13	31,0	31,0	35,7
	Pobremente Diferenciado	27	64,3	64,3	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°13**

Grado histológico del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°24**

Tabla cruzada del Grado Histológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Grado Histológico				Total
			BD	MD	PD	
Subtipo	Recuento	1	0	0	0	1
	Recuento esperado	,0	,1	,4	,5	1,0
Otro tipo	Recuento	0	7	39	43	89
	Recuento esperado	,7	6,1	35,1	47,2	89,0
Triple Negativo	Recuento	0	2	13	27	42
	Recuento esperado	,3	2,9	16,5	22,3	42,0
Total	Recuento	1	9	52	70	132
	Recuento esperado	1,0	9,0	52,0	70,0	132,0

**Tabla N°25**

Prueba de Chi cuadrado Grado Histológico del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	134,975 <sup>a</sup>	6	,000
Razón de verosimilitud	14,750	6	,022
N de casos válidos	132		

a. 7 casillas (58,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

### 5.1.8. Lugar de recurrencia del Cáncer de Mama Triple Negativo

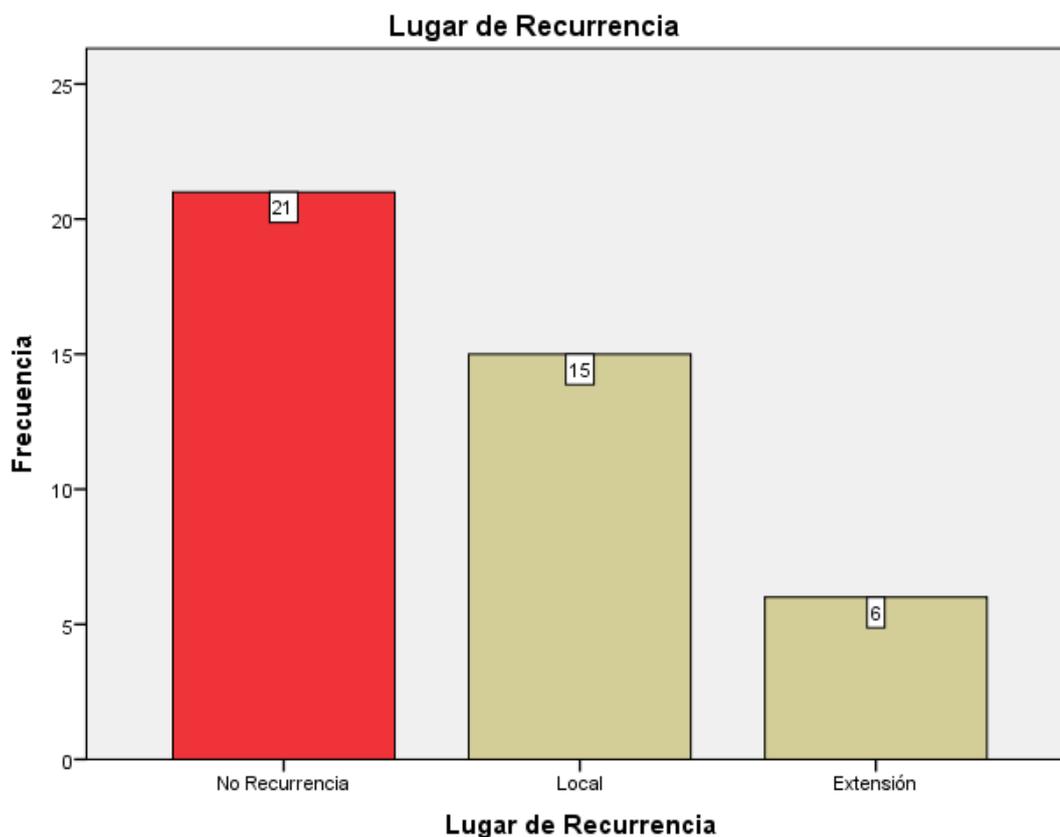
**Tabla N°26**

Lugar de recurrencia del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Lugar de Recurrencia			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No Recurrencia	21	50,0	50,0	50,0
	Local	15	35,7	35,7	85,7
	Extensión	6	14,3	14,3	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°14**

Lugar de recurrencia del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°27**

Tabla cruzada del Lugar de Recurrencia del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Recurrencia				Total
		No	Local	Extensión		
Subtipo	Recuento	1	0	0	0	1
	Recuento esperado	,0	,6	,4	,1	1,0
Otro tipo	Recuento	0	53	33	3	89
	Recuento esperado	,7	49,9	32,4	6,1	89,0
Triple -	Recuento	0	21	15	6	42
	Recuento esperado	,3	23,5	15,3	2,9	42,0
Total	Recuento	1	74	48	9	132
	Recuento esperado	1,0	74,0	48,0	9,0	132,0

**Tabla N°28**

Prueba de Chi cuadrado Lugar de Recurrencia del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	137,465 <sup>a</sup>	6	,000
Razón de verosimilitud	16,756	6	,010
N de casos válidos	132		

a. 7 casillas (58,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

### 5.1.9. Metástasis del Cáncer de Mama Triple Negativo

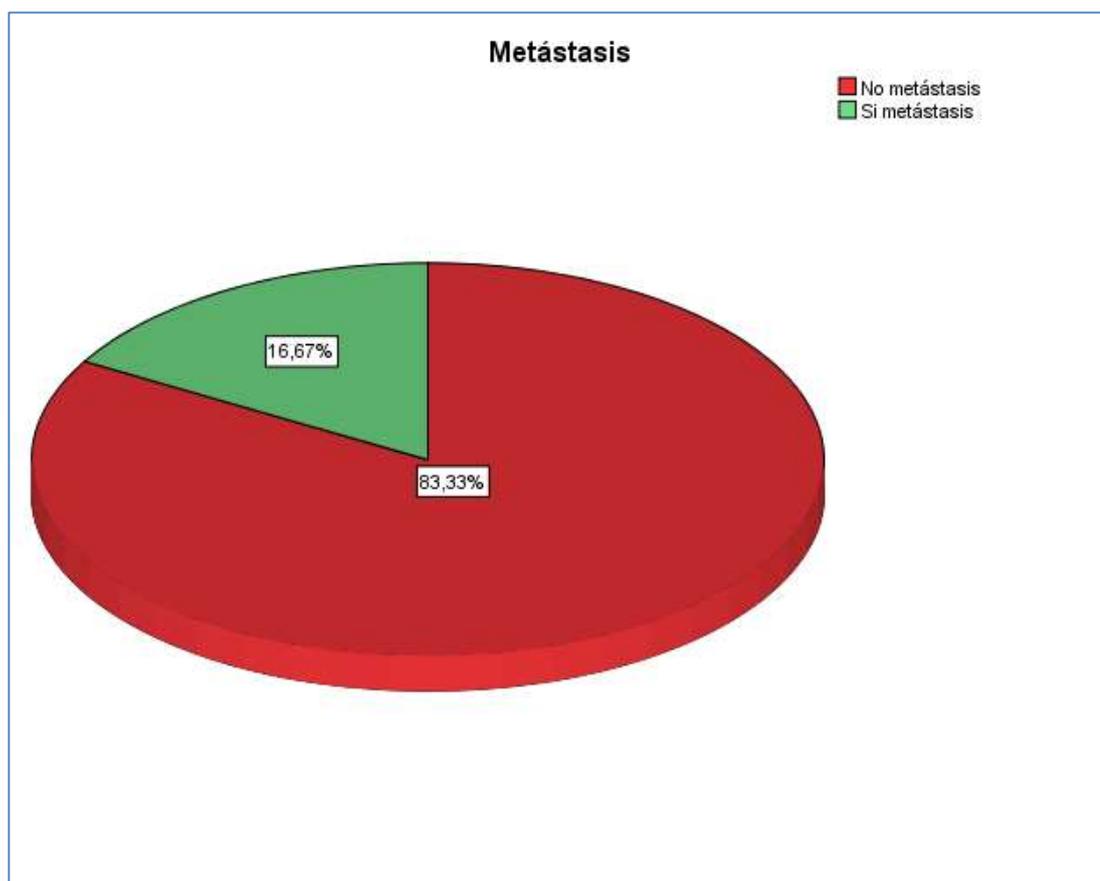
**Tabla N°29**

Metástasis del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		<b>Metástasis</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No metástasis	35	83,3	83,3	83,3
	Si metástasis	7	16,7	16,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°15**

Metástasis del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°30**

Tabla cruzada de la Metástasis del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Metástasis			Total
			No	Si	
Subtipo	Recuento	1	0	0	1
	Recuento esperado	,0	,9	,1	1,0
Otro tipo	Recuento	0	85	4	89
	Recuento esperado	,7	80,9	7,4	89,0
Triple -	Recuento	0	35	7	42
	Recuento esperado	,3	38,2	3,5	42,0
Total	Recuento	1	120	11	132
	Recuento esperado	1,0	120,0	11,0	132,0

**Tabla N°31**

Prueba de Chi cuadrado de la Metástasis del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	137,538 <sup>a</sup>	4	,000
Razón de verosimilitud	16,825	4	,002
N de casos válidos	132		

a. 6 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

### 5.1.10. Tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo

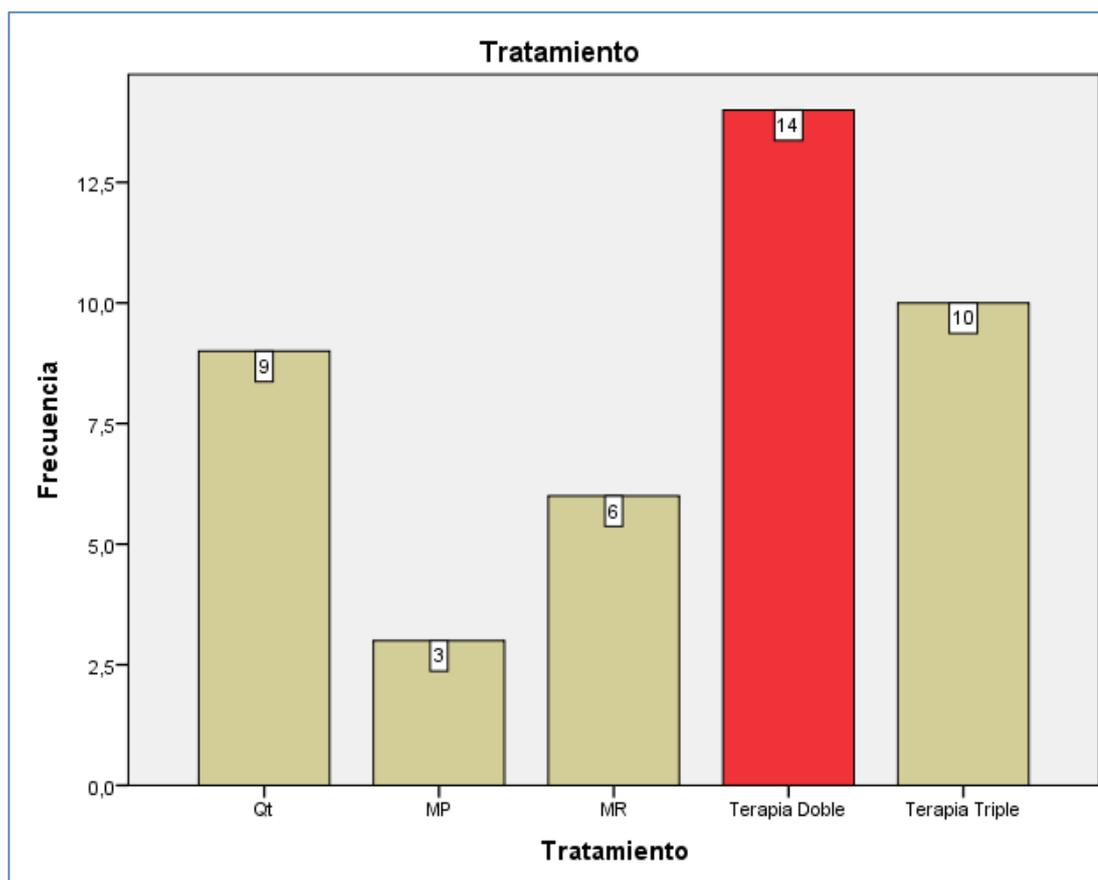
**Tabla N°32**

Tratamiento del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Quimioterapia	9	21,4	21,4	21,4
	Mastectomía Parcial	3	7,1	7,1	28,6
	Mastectomía Radical	6	14,3	14,3	42,9
	Terapia Doble	14	33,3	33,3	76,2
	Terapia Triple	10	23,8	23,8	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

**Gráfica N°16**

Tratamiento del cáncer de mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



**Tabla N°33**

Tabla cruzada de tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

		Tratamiento						Total
		QT	MP	MR	TD	TT		
Subtipo	Recuento	1	0	0	0	0	0	1
	Recuento esperado	,0	,1	,1	,1	,5	,1	1,0
Otro tipo	Recuento	0	7	14	6	56	6	89
	Recuento esperado	,7	10,8	11,5	8,1	47,2	10,8	89,0
Triple -	Recuento	0	9	3	6	14	10	42
	Recuento esperado	,3	5,1	5,4	3,8	22,3	5,1	42,0
Total	Recuento	1	16	17	12	70	16	132
	Recuento esperado	1,0	16,0	17,0	12,0	70,0	16,0	132,0

**Tabla N°34**

Prueba de Chi cuadrado del tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	151,319 <sup>a</sup>	10	,000
Razón de verosimilitud	30,482	10	,001
N de casos válidos	132		

a. 9 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

## 5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS

En cuanto al diagnóstico inmunohistoquímico para la clasificación del cáncer de mama, se hallaron 141 pacientes con Cáncer de Mama, de los cuales, solo 131 de los caso presentaron estudio de inmunohistoquímica; de estos 131, el 41, 96% (55 casos) fueron de receptores positivos, el 32,06% (42 casos) fueron de triple negativo, y un 25,95% (34 casos) corresponden al tipo HER2-positivo (**Tabla N° 5 y Gráfico N° 5**).

En el periodo de estudio Junio 2012 – Junio 2015, la mayoría más de los casos de Cáncer de Mama Triple Negativo se detectaron en mujeres mayores de 50años (64.3%) (27 pacientes); con menor porcentaje (35.7%) de los casos (15 pacientes) se detectaron en mujeres con menos de 50 años (**Tabla N° 6 y Gráfico N° 6**). El promedio de la edad es de 51 años con un 14,2%. (**Tabla N° 7 y Gráfico N° 7**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas del grupo etario, por lo que se puede afirmar que existe asociación entre ambas variables con un  $p= 0.05$  (**Tabla N° 8 y Tabla N° 9**).

En cuanto al Estado Menopáusico de estas pacientes, se evidenció ligera ventaja a favor de las pacientes premenopáusicas con un 52.4% (equivalente a 22 pacientes), frente a las pacientes postmenopáusica con un 47.6% (20 pacientes) (**Tabla N° 10 y Gráfico N°8**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas en el estado menopáusico; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,42$  (**Tabla N° 11 y Tabla N° 12**).

En cuanto al Estadío Patológico del Cáncer de Mama Triple Negativo, de los 42 casos registrado, se evidenció amplia diferencia con porcentajes mayores en los estadíos avanzado; así tenemos como resultados que el 54.8% (23 casos) fue Estadío IIIA-IIIB, el 26,2% (11 casos) corresponde a Estadío IIA-IIB, el 14.3% (6 casos) son Estadío IV, sólo el 2.4% (1 caso) corresponde al Estadío I, al igual que el Ca In Situ con 2.4% (1 caso). (**Tabla N° 13 y Gráfico N° 9**). El estudio estadístico comparativo intergrupos,

mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas de los estadios patológicos; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,05$  (**Tabla N° 14 y Tabla N° 15**).

El tamaño tumoral del Cáncer de Mama Triple Negativo, de los 42 casos registrados, el 47,6% (20 casos) se encontró que existía compromiso de piel, entre 2 a 5 cm el 35,7% (15 casos), el 9.5% (4 casos) es mayor de 5 cm pero que no llega a piel, y el 7.1% (3 casos) es menor de 2 cm. (**Tabla N° 16 y Gráfico N°10**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, no muestra diferencias significativas del tamaño, no hay evidencia estadísticamente significativa para afirmar que exista asociación entre las variables,  $p= 0,58$  (**Tabla N° 18 y Tabla N° 19**).

En cuanto al compromiso axilar del Cáncer de Mama Triple Negativo, de los 42 casos registrado, existió amplia ventaja a favor de los que si presentan compromiso axilar, en un porcentaje de 81% (34 casos) frente al 19% (8 casos) que no presentaron este tipo de compromiso. (**Tabla N° 20 y Gráfico N° 12**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas del compromiso axilar; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,00$  (**Tabla N° 21 y Tabla N° 22**).

El Grado Histológico del Cáncer de Mama Triple Negativo, de los 42 casos registrado, el 64,3% (27 casos) fue pobremente diferenciado, el 31% (13 casos) corresponde a moderadamente diferenciado, y el 4,8% (2 casos) son bien diferenciados. (**Tabla N° 23 y Gráfico N° 13**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas de los grados histológicos; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,00$  (**Tabla N° 24 y Tabla N° 25**).

El lugar de recurrencia del Cáncer de Mama Triple Negativo, de los 42 casos registrados, la mitad (50%) (21 casos) no hace ninguna recurrencia, el 35.7% (15 casos) recurre localmente y/o regionalmente hacia la mama contralateral, y el 14.3% (6 casos) hace recurrencia a extensión. (**Tabla N° 26**

**y Gráfico N° 14).** El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,00$  (**Tabla N° 27 y Tabla N° 28**).

En cuanto a ver si se presentó metástasis en los 42 casos registrados de Cáncer de Mama Triple Negativo, el 83.3% (35 casos) no hicieron metástasis a distancia, mientras que el 16.7% (7 casos) sí hizo metástasis a distancia, siendo prevalente la metástasis pulmonar que se presentó en 5 de los casos, seguido por la metástasis al músculo pectoral en 1 caso, al igual que la metástasis a endometrio que se presentó en 1 caso (**Tabla N° 29 y Gráfico N° 15**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas en la presencia de metástasis; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,000$  (**Tabla N° 30 y Tabla N° 31**).

De los 42 casos con diagnóstico de Cáncer de Mama Triple Negativo, el 100% recibió algún tipo de tratamiento. De los casos que recibieron tratamiento, los tratamientos más frecuentes fueron la terapia doble (mastectomía radical + quimioterapia) con un 33.3% (14 casos), Terapia Triple (mastectomía radical + quimioterapia + radioterapia) con un 23.8% (10 casos), Quimioterapia con un 21.4% (9 casos), Mastectomía radical con un 14.3% (6 casos), mastectomía parcial con un 7.1% (3 casos). Todas las opciones de tratamiento recibidas se describen en la (**Tabla N° 32 y Gráfico N° 16**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas en el tipo de tratamiento realizado; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables  $p= 0,01$  (**Tabla N° 33 y Tabla N° 34**).

### 5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Desde hace mucho tiempo se conoce la complejidad de la enfermedad maligna de la glándula mamaria y en muchas oportunidades las decisiones terapéuticas se han estado tomando en base a factores pronósticos que no representan la verdadera cualidad del tumor. La necesidad de identificar factores pronósticos que orienten de manera más precisa hacia tratamientos más efectivos y que mejoren los índices de curación de la enfermedad, son cada vez más necesarios, dado el significativo incremento de este tipo de cáncer, considerándose el tumor ginecológico más frecuente en la mujer.

Este estudio demuestra la importancia que tiene el perfil genético del tumor en el curso clínico de la enfermedad. Hasta hace una década las variables que se evaluaban estaban basadas en hallazgos clínicos y patológicos. Posteriormente, gracias a notables avances en la evaluación de la expresión genética, se pudieron construir perfiles moleculares de los tumores de mama, lo que conllevó a la agrupación del cáncer de mama en 4 subtipos moleculares, que incluyen a los subtipos luminal A, luminal B, HER2 y subtipo basal.

En este trabajo decidimos agrupar a los tumores de mama en tres fenotipos. El primer fenotipo estuvo caracterizado solo por la expresión de receptores hormonales; el segundo fenotipo, triple negativo estuvo caracterizado por la ausencia de la expresión de cualquier marcador; y el tercer fenotipo se caracterizó por presentar la expresión de HER2 sin importar la expresión de receptores hormonales. Decidimos agrupar a los pacientes [RE y/o RP+, HER2+] y [RE- y RP-, HER2+] en un solo subgrupo, ya que consideramos la expresión de HER2 como una variable de pronóstico independiente suficientemente fuerte.

En este estudio se encontró una prevalencia de los subtipos asociados a receptores hormonales (65%), triple negativo (32%) y HER2 Positivo (26%), muy similar a lo reportado por Mendoza del Solar y Echeagaray, que reportaron un 30% de pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo y también por debajo de los cánceres asociados a los receptores hormonales; existe diferenciales porcentuales con respecto a otros trabajos realizados; sin

embargo, en todos los estudios revisados, el Cáncer de Mama Triple Negativo, se encuentra, en porcentaje, por debajo de los subtipos asociados a receptores hormonales; y por encima, de los HER2 positivos. En todos, los asociados a receptores hormonales fue el más frecuente.

La edad media de las pacientes fue de 53 años, con una mediana de 51 años, moda de 51 años, edad mínima de 29 años y edad máxima de 66 años, datos un poco mayores a los encontrados por Perez-Rodriguez y en el estudio de Villalobos donde la edad promedio fue 45.8 años, la mediana 43 años, la edad mínima 34 años y la edad máxima 64 años. Al clasificar en grupos etarios menor a 50 años y mayor o igual a 50 años se encontró mayor frecuencia en el segundo grupo con el 35.71% y 69.29% respectivamente y estos datos coinciden con el estudio de Urbina donde los porcentajes fueron 33% y 66,7% respectivamente. Entonces, en cuanto a la edad de presentación del CMTN en la población estudiada, no concuerda lo dicho por la bibliografía la cual expone que es más frecuente en mujeres jóvenes; sin embargo, revisando antecedentes, podemos observar que es muy similar los porcentajes entre las pacientes menores y mayores de 50 años. En este aspecto de la edad, también podemos revisar los resultados de la evaluación del estado menopáusico de las pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo, es bastante significativo la diferencia a favor de las mujeres premenopáusicas (52.4%), tal como se corrobora en la totalidad de bibliografía revisado; por ejemplo, el estudio de Guzman.

Del estudio del estadio patológico en nuestros pacientes, se encontró que el Cáncer de Mama Triple Negativo suele presentarse en estadios más avanzados que los estadios iniciales de la enfermedad; encontrando un 2.4% de Cáncer In Situ; 2.4% Estadío I; 26.2% Estadío II; 54.8% Estadío III; 14.3% Estadío IV; con amplia diferencia de frecuencia en el Estadío III; dato que va en contra de lo demostrado por Gómez y Pinto, quienes exponen que el estadio más frecuente del Cáncer de Mama Triple Negativo es el Estadío II; sin embargo, Guzmán en su estudio reporta que el más frecuente es el Estadío III, que es lo más reportado en las literaturas.

Nuestro estudio del tamaño tumoral, nos muestra que la mayoría de estos tumores se diagnostican cuando han infiltrado piel, teniendo un tamaño grande con respecto a los otros tipos de cánceres; tenemos que casi la mitad de nuestros pacientes (47,6%) se les diagnosticó la enfermedad con compromiso de piel con tumores grandes, teniendo una media de 6.7cm, mediana de 8.2cm, tamaño mínimo de 1cm y máximo de 10cm. Los resultados obtenidos, no tienen similitud con lo demostrado en la bibliografía, puesto que la gran mayoría de estudios exponen un tamaño tumoral menor al encontrado en este. Por ejemplo, Aguilar en su estudio demuestra que la mayoría de pacientes con este tipo de cáncer tienen un tamaño tumoral mayor a 2cm, sin decirnos una medida exacta; Gomez y Pinto encontraron que el triple negativo presenta un tamaño de tumor entre 2 a 5cm en el 63.9% de pacientes; no se encontró ningún estudio donde la mayoría sea por compromiso de piel; lo que si podemos observar, es que se relaciona con tamaños grandes, probablemente asociado a un diagnóstico tardío.

Solo en el estudio de Gomez y Pinto, encontramos datos sobre el compromiso axilar en el Cáncer de Mama Triple Negativo; donde demuestra que es casi similar la cantidad de patients con o sin compromiso axilar; en nuestro estudio, quizás por el diagnóstico tardío, se encontró una amplia ventaja en los pacientes con compromiso axilar, siendo el 81% de los pacientes estudiados.

El grado histológicos del Cáncer de Mama de Triple Negativo en nuestro estudio fue de gran tendencia a encontrarse en Grado Histológico 3, que es pobremente diferenciado y el de peor diagnóstico, por ya no tener muchas posibilidades terapéuticas; nuestro estudio expuso un 4.8% bien diferenciado; 31% moderadamente diferenciado y 64.3 pobremente diferenciado; datos que concuerdan con todos los estudios revisados.

Con respecto a la presencia y localización de recurrencia; se encontró que el 50% de los pacientes en estudio no presentó recurrencia al momento del estudio; del porcentaje que mostró recurrencia, la mayoría de ellos la tuvo a nivel regional; es decir, en la mama contralateral (35.7%) y sólo un 14.3% se extendió a otro órgano. Este dato, no concuerda con el estudio de Guzman

y Pinto que considera que la mayoría de estos pacientes presentan recurrencia lejanas al tumor primario; y que esta se presenta solo dentro de los 2 años posteriores a la cirugía realizada. Aquí también podemos evaluar la cantidad de pacientes con metástasis distales de nuestro estudio, donde sólo el 16.7% tuvo metástasis durante el estudio, la mayoría de ellos fueron a Pulmón, presentándose un caso a Músculo Pectoral y otro a Endometrio; el porcentaje restante (83.3%) no presentó metástasis. Este dato no concuerda con la bibliografía, ya que la mayoría refiere que este tipo de cáncer es uno de los más metastásicos; por ejemplo Zanabria no da un porcentaje exacto de pacientes con metástasis, pero sí refiere que la mayoría de ellos lo hacen hacia víceras; en el estudio de Mendoza del Solar expone que el primer sitio de metástasis es el tejido blanco y pulmón, tal como lo demuestra nuestro estudio; el estudio de Guzman y Pinto considera la metástasis ósea una de las últimas en presentarse en este tipo de cáncer.

Nuestro estudio expone que nuestros pacientes fueron manejados en su mayoría por terapia doble, donde se incluye la Mastectomía Radical asociada a Quimioterapia en 33.3%, seguido de la terapia triple, donde se incluye Mastectomía Radical asociada a Quimioterapia y Radioterapia en un 23.8%; seguido por solo la Quimioterapia que se usó en los pacientes que ya tenían metástasis en un 21.4%, estando entre los últimos manejos las quirúrgicas aisladas tanto Mastectomía Parcial (7.1%) y Radical (14.3%); bastante similar a todas las revisiones realizadas sobre este tipo de cáncer, que al presentarse en un estadio ya avanzado, con un tamaño superior al resto y con mucho riesgo de hacer recurrencia y metástasis distal, la opción más usada va ser la doble.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

1. Durante el periodo junio del 2012 a junio del 2015 se registraron 141 casos nuevos de Cáncer de Mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. De éstos, 42 casos corresponden, según inmunohistoquímica al subtipo Triple Negativo.
2. Con respecto al grupo etario, se observa que con mayor frecuencia corresponde a los pacientes con 50 años a más, que fueron el 64,3%. El promedio de edad al diagnóstico fue de 51 años, con un porcentaje que corresponde al 14,2%.
3. Con respecto al estado menopáusico, se observa que más se presenta en mujeres pre menopáusicas, representando el 52.4%
4. El Estadío Patológico más frecuente en todos los subtipos moleculares fue el Estadío III (54.8%), seguido por el Estadío II (26.2%); mostrando así que se presenta en estadíos ya avanzados, probablemente por el diagnóstico tardío.
5. Con respecto al tamaño tumoral, se observa que el 47,6% corresponde al tamaño tumoral que ya afecta piel. El promedio del tamaño tumoral fue de extensión a piel, con un 47.61%.
6. Con respecto a la afectación axilar, se observa con más frecuencia que si hay afectación en el momento del diagnóstico en un 81%.
7. Con respecto al grado histológico, se observa que el 64,3% corresponde a pobremente diferenciado.
8. Con respecto al lugar de recurrencia, se obtuvo que el 50% no tuvo recurrencia local, ni regional ni extensión a otros órganos.
9. Con respecto a la metástasis, se obtuvo que el 83.3% no cursó con metástasis a otros órganos.

10. Con respecto al tratamiento, se obtuvo que el 33.3% recibió tratamiento con terapia doble, que incluye mastectomía radical y quimioterapia.

## RECOMENDACIONES

1. La importancia de recomendar el uso de marcadores de inmunohistoquímica (IHC) en nuestro medio para clasificar los tumores, es un dato importante para evaluar el riesgo individual de cada paciente e

identificar a aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral y que pueden recibir tratamiento en una fase temprana del diagnóstico. Así como aquellas pacientes con tumores de menor patogenicidad que no requieren someterse a los riesgos y efectos secundarios que implican los tratamientos citotóxicos.

2. Evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos administrados a los pacientes, según las características del tumor y estadio clínico
3. En nuestro estudio se encontró menor número de pacientes con metástasis que en la mayoría de trabajos publicados, por lo que se recomienda posteriores estudios con mayor seguimiento para definir su comportamiento metastásico.
4. Mejorar el registro de datos de las historias clínicas de los pacientes, para mejorar la calidad de la información del Registro Hospitalario de Cáncer.
5. Realizar campañas de consejería y despistaje de cáncer, para detectar precozmente los casos en la población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willy César Ramos Muñoz. (2013). Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013, (1).

2. Dr Antonio R. Vela Olivo - Ginecólogo en Culiacan, (2015). Cáncer de mama en México "Mitos y Realidades". [online] Available at: <http://oncoginecologiyobstetricia.com/cancer/cancer-de-mama-en-mexico-mitos-y-realidades> [Accessed 26 Aug. 2015].
3. Resultados del primer programa de detección oportuna de cáncer de mama en México mediante pesquisa con mastografía. (2011).
4. González Fernández, J. (2012). La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Revista médica de costa rica y centroamerica lxi, pp.317-320.
5. Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. (2008). Cáncer de seno.
6. Embriología, anatomía e histología de la mama. (2015). [online] Available at: <http://www.uninet.edu/mama/tema3.txt> [Accessed 02 Oct. 2015].
7. Embriología, anatomía e histología de la mama. (2015). [online] Available at: <http://www.uninet.edu/mama/tema3.txt> [Accessed 26 Sep. 2015].
8. Facmed.unam.mx, (2015). Cáncer de mama. [online] Available at: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfam7-4/mama74.html> [Accessed 16 Oct. 2015].
9. Portalesmedicos.com, (2015). Cancer de mama - Revista Electrónica de portalesmedicos.com. [online] Available at: [http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/809/1/Cancer-de-mama.html?No\\_redirect=true](http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/809/1/Cancer-de-mama.html?No_redirect=true) [Accessed 26 Oct. 2015].
10. Alcaraz Baños, M. (2015). Historia natural del cancer de mama. Cancer de mama
11. Bvs.sld.cu, (2015). Enfoque comunitario y preventivo de las mastopatías. [online] Available at:

[http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/v28n1\\_12/mgi10112.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/v28n1_12/mgi10112.htm) [Accessed 06 Oct. 2015].

12. Clasificación TNM. (2002). (6).
13. Cancer.org, (2015). Cáncer de seno. [online] Available at: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno> [Accessed 26 Jun. 2015].
14. MINGAonline.uach.cl, (2015). Cuadernos de cirugía (Valdivia) - Clasificación molecular del cáncer de mama. [online] Available at: [http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?Pid=S0718-28642011000100010&script=sci\\_arttext](http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?Pid=S0718-28642011000100010&script=sci_arttext) [Accessed 12 Jul. 2015]
15. Mayoclinic.org, (2015). Tratamiento - Cáncer de mama - En español - Mayo Clinic. [online] Available at: <http://www.mayoclinic.org/espanol/enfermedades-y-tratamientos/cancer-de-mama/tratamiento> [Accessed 26 Oct. 2015].
16. Zaharia, M. And Gomez, H. (2013). Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 30(4), pp.649-656.
17. Mendoza del Solar, G. And Cervantes Pacheco, F. (2014). Cancer de Mama Triple Negativo. *Revista Sociedad Peruana Medicina Interna*, 27(2), pp.75-78.
18. Gomez, H. And Pinto, J. (2012). Patrones clínicos de los tumores de mama de acuerdo a su fenotipo en la población peruana. *Sociedad Peruana de Oncología Médica*, 10, pp.21-13.
19. Zepeda-Castilla J, Recinos-Money E. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cirugía y Cirujanos*. 2008;76(1):87-93.

20. Perez-Rodriguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. CIRUGÍA y CIRUJANOS. 2014;
21. Martinez Gomez E, Cano Cuetos A. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Ginecología y Obstetricia. 2014;.
22. Prieto Garcia M, Delgado Sevillano R. Clasificación y características del cáncer de intervalo en el programa de detección precoz de cáncer de mama en el Principado de Asturias. Radiología. 2011;
23. R. Bauer K, Brown M. Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype. American Cancer Society. 2009;
24. Chico Urbina M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el hospital de especialidades Eugenio Espejo, unidad de mastología. Pontificia universidad catolica del Ecuador. 2015;
25. Villarreal-Garza C, Bargallo-Rocha J. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Revista Mexicana de Mastología. 2015;5(1):12-17.
26. Rodríguez J, Uribe J. Características mamográficas de los subtipos intrínsecos de alto riesgo triple negativo y her2. Revista venezolana de oncología. 2014;26(4):313-319.
27. Aguilar J. Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo. Carcinomas. 2014;4(2):45-50.

28. Brenes fernández m. Cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos: perfil clínico y anatomopatológico. *Revista medica de costa rica y centroamerica*. 2015;lxvii(614):69-72.
29. Mendoza del Solar G, Echegaray A. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Revista Medica Herediana*. 2015;26(1).
30. Quirós-Alpizar J, Jiménez Rodríguez Y. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta Médica Costarricensis*. 2010;52(2):90-95.
31. Olaya Guzmán E. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2010;15(4):228-236.
32. Gerson R, Alban F. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gaceta Médica Mpexicana*. 2007;144(1):27-37.
33. Garces M, Pinto J. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos*. 2012;2(1):3-8.
34. Dávila-Arias C, Ocón O. Factores relacionados con la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de mama. *Medicina Clínica*. 2015;145(9).

## ANEXOS

## ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA
EDAD	Edad en años según grupos etarios	0. Menor a 50 años 1. Mayor o igual a 50 años	Se consideró la edad según dos grupos etarios, menor a 50 años, y mayor o igual a 50 años.	La edad de la paciente medida en años al momento del diagnóstico de cáncer de mama, se considera de peor pronóstico si es diagnosticado a menor edad
TAMAÑO TUMORAL	Tumores con menos de 2 cm. (T1) y con más de 2 cm. (T2, T3 y T4).	0. < 2cm 1. > 2cm 2. >5cm 3. Afecta pared torácica o pial	La clasificación de la T, para el estudio descriptivo se consideró teniendo en cuenta la clasificación TNM de la sexta edición del Cáncer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee).	Tamaño del tumor medido en centímetros, es considerado como factor pronóstico; a menor tamaño mejor pronóstico
GRADO HISTOLÓGICO	Bien y moderadamente diferenciados en un grupo (G1 y G2) y los pobremente diferenciados en otro grupo (G3).	0. Bien y moderadamente diferenciados (G1 y G2) 1. Pobremente diferenciados (G 3)	En el grado histológico, se siguió los criterios del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Hipólito Unanue, considerando grados, G1, G2 y G3.	Clasificación que tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes. Considerado como factor pronóstico

			Para los estudios descriptivos se consideró los 3 tipos, pero para los estudios comparativos los dividimos en dos grupos, los bien y moderadamente diferenciados en un grupo y los pobremente diferenciados en otro grupo.	independiente del tamaño. A menor grado histológico mejor pronóstico
LUGAR DE RECURRENCIA	Órgano comprometido en la recurrencia de la patología	0. Sin recurrencia 1. Mama contralateral 2. Otro órgano	Se consideró el lugar de recurrencia según el órgano, donde se presenta un tumor secundarios al Cáncer de Mama	Órgano afectado por un tumor secundario el Cáncer de Mama
TRATAMIENTO	Tratamiento más usado en el Cáncer de Mama HER2 positivo	0. Quimioterapia 1. Mast Parcial 2. M. Radical 3. MR + Qt 4. MR + Qt + Radioterap	Tratamiento quirúrgico y/o adyuvante que se realiza en la patología	Tratamiento más usado en el Cáncer de Mama Triple Negativo
ESTADO MENOPÁUSICO	Estadío hormonal en el que se encuentre la paciente al momento del diagnóstico	0. Pre Menopáusica 1. Post Menopáusica	Se consideró el estadío hormonal según el estado menopáusico de la paciente	El estadío hormonal medido en estado menopáusico medido en pre y post, es considerado como un factor de riesgo para la patología

ESTADÍO PATOLÓGICO	Estadío Patológico TNM que se encuentra la enfermedad en el momento del diagnóstico	0. Limita a los conductos y lobulillos 1. Pequeño, invasivo y no diseminado (A y B) 2. Diseminación axilar (A y B) 3. Diseminación 4-9 ganglios axilares 4. Metástasis	Combinando las clasificaciones T, N y M. Se confirma el estadio del cáncer cuando finalizan las pruebas.	El estadío patológico, combinando las clasificaciones TNM, es considerado como predictor de la enfermedad
COMPROMISO AXILAR	Sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N1, N2 y N3)	0. Sin afectación Ganglionar 1. Con afectación Ganglionar	La clasificación de la N, se consideró teniendo en cuenta la clasificación de TNM de la sexta edición del Cáncer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee) 35, y de (Greene et al. 2002) (25) para el estudio descriptivo, pero para el estudio comparativo dividimos la afectación ganglionar en dos grupos, sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N1, N2 y N3).	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares, considerado como factor pronóstico, en ausencia de 43 metástasis a distancia, a menor afectación ganglionar, mejor pronóstico
METÁSTASIS DISTAL	Frecuencia de presentación del Cáncer en otro órgano	0. Sin metástasis distal 1. Con metástasis distal	Se consideró a los pacientes que presentan afectación de otro lugar,	Existencia de metástasis

			por origen del Cáncer de Mama	
--	--	--	----------------------------------	--



Tratamiento	Tratamiento Inicial			
	Cirugía <input type="checkbox"/>	Radioterapia <input type="checkbox"/>	Inmunoterapia <input type="checkbox"/>	Medicina Nuclear <input type="checkbox"/>
	Quimioterapia <input type="checkbox"/>	Hormonoterapia <input type="checkbox"/>	Terapia biológica <input type="checkbox"/>	Cuidados Paliativos / Manejo del Dolor <input type="checkbox"/>
	Ninguno <input type="checkbox"/>			
	Fecha de Inicio de Tratamiento <input style="width: 100px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>			
	Status			
	1 ( ) VCE = Visto con Enfermedad			
	2 ( ) VSE = Visto sin Enfermedad			
	3 ( ) M = Muerte			
				Fecha de Ultimo Control <input style="width: 100px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
4 ( ) PVCE = Perdido de Vista con Enfermedad				
5 ( ) PVSE = Perdido de Vista sin Enfermedad				
Causa de la Muerte				
1 ( ) Cáncer				
2 ( ) Otra Enfermedad				
3 ( ) Infecciosa				
4 ( ) Accidente				
5 ( ) Desconocida				
M. G. Muerte	Lugar de Deceso			
	1 ( ) INEN			
	2 ( ) Hospital / Clínica			
	3 ( ) Domicilio			
	4 ( ) Otros			
	5 ( ) Ignorado			
				Fecha de Defunción <input style="width: 100px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	Causas de Muerte (CIE - 10)			
	A) _____			Codigo CIE -10 <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	B) _____			
C) _____				
Enfermedad Concurrente _____				
Médico que Certificó la Muerte				
Nombres y Apellidos _____				
C.M.P. <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>				
Datos Adicionales _____				
Codificación	Datos Finales de Variables:			
	Clase de Caso			
	0 Diagnosticado en el Hospital desde la fecha de inicio de Registro, recibiendo tratamiento inicial en otra institución			
	1 Diagnosticado y tratado inicialmente (total o parcial) en el Hospital reportante			
	2 Diagnosticado en otra institución y recibiendo todo o parte del tratamiento inicial en el hospital reportante			
	3 Diagnosticado y recibiendo todo el tratamiento inicial en otra institución			
	4 Diagnosticado y tratado en el hospital reportante anteriormente a la fecha de inicio de registro			
	5 Diagnosticado al momento de la autopsia			
	8 Diagnosticado solo por Certificado de Defunción			
	9 Desconocido			
Sexo		Condición de Asegurado		
1 Masculino		0 No asegurado		
2 Femenino		1 SIS		
3 No registrado		2 EsSalud - Regular - Titular		
		3 EsSalud - Regular - Familiar		
		4 EsSalud - Facultativo		
		5 EsSalud - Regimenes Especiales		
		6 FFAA/PNP		
		7 Privado Nacional - Pre Pagos		
		8 Privado Nacional - Auto seguro		
		9 Privado Nacional - Seguro de Asistencia Médica		
		10 Privado Extranjero		
		99 No Especificado		
Grado de Instrucción		Tipo de Referencia		
1 Sin Instrucción		1 Por Iniciativa Propia		
2 Primario		1 Médico Particular		
3 Secundario		3 Por Referencia		
4 Superior Técnica				
5 Superior Universitario				
Tipo de Documento		Grado de Diferenciación		
1 DNI		1 Bien Diferenciado		
2 Carne de Extranjería		2 Moderadamente Diferenciado		
3 Pasaporte		3 Potencialmente Diferenciado		
4 Partida de Nacimiento		4 Indiferenciado		
5 Sin documento		9 No Determinado		
		Lateralidad		
		0 Organó no Par		
		1 Derecha		
		2 Izquierda		
		3 Bilateral		
		4 Par Desconocido		
		9 Desconocido		
		Tipo de Parentesco		
		0 Ninguno		
		1 Esposo(a)		
		2 Padre		
		3 Madre		
		4 Tipo (a)		
		5 Hermano (a)		
		6 Primo (a)		
		7 Tio (a)		
		8 Amistad/Vecino		
		9 Conviviente		
		10 Otros Pacientes		

### ANEXO 3: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS

El Ministerio de Salud y la Dirección General de Epidemiología han elaborado la Directiva Sanitaria N° 004-MINSA/DGE-V.01: Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer – Registros Hospitalarios según la cual el Hospital Nacional Hipólito Unanue ha venido realizando el registro de los casos de cáncer presentados en la Institución.

MINISTERIO DE SALUD No. 660-2006/MINSA

REPUBLICA DEL PERU



*Resolución Ministerial*

*Lima, 20 de Julio del 2006*

Visto el Expediente N° 05-557648-001, que contiene el OFICIO N° 1033-2006-DGE-DVE/MINSA de la Dirección General de Epidemiología;

**CONSIDERANDO:**

Que, el Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología, tiene la responsabilidad de la vigilancia en salud pública, y en particular la vigilancia epidemiológica del cáncer que se realiza por intermedio del Registro Hospitalario, el cual está orientado a la recepción y el análisis de la información, con la finalidad de orientar las políticas de intervención, incluyendo asimismo acciones para el reconocimiento, el diagnóstico precoz y la adopción de medidas de prevención y controles eficaces, para disminuir el impacto de dicha enfermedad en las estadísticas de morbilidad, mortalidad y letalidad;

Que, en este contexto, la Dirección General de Epidemiología, en coordinación con el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas, Direcciones de Salud y los Hospitales de Referencia de la ciudad de Lima, ha elaborado la "Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer - Registros Hospitalarios", cuyo objetivo es contar con las pautas para la notificación y funcionamiento del Registro Hospitalario del Cáncer, contribuyéndose de esta forma a la generación de información, prevención y control del cáncer y, a la toma de decisiones por niveles de atención;

Estando a lo informado por la Dirección General de Epidemiología y, con la visación de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

Con la visación del Viceministro de Salud; y,

De conformidad con lo dispuesto en el literal I) del artículo 8° de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud,

*[Seals and signatures of officials: M. Macrez S., D. Carrasco S., SUAREZ I., D. Carrasco M., and M. Holgado S.]*

**SE RESUELVE:**

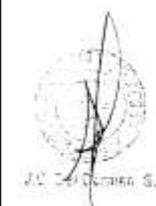
**Artículo 1°.-** Aprobar la Directiva Sanitaria N° 004 -Minsa/DGE-V.01: "Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer - Registros Hospitalarios", que en documento adjunto forma parte integrante de la presente Resolución.

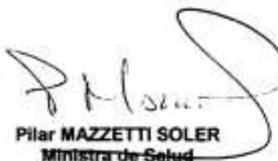
**Artículo 2°.-** La Dirección General de Epidemiología, a través de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica, es responsable de la difusión e implementación de la mencionada Directiva Sanitaria.

**Artículo 3°.-** Las Direcciones de Salud y las Direcciones Regionales de Salud a nivel nacional, a través de sus Oficinas de Epidemiología, son responsables de la difusión y cumplimiento de la citada Directiva Sanitaria, en el ámbito de sus respectivas jurisdicciones.

**Artículo 4°.-** La Oficina General de Comunicaciones publicará la referida Directiva Sanitaria en el portal de internet del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese



  
Pilar MAZZETTI SOLER  
Ministra de Salud

## ANEXO 4: CONFIABILIDAD DE INSTRUMENTOS – ESTUDIO PILOTO

### III.- AMBITO DE APLICACION

La presente Directiva Sanitaria es de alcance nacional, de aplicación en los establecimientos del Sector Salud: Ministerio de Salud, Seguro Social de Salud (EsSalud), Sanidad de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú y Clínicas Privadas.

### IV.- BASE LEGAL

- Ley N° 26842 - Ley General de Salud (artículos 30° y 78°).
- Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud.
- Ley N° 28343 - Ley que Declara de Interés y Necesidad Pública la Descentralización de los Servicios Médicos Oncológicos.
- Decreto Supremo N° 013-2002-SA, que aprobó el Reglamento de la Ley del Ministerio de Salud.
- Resolución Ministerial N° 1950-2002-SA/DM, que dispuso la Creación de Unidades Oncológicas en Hospitales Nacionales y Generales del Ministerio de Salud.
- Resolución Ministerial N° 616-2003-SA/DM, que aprobó el Modelo de Reglamento de Organización y Funciones de los Hospitales.
- Resolución Ministerial N° 729-2003-SA/DM, que aprobó el Documento: "La Salud Integral: Compromiso de Todos - El Modelo de Atención Integral de Salud".
- Resolución Ministerial N° 771-2004/MINSA, que estableció las Estrategias Sanitarias Nacionales del Ministerio de Salud.



J.C. Del Carmen S.



D. Céspedes M.



L. SUAREZ U.

### V.- DISPOSICIONES GENERALES

La Vigilancia Epidemiológica del Cáncer se sustenta en la metodología de registro de casos de cáncer, en los servicios de salud públicos o privados y a nivel poblacional.

La metodología de registro de casos de cáncer está estandarizada a nivel mundial y ha sido desarrollada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), entidad dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).



A.M. Hojedo S.

En el Perú, se ha desarrollado un aplicativo informático que facilita el registro, seguimiento y análisis de los casos, utilizando las variables relevantes, para insertar la vigilancia del cáncer en el sistema de vigilancia epidemiológica nacional.



P. Maselli S.