

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Residencia de Cirugía Oncológica

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA BILATERAL SINCRÓNICO
EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER
2013 – JUNIO, 2019



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Sustentante:

Dra. Yamilka González Martínez

Asesores:

Dr. Ramón E. Pérez Martínez (clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	9
I.2. Justificación	11
II. Planteamiento del problema	13
III. Objetivos	14
III.1. General	14
III.2. Específicos	14
IV. Marco teórico	15
IV.1. Cáncer de mama	15
IV.1.1. Historia	15
IV.1.1.2. Definición	15
IV.1.1.3. Epidemiología	16
IV.1.1.4. Factores de riesgo	18
IV.1.1.4.1. Factores reproductivos	19
IV.1.1.4.2. Historia familiar de cáncer de mama	20
IV.1.1.4.3. Anticonceptivos orales	21
IV.1.1.5. Fisiopatología	22
IV.1.1.6. Genética del cáncer	23
IV.1.1.7. Clasificación molecular del cáncer de mama	24
IV.1.1.8. Naturaleza clonal del cáncer	25
IV.1.1.9. Anatomía patológica	25
IV.1.1.10. Manifestaciones clínicas	27
IV.1.1.11. Diagnóstico	28
IV.1.1.11.1. Clínico	28
IV.1.1.11.2. Laboratorio	28

IV.1.1.11.3. Imágenes	30
IV.1.1.11.4. Diferencial	31
IV.1.1.12. Estatificación	32
IV.1.1.13. Tratamiento	35
IV.1.1.13.1. Quirúrgico	35
IV.1.1.13.2. Radioterapia	37
IV.1.1.13.3. Quimioterapia	38
IV.1.1.13.4. Terapia hormonal	41
IV.1.1.13.5. Inmunoterapia	43
IV.1.1.14. Complicaciones	44
IV.1.1.14.1. Quirúrgicas	44
IV.1.1.14.2. Complicaciones por radioterapia	44
IV.1.1.14.3. Complicaciones por quimioterapia	46
IV.1.1.15. Evolución y pronóstico	47
IV.1.1.16. Cáncer de mama bilateral	48
IV.1.1.17. Prevención	51
V. Hipótesis	53
VI. Operacionalización de las variables	54
VII. Material y métodos	57
VII.1. Tipo de estudio	57
VII.2. Área de estudio	57
VII.3. Universo	57
VII.4. Muestra	58
VII.5. Criterio	58
VII.5.1. De inclusión	58
VII.5.2. De exclusión	58
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	58
VII. 7. Procedimiento	58
VII.8. Tabulación	59
VII.9. Análisis	59

VII.10. Aspectos éticos	59
VIII. Resultados	60
IX. Discusión	79
X. Conclusión	82
XI. Recomendaciones	84
XII. Referencias	85
XIII. Anexos	90
XIII.1. Cronograma	90
XIII.1.1. Instrumento de recolección de datos	91
XIII. 1.2. Costos y recursos	93
XIII.1.3. Evaluación	94

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Porque aún sin recibir nada, me entregas todo. Gracias por enseñarme que no es mi tiempo sino el tuyo porque, aunque lo vea como un fracaso, me muestras que es ganancia porque me has guardado para lo mejor.

A mami

Gracias, gracias, gracias. Le pido a Dios me permita poder devolver todo lo que me das, que nunca te falte nada. No hay forma de pagar el que seas la mamá de Emma, quien la cuida desde antes de los 2 meses y lo hace mejor que yo.

A mi familia

Mis padres y hermanos, gracias por siempre creer y confiar en mí, por siempre estar ahí cuando los he necesitado.

A la Residencia de Cirugía oncológica y a su cuerpo docente

Gracias por permitirme ser parte de esta gran familia. Me llevo tantos momentos buenos y otros no tan buenos, pero todos dejaron una enseñanza en mí. Estaré siempre agradecida.

Al asesor clínico Dr. Pérez Martínez

Gracias por su asesoría y acompañamiento para culminar el último peldaño de una escalera que empecé a subir en 2004. Sin su ayuda esta tesis no existiera.

A mis compañeros de residencia

Gracias por formar parte de esta etapa en mi formación. Porque el trabajo en equipo siempre es más llevadero.

La sustentante

DEDICATORIA

A Yamilka González Martínez

Porque no recorriste, ni recorrerás, un camino de rosas sin espinas; porque hubo momentos en los que quisiste tirar la toalla y abandonar, pero no lo hiciste; porque recibiste golpes que pensaste no resistirías, pero lo hiciste; porque hoy sigues de pie y porque lo que te propongas lo puedes lograr si te dedicas a ello. Se que no eres perfecta, hay tantas cosas que quisiera cambiar de ti, pero son esos defectos y virtudes los que te han permitido llegar hasta aquí. Esa eres tú, esa soy yo.

A Emma

Porque eres el motor que me impulsa a ser mejor cada día, a querer progresar para darte todo y que no te haga falta nada. perdón por el tiempo que he estado ausente y por el que seguiré estándolo. Tal vez hoy no lo entiendas, pero lo hago por ti, tratare siempre de hallar el equilibrio para que no te falte lo material pero tampoco mi compañía.

A Arlette Matos

Una persona que siempre está, no se puede quedar. No hay nada que pueda de decir que ya no sepas, solo que mi agradecimiento, cariño y dependencia se potencializan con el tiempo. Gracias por tu ayuda.

A todos los que con su presencia han dejado una huella en mí, aunque tu nombre no este escrito en esta página, está en un lugar más importante.

La sustentante

RESUMEN

Con el objetivo de determinar el manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2013 – junio 2019, se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se observó que se intervinieron quirúrgicamente 17 pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico, de estas, 14 fueron diagnosticadas de forma simultáneas, 3 con una diferencia de hasta 6 meses. El 67.6 por ciento correspondió a pacientes mayores de 65 años, con una media de 55. El sexo femenino representó el 100 por ciento. La menarquia como factor de riesgo se presentó en el 47.1 por ciento. En el CSE de la mama se presentaron las lesiones en el 58.8 por ciento de los casos, con un 47.1 y 11.8 por ciento respectivamente en los casos simultáneos y no simultáneos. Se utilizó la mamografía y sonografía en un 86.5 y 82.4 por ciento de los casos respectivamente. La biopsia guiada por imagen se realizó en el 52.9 por ciento de los casos. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histopatológico más frecuentemente diagnosticado con un 70.6 por ciento, este predominó tanto cuando el diagnóstico se realizó de formas simultánea como no simultánea con un 55.9 y 14.7 por ciento respectivamente. El 73.5 por ciento de los casos fue grado II (GII), el 61.8 por ciento en los simultáneos y 11.8 por ciento no simultáneos. El 38.2 por ciento presentó un estadio clínico IIIB, en el diagnóstico simultáneo representó el 29.4 por ciento, en el no simultáneo fue también el más común junto al IIA, cada uno con un 8.8 por ciento. En el 52.9 por ciento de los casos el perfil molecular fue luminal A, representando un 50.0 por ciento cuando el diagnóstico fue simultáneo, en los no simultáneos predominó el luminal B con un 14.8 por ciento. El 82.4 por ciento de los casos recibió quimioterapia neoadyuvante. Al 97.1 por ciento de los casos se les realizó como procedimiento quirúrgico una mastectomía radical modificada. El 29.4 por ciento de los casos presentaron un estadio patológico en IIA, y el 20.6 por ciento no presentó lesión en la histopatología de la pieza quirúrgica.

Palabras clave: Cáncer de mama, cáncer de mama bilateral, sincrónico, tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

In order to determine the surgical management of synchronous bilateral breast cancer at the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology 2013 - June 2019, a descriptive, retrospective study was carried out, where it was implemented that they underwent surgery 17 patients with synchronous bilateral breast cancer, of these, 14 were diagnosed simultaneously, 3 with a difference of up to 6 months. 67.6 percent corresponds to patients over 50 years of age, with an average of 55. The female sex represents 100 percent. Menarche as a risk factor accounted for 47.1 percent. In the CSE of the breast, lesions occur in 58.8 percent of cases, with 47.1, and 11.8 percent respectively in simultaneous and non-simultaneous cases. Mammography and sonography were used in 86.6 and 82.4 percent of the cases respectively. Image-guided biopsy was performed in 52.9 percent of the cases. Infiltrating ductal carcinoma was the most frequently diagnosed histopathological type with 70.6 percent, this predominant both when the diagnosis was made simultaneously and not simultaneously with 55.9 and 14.7 percent, respectively. 73.5 percent of the cases were grade II (GII), 61.8 percent in the simultaneous, 11.8 percent non-simultaneous. 38.2 percent presented a clinical stage IIIB, in the simultaneous diagnosis it represented 29.4 percent, in the non-simultaneous diagnosis it was also the most common along with the IIA, each one with 8.8 percent. In 52.9 percent of the cases, the molecular profile was luminal A, representing 50.0 percent when the diagnosis was simultaneous, in the non-simultaneous luminal B predominated with 14.8 percent. 82.4 percent of the cases received treatment prior to the surgical procedure. In 97.1 percent of the cases a modified radical mastectomy was performed as a surgical procedure. 29.4 percent of the cases presented a pathological stage in IIA, and 20.6 percent did not present a lesion in the histopathology of the surgical piece.

Key Words: Breast cancer, bilateral, synchronous breast cancer, surgical treatment.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una neoplasia epitelial maligna que se origina de las células que revisten los conductos y lobulillos de la glándula mamaria. Es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial, y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres.¹ Se estima que para el año 2016, solo en los Estados Unidos de América, se diagnosticaron unos 249,260 pacientes con cáncer de mama invasivo, de los cuales 40,890 murieron por esta enfermedad.

Las mujeres con cáncer de mama tienen dos veces más probabilidades de desarrollar un segundo primario que la población general.² Se conoce como cáncer de mama bilateral sincrónico aquel cuyo segundo primario es diagnosticado simultáneamente o en un periodo de tres, seis o 12 meses de diagnosticado el primero, tiempo que varía según la literatura. En la actualidad el cáncer de mama bilateral sincrónico es un diagnóstico más frecuente por el seguimiento clinicomamográfico a las pacientes ya diagnosticadas, por lo que se puede detectar de forma temprana un segundo primario en la mama contralateral. El cáncer de mama bilateral es una entidad rara, con una incidencia entre 0.3 a 12 por ciento, representando del 1 al 2.6 por ciento de todos los cánceres de mama.³ Aun así representa una entidad controversial al decidir su manejo.

I.1. Antecedentes

En un estudio de corte transversal y retrospectivo realizado por Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD; sobre Cáncer de mama bilateral, ¿una sola enfermedad? Concordancia de receptores hormonales, Revista Argentina de Mastología; 2018. Se revisaron 1,282 pacientes con cáncer de mama, de los cuales 12 (0.94%) fueron de tipo sincrónico. La edad media de presentación fue 54 años. El 41.6 por ciento de las pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama. En todos los casos se presentaron como tumor palpable en una de las mamas y en un 58 por ciento como tumor no palpable en la mama contralateral. La cirugía más utilizada en el tumor dominante fue la mastectomía (41.7%); el ganglio centinela fue realizado en el 41.7 por ciento de las pacientes tanto en el tumor sincrónico dominante como en el

contralateral. El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal invasor (91.6%) en el tumor sincrónico dominante y (41.6%) en el tumor sincrónico contralateral. Se observó carcinoma ductal *in situ* asociado: en el (25%) en el tumor sincrónico dominante y en el (50%) del sincrónico contralateral. El grado histológico predominante fue el G3. El (58.3%) de las pacientes requirió radioterapia y el (75%) quimioterapia adyuvante y tamoxifeno. Se observó que el (58.4%) de los tumores sincrónicos dominantes expresó RE y RP positivos, y el resto (41.6%) fue negativo para ambos; en el tumor sincrónico contralateral, fue casi similar: el 66.7 por ciento de los casos expresó RE y RP positivos y el 33.3% fue negativo.⁴

En el estudio de tipo retrospectivo y descriptivo realizado por Peña C, Muñoz J, Campos L, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez J, Velázquez Y, Fandiño T y Pacheco C; Cáncer de mama bilateral, Venezuela; 2016. Se revisaron 113 casos de carcinoma de mama bilateral correspondientes al 3.7 por ciento de los casos evaluados desde 1990 a 2010. El 47.8 por ciento fueron sincrónicos y el 52.7 por ciento metacrónicos. La edad promedio fue de 53.33 años. El estadio más frecuente del primer tumor fue III (41.59%), el segundo tumor con 30.97 por ciento en estadio II y 30.08 por ciento III. En primer y segundo tumor el tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, con 71.68 por ciento y 67.25 por ciento respectivamente. El 22.12 por ciento desarrollo metástasis después del diagnóstico del segundo tumor siendo las más frecuentes ósea y pulmonar.⁵

En un estudio descriptivo realizado por Tiken E, Günaldı M, Okuturlar Y, y Tuna S; en Istanbul; 2015; sobre Evaluación de pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico, se estudiaron 266 pacientes con cáncer de mama desde enero de 2010 a diciembre de 2013. Donde cinco pacientes (1.87%) tenían cáncer de mama bilateral sincrónico, de los cuales uno era un hombre. La edad media fue de 53 años. Dos pacientes eran premenopáusicas. Un paciente con antecedente familiar positiva de primer grado. Todos los pacientes eran receptores hormonales positivos con histopatología de carcinoma ductal invasivo. Cuatro pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. Un caso de metástasis recibió

quimioterapia paliativa. A todos los pacientes se les realizó mastectomía radical modificada y radioterapia postoperatoria para el cáncer de mama bilateral.⁶

En un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo que realizó, Vásquez Y, sobre la frecuencia del cáncer de mama bilateral; República Dominicana 2018; donde el periodo 2010 a 2016 se revisaron 4,247 casos de cáncer de mama, de los cuales 8 eran bilaterales, representando el 0.2 por ciento de los casos de cáncer de mama. Se presentó en las edades de 40 – 49 años en un 62.5 por ciento de los casos. El tipo histológico más frecuente en el cáncer de mama bilateral fue el carcinoma ductal infiltrante en el 87.5 por ciento de los casos (7 casos). En el 50.0 por ciento de los cánceres de mama bilateral tenían un estadio clínico IIB. En cuanto al grado histológico el 75.0 por ciento de los casos eran moderadamente diferenciado (Grado histológico II). El tratamiento que recibieron las pacientes con cáncer de mama bilateral fue combinado a base de cirugía, radioterapia y quimioterapia en 5 casos para un 62.5 por ciento y solo el 12.5 por ciento de los casos (1 paciente) recibió tratamiento paliativo. El tiempo de aparición del segundo tumor primario fue sincrónico en 6 casos para un 75.0 por ciento y metacrónico en el 25.0 por ciento de los casos. Un caso de metástasis ósea para un 12.5 por ciento.⁷

I.2. Justificación

El cáncer de mama es un problema de salud con altas tasas de morbilidad y mortalidad⁸, y sigue siendo el principal diagnóstico de cáncer en mujeres.

Uno de los factores de riesgo más importante para el cáncer de mama es el antecedente de este, por lo que sumado al aumento de la sobrevida general de los pacientes que la padecen, convierten el cáncer de mama bilateral en un tema de interés actual, que despierta controversias en torno a su manejo.

El tratamiento con intento curativo de ambos cánceres de mama dependerá del estadio tumoral, hace más de 20 años se consideraba que si existía un diagnóstico de cáncer de mama bilateral el tratamiento debía ser más agresivo, incluso se llegaba a considerar imposible la conservación mamaria; en la época actual está más que demostrado que la terapia conservadora en el cáncer de mama es un tratamiento eficaz y racional para cáncer de mama bilateral sincrónico y

metacrónico, incluso al compararlo con cáncer de mama unilateral siempre y cuando esta última este indicada.⁵

Aunque en la actualidad sea un tema de amplio manejo y discusión, en nuestro país no contamos con los datos que nos orienten hacia el real manejo quirúrgico que se le está dando a esta patología, y siendo el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, uno de los principales centros de atención en cáncer del país, entendemos que dichos resultados darán una visión a nivel nacional del manejo quirúrgico en cáncer de mama bilateral sincrónico.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina. Su incidencia continúa en ascenso. Cada año son diagnosticados aproximadamente 1.7 millones de nuevos casos, lo que corresponde al 25 por ciento de todos los casos de cáncer. El cáncer de mama en el sexo masculino es una patología poco frecuente que genera aproximadamente el 0.1 por ciento de la mortalidad por cáncer en el hombre.⁸

Luego del diagnóstico de cáncer de mama, el riesgo de desarrollarlo contra lateral es 2 a 6 veces mayor que en la población sin cáncer de mama previo.⁹ La edad, el subtipo histológico lobulillar y los antecedentes familiares son factores de riesgo para enfermedad contralateral^{1.0} El cáncer de mama bilateral sincrónico se presenta de 0.1 al 2 por ciento de los casos.

En este trabajo de investigación se tratará lo concerniente al tema de cáncer de mama bilateral sincrónico y su manejo quirúrgico en el centro de salud antes mencionado.

Siendo el cáncer de mama una entidad patológica de gran prevalencia en nuestra sociedad, y que el manejo de su presentación sincrónica ha creado controversia a nivel mundial, aunado a que no contamos con los datos estadísticos que nos den respuesta a la línea de manejo que se lleva en estos casos en nuestro país, nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – junio 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar el manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 –junio 2019.

III.2. Específicos:

Determinar el manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 –junio 2019, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Factores de riesgo
4. Lugar de la lesión
5. Estudios de imágenes
6. Tipo de biopsia
7. Tipo histológico
8. Grado tumoral
9. Estadio clínico
10. Perfil molecular
11. Tratamiento neoadyuvante
12. Estadio patológico

IV.1. MARCO TEÓRICO

IV.1.1. Cáncer de mama.

IV.1.1.1. Historia.

El cáncer de mama es una patología conocida desde la antigüedad, aunque no se especifique con el nombre de cáncer como tal. Los registros más antiguos de su descripción datan del 1,600 antes de cristo (a.c.).

El papiro *Edwin Smith* describe 8 casos de tumores o úlceras del cáncer que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada «la orquilla de fuego». El escrito dice sobre la enfermedad: No existe tratamiento. Como mínimo, un caso descrito, es de un hombre. Por siglos los médicos han descrito casos similares, todos con malos resultados en el manejo. No fue sino hasta que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio en el siglo XVII que se lograron grandes avances. En este siglo se pudo determinar la relación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. El cirujano francés *Jean Louis Petit* (1674-1750) y posteriormente el cirujano *Benjamín Bell* (1749-1806) fueron los primeros en remover los nódulos linfáticos, el tejido mamario y los músculos pectorales (mastectomía radical). Su senda de comprensión y avance fue seguida por *William Stewart Halsted*, quien realizó la operación conocida como *mastectomía radical de Halsted*, lo que ha sido popular hasta los últimos años de la década del 70 del pasado siglo XX.¹¹

En la actualidad contamos con técnicas que nos permiten realizar cirugías más conservadoras, como es el caso de las biopsias por congelación, las cuales facilitan tomar una decisión radical o conservadora durante el transquirurgico.

IV.1.1.2. Definición.

Es un crecimiento celular anormal, descontrolado, con capacidad de invasión local y a distancia.

El cáncer de mama es considerado en la actualidad como una de las patologías más comunes en la población femenina. Se define como un tumor maligno de etiología desconocida asociado a ciertos factores de riesgo como la edad, sexo, antecedentes personales, familiares, factores hormonales, reproductivos,

ambientales y factores de distribución geográfica. El componente genético es el factor más destacado e importante en su desarrollo, puesto que se han encontrado genes específicos (BRCA1 y BRCA2) con mutaciones de supresión tumoral que aumentan la susceptibilidad y la predisposición para padecer dicha enfermedad.¹²

IV.1.1.3. Epidemiología.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina. Cada año son diagnosticados aproximadamente 1.7 millones de nuevos casos, lo que corresponde al 25 por ciento de todos los casos de cáncer. Además de esto, es una de las principales causas de muerte con aproximadamente 520.000 decesos al año, según informó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015.¹²

Una de cada 8 mujeres está afectada hoy en día por este flagelo, de aquí a 20 años esta cifra podría subir a una de cada 7. 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 diagnóstica. 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, desplazando en diversos países al cáncer cervicouterino.^{13, 14}

El 60 por ciento se ha atribuido a factores como edad, reproductivos, antecedentes personales y familiares, y 40 por ciento no se han determinado las causas. Es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, en varones es menos de 1 por ciento de los casos totales, representa el 32 por ciento del total de los cánceres en las mujeres, el riesgo de padecer cáncer de mama es de 8 -12 por ciento y el de morir es de 3.6 – 4.⁷

Se considera que entre el (5-10%) de todos los casos diagnosticados tienen un carácter heredofamiliar, de los cuales solo (1%) se atribuye a síndromes genéticos y los restantes porcentajes a alteraciones de los genes BRCA 1 y 2, dada la probabilidad de padecer la enfermedad por determinados factores como edad, cargas genéticas y antecedentes patológicos familiares (APF).¹³

En Europa y Estados Unidos (EE. UU.) se diagnostica más de 150,000 casos cada año, de los cuales 50,000 fallecen. Del total de casos del mundo, el 31 por ciento se encuentran en los países en desarrollo. Es la principal causa de mortalidad en mujeres entre los 35 y 64 años, las tasas de incidencia han aumentado anualmente en un 5 por ciento.^{12, 13}

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos, Australia y algunos países de América Latina.

El cáncer mamario representa 31 por ciento de todos los cánceres de la mujer en el mundo. Aproximadamente 43 por ciento de todos los casos registrados en el mundo en 1997 corresponden a los países en vías de desarrollo.

La incidencia está aumentando en América Latina y en otras regiones donde el riesgo es intermedio (Uruguay, Canadá, Brasil, Argentina, Puerto Rico y Colombia) y bajo (Ecuador, Costa Rica y Perú).

Con base en un análisis estadístico del año más reciente para el cual existen datos en cada país, son cinco los países donde la mortalidad anual por cada 10.000 mujeres es mayor: Uruguay (46.4), Trinidad y Tobago (37.2), Canadá (31.1), Argentina (35.2) y Estados Unidos (34.9).⁸

El cáncer de mama es raro en los varones. Más del 99 por ciento de los casos ocurre en mujeres. La distribución según las diferentes edades habla de un incremento acorde con la edad de las pacientes, es decir, es tanto más frecuente cuanto mayor es la edad de las enfermas. Este hecho se cumple mientras la edad de las mujeres no alcanza los setenta años, comenzando a decrecer su frecuencia a partir de ese momento. En general, el pronóstico del cáncer de mama guarda una relación inversa con edad de las pacientes.⁸

La frecuencia del cáncer de mama bilateral (CMB) varía de 3.0 – 12 por ciento, a pesar de que existen diversas definiciones en cuanto al tiempo, para algunos es considerado una definición arbitraria que no sigue reglas biológicas. La primera serie de casos fue publicada por Kilgore AR en 1921 quien definió cáncer sincrónico de la mama cuando ambos tumores eran diagnosticados al mismo tiempo; cincuenta años después Haagensen CD introduce el concepto de intervalo

de tiempo, sin embargo, en la actualidad todavía encontramos diversidad de conceptos, para algunos el cáncer contralateral diagnosticado dentro de los tres, seis o doce meses es un CMB sincrónico (CMBS) y fuera de esos lapsos de tiempo un cáncer de mama metacrónico (CMBM) respectivamente.⁴

IV.1.1.4. Factores de riesgo.

Entre los factores de riesgo más importantes para cáncer de mama se encuentran la paridad, la edad de la madre al momento del primer hijo nacido vivo, estado pre o postmenopáusico y antecedentes familiares de cáncer de mama. Los factores de riesgo utilizados fueron edad de menarquia, la edad de la madre al momento del primer hijo nacido vivo, número de biopsias previas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama. Sin embargo, se ha demostrado poco útil en identificar el riesgo de cáncer de mama en mujeres por debajo de los 40 años, por lo que no debería ser utilizado con este propósito. La NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) modificó el modelo de Gail para estimar el riesgo basándose en una serie de factores que incluyen la edad, edad de la primera menstruación, la edad de la madre al momento del primer hijo nacido vivo, número de biopsias previas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama. Así mismo se calculó el riesgo de cáncer de mama de forma individualizada en las mujeres que participaban en el BCDDP (*Breast Cancer Detection Demonstration Project*), realizando un modelo de riesgo relativo según varias combinaciones de estos factores, ya que se observó que los riesgos relativos asociados con biopsias de mama previas eran más pequeños en mujeres de 50 años o más que para mujeres más jóvenes. De esta manera se establecieron modelos para aquellas mujeres por debajo de 50 años y para aquellas de 50 o más.¹⁴

Se ha comprobado que existen similitudes, en cuanto a los factores de riesgo señalados, entre las lesiones benignas proliferativas y las lesiones malignas en general. Se han realizado diferentes estudios que correlacionan un tipo de lesión proliferativa o no proliferativa con uno o varios tipos de factores de riesgo. La nuliparidad o baja paridad y la historia familiar de cáncer de mama en madre o

hermanas se observan más frecuentemente en las pacientes con lesiones proliferativas. El estado premenopáusico se asoció con lesiones del tipo no proliferativo. Las lesiones epiteliales proliferativas se relacionaron con aspectos determinados de la historia obstétrica o ginecológica, sólo algunas lesiones benignas estuvieron asociadas con multiparidad.¹²

La adenosis estaba asociada con una historia familiar de cáncer de mama. El uso de anticonceptivos orales se presentaba mayormente en pacientes con diagnóstico de fibroadenoma, frente a otros tipos de lesiones, para algunos autores. La probabilidad de padecer fibroadenomas fue menor al incrementar el número de embarazos y con la duración del uso de anticonceptivos orales, ya que el desarrollo y persistencia de los fibroadenomas era dependiente de la presencia de hormonas ováricas, por lo que, al reducir la proliferación inducida por estrógenos en estas pacientes, se observaba menor número de fibroadenomas. El conocimiento de los factores de riesgo de cáncer de mama mediante estrategias epidemiológicas nos ayuda a evaluar el riesgo individual para aquella paciente.^{12,15}

IV.1.1.4.1. Factores reproductivos.

La mayoría de los factores de riesgo conocidos se asocian a la historia ginecológica de la mujer, con los fenómenos reproductivos y con las alteraciones endocrinológicas. Estos factores reproductivos pueden explicar hasta un 17 por ciento de diferencias raciales en la incidencia de cáncer de mama en la postmenopausia. La menarquia precoz es una variable que se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, aunque no se ha observado en todos los estudios y es considerada una asociación débil. Comparando con la menarquia a los 16 años, las mujeres que la han tenido 2-5 años antes tienen un aumento de riesgo del cáncer de mama del 10-30 por ciento a lo largo de su vida. Este aumento del riesgo en la menarquia precoz es especialmente importante en las mujeres nulíparas.¹³

La menopausia tardía después de los 55 años tiene un 50 por ciento de aumento de riesgo de cáncer de mama, con respecto al grupo control. Por otra parte, las mujeres con menopausia antes de los 45 años tienen una disminución del riesgo

de cáncer de mama del 30 por ciento. La menopausia precoz pero especialmente la menopausia quirúrgica antes de los 40 años tiene un efecto protector frente al cáncer de mama con una OR 0,57. Las anomalías en el ciclo menstrual también se han estudiado desde el punto de vista epidemiológico en relación con el cáncer de mama. El acortamiento (menos de 26 días) o los ciclos de más de 39 días se han asociado con una disminución del riesgo de cáncer de mama, por lo que puede atribuirse a que la reducida exposición a los ciclos ovulatorios tiene un efecto protector.⁷

El embarazo a término o con feto viable en la mujer joven, especialmente antes de los 20 años, reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario en la mayoría de los estudios revisados. El riesgo relativo es 1,9 si comparamos mujeres nulíparas o con gestación después de los 30 años con respecto a embarazo antes de los 20 años. El número de hijos es una variable reproductiva con resultados dispares, se ha descrito un efecto protector frente al cáncer de mama en mujeres con más de 3 gestaciones a término después de homogeneizar las demás variables reproductivas. Otros estudios no encuentran asociación entre el número de hijos y el riesgo. El efecto protector de la gestación a término no se observa en las gestaciones que terminan en aborto espontáneo o inducido produciéndose un leve aumento del riesgo especialmente en el aborto inducido en algunos casos control, aunque en otros no se encuentra asociación.¹⁶

IV.1.1.4.2. Historia familiar de cáncer de mama

En 1963 ya se dijo que las mujeres con antecedente de madre o hermana con cáncer de mama tenían un riesgo 2 veces mayor de enfermar que otras mujeres sin este antecedente. Los factores hereditarios y la bilateralidad de la lesión son más importantes incluso que la edad en el momento del diagnóstico. El riesgo para las hermanas de pacientes con cáncer de mama es muy importante si la neoplasia fue bilateral. Las mujeres que tienen un pariente de segundo grado con enfermedad mamaria presentan un riesgo escaso. Cuando existen 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama, el riesgo puede ser de 5 a 6 veces mayor. Una mujer de 30 años tiene una probabilidad del 28 por ciento de tener un

tumor maligno a los 70 años si dos de sus hermanas padecen esta enfermedad; la probabilidad disminuye hasta un 25 por ciento si son la madre y una hermana las que presentan un cáncer.¹⁶

Se puede sugerir una predisposición genética, siempre señalando que no está claro necesariamente que se trate de un factor hereditario, sino que quizás se trate de una serie de factores de tipo ambiental, alimentación, etc., actuando sobre los miembros de una familia. La reciente aparición de los genes BRCA1 y BRCA2 nos ha permitido ampliar nuestros conocimientos sobre cáncer de mama familiar, ya que las mutaciones en la línea germinal en estos genes se asocian con un riesgo de cáncer de mama, ovario o ambos de 50-85 por ciento. Aproximadamente un 5 por ciento de las mujeres con cáncer de mama son portadoras de uno de los 2 genes relacionados con esta enfermedad, el BRCA1 y el BRCA2. Si existe una familiar también portadora del gen, la mujer presenta un riesgo aumentado para el cáncer. Los hombres portadores del gen BRCA2 también presentan un riesgo aumentado de cáncer de mama. Sin embargo, las mujeres con el gen BRCA1 o BRCA2 no parecen tener un riesgo mucho mayor de fallecer por cáncer de mama después de ser diagnosticado que las mujeres sin él. Las mujeres con BRCA1 tienen un riesgo igualmente elevado de desarrollar un cáncer de ovario.¹⁴

Las mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama en al menos 2 parientes de primer grado probablemente no son portadoras de este gen. Por esta razón, se desaconseja la detección precoz generalizada mediante los genes BRCA1 y BRCA2.¹⁷

IV.1.1.4.3. Anticonceptivos orales

El análisis sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de anticonceptivos orales da resultados diferentes en distintos estudios y ello podría ser debido a los distintos criterios para controlar los demás factores de riesgo. Plu-Bureau comparó 210 mujeres premenopáusicas, de menos de 45 años, diagnosticadas de cáncer de mama con 210 controles. El riesgo de cáncer de mama fue mayor en las mujeres que habían tomado anticonceptivos orales más de 72 meses (RR: 3.26), comparado con las mujeres que los habían tomado menos tiempo. También el

riesgo fue mayor cuando el uso de anticonceptivos orales era más de 48 meses antes de un primer embarazo a término. El inicio precoz del tratamiento (en los 5 años posteriores a la menarquia) se asoció también con un leve aumento del riesgo con OR de 1.3.¹⁷

Los datos obtenidos en un metaanálisis realizado en 1996, analizando datos de 54 estudios, sugieren que las mujeres que estaban usando en el momento del estudio anticonceptivos orales o que los habían usado en los 10 años previos tenían un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama de 1,24, comparado con aquellas mujeres que nunca los habían usado; pero este riesgo desaparecía 10 años después de abandonar el tratamiento. Este metaanálisis no encontró diferencias en riesgo de cáncer por historia familiar. Este metaanálisis recoge estudios de todo el mundo, tanto publicados como no publicados. Pero tiene inconvenientes, que pueden limitar su valor, porque los estudios variaban en su diseño, había diferentes tipos de preparados de anticonceptivos orales y no había suficiente seguimiento para determinar los efectos del uso de los anticonceptivos orales a largo plazo. Además, sólo el 40 por ciento de las mujeres habían usado anticonceptivos orales. El uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama en hermanas e hijas de pacientes con cáncer de mama. El riesgo relativo fue de 4,6 en familias con 3 miembros con cáncer de mama u ovario y de 11,4 para familias con 5 o más miembros. El riesgo en este estudio pudo estar influido por las viejas formas de anticonceptivos orales, con altas dosis de estrógenos y gestágenos más que para las fórmulas actuales.^{17, 18}

IV.1.1.5. Fisiopatología.

El cáncer de mama, al igual que otras formas de cáncer, es el resultado de múltiples factores ambientales, genéticos y hereditarios. Algunos de estos factores incluyen:

1. Las lesiones en el ADN como las mutaciones genéticas. Las mutaciones que pueden llevar al cáncer de mama han sido experimentalmente vinculadas a la exposición a estrógenos.

2. El fracaso de la vigilancia inmunológica, una teoría en la cual el sistema inmune elimina las células malignas a lo largo de su vida.¹⁹

3. Factor de crecimiento anormal de señalización en la interacción entre las células del estroma y las células epiteliales pueden facilitar el crecimiento de células malignas.

4. Defectos hereditarios en los genes reparadores del ADN, como BRCA1 y BRCA2, TP53. La gente en los países menos desarrollados reporta menores tasas de incidencia que en los países desarrollados.

Las mutaciones en cualquiera de los dos principales genes de susceptibilidad al cáncer de mama un gen de susceptibilidad (BRCA1) y el cáncer de mama gen de susceptibilidad 2 (BRCA2), confieren un riesgo de cáncer de mama de entre 60 y 85 por ciento y un riesgo de cáncer de ovario de entre 15 y el 40 por ciento. Sin embargo, las mutaciones en estos genes representan sólo el 2 al 3 por ciento de todos los cánceres de mama.¹⁹

IV.1.1.6. Genética del cáncer.

El cáncer es una enfermedad genética producida por la mutación de determinados genes en una célula determinada, que adquiere las características del cáncer. Estos genes son de tres tipos.²⁰

✓ Oncogenes: Son genes mutados que promueven la división celular, procedentes de otros llamados protooncogenes (los cuales tienen una función normal), encargados de la regulación del crecimiento celular. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante. Suelen ser receptores de membrana (hormonas y otros factores). Hay más de 100 oncogenes descritos.²⁰

✓ Genes supresores tumorales: Son los encargados de detener la división celular y de provocar la apoptosis. Cuando se mutan estos genes la célula se divide sin control. Suelen ser factores de control transcripcional y traduccional. Cuando pierden su función normal (por delección, traslocación, mutación puntual) se originan tumores.²⁰

✓ Genes de reparación del ADN: Cuando el sistema de reparación es defectuoso como resultado de una mutación adquirida o heredada, la tasa de acumulación de

mutaciones en el genoma se eleva a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones afecten a oncogenes y genes supresores tumorales, aumentará la probabilidad de padecer neoplasias malignas.²⁰

IV.1.1.7. Clasificación molecular del cáncer de mama

Con el desarrollo de técnicas más sofisticadas se puede analizar los genes de cada cáncer de mama. Estas técnicas han dado lugar a una clasificación más precisa, que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. Esta clasificación se realiza en función de la presencia de unas determinadas proteínas (receptores) en las células, a las cuáles se unen dos tipos de hormonas, estrógenos (estrogen receptor en inglés, ER) y progesterona (progesterone receptor en inglés, PR) que favorecen la proliferación celular. Las células tumorales pueden contener uno, ambos o ninguno de estos receptores. Por lo tanto, el cáncer de mama ER-positivo es aquel que posee en sus células receptores de estrógeno y el PR-positivo contiene receptores de progesterona. La detección de estos receptores es importante para la elección de tratamiento.²⁰

A su vez, existen cuatro subtipos biológicos de cáncer de mama en función de sus distintas características moleculares: luminal A y luminal B, HER-2 sobre expresado y basal – like. En los subtipos luminales existen receptores hormonales, el subtipo luminal A es el más frecuente dentro del cáncer de mama, correspondiendo al 67% de los tumores y también el menos agresivo por su baja expresión de genes proliferativos. Por el contrario, el subtipo luminal B es menos frecuente y contiene una alta expresión de genes de proliferación en sus células. Los otros dos subtipos no contienen receptores hormonales positivos. El tumor basal – like se considera el cáncer de mama triple negativo (CMTN), ya que en sus membranas no contiene ningún tipo de receptor, es decir, es ER-negativo, PR-negativo y HER2-negativo y es altamente agresivo. El tumor HER-2 sobre expresado contiene una sobreexpresión del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER-2, por sus siglas en inglés) proteína asociada a la proliferación y al mal pronóstico^{3, 20}

IV.1.1.8. Naturaleza clonal del cáncer (teoría monoclonal)

Los cánceres se originan a partir de una célula única, tras la suma de múltiples mutaciones (de cinco a diez) en el genotipo para que se transforme en un fenotipo maligno en el transcurso de varios años, dando lugar a un clon de células, que es el tumor.²⁰

Actualmente se acepta la teoría de Sell y Pierce, que promueve que la mutación, iniciación y la transformación maligna ocurre en la célula progenitora o "stem cell", debido a un bloqueo de su maduración. Las mutaciones en células somáticas no resultarían en cáncer, ya que son células maduras con vida corta y que normalmente van a la apoptosis antes que nuevas mutaciones puedan diferenciarlas.²⁰

La agresividad y poder metastásico del tumor va a depender de la etapa de maduración celular en que se produce la mutación. Los tumores derivados de una célula madre en maduración precoz metastatizarán rápidamente y tendrán un fenotipo más heterogéneo. Aquellos derivados de una célula madre en etapa más tardía serán menos metastatizantes y de fenotipo más homogéneo.²⁰

IV.1.1.9. Anatomía patológica

Los carcinomas invasivos de mama suelen ser tumores histológicamente heterogéneos. En una mayoría abrumadora, estos tumores son adenocarcinomas que se originan en la parte distal de los conductos mamarios. Hay cinco variantes histológicas frecuentes de adenocarcinoma mamario.^{1, 2, 21}

- ✓ Carcinoma ductal infiltrante: supone el 75 por ciento de todos los cánceres de mama. Esta lesión se caracteriza por la ausencia de características histológicas especiales. Es duro a la palpación y de consistencia arenosa al ser diseccionado. Está asociado con diferentes grados de frecuencia fibrótica. A menudo está asociado con un carcinoma ductal in situ (CDIS) dentro de la pieza quirúrgica. Los carcinomas ductales infiltrantes metastatizan a los ganglios linfáticos axilares con frecuencia. El pronóstico de las pacientes con este subtipo es peor que el de las pacientes con algunos de los otros subtipos.

Las metástasis a distancia se encuentran en la mayoría de los casos en hueso, pulmón, hígado y cerebro.^{2, 21}

- ✓ Carcinoma lobulillar infiltrante: se observa en el 5-10 por ciento de los casos de cáncer de mama. Clínicamente, esta lesión se presenta con frecuencia como un área de engrosamiento mal definida dentro de la mama. Microscópicamente, se ven células pequeñas dispuestas en una sola fila. Los cánceres lobulillares infiltrante tiene tendencia a crecer alrededor de los conductos y lobulillos. La multicentricidad se observa más frecuentemente en el carcinoma lobulillar infiltrante que en el carcinoma ductal infiltrante. El pronóstico del carcinoma lobulillar es similar al del carcinoma ductal infiltrante. Además de las metástasis de los ganglios linfáticos axilares, se observa que el carcinoma lobulillar metastatiza a localizaciones infrecuentes, tales como las meninges y membranas serosas, con más frecuencia de lo que lo hacen otras variantes de cáncer de mama.^{2, 21}
- ✓ Carcinoma tubular: representa solo el 2 por ciento de todos los carcinomas de mama. El diagnóstico de carcinoma tubular se hace solo cuando en más del 75 por ciento del tumor se demuestran formaciones tubulares. Las metástasis ganglionares axilares son infrecuentes en este tipo de tumor. El pronóstico del carcinoma tubular es considerablemente mejor que el de otros tipos de cáncer.^{2, 21}
- ✓ El carcinoma medular supone el 5-7 por ciento de todos los tumores. Macroscópicamente, los carcinomas medulares están bien circunscritos. Histológicamente, se caracterizan por núcleos mal diferenciados, patrón de crecimiento sincitial, bordes bien delimitados, infiltración intensa con linfocitos pequeños y células plasmáticas y pocos focos o ninguno de CDIS. El pronóstico de los pacientes con este subtipo es favorable solo si están presentes todas estas características.^{2, 21}
- ✓ Carcinoma coloide o mucinoso: representa aproximadamente el 3 por ciento de todos los canceres de mama. Se caracteriza por una acumulación abundante de mucina extracelular que rodea a los agrupamientos de células tumorales. Presenta un crecimiento lento y tiende a ser voluminoso. Si un

carcinoma de mama es predominantemente mucinoso, el pronóstico es favorable.^{2, 21}

Otros subtipos histológicos más raros abarcan los subtipos: papilar, apocrino, secretor, epidermoide, de células fusiforme, cistosarcoma filoide y carcinosarcoma. Los carcinomas ductales infiltrantes a veces presentan pequeñas áreas que contienen uno o más de estos subtipos histológicos especiales. Los tumores con estas histologías mixtas se comportan de modo similar al de los carcinomas ductales infiltrantes puros.²¹

IV.1.1.10. Manifestaciones clínicas.

El cáncer de mama precoz generalmente no causa síntomas; razón por la cual los exámenes regulares de las mamas son importantes. El dolor de mama no es un signo de cáncer, aunque el 10 por ciento de estas pacientes lo suelen presentar sin que se palpe ninguna masa.^{2, 21, 22}

El primer signo suele ser un bulto que, al tacto, se nota diferente del tejido mamario que lo rodea. Se suele notar con bordes irregulares, duro, que no duele al tocarlo. En ocasiones aparecen cambios de color y tirantez en la piel de la zona afectada. No todos los tumores malignos presentan estas características pues algunos tienen bordes regulares y son suaves al tacto. Por este motivo, cuando se detecte cualquier anomalía se debe consultar con el médico. En las primeras fases, el bulto bajo la piel se puede desplazar con los dedos. En fases más avanzadas, el tumor suele estar adherido a la pared torácica o a la piel que lo recubre y no se desplaza. El nódulo suele ser claramente palpable e incluso los ganglios de las axilares pueden aumentar de tamaño. Los signos y síntomas de estas etapas son muy variados y dependen del tamaño y la extensión del tumor.²²

IV.1.1.11. Diagnóstico.

IV.1.1.11.1. Clínico.

El diagnóstico de certeza del cáncer de mama requiere el examen microscópico de una muestra del tejido mamario sospechoso (biopsia). La biopsia, sin embargo, es tan sólo el último escalón en una cadena de procedimientos cuyo objetivo en

separar los estudios mamarios en dos grupos principales: los que presentan algún grado de sospecha de cáncer y los que no.²³

La anamnesis (interrogatorio) seguida del examen físico o exploración física de la mama es el primer paso que se da para identificar si hay indicios de enfermedad. Dentro del interrogatorio es de suma importancia investigar si la paciente tiene familiares directos que han tenido cáncer de mama (madre, hermana), si ha tenido tumores benignos en mama, si su menstruación fue de inicio temprano (12 años o menos) y su menopausia tardía (después de los 55 años), si ha tomado anticonceptivos; ya que todos estos se han identificado de cierta forma como factor de riesgo del cáncer de mama. Después de eso, se debe investigar si la paciente ha tenido dolor mamario (mastalgia) o ha presentado alguna tumoración.^{2, 21, 23}

Posteriormente un médico con experiencia también deberá explorarla. Se deben buscar tumoraciones, deformidades en piel, en pezones o bien tumoraciones por arriba o abajo de la clavícula o en axila.²³

IV.1.1.11.2. Laboratorio.

Dentro de las pruebas de laboratorio que se realizan están los marcadores tumorales, que, aunque estos no son medios diagnósticos del cáncer de mama, se utilizan para evaluar carga tumoral y seguimiento para valorar respuesta al tratamiento, entre los cuales podemos citar los siguientes:

- ✓ Marcadores tumorales específicos.

Aunque no se usen comúnmente, hay muchas pruebas disponibles por laboratorios clínicos comerciales. Puede que hasta sean anunciadas como mejores que la de los marcadores más comunes, pero aún no han mostrado tener ninguna ventaja. En casos así, dichas pruebas suelen ser retiradas del mercado en EE. UU. por petición de la Dirección de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés). Aún, existen muchas pruebas disponibles para muchos tipos de cáncer que no ofrecen ningún valor.^{21, 24}

También hay otros marcadores que son usados por los investigadores. Éstos a menudo no están disponibles para médicos ni laboratorios clínicos. Si la investigación demuestra que son útiles, entonces se hacen disponibles para los

médicos y sus pacientes. La lista a continuación se limita a los marcadores tumorales que están disponibles para la mayoría de los médicos y que cuentan con información científica que respalda su utilidad.²⁵

✓ CA 15-3

El marcador tumoral CA 15-3 se usa principalmente para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama. Los niveles elevados en la sangre de CA 15-3 se reportan en menos del 10 por ciento de los pacientes con una etapa temprana de la enfermedad, mientras que se detectan en alrededor de 70 por ciento de aquéllos con un estado avanzado de la misma. Por lo general los niveles de este marcador bajan después de que el tratamiento está siendo eficaz, pero puede que suban tras las primeras semanas después de iniciar el tratamiento. El aumento se debe a que la muerte de las células cancerosas libera su contenido al torrente sanguíneo.^{2, 26}

✓ CA 27.29

Este marcador puede ser usado también para seguimiento a pacientes con cáncer de mama durante o después del tratamiento. Esta prueba mide el mismo marcador que la prueba del CA 15-3, pero de manera diferente. Aunque el marcador CA 27.29 constituye una prueba más reciente que la del CA 15-3, no es una mejor prueba en la detección de cáncer en etapa inicial ni avanzada. Puede que sea menos propensa a dar positivo en personas sin cáncer. El nivel por lo general es menor a 40 u/ml (unidades por mililitro).^{2, 21, 26}

✓ Receptores hormonales

Las muestras de tumores de mama (distintas a las muestras de sangre) provenientes de todos los casos de cáncer de mama son sometidas a determinación de los receptores de estrógeno y progesterona. Los cánceres de mama que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como "ER-positivo", mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denominan "PR-positivo". Alrededor de 2 de cada 3 cánceres de mama dan positivo para al menos uno de estos marcadores. Los casos de receptor hormonal positivo de cáncer de mama tienden a crecer más lentamente y presentan un mejor pronóstico que los cánceres sin estos receptores. Los cánceres con estos receptores pueden ser tratados con terapia hormonal como la que se basa en el uso de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa.^{21, 26}

✓ HER2

El HER2 (también conocido como HER2/neu, erbB-2 o EGFR2) es una proteína que hace que proliferen algunas células cancerosas. El nivel de este receptor es elevado en alrededor de 1 de cada 5 cánceres de mama. El nivel del HER2 normalmente se determina al someter a prueba una muestra del tejido canceroso y no de la sangre en sí. Los cánceres que son HER2-positivo tienden a proliferar y propagarse más rápido que los otros tipos de cáncer.^{2, 26}

IV.1.1.11.3. Imágenes.

En el diagnóstico por imágenes del cáncer de mama tenemos las siguientes técnicas:

- ✓ Mamografía
- ✓ Sonomamografía
- ✓ Resonancia magnética o Imagen de Resonancia Magnética (I.R.M.)
o resonancia.
- ✓ Tomosíntesis
- ✓ Mamografía contrastada
- ✓ PEM (Mamografía por Emisión de Positrones)

De estos procedimientos el más importante, el más específico y el más usado es la mamografía, una radiografía obtenida en un aparato de rayos X que ha sido diseñado especialmente para estudiar las mamas. Otras técnicas, como la galactografía, la neumocistografía y la neumooncografía, representan variantes de la mamografía en las que se asocian técnicas invasivas para precisar el estudio de determinadas alteraciones.^{2, 21, 27}

La sonomamografía es un método auxiliar, muy útil en numerosas ocasiones, que en algunas circunstancias puede llegar a ser la principal técnica diagnóstica de imagen. La principal utilidad consiste en la distinción de la naturaleza sólida o quística de lesiones nodulares identificadas en la mamográfica. También es de utilidad en el estudio de mama con un componente glandular importante que condiciona una elevada densidad de la imagen mamográfica, dificultando la discriminación de posibles lesiones. Permite una medición muy precisa del tamaño

de los nódulos mamarios y es de gran utilidad para guiar punciones para obtener material celular o tisular para examen citológico o biopsico que permitan el estudio y diagnóstico histopatológico.²⁷

La resonancia magnética, su empleo, en la actualidad, no es rutinario. Sin embargo, las indicaciones de su empleo van ampliándose cada vez más. Las principales indicaciones de la resonancia son el seguimiento de cambios cicatrizales mamarios post quirúrgicos, el estudio de multicentricidad y multifocalidad del cáncer mamario, la valoración de la extensión local para apoyar o contraindicar el tratamiento conservador, valorar respuesta a la quimioterapia y el estudio de complicaciones de prótesis mamarias.^{21, 27}

Cuando se obtiene una mamografía, el radiólogo examina cuidadosamente las imágenes obtenidas buscando ciertos signos radiológicos que son conocidos como indicadores probables de patología. Las imágenes pueden visualizarse de manera analógica, utilizando como soporte una película radiográfica especial para mamografía; o bien de manera digital, utilizando sistemas informáticos.²⁷

IV.1.1.11.4. Diferencial.

El diagnóstico diferencial clínico del cáncer de mama hay que hacerlo con la dermatitis eczematosa del pezón, con psoriasis, hiperqueratosis por retención del pezón, impétigo, papiloma ductal benigno y carcinoma espinocelular incipiente. Quizás el más complicado de realizar es la dermatitis eczematosa del pezón. En este caso las lesiones son bilaterales, pruriginosas y secretantes. Tienen una respuesta rápida a la aplicación de corticoides tópicos. La biopsia cutánea despeja cualquier duda.²⁸

- ✓ Cambios fibroquísticos: adenosis, ectasia ductal, fibrosis, hiperplasia leve, quistes, metaplasia apócrina o escamosa.²⁸

- ✓ Fibroadenomas: tumores benignos por proliferación de tejido conectivo encapsulado, se encuentra a cualquier edad, más frecuente entre 2da y 3^{ra} década.²⁸

✓ Quistes: formaciones líquidas encapsuladas producidos por la involución de los lóbulos mamarios y/o la dilatación de los conductos galactóforos, es común en mayores de 40 años.²⁸

✓ Mastitis Granulomatosa: es una entidad benigna de la mama, de causa desconocida, que en muchos casos se asemeja un carcinoma. Está caracterizada por células gigantes multinucleadas y epitelioides, limitadas a los lóbulos mamarios con microabscesos y granulomas.²⁸

IV.1.1.12. Estadificación

El AJCC designó la estadificación según la clasificación del tumor, el ganglio y la metástasis (TNM) para definir el cáncer de mama. La primera clasificación se realizó en 1959 por esta. Actualmente está en vigencia la 8^{va} edición, aplicada a partir del 1^o de enero del 2018. La octava edición proporciona mayor flexibilidad y precisión al sistema de clasificación, brindando una plataforma de clasificación pronóstica basada en factores anatómicos tradicionales que puede ser mejorado y modificado utilizando biomarcadores y paneles de datos multigénicos.

Tumor primario (T)

TX No se puede evaluar el tumor primario.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma Ductal in situ (CDIS)

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón que no se relaciona con un carcinoma invasivo o un carcinoma in situ (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque aún se deberá señalar la presencia de la enfermedad de Paget.

T1 El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.

T1mi El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.

T1a El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.

T1b El tumor mide >5 mm, pero ≤10 mm en su mayor dimensión.

T1c El tumor mide >10 mm, pero ≤20 mm en su mayor dimensión.

T2 El tumor mide >20 mm, pero ≤50 mm en su mayor dimensión.

T3 El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.

T4 El tumor es de cualquier tamaño con invasión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).

T4a Diseminación a la pared torácica circunscrito a intercostales y costillas, no incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.

T4b Ulceración o nódulos cutáneos ipsilaterales, o edema (piel de naranja), que no satisface los criterios de carcinoma inflamatorio.

T4c Ambos: T4a y T4b.

T4d Carcinoma inflamatorio.^{2, 21}

Ganglios linfáticos regionales (N)

cNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpados antes).

cN0 No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos (por imagen o examen clínico).

cN1 Metástasis ipsilateral, móvil, en ganglios axilares de los niveles I y II.

Cn1m1 Micro metástasis (aproximadamente 200 células, de 0.2 mm a 2.0 mm).

cN2 Metástasis ipsilateral, en ganglios axilares de los niveles I y II, fijos entre si o a otra estructura.

Metástasis en los ganglios mamaros internos ipsilaterales detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares clínicamente manifiesta.

N2a Metástasis ipsilateral, en ganglios axilares de los niveles I y II, fijos entre si o a otra estructura.

N2b Metástasis solo en los ganglios mamaros internos ipsilaterales detectada clínicamente, en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta en los ganglios linfáticos axilares.

N3 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con compromiso de los ganglios linfáticos axilares de grado I, II o sin este.

Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) detectada clínicamente con metástasis manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de nivel I o II.

Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con compromiso axilar o mamario interno de ganglios linfáticos o sin este.

N3a Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).

N3b Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfáticos axilares(es).

N3c Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es).^{2, 21}

Metástasis a distancia (M)

M0 No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia.

cM0(i+) No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero sí depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas detectados en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares que no son regionales de ≤0,2 mm en pacientes sin signos ni síntomas de metástasis.

cM1 Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos.^{2, 21}

Estadio anatómico/grupos^{2, 21}.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi T1N1mi	M0 M0
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0 T1	N2 N2	M0 M0

	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

IV.1.1.13. Tratamiento.

El tratamiento es multidisciplinario y depende de factores como: etapa clínica, tipo biomolecular, edad y comorbilidad. La etapa la determina el tamaño del tumor, la presencia de metástasis en los ganglios axilares, torácicos internos o supraclaviculares o si se ha extendido (metástasis) al hígado, cerebro, pulmones o huesos. Algunos tratamientos se consideran estándar (tratamiento actualmente utilizado) y otros se encuentran en evaluación en ensayos clínicos.^{29, 30, 31}

La elección del tratamiento más apropiado para el cáncer es una decisión en la que idealmente deben participar el paciente, la familia y el equipo médico.³²

Las medidas terapéuticas tradicionales incluyen la cirugía, la radiación, hormonoterapia y la quimioterapia. En la actualidad se estudia la utilidad de la inmunoterapia, terapia de ablación molecular y la modulación de la respuesta biológica^{32, 33}.

IV.1.1.13.1. Quirúrgico.

La principal estrategia para el tratamiento curativo del cáncer es la excisión del tumor mediante una intervención quirúrgica. En el pasado, esto implicaba la excisión de todo el tejido afectado y de la mayor cantidad posible de tejido potencialmente afectado, incluidos los tejidos vecinos y los ganglios linfáticos. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas, los conocimientos en fisiología, en anestesia y la disponibilidad de potentes antibióticos y hemoderivados, han permitido realizar cirugías más limitadas, con menos secuelas y más pronta recuperación. Sin

embargo, muchos cánceres están demasiado extendidos en el momento del diagnóstico para que la cirugía curativa sea posible.^{2, 21, 30}

En la actualidad el tratamiento quirúrgico se divide en Radical y Conservador, tanto en el manejo de la mama como de la axila. Los cuales se pueden realizar tanto por un abordaje tradicional como oncoplastico, consistiendo este último en la utilización de técnicas de cirugía plástica para ocultar las cicatrices y remodelar el tejido mamario remanente.

Tratamiento quirúrgico radical de la mama

1. Mastectomía radical

También conocida como mastectomía radical de Halsted y de Meyer, consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ambos músculos pectorales y vaciamiento axilar completo.

2. Mastectomía radical modificada

Consiste en la extirpación de la glándula mamaria conservando el musculo pectoral mayor y/o el pectoral menor, con vaciamiento axilar completo.

3. Mastectomía con conservación de piel

Mastectomía en la que se realiza una resección mínima de piel, pero incluyendo el complejo areola pezón.

4. Mastectomía con conservación del complejo areola pezón

Como su nombre lo indica, en esta se realiza una extirpación completa de la glándula mamaria sin la extirpación del complejo areola pezón.

5. Mastectomía simple

Se refiere a la extirpación de la glándula mamaria con un huso de piel que incluye el complejo areola pezón y sin vaciamiento axilar.

Tratamiento quirúrgico conservador de la mama

1. Tumorectomía

Durante la tumorectomía, se extirpan el tumor y una porción del tejido mamario que lo rodea.^{21,30}

2. Cuadrantectomía

En esta cirugía se extirpa más tejido de la mama que en una tumorectomía (hasta una cuarta parte de la mama).^{2, 21}

Tratamiento quirúrgico radical de la axila

1. Disección axilar

Consiste en la resección de los niveles linfáticos axilares I y II

Tratamiento quirúrgico selectivo de la axila

1. Biopsia de ganglio centinela

En este procedimiento se inyecta una sustancia radiactiva y/o un tinte en el área cerca del tumor. La sustancia y el tinte son transportados por el sistema linfático a los primeros ganglios, llamado ganglios linfáticos centinelas que recibe linfa del tumor. Estos ganglios linfáticos son los que tienen más probabilidades de contener células cancerosas si el cáncer se ha propagado.^{2, 21}

IV.1.1.13.2. Radioterapia.

Las radiaciones ionizantes pueden ser electromagnéticas o por partículas y producen una destrucción tisular. La radiación electromagnética incluye los rayos gamma, una forma de emisión radiactiva, y los rayos X, que se producen cuando un haz de electrones impacta en un metal pesado. La radiación de partículas incluye haces de electrones, protones, neutrones, partículas alfa (núcleos de helio) y piones.²¹

La sensibilidad de los tumores a las radiaciones es muy variable. Son tumores sensibles aquellos cuya sensibilidad es superior a la de los tejidos vecinos normales. Cuando tales tumores son además accesibles los tumores superficiales o los tumores en órganos como el útero en el que se puede introducir una fuente de radiación pueden ser curados mediante radioterapia. La propiedad de la radiación de respetar hasta cierto punto los tejidos normales permite el tratamiento de tumores en localizaciones donde no es posible la cirugía por la proximidad de tejidos vitales o porque el tumor ha empezado a infiltrar estructuras adyacentes que no pueden ser sacrificadas. La radioterapia también se emplea con frecuencia como tratamiento paliativo, sobre todo en las metástasis.^{21, 30}

La radioterapia puede ser útil como coadyuvante a la cirugía. La radiación preoperatoria puede esterilizar las células tumorales con rapidez, impidiendo su diseminación en el acto quirúrgico. También puede disminuir la masa tumoral facilitando la cirugía, o transformando un tumor inoperable en otro operable. En otros casos la radioterapia se emplea en el postoperatorio.³⁰

IV.1.1.13.3. Quimioterapia.

Consiste en la utilización de fármacos para el tratamiento del cáncer. Puesto que los fármacos se distribuyen en el organismo a través del sistema circulatorio, la quimioterapia es útil para aquellos tumores cuya diseminación los hace inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Existen multitud de fármacos anticancerosos, la mayor parte de los cuales actúan interfiriendo la síntesis o función del ADN. Por tanto, las células en división son más sensibles a la quimioterapia. Muchas veces estos procesos cancerosos se han diseminado en el momento del diagnóstico y no existe otra opción terapéutica. Otros cánceres avanzados tienen buena respuesta a la quimioterapia y pueden ser controlados durante periodos prolongados, por lo que se utiliza con frecuencia como tratamiento paliativo.³¹

Los dos principales problemas que limitan la utilización de la quimioterapia son la toxicidad y la resistencia. Las técnicas que evitan o controlan la toxicidad y disminuyen el riesgo de resistencias se han ido perfeccionando. Es importante la instauración precoz del tratamiento, la utilización de dosis óptimas del fármaco, la repetición de los ciclos con intervalos cortos si es posible, siempre que se permita la recuperación del paciente de los efectos tóxicos.^{21, 31}

✓ Quimioterapia adyuvante

Se entiende por tratamiento sistémico adyuvante la administración de quimioterapia o terapia endocrina después de la cirugía primaria, con el objetivo de eliminar la posible existencia de enfermedad residual microscópica y disminuir el riesgo de recidiva local o diseminación a distancia^{2, 15, 21}.

La cirugía se emplea para remover todo el cáncer que se pueda ver, pero la terapia adyuvante se usa para destruir cualquier célula cancerosa que haya

quedado al no ser visible. La terapia adyuvante después de la cirugía de conservación de la mama o de la mastectomía, reduce el riesgo de que regrese el cáncer de mama. La radiación, la quimioterapia y la terapia hormonal se pueden usar como tratamientos adyuvantes.^{2, 15, 21}

Incluso en las etapas iniciales de la enfermedad, las células cancerosas se pueden desprender del tumor primario del seno y propagarse a través del torrente sanguíneo. Estas células no causan síntomas, no se pueden ver en los estudios por imágenes ni se pueden palpar durante un examen físico. Sin embargo, si se les permite crecer, pueden establecer nuevos tumores en otras partes del cuerpo. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es destruir las células que no han sido detectadas y que se han transportado de la mama.^{2, 15, 21}

El trastuzumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento adyuvante en tumores que presentan sobre expresión del receptor HER-2 unidos a la quimioterapia mejoran las tasas de respuesta y de supervivencia. El uso de trastuzumab está asociado a cardiotoxicidad.^{15, 21}

Esquemas y Pautas más empleados en Quimioterapia Adyuvante.				
CMF	Ciclofosfamida	Metotrexate	Fluoracilo	
	100 mg/m ² /oral	40 mg/m ² /I.V.	600 mg/m ² /I.V.	
	días 1-14	días 1-8	días 1-8	
FAC	Fluoracilo	Adriamicina	Ciclofosfamida	
	500 mg/m ² / I.V.	40 mg/m ² /I.V.	500 mg/m ² /I.V.	
	días 1-8	día 1	día 1	
AMF	Ciclofosfamida	Adriamicina	Metotrexate	Fluoracilo
	50 mg/m ² /orales días 1-14	20 mg/m ² /I.V. días 1-8	20 mg/m ² /I.V. días 1-8	300 /m ² /I.V. días 1-8

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia que se administra *antes* de la cirugía se llama terapia neoadyuvante. A menudo, la terapia neoadyuvante usa la misma quimioterapia que se emplea como terapia adyuvante (sólo se administra antes de la cirugía y no después). En términos de supervivencia, no existe diferencia entre administrar quimioterapia antes o después de la cirugía. El mayor beneficio de la quimioterapia neoadyuvante es que puede reducir cánceres grandes para que sean lo

suficientemente pequeños y puedan ser extirpados mediante una cirugía menos extensa. La otra ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que los médicos pueden ver cómo responde el cáncer a los medicamentos de la quimioterapia. Si el tumor no se reduce en tamaño con el primer grupo de medicamentos, su médico sabrá que será necesario administrar otros medicamentos de quimioterapia.^{15, 21}

En algunos casos, los cánceres de mama son tan grandes que no se pueden extraer quirúrgicamente al momento del diagnóstico. A estos cánceres se les conoce como localmente avanzados, y tienen que ser tratados con quimio para reducir sus tamaños de manera que pueden ser extraídos con cirugía.¹⁵

Actualmente existen tres grandes grupos de pacientes a los que se administra QT neoadyuvante:

- a. Pacientes con carcinomas inflamatorios, en los que no es posible el tratamiento quirúrgico inicial por el gran número de recidivas que ello comporta.
- b. Pacientes con tumores localmente avanzados (no inflamatorios), estadios III, en los que la cirugía inicial es posible, pero con una mala evolución.
- c. Pacientes con tumores inicialmente resecables, en los que sobre todo se busca una reducción tumoral para conseguir una cirugía menos agresiva (tratamiento conservador).

Inicialmente se administró tratamiento sistémico en pacientes con enfermedad en estadio III (T3 o T4, o N2), para intentar mejorar su mal pronóstico al intentar el control precoz de las micrometástasis, y facilitar el tratamiento loco-regional tras la reducción del volumen tumoral.^{2, 15}

El gran número de respuestas (superiores incluso al 70 % en algunos grupos), junto a la mejor evolución de las pacientes que recibieron tratamiento sistémico, alentó a algunos investigadores a estudiar el papel que tendría una QT administrada de forma previa a la cirugía en tumores más pequeños. La quimioterapia neoadyuvante en tumores inicialmente resecables se basa en los resultados obtenidos con quimioterapia en los tumores localmente avanzados, etapa III.^{2, 15}

Esquema quimioterapia de cáncer de mama.

Algunas de las combinaciones de medicamentos más comúnmente usadas son:

- ✓ CMF: ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato, y 5-fluorouracilo (fluorouracil, 5-FU).
- ✓ CAF (o FAC): ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamycin®) y 5-fluororacilo.
- ✓ AC: doxorubicina (Adriamicina) y ciclofosfamida.
- ✓ EC: epirubicina (Ellence®) y ciclofosfamida.
- ✓ TAC: docetaxel (Taxotere®), doxorubicina (Adriamicina) y ciclofosfamida.
- ✓ AC → T: doxorubicina (Adriamycin) y ciclofosfamida, seguida de paclitaxel (Taxol®) o docetaxel (Taxotere) [Trastuzumab (Herceptin®) se puede administrar con el paclitaxel o el docetaxel para tumores HER2/neu positivos].
- ✓ A → CMF: doxorubicina (Adriamycin), seguida de CMF.
- ✓ CEF (FEC): ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluororacilo (a esto le puede seguir docetaxel).
- ✓ TC: docetaxel (Taxotere) y ciclofosfamida.
- ✓ TCH: docetaxel, carboplatino, y trastuzumab (Herceptin®) para tumores HER2/neu positivos.^{2, 15, 21}

IV.1.1.13.4. Terapia hormonal.

Este tipo cáncer procedentes de tejidos que son sensibles a la acción hormonal, como la mama, responden al tratamiento hormonal. Consiste en la administración de diferentes hormonas o antihormonas o en la anulación de la hormona estimulante correspondiente.³²

Los estrógenos y otras hormonas sexuales femeninas (se producen, principalmente, en los ovarios), actúan a lo largo de la vida sobre las células de la mama. Son las encargadas del desarrollo y de las modificaciones que la mama sufre en los distintos periodos de la vida (pubertad, embarazo, lactancia, menopausia).^{2, 21, 32}

En pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos debe administrarse Tamoxifeno 20mg por día, durante 5 años.

Se ha demostrado que una duración del tratamiento de 5 años es significativamente superior, en cuanto a la reducción del riesgo de recidiva y mortalidad, a 2 años. No se ha demostrado beneficio con la administración de Tamoxifeno más allá de 5 años, ni en las mujeres con receptores hormonales negativos. El Tamoxifeno presenta efectos beneficiosos añadidos por su acción agonista parcial estrogénica: reducción de la pérdida de masa ósea y la disminución de LDL. Entre sus inconvenientes están la aparición de sofocos, sequedad vaginal, aumento de peso, cefalea, accidentes tromboembólicos, cataratas y sobre todo aumento de riesgo de cáncer de endometrio, lo que obliga a revisiones ginecológicas anuales y a la búsqueda activa de sangrado postmenopáusico.^{2, 15, 21}

En pacientes postmenopáusicas con positividad en los receptores hormonales se debe usar un inhibidor de la aromatasa (anastrozole, exemestane o letrozole) (Dynamed, 2007) como terapia adyuvante que ha demostrado buenos resultados en las tasas de supervivencia, el beneficio se ha observado en todas las mujeres hayan recibido Tamoxifeno o no y en diferentes estadios de la enfermedad, tanto situaciones precoces como en presencia de enfermedad invasiva. De momento no hay datos que indiquen si es más adecuado su uso como terapia inicial, secuencial o concomitante ni la duración óptima del tratamiento. El uso de tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas durante 5 años sin inhibidores de la aromatasa quedaría limitado a las que lo desean o su uso está contraindicado. Las recomendaciones enfatizan que los inhibidores de la aromatasa no son activos en mujeres con ovarios funcionantes, sus efectos secundarios son similares al tamoxifeno, como ventaja aportan una disminución en el riesgo de cáncer de útero y de problemas tromboembólicos, como inconveniente peor protección ósea y mayor riesgo de fractura. Puede ser necesario realizar una determinación de estradiol y gonadotrofinas en sangre si se desea recomendar un inhibidor de la aromatasa a una mujer sobre la que existen dudas en relación con la menopausia.^{21, 33}

En pacientes premenopáusicas con enfermedad avanzada se ha de considerar la posibilidad de la ablación ovárica. Las mujeres premenopáusicas con insuficiencia ovárica secundaria y quimioterapia adyuvante y las postmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de la aromatasa tienen aumentado el riesgo de osteoporosis, es conveniente vigilar la salud en este grupo de mujeres.³³

IV.1.1.13.5. Inmunoterapia

Gracias a los avances en el campo de la inmunología y a los estudios histológicos realizados en el cáncer de mama, se planteó la idea de que la inmunoterapia, también, podría funcionar como tratamiento para este tipo de cáncer.

La inmunoterapia o terapia biológica, según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, es un tipo de tratamiento que estimula el sistema inmunitario para ayudarlo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades. Al contrario de los demás tratamientos contra el cáncer esta terapia no destruye por sí misma las células cancerosas, sino que potencia el sistema inmune de la persona enferma para que sea éste el encargado de reconocer y destruir las células tumorales.³³

Actualmente, existen 4 tipos de tratamientos biológicos:

- ✓ Activa (vacunas): esta terapia se basa en aislar proteínas del tumor para inyectarlas en el cuerpo acompañado de células inmunitarias para ayudar al sistema inmune a reconocerlas y luchar contra ellas.
- ✓ Transferencia adoptiva celular: en este caso, se extraen células del sistema inmune del paciente, se expanden y se reinyectan con el fin de que destruyan los restos del tumor.
- ✓ Sustancias reguladoras: esta terapia se basa en mejorar la respuesta inmunitaria inyectando citoquinas. Las cuáles promueven la proliferación y diferenciación de los linfocitos T.
- ✓ Anticuerpos monoclonales: son anticuerpos que se inyectan en el organismo con la función de unirse a receptores del cuerpo. Una clase de estos anticuerpos se une a las proteínas inhibidoras o puntos de control

inmunológicas (checkpoints) creadas por las células tumorales para inhibirlas y ayudar al sistema inmune.³³

IV.1.1.14. Complicaciones.

IV.1.1.14.1. Quirúrgicas.

El dolor en las ramificaciones nerviosas tras una mastectomía o tumorectomía se conoce como síndrome de dolor post-mastectomía (PMPS por sus siglas en inglés). Las señales de este síndrome consisten en dolor en la pared torácica y una sensación de hormigueo en el brazo. Puede que el dolor también se sienta en hombros, cicatriz, brazos o axilas. Otros malestares comunes incluyen la parestesia, dolor agudo o repentino y prurito excesivo.^{2, 21}

- ✓ Infección de la herida quirúrgica.
- ✓ Seroma
- ✓ Hematoma
- ✓ Linfocele axilar
- ✓ Dehiscencia
- ✓ Neumotorax.^{2, 21, 34}

IV.1.1.14.2. Complicaciones por radioterapia.

Las complicaciones menores son:

- ✓ Leve inflamación de mama durante la radioterapia que en general desaparece en 6 a 12 meses.
- ✓ Radiodermatitis de la piel durante la radioterapia similar al bronceado por el sol. En la mayoría de los casos esto también desaparece en 6 a 12 meses.
- ✓ La mayoría de las mujeres de vez en cuando tienen dolores en la mama tratada o en los músculos alrededor de la misma, aun años después del tratamiento. No se conoce la razón, de esto, pero si bien el dolor es molesto, no es dañino, y no es un signo de reaparición del cáncer.

- ✓ En raras ocasiones las pacientes sufren una fractura de la costilla años después del tratamiento; esto ocurre en menos del 1 por ciento de las pacientes tratadas con métodos modernos, y la fractura se recupera por sí sola poco a poco³⁵

Algunas de las complicaciones más graves son:

La radioterapia aplicada a los ganglios linfáticos axilares puede aumentar el riesgo de linfedema después de la disección de la axila.

- ✓ La radioterapia aplicada a los ganglios linfáticos axilares podría, aunque es muy raro, producir adormecimiento, hormigueo, o incluso dolor y debilidad en la mano y el brazo, años después del tratamiento.
- ✓ Algunas pacientes sufren "neumonitis por radiación", una reacción pulmonar que causa tos, dificultad para respirar y fiebre entre los tres a nueve meses después de terminar el tratamiento. Afortunadamente, por lo general es leve y no requiere un tratamiento específico, y desaparece en dos a cuatro semanas sin complicaciones de largo plazo.
- ✓ La radioterapia puede afectar al corazón. Afortunadamente las técnicas usadas en la actualidad afectan al corazón mucho menos que las técnicas usadas en el pasado. Los estudios actuales no han encontrado un mayor riesgo de enfermedad cardíaca grave en las pacientes tratadas con técnicas modernas aun 10 a 20 años después del tratamiento. No obstante, todavía hay incertidumbre acerca del riesgo de que la radiación cause enfermedad cardíaca para fumadoras y personas con enfermedades cardíacas preexistentes, y para las que reciben ciertos medicamentos quimioterapéuticos. Es probable que estos riesgos sean muy bajos.
- ✓ Las mujeres de 45 años o menos al momento del tratamiento podrían tener un riesgo ligeramente aumentado (unos pocos puntos porcentuales a lo más) de sufrir cáncer en el otro seno con el pasar del tiempo, en comparación con el riesgo que tendrían sin

radioterapia. Hay un riesgo muy bajo (tal vez una en 1000 personas) de que 5, 10, 20 o más años después aparezca cáncer en la piel, músculo, hueso o pulmón directamente en la zona tratada.

- ✓ Es muy raro, pero es posible que las pacientes desarrollen una erosión cutánea, o un dolor tan fuerte en la mama, que se necesite de cirugía para poder tratarlo.³⁵

IV.1.1.14.3. Complicaciones por quimioterapia.

- ✓ Infección por la inmunodepresión y la neutropenia:
 - Fiebre (puede ser el único signo de la neutropenia).
 - Disminución de la Tensión Arterial.
 - Aumento de la Frecuencia Respiratoria.
 - Escalofríos.
 - Malestar general.
- ✓ Anemia:
 - Fatiga.
 - Debilidad.
 - Palidez.
 - Mareos.
 - Debilidad progresiva.
- ✓ Insuficiencia Renal:
 - Oliguria, Proteinuria.
 - Edemas.
 - Presencia de uratos y calcio en la orina.
 - Hipertensión Arterial.
- ✓ Hemorragias:
 - Aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la tensión arterial.
 - Mareo, intranquilidad, debilidad.
 - Hemorragia externa.^{36, 37}

IV.1.1.15. Evolución y pronóstico.

Su pronóstico depende de la extensión en el momento del diagnóstico: en los estadios precoces la curación es alta, pero son pocos los casos de enfermedad diseminada con supervivencias prolongadas. De ahí el interés por conseguir un diagnóstico y un tratamiento lo más temprano posible^{3,8}

- ✓ El pronóstico a largo plazo para las mujeres que sufren cáncer de mama ha mejorado en las últimas dos décadas.
- ✓ Esta mejoría en el pronóstico se presenta especialmente en las mujeres que han sido diagnosticadas de forma precoz.
- ✓ Los avances terapéuticos y la detección precoz han conseguido, principalmente, esta mejora.

Hay muchos factores pronósticos relacionados con el cáncer de mama:

- Tamaño
- Grado
- Si la enfermedad es sistémica (ha hecho metástasis)
- Recurrencia de la enfermedad
- Edad del paciente.³⁸

Cuanto más avanzado sea la etapa de diagnóstico, peor será el pronóstico. El tamaño no es un factor en la estadificación a menos que el cáncer sea invasivo. El Carcinoma ductal in situ es etapa cero independiente de su tamaño.^{7, 38}

Cuanto más se acerca las células cancerosas a las normales, más lento su crecimiento y mejor será el pronóstico. Bien diferenciadas se da una calificación de grado 1, moderado es de grado 2, mientras que los pobres o no diferenciadas se da un mayor grado de 3 o 4 (dependiendo de la escala utilizada).³⁸

Las mujeres más jóvenes tienden a tener un peor pronóstico que las mujeres posmenopáusicas, debido a varios factores. Sus mamas están influenciadas por ciclos menstruales activos, durante la lactancia pueden no ser conscientes de los cambios en sus mamas. Por lo tanto, las mujeres más jóvenes están por lo general en una etapa más avanzada al momento del diagnóstico. También puede haber factores biológicos que contribuyen a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en mujeres jóvenes con cáncer de mama.³⁸

La presencia de receptores de estrógeno y progesterona en las células cancerosas, aunque no de pronóstico, es importante para guiar el tratamiento. Aquellos que no resulten positivo para estos receptores específicos no responderá a la terapia hormonal.³⁸

Del mismo modo, el estado de HER2/neu dirige el curso de tratamiento. Los pacientes cuyo cáncer de las células son positivas para HER2/neu tienen una enfermedad más agresiva y pueden ser tratados con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a esta proteína. Elevación del CA15-3, junto con la fosfatasa alcalina, fue demostrado que aumenta las probabilidades de recurrencia temprana del cáncer de mama.^{21, 38}

IV.1.1.17. Cáncer de mama bilateral

A nivel mundial se considera que el riesgo que tiene una paciente con cáncer de mama de presentar un segundo primario contralateral es del 7 al 10 por ciento, aumentando 1 por ciento por cada año de supervivencia de la paciente.⁴¹

La patogénesis de la bilateralidad no está del todo clara; las correlaciones en el subtipo histológico, el grado tumoral y el estado de los Receptores Hormonales entre los dos tumores se han considerado indicativos de que se originan de una sola célula (teoría de origen monoclonal) con diseminación metastásica secundaria hacia la mama opuesta. Por otro lado, su discordancia llevaría a considerarla una lesión independiente del tumor primario (teoría de origen multiclonal). Dependiendo del tiempo de aparición entre un tumor y el otro, suelen ser de tipo sincrónico (cmbs) y metacrónico (cmbm).⁴

El cáncer de mama bilateral sincrónico es poco frecuente. La incidencia reportada es del 1% (rango 0.3-8%). Este amplio rango de incidencia reportada se debe en parte al uso de diferentes definiciones y a las diferencias de evaluación de la segunda mama. Muchos autores requieren que ambos cánceres sean diagnosticados dentro de los seis meses o menos, mientras que otros exigen que el diagnóstico sea realizado de forma simultánea. El segundo tumor es considerado generalmente como una lesión independiente y no como una metástasis si cumple los criterios de Chaudary, es decir, poseer un componente in

situ, ser de diferente tipo histológico, tener un grado de diferenciación distinto del tumor inicial y no encontrar evidencia de metástasis locales, regionales o a distancia. ⁴²

Dentro de los factores de riesgo para cáncer de mama bilateral se ha identificado la edad, estimándose que las pacientes jóvenes con cáncer de mama tienen de 10 a 14 veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama contralateral. Por otra parte, dentro de los antecedentes familiares es importante la edad temprana de inicio en el miembro de la familia, así como los antecedentes de bilateralidad en la madre. Recientemente, se han publicado mutaciones en la línea germinal BRAC-1 en pacientes con antecedentes de cáncer de mama bilateral, igualmente se ha propuesto que la exposición a radiaciones ionizantes podría conferir algún riesgo para desarrollar un segundo primario contralateral; sin embargo, este punto es sumamente controvertido. Otros factores relacionados con la bilateralidad han sido las etapas clínicas avanzadas, la multicentricidad, la hiperplasia atípica y la presencia de estirpes lobulillares .⁷

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama bilateral es ominoso, esto podría ser debido a que la bilateralidad refleja una condición más avanzada; actualmente se ha determinado que la sobre-expresión del Her-2/neu, particularmente, en tumores sincrónicos confiere un peor pronóstico. El manejo de las pacientes con cáncer de mama unilateral para la prevención de un segundo primario contralateral ha sido la observación clínica frecuente, así como la mastografía. Durante muchos años, la utilización de la biopsia contralateral fue una práctica común a nivel mundial, sin embargo, actualmente es muy controvertido su uso. Algunos oncólogos recomiendan un enfoque selectivo de la biopsia de la mama contralateral que haga hincapié en riesgos conocidos y ya mencionados. ⁴³

Un punto aún más controvertido y menos utilizado es la mastectomía profiláctica, a favor de la mastectomía profiláctica pueden citarse los siguientes argumentos:

1. El procedimiento realizado correctamente debe reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral a un nivel mínimo.

2. Se puede disminuir la ansiedad de la paciente respecto del examen y la mastografía de seguimiento.

3. En los casos que requieren mastectomía con reconstrucción mamaria, la mastectomía contralateral (y la reconstrucción bilateral) pueden permitir un resultado más simétrico. Además, en las pacientes que eligen una reconstrucción inmediata, con transferencia de tejido, debe considerarse una mastectomía y reconstrucción bilateral en una sola etapa, mientras que dentro de los puntos en contra tenemos que mencionar la mayor morbilidad asociada al tiempo de cirugía y sangrado, además de que el beneficio parece ser relativamente menor, por lo que la mastectomía profiláctica es el tratamiento apropiado para un subgrupo definido, pero muy pequeño de pacientes con cáncer de mama; fundamentalmente, para aquellas pacientes con antecedentes familiares de riesgo extremadamente alto o con una ansiedad discapacitante acerca de la otra mama.⁴³

Es precisamente este riesgo latente lo que hace importante conocer las formas de presentación de esta variante clínica del cáncer de mama, pudiendo identificar el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de bilateralidad.⁴³

El mejor manejo de los pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico es controversial⁴¹. El enfoque de tratamiento aceptado en la actualidad es evaluar el cáncer en ambas mamas como dos individuales, para realizar una intervención adecuada para ambas mamas.⁴⁴ Los pacientes son preferentemente tratados con mastectomía bilateral más que con terapia conservadora, sin embargo, la tasa de recurrencia local es similar a la de cáncer unilateral, y la terapia conservadora no está por lo tanto contraindicada.⁴¹

Cada vez hay más pruebas de que el tratamiento adyuvante afecta el riesgo de CBC. Un metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) mostró que el tamoxifeno durante 2 o 5 años produjo una reducción proporcional de la incidencia de CBC del 26 por ciento y el 47 por ciento, respectivamente. Datos recientes sugieren que los inhibidores de la aromatasa pueden ser incluso más efectivos en la reducción de la CBC. Los metaanálisis EBCTCG también mostraron una disminución marginalmente significativa del 20

por ciento en el riesgo de CBC después de la quimioterapia adyuvante. Las dosis de radiación a la mama contralateral son generalmente bastante bajas y es poco probable que confieran un mayor riesgo de CBC. Sin embargo, un gran estudio de casos y controles halló un mayor riesgo asociado a la radiación entre los sobrevivientes de cáncer de mama a largo plazo diagnosticados entre 1935 y 1982, que recibieron radioterapia antes de los 45 años. Un análisis reciente de los datos de SEER también encontró un riesgo CBC ligeramente mayor después de la radioterapia en pacientes menores de 45 años, que sobreviven más de 5 años.⁴⁵

IV.1.1.18. Prevención.

✓ Autoexamen mamario.

La autoexploración mamaria mensual ha sido una constante en los programas de prevención del cáncer de mama; sin embargo, ha ido perdiendo importancia con el acceso de la mujer a los controles ginecológicos y mamarios periódicos y a los programas de detección temprana. Hoy es exigible el diagnóstico de cánceres de mama no palpables y eso solamente se consigue con un estudio de imágenes de calidad. En las campañas de prevención, estos casos ocupan ya cerca del 40 por ciento de los diagnósticos; la mayoría de las veces se trata de tumores aun no invasores, con curaciones en cerca del 100 por ciento de las ocasiones.⁷

✓ Revisiones periódicas.

A partir de los 35 años, la mujer debe comenzar a realizar anualmente sus controles mamarios. Es a esta edad, aunque algunos piensan que es preferible a los 40 años, cuando debe efectuarse el primer estudio mamográfico, que servirá de base comparativa con los siguientes controles. Hasta los 40-45 años la mamografía se repetirá cada 2 años y después anualmente. La revisión incluirá un interrogatorio pormenorizado y una inspección y palpación cuidadosas. La ecografía, sobre todo en mujeres jóvenes, será muy útil para completar el estudio radiológico.^{11, 21}

✓ Herencia y cáncer de mama.

Se estima que la mayor parte de los cánceres de mama son esporádicos; el cáncer aparece en un miembro de una familia sin que se repita en esa generación.

Pero alrededor del 10 por ciento puede depender de algún tipo de factor genético hereditario. Se conocen 2 genes, denominados BRCA1 y BRCA2, que se relacionan con una predisposición aumentada del 45 y 35 por ciento, respectivamente, de padecer la enfermedad. Alteraciones en algún otro gen relacionado con los cromosomas 11 y 17, son mucho menos frecuentes. Al no existir medidas preventivas razonables para individuos que presenten estas alteraciones genéticas, el estudio de estas en familiares de pacientes que son diagnosticados de cáncer de mama, no parece estar indicado por el momento, al menos de forma sistemática.¹¹

V. HIPÓTESIS

El manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – 2019, es realizado con técnicas radicales, independientemente de su estadificación.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Manejo quirúrgico	Procedimiento que implica la manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico, ya sea diagnóstico, terapéutico o pronóstico.	Biopsia de ganglio centinela Conservadora Mastectomía simple Mastectomía radical modificada Mastectomía radical clásica	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del diagnóstico	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Condición fenotípica de etiología genética que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Factores de Riesgo	Característica propia o resultado de una exposición que aumente la probabilidad de sufrir una enfermedad	Menarquia, menopausia, GPAC, anticonceptivos orales, lactancia, antecedentes oncológicos	Nominal

Lugar de la lesión	Sitio en la topografía de la mama donde se origina la enfermedad.	CSE, CSI, CIE, CII, retroareolar	Nominal
Estudios de Imágenes	Conjunto de técnicas y procesos para crear proyecciones del cuerpo humano con finalidades clínicas	Mamografía Sonografía	Nominal
Tipo de biopsia	Mecanismo utilizado para la obtención de la muestra de tejido diagnóstico	Guiada por imagen Abierta	Nominal
Tipo histológico	Tipo de cáncer de mama dependiendo del tejido que le da origen	Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar infiltrante Carcinoma tubular Carcinoma medular Carcinoma coloide o mucinoso.	Nominal
Grado tumoral	Referida a la diferenciación celular	Grado I Grado II Grado III	Nominal
Estadio clínico	Es la determinación del tamaño, estado ganglionar, presencia o ausencia de metástasis,	IA- IB II A- IIB III A - IIIB – IIIC IV.	Ordinal

	según el comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) 2018.		
Perfil molecular	Clasificación del cáncer de mama basado en parámetros de Inmunohistoquímica.	Luminal A Luminal B Her2 neu sobre expresado Triple Negativo	Nominal
Tratamiento neoadyuvante	Manejo terapéutico del cáncer, previo a una cirugía.	Quimioterapia Radioterapia Hormonoterapia	Nominal
Estadio patológico	Es la determinación del tamaño, estado ganglionar, presencia o ausencia de metástasis, según el comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) 2010, en la pieza quirúrgica definitiva.	IA- IB II A- IIB III A - IIIB – IIIC IV.	Ordinal

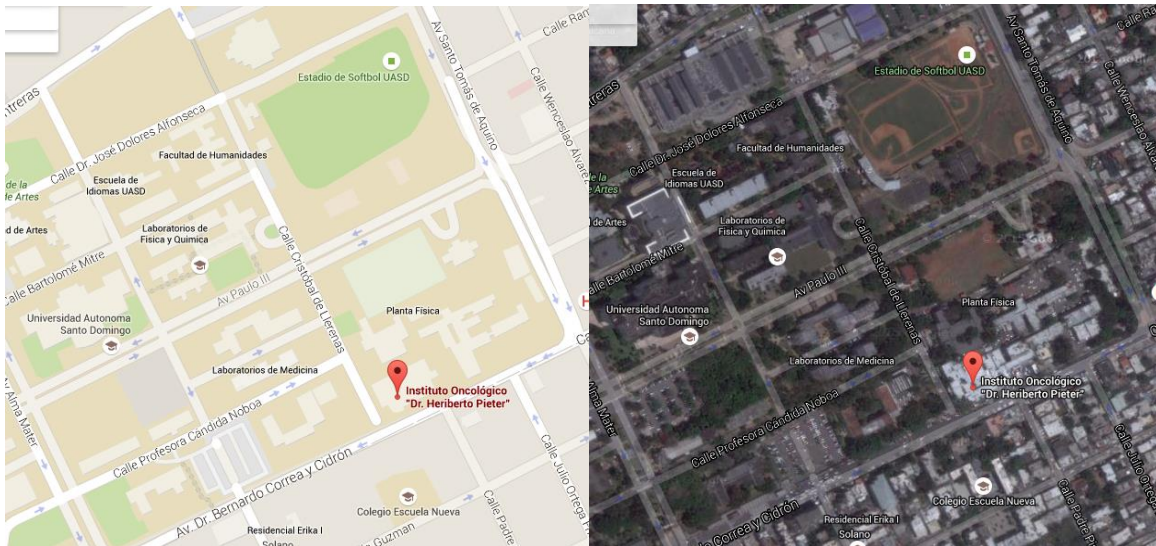
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar el manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la Av. Correa y Cidrón número 1, Zona Universitaria, Distrito nacional, República Dominicana. Está delimitado, al Norte, por la Av. José Contreras; al Sur, por la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Oeste, por la calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo y al Este, por la Avenida Santo Tomás de Aquino. (Ver mapa cartográfico y vía aérea).



VII.3. Universo

El universo estuvo compuesto por 2086 pacientes con cáncer de mama operados por el servicio de tumores mamarios en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 - Junio 2019.

VII.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 17 pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico operados por el servicio de Tumores Mamarios en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 - junio, 2019.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico
2. Ambos sexos
3. Adultos ≥ 18 años

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes médicos no localizables
2. Expedientes médicos incompletos

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se realizó un cuestionario conformado por 15 preguntas abiertas y cerradas. Para el llenado de este, se revisaron los expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión. (Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

Para realizar el estudio en dicho centro docente, se elaboró una carta solicitud de permiso para revisión de expedientes clínicos, expedida por el Departamento de Enseñanza y dirigida a Registro de Tumores. Luego los datos se obtuvieron mediante la revisión de los expedientes clínicos seleccionados y confirmados por el archivo, y el llenado de los instrumentos de recolección de datos durante los meses de abril y mayo de 2020.

La sustentante se encargó de recopilar los datos, basados en el protocolo estandarizado descrito. Los pacientes fueron elegidos de acuerdo con los criterios

de inclusión y exclusión ya descritos, durante 2013 - junio, 2019. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados auxiliándonos en nuestro caso de Microsoft Word, Excel y Epi-info 7.

VII.9. Análisis

La información estudiada fue calculada en frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁴⁵ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴⁶ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

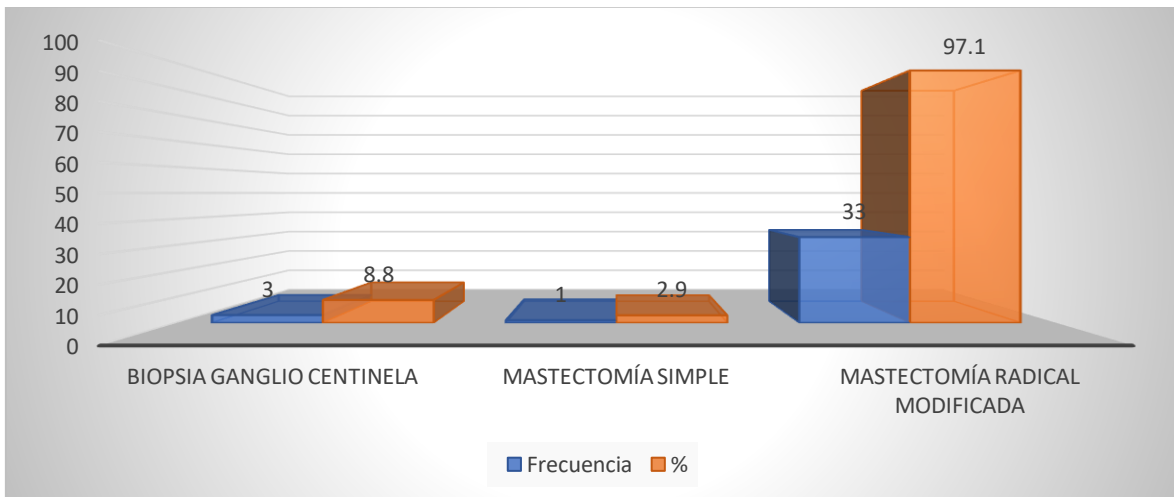
Durante el periodo 2013 – junio, 2019, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, se intervinieron quirúrgicamente un total de 2086 casos de cáncer de mama, de los cuales 55 (2.6%) fueron cáncer de mama bilateral. De estos, 22 (1.1%) fueron sincrónicos (diagnosticados con una diferencia de 6 meses o menos), pero solo 17 de estos casos cumplían con los criterios de inclusión. De las 17 que entran a nuestro estudio, 14 fueron diagnosticadas de forma simultáneas y los 3 restantes con una diferencia de hasta 6 meses.

Cuadro 1. Manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – junio 2019.

Manejo quirúrgico	Frecuencia	%
Biopsia ganglio centinela	3	8.8
Mastectomía simple	1	2.9
Mastectomía radical modificada	33	97.1

Fuente: expedientes clínicos

Figura 1. Manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – junio 2019.



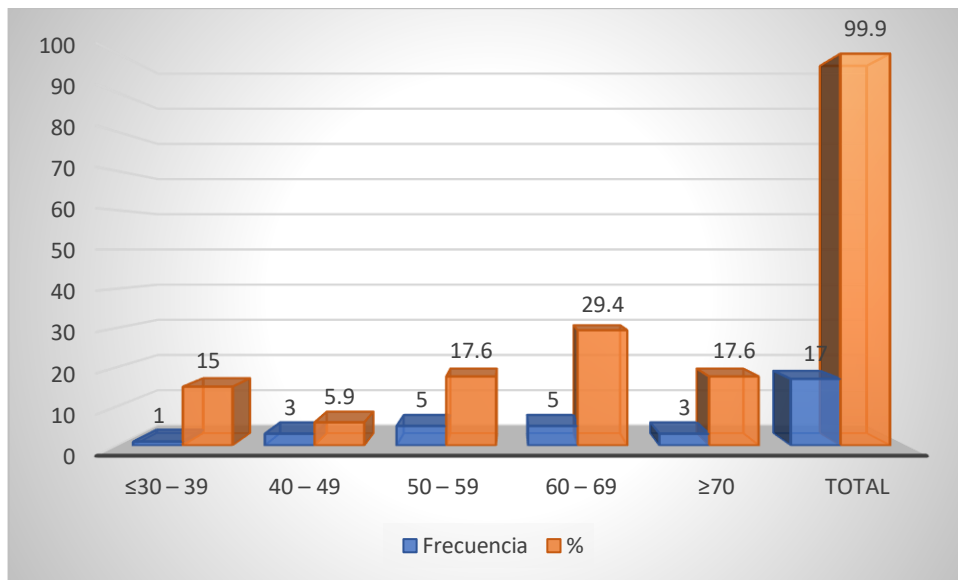
Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Edad de los pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Edad (años)	Frecuencia	%
≤30 – 39	1	15.0
40 – 49	3	5.9
50 – 59	5	17.6
60 – 69	5	29.4
≥70	3	17.6
Total	17	99.9

Fuente: Expedientes clínicos

Figura 2. Edad de los pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



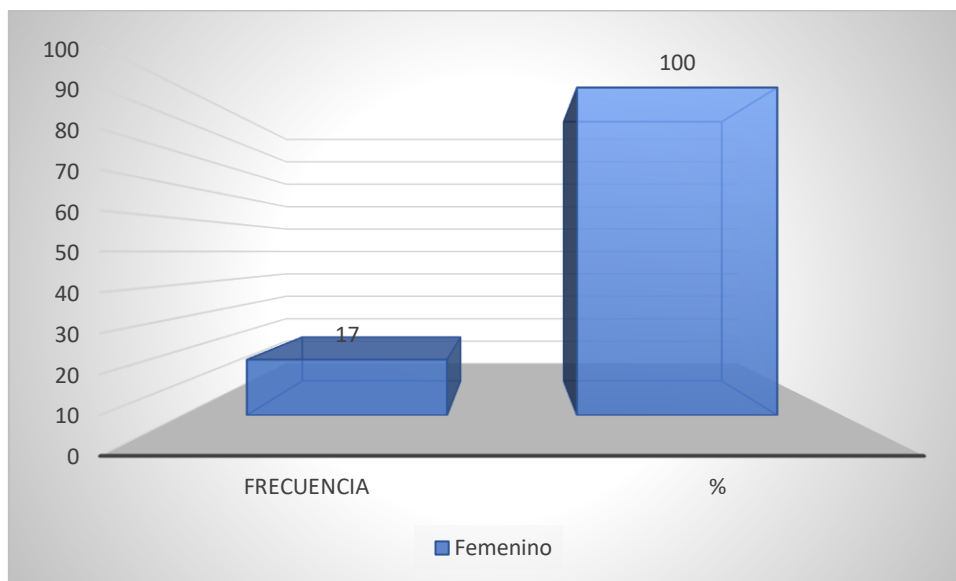
Fuente: cuadro 2

Cuadro 3. Sexo de los pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	17	100.0
Total	17	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 3. Sexo de los pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



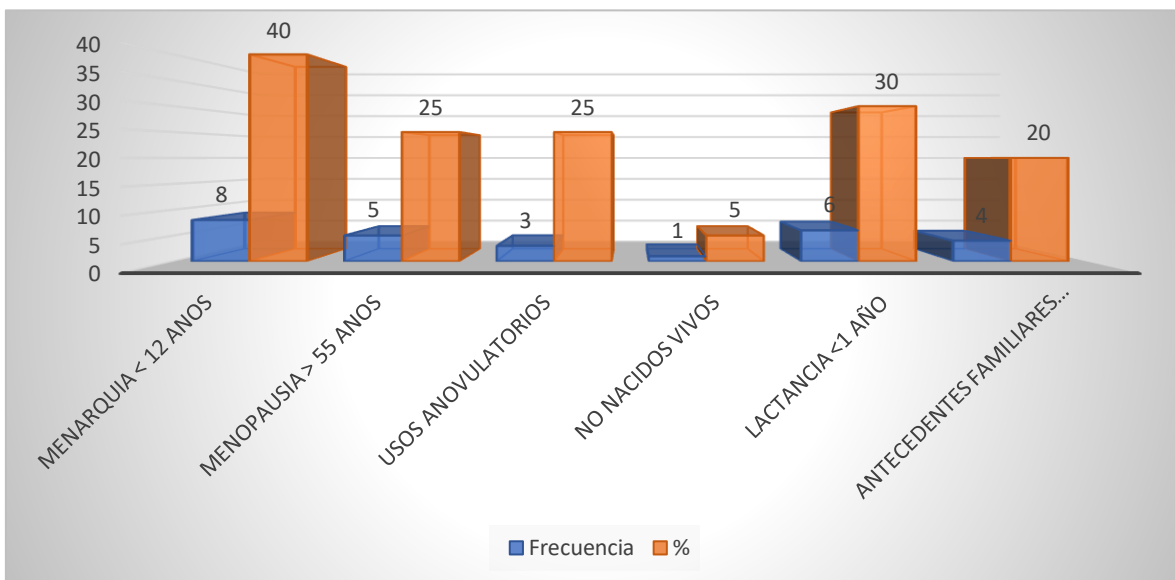
Fuente: cuadro 3

Cuadro 4. Factores de riesgo de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Factores de riesgo	Frecuencia	%
Menarquia < 12 años	8	47.1
Menopausia > 55 años	5	29.4
Usos anovulatorios	3	17.6
No nacidos vivos	1	5.9
Lactancia <1 año	6	35.3
Antecedentes familiares cáncer de mama	4	23.5

Fuente: expedientes clínicos

Figura 4. Factores de riesgo de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – junio 2019.



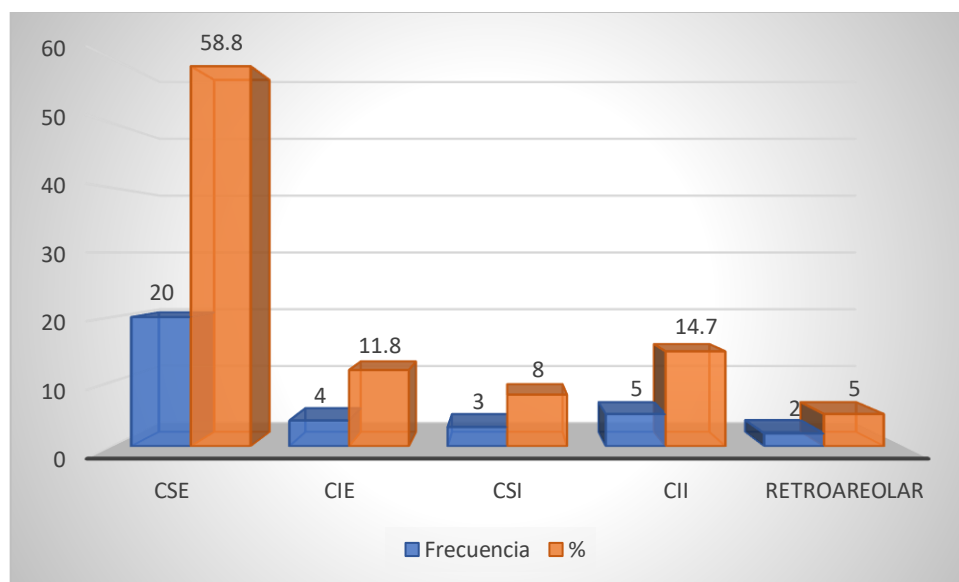
Fuente: cuadro 4

Cuadro 5. Lugar de aparición de la lesión en la mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – junio 2019.

Lugar	Frecuencia	%
CSE	20	58.8
CIE	4	11.8
CSI	3	8.0
CII	5	14.7
Retroareolar	2	5.0
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 5. Lugar de aparición de la lesión en la mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



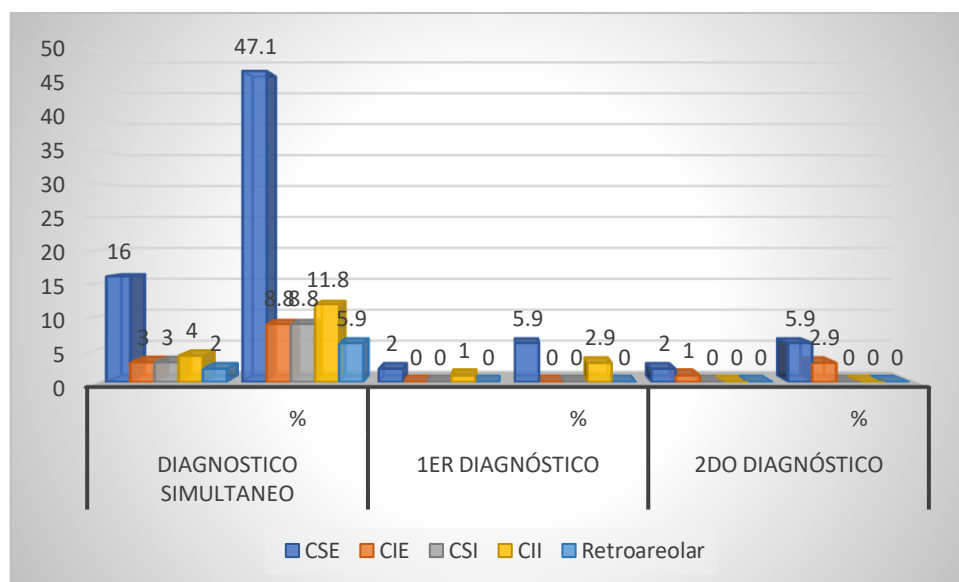
Fuente: cuadro 5

Cuadro 5.1. Lugar de aparición de la lesión en la mama, según si el diagnóstico fue simultaneo o no, de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Lugar	Diagnostico		1er		2do	
	simultaneo	%	diagnóstico	%	diagnóstico	%
CSE	16	47.1	2	5.9	2	5.9
CIE	3	8.8	0	0.0	1	2.9
CSI	3	8.8	0	0.0	0	0.0
CII	4	11.8	1	2.9	0	0.0
Retroareolar	2	5.9	0	0.0	0	0.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 5.1. Lugar de aparición de la lesión en la mama, según si el diagnóstico fue simultaneo o no, de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



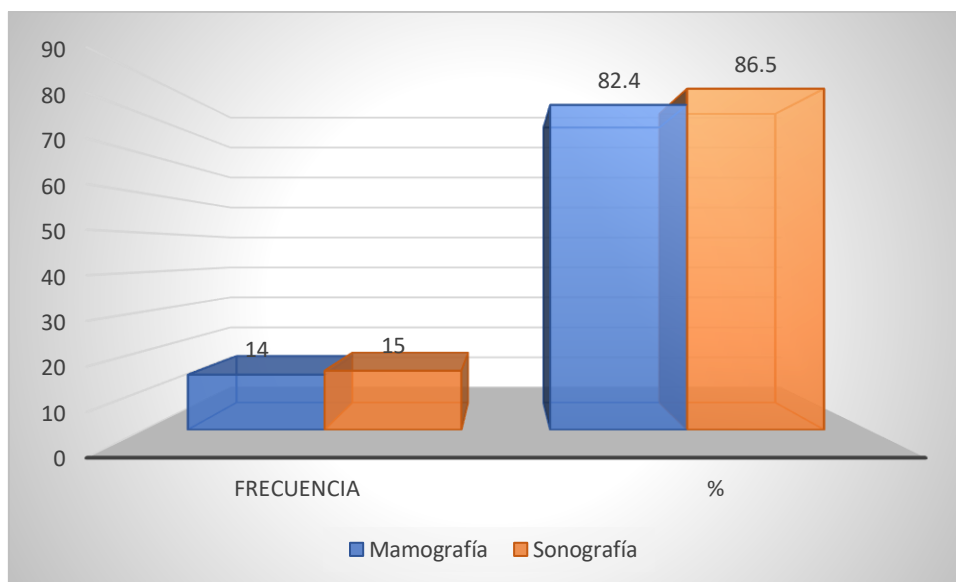
Fuente: cuadro 5.1

Cuadro 6. Estudios de imágenes diagnósticos realizados a las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Estudios de imagen	Frecuencia	%
Mamografía	14	82.4
Sonografía	15	86.5

Fuente: expedientes clínicos

Figura 6. Estudios de imágenes diagnósticos realizados a las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



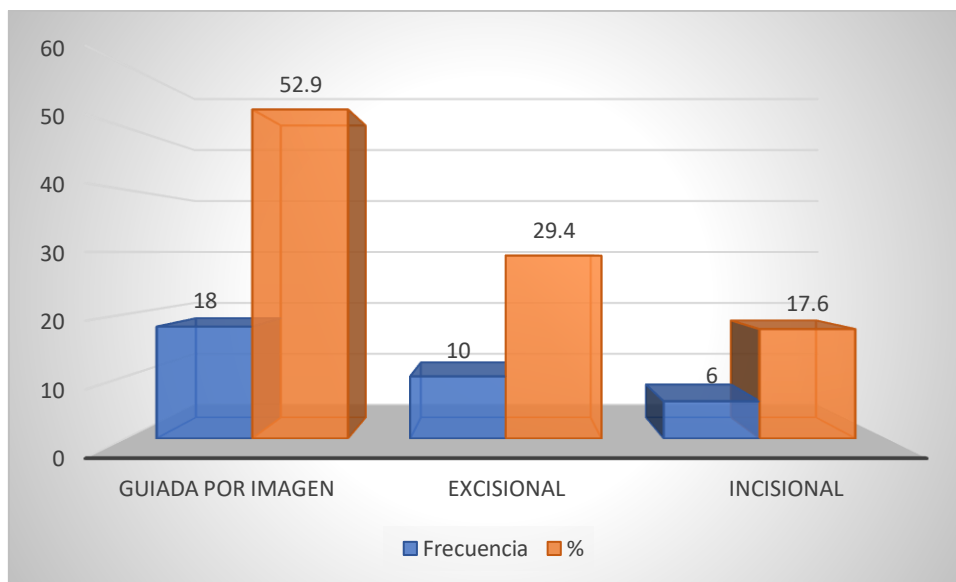
Fuente: cuadro 6

Cuadro 7. Tipo de biopsia realizada a las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Tipo de biopsia	Frecuencia	%
Guiada por imagen	18	52.9
Excisional	10	29.4
Incisional	6	17.6
Total	34	99.9

Fuente: expedientes clínicos

Figura 7. Tipo de biopsia realizada a las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



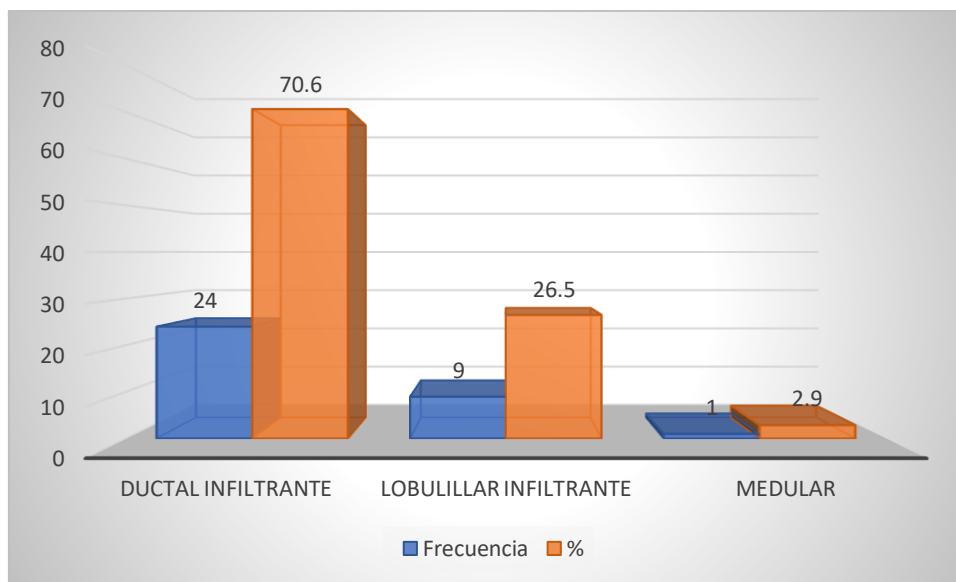
Fuente: cuadro 7

Cuadro 8. Tipo histológico del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Tipo histológico	Frecuencia	%
Ductal infiltrante	24	70.6
Lobulillar infiltrante	9	26.5
Medular	1	2.9
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 8. Tipo histológico del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



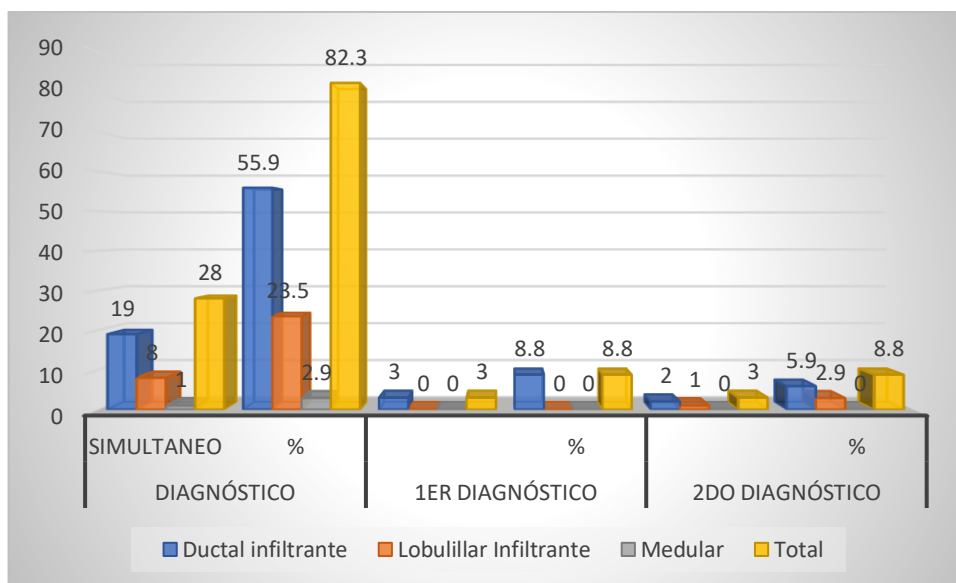
Fuente: cuadro 8

Cuadro 8.1. 2019. Tipo histológico. Según el momento del diagnóstico, del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio

Tipo Histológico	Diagnóstico simultaneo		1er diagnóstico		2do diagnóstico	
		%		%		%
Ductal infiltrante	19	55.9	3	8.8	2	5.9
Lobulillar Infiltrante	8	23.5	0	0.0	1	2.9
Medular	1	2.9	0	0.0	0	0.0
Total	28	82.3	3	8.8	3	8.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 8.1. Tipo histológico. Según el momento del diagnóstico, del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – 2019.



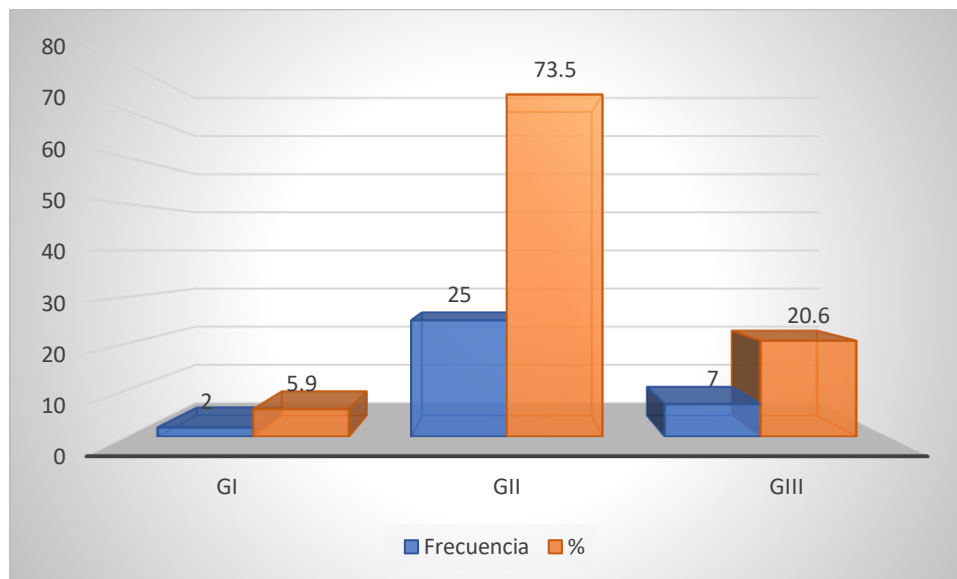
Fuente: cuadro 8.1

Cuadro 9. Grado tumoral del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Grado tumoral	Frecuencia	%
GI	2	5.9
GII	25	73.5
GIII	7	20.6
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 9. Grado tumoral del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



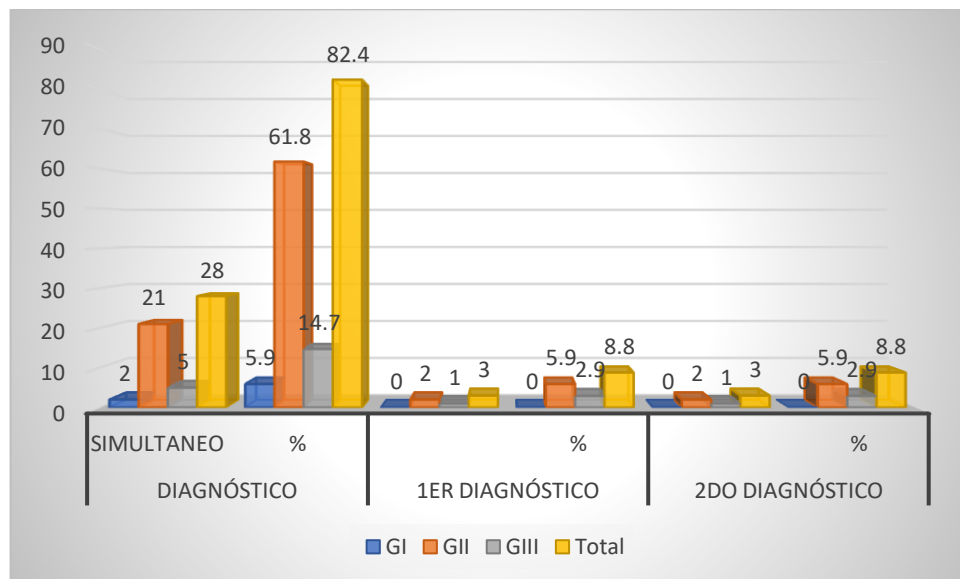
Fuente: cuadro 9

Cuadro 9.1. Grado tumoral del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico, según el momento del diagnóstico, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Grado tumoral	Diagnóstico simultaneo		1er diagnóstico		2do diagnóstico	
		%		%		%
GI	2	5.9	0	0.0	0	0.0
GII	21	61.8	2	5.9	2	5.9
GIII	5	14.7	1	2.9	1	2.9
Total	28	82.4	3	8.8	3	8.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 9.1. Grado tumoral del cáncer de mama de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico, según el momento del diagnóstico, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



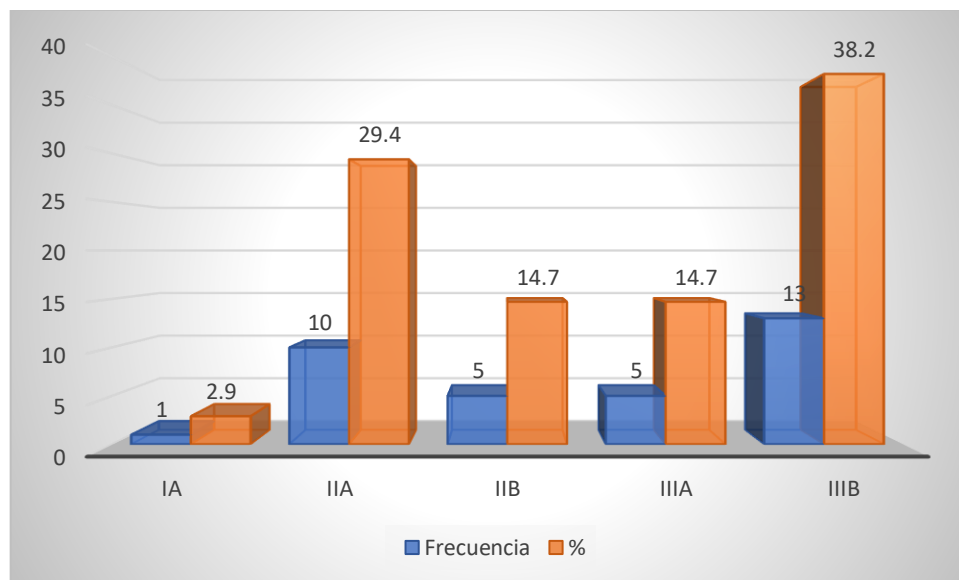
Fuente: cuadro 9.1

Cuadro 10. Estadio Clínico de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Estadio Clínico	Frecuencia	%
IA	1	2.9
IIA	10	29.4
IIB	5	14.7
IIIA	5	14.7
IIIB	13	38.2
Total	34	99.9

Fuente: expedientes clínicos

Figura 10. Estadio Clínico de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



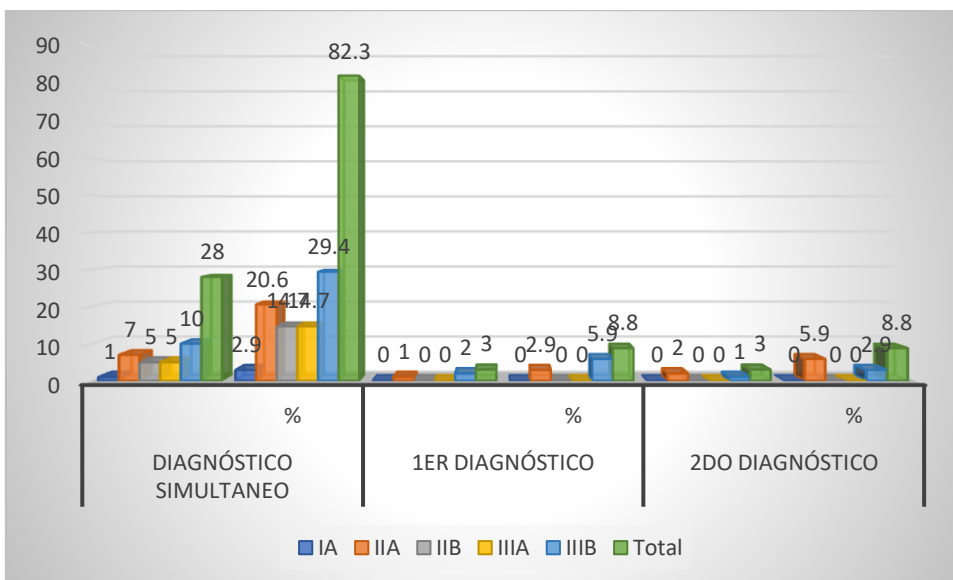
Fuente: cuadro 10

Cuadro 10.1. Estadio Clínico según el momento del diagnóstico de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Estadio Clínico	Diagnóstico simultaneo		1er diagnóstico		2do diagnóstico	
		%		%		%
IA	1	2.9	0	0.0	0	0.0
IIA	7	20.6	1	2.9	2	5.9
IIB	5	14.7	0	0.0	0	0.0
IIIA	5	14.7	0	0.0	0	0.0
IIIB	10	29.4	2	5.9	1	2.9
Total	28	82.3	3	8.8	3	8.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 10.1. Estadio Clínico según el momento del diagnóstico de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – 2019.



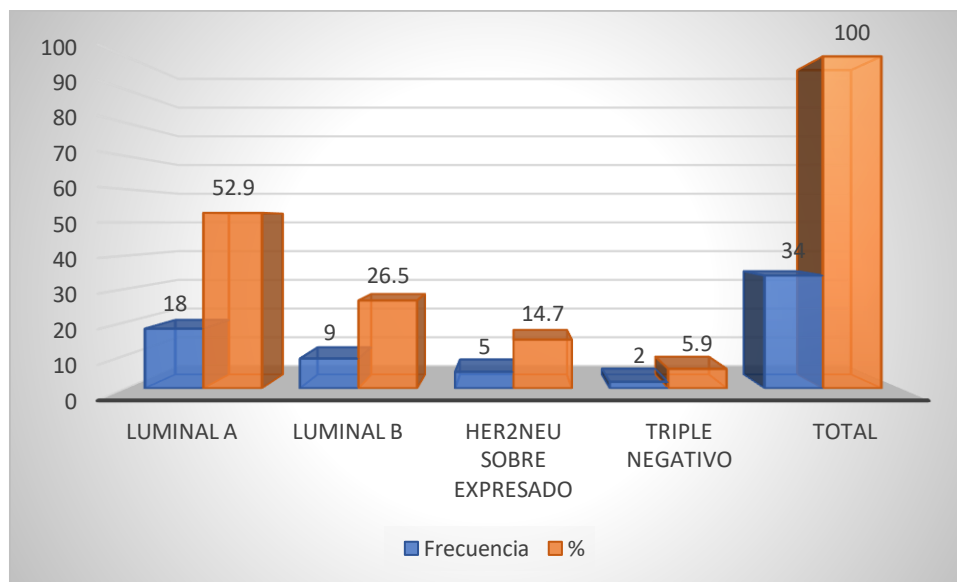
Fuente: cuadro 10.1

Cuadro 11. Perfil molecular de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Perfil Molecular	Frecuencia	%
Luminal A	18	52.9
Luminal B	9	26.5
Her2Neu sobre expresado	5	14.7
Triple negativo	2	5.9
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 11. Perfil molecular de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



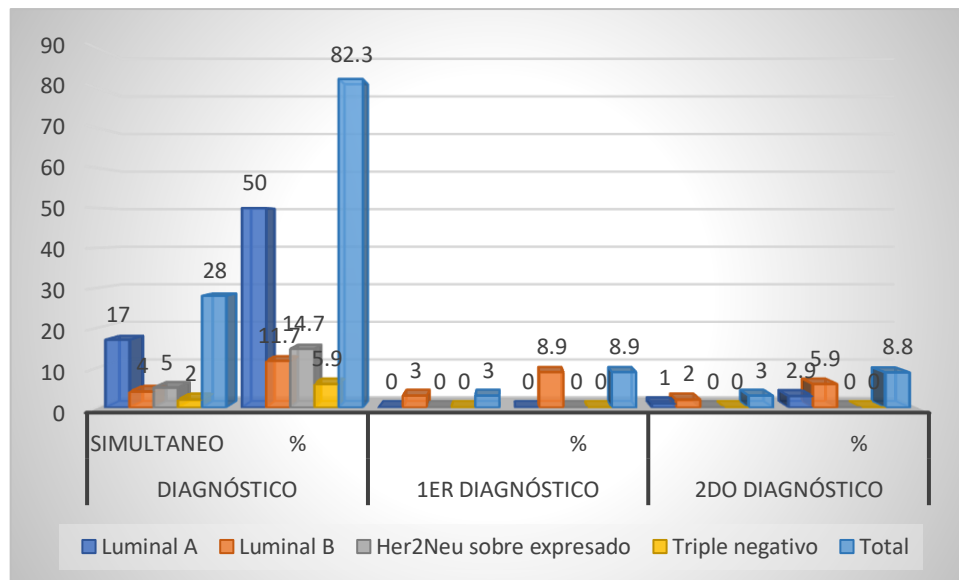
Fuente: cuadro 11

Cuadro 11.1. Perfil molecular, según el momento del diagnóstico, de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Perfil Molecular	Diagnóstico simultaneo		1er diagnóstico		2do diagnóstico	
		%		%		%
Luminal A	17	50.0	0	0.0	1	2.9
Luminal B	4	11.7	3	8.9	2	5.9
Her2Neu sobre expresado	5	14.7	0	0.0	0	0.0
Triple negativo	2	5.9	0	0.0	0	0.0
Total	28	82.3	3	8.9	3	8.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 11.1. Perfil molecular, según el momento del diagnóstico, de las pacientes quienes recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



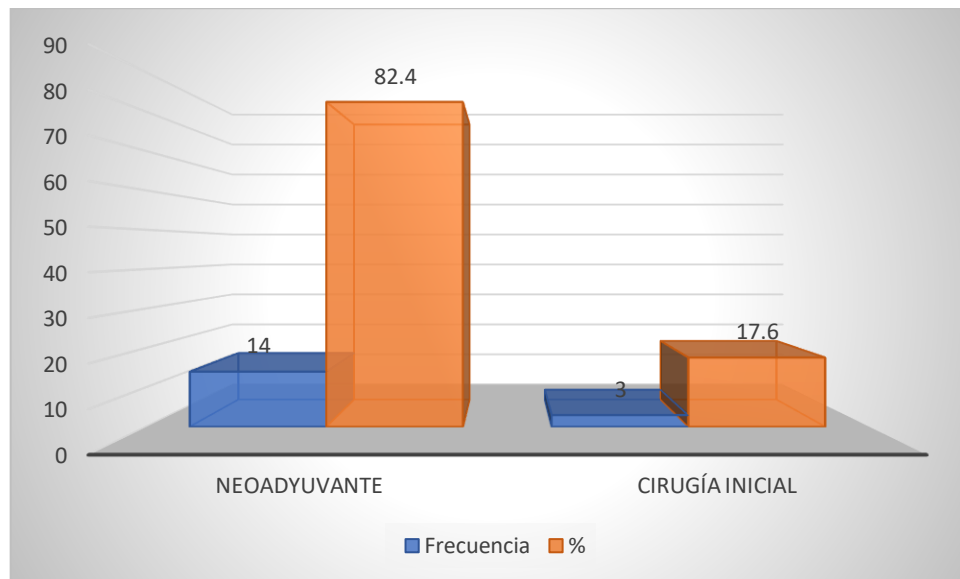
Fuente: cuadro 11.1

Cuadro 12. Tratamiento neoadyuvante de los pacientes que recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Tratamiento	Frecuencia	%
Neoadyuvante	14	82.4
Cirugía inicial	3	17.6
Total	17	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 12. Tratamiento neoadyuvante de los pacientes que recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



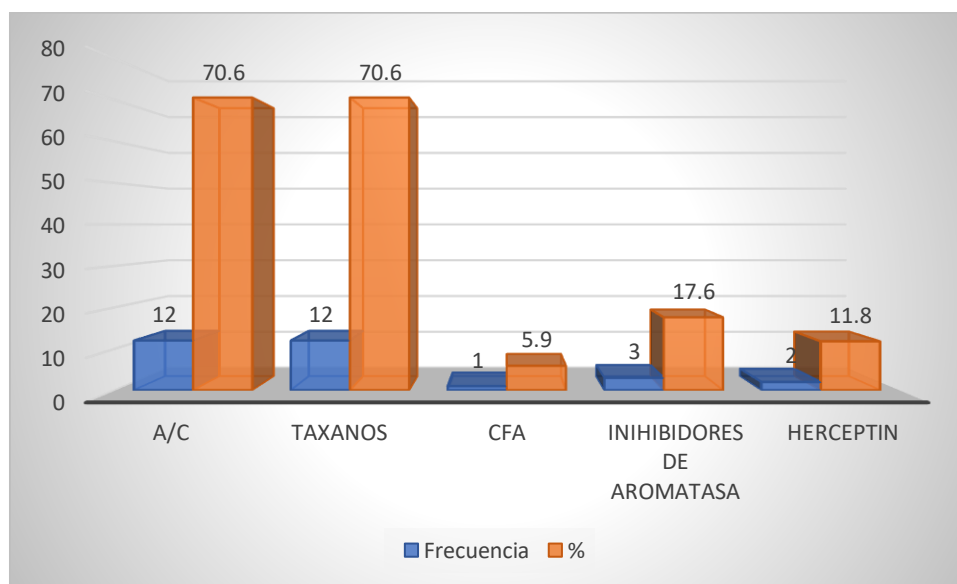
Fuente: cuadro 12

Cuadro 12.1 Tratamiento neoadyuvante de los pacientes que recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Tratamiento	Frecuencia	%
A/C	12	70.6
Taxanos	12	70.6
CFA	1	5.9
Inhibidores de aromatasa	3	17.6
Herceptin	2	11.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 12.1 Tratamiento neoadyuvante de los pacientes que recibieron manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



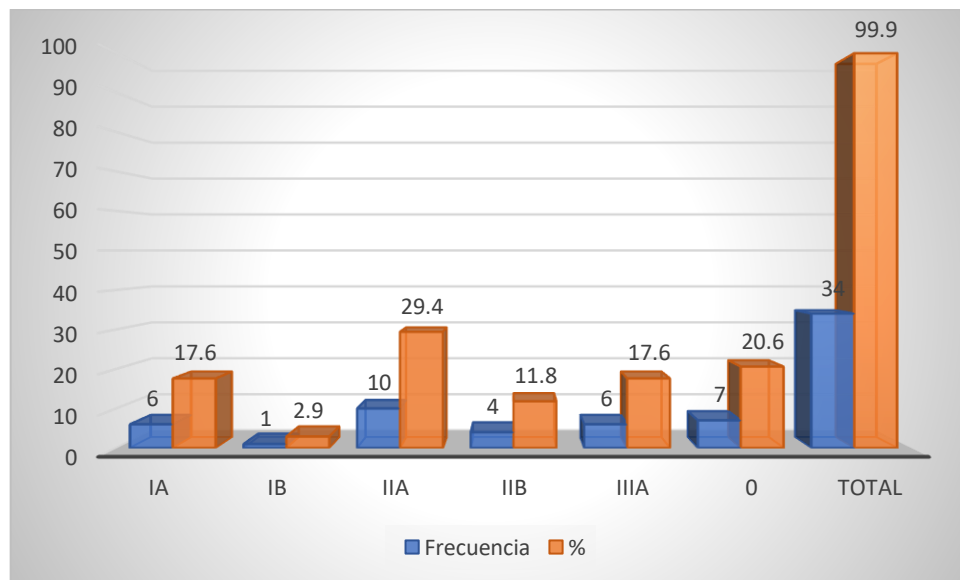
Fuente: cuadro 12.1

Cuadro 13. Estadio patológico de las pacientes que recibieron Manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.

Estadio Patológico	Frecuencia	%
IA	6	17.6
IB	1	2.9
IIA	10	29.4
IIB	4	11.8
IIIA	6	17.6
0	7	20.6
Total	34	99.9

Fuente: expedientes clínicos

Figura 13. Estadio patológico de las pacientes que recibieron Manejo quirúrgico del cáncer de mama bilateral sincrónico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013 – Junio 2019.



Fuente: cuadro 13

IX. DISCUSIÓN

Durante el periodo 2013 – 2019, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, se intervinieron quirúrgicamente un total de 2086 casos de cáncer de mama, de los cuales 55 fueron cáncer de mama bilateral, para un 1.84 por ciento de los casos. De estos, 22 (1.1%) fueron sincrónicos (diagnosticados de forma simultánea o con una diferencia no mayor de 6 meses), pero solo 17 de estos casos cumplían con los criterios de inclusión, representando un 0.8 por ciento de todos los casos de cáncer de mama; similar al demostrado por Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD, con 0.94 por ciento en 1,282 pacientes con cáncer de mama estudiados. Estudios ambos, muy por debajo de lo descrito por Peña C, Muñoz J, Campos L, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez J, Velázquez Y, Fandiño T y Pacheco C, donde los casos de carcinoma de mama bilateral correspondieron al 3.7 por ciento de los casos evaluados desde 1990 a 2010.

El procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia fue la mastectomía radical modificada en un 97.1 por ciento de los casos. No se evidencio ningún procedimiento conservador, y en 3 de los casos (8.8%) se realizó una biopsia de ganglio centinela. A qui difiere por la cantidad con los hallazgos encontrados en otros estudios como es el caso del realizado por Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD; donde la cirugía más utilizada en el tumor dominante fue la mastectomía (41.7%); el ganglio centinela fue realizado en el 41.7 por ciento de las pacientes tanto en el tumor sincrónico dominante como en el contralateral (aunque sigue predominando los procedimientos no conservadores).

Los intervalos de edad más frecuentes fueron de 50-59 y 60-69 años con un 25 por ciento cada uno, siendo que las pacientes mayores de 50 años representaron el 67.6 por ciento de los casos. Con una media de 55 años, similar al estudio de Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD, quienes obtuvieron una media de 54 años.

El 100 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo femenino. A excepción de uno de los estudios revisados (correspondiente al de Tiken E,

Günaldı M, Okuturlar Y, y Tuna S; donde uno de los casos era masculino) todos los pacientes eran del sexo femenino.

El factor de riesgo más frecuente correspondió a una menarquia menor de 12 años presente en un 47.1 por ciento de los casos. A diferencia del estudio realizado por Tiken E, Günaldı M, Okuturlar Y, y Tuna S; donde el factor de riesgo más frecuente fue el antecedente familiar de cáncer de mama con un 20 por ciento de los casos.

En el 58.8 por ciento de los casos, el cáncer se presentó en el CSE de la mama. Con un 47.1 por ciento en los casos de diagnósticos simultáneos de ambas mamas y un 5.9 por ciento en los casos de diagnósticos no simultaneo, tanto para el primer como para el segundo diagnóstico.

Al 86.5 por ciento de los casos se les realizo Sonomamografía como medio diagnóstico de imagen, mientras que las mamografías se realizaron en un 82.4 por ciento de los casos.

El 52.9 por ciento de las tomas de biopsias se realizaron guiadas por imagen, mientras que en un 29.4 por ciento de los casos se realizaron biopsias excisionales.

El 70.6 por ciento de los casos presentaron un tipo histológico Ductal infiltrante, seguido por el Lobulillar infiltrante con un 26.5 por ciento. El carcinoma Ductal infiltrante represento el 55.9 por ciento de los casos cuando el diagnóstico se hizo de forma simultánea en ambas mamas, y un 8.8 por ciento en la primera mama diagnosticada cuando se realizó de forma no simultánea. En el estudio de tipo retrospectivo y descriptivo realizado por Peña C, Muñoz J, Campos L, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez J, Velázquez Y, Fandiño T y Pacheco C; en el primer y segundo tumor el tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, con 71.68 por ciento y 67.25 por ciento respectivamente. Números que superan los descritos en nuestro estudio.

El grado histológico predominante fue el GII con un 73.5 por ciento de los casos; hallazgo similar al descrito en el estudio de tipo descriptivo y retrospectivo que realizó, Vásquez Y, donde el 75.0 por ciento de los casos eran moderadamente diferenciado (Grado histológico II). En los casos de diagnóstico simultaneo para ambas mamas el GII se presentó en un 61.8 por ciento, mientras que en el

diagnóstico no simultáneo estuvo en el 5.9 por ciento de la primera y segunda mama diagnosticada. En el caso del estudio realizado Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD, el grado histológico predominante fue el GIII.

El estadio clínico IIB fue el más frecuente con un 38.2 por ciento (13 casos), evidenciando que los diagnósticos se realizan más frecuentemente en etapas avanzadas. El segundo estadio clínico más frecuente fue el IIA con un 29.4 por ciento de los casos. En estos datos diferimos del estudio realizado por Vásquez Y, donde 50 por ciento de los casos fueron estadio clínico IIB. Cuando el diagnóstico se realizó de forma simultánea el estadio clínico IIB se presentó en un 27.0 por ciento de los casos, cuando el diagnóstico no fue simultáneo de igual manera el estadio IIB fue el predominante; mientras en el estudio realizado por Peña C, Muñoz J, Campos L, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez J, Velázquez Y, Fandiño T y Pacheco C. el estadio más frecuente del primer tumor fue III con un 41.59 por ciento y en el segundo tumor el estadio II con un 30.97 por ciento.

En el 52.9 por ciento de los casos el perfil molecular fue luminal A, representando un 50.0 por ciento cuando el diagnóstico fue simultáneo; en los casos de diagnóstico no simultáneo predominó el luminal B con un 14.8 por ciento. En el estudio realizado por Saavedra-Pozo IL, Avegno AM, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN y Schiavi CD; se observó que el (58.4%) de los tumores sincrónicos dominantes expresó RE y RP positivos, y el resto (41.6%) fue negativo para ambos; en el tumor sincrónico contralateral, fue casi similar: el 66.7% de los casos expresó RE y RP positivos y el 33.3% fue negativo.

El 82.4 por ciento de los casos recibió quimioterapia neoadyuvante. Los taxanos estuvieron presentes en el 70.6 al igual que el A/C. En cambio, en el estudio realizado por Tiken E, Günaldı M, Okuturlar Y, y Tuna S; donde se estudiaron 266 pacientes con cáncer de mama. Donde cinco pacientes (1.87%) tenían cáncer de mama bilateral sincrónico. Cuatro pacientes (80%) recibieron quimioterapia neoadyuvante.

El 29.4 por ciento de los casos presentaron un estadio patológico en IIA, y el 20.6 por ciento no presentó lesión en la histopatología de la pieza quirúrgica.

X. CONCLUSIÓN

1. Al 97.1 por ciento de los casos se les realizó como procedimiento quirúrgico una mastectomía radical modificada.
2. El 67.6 por ciento de los casos correspondió a pacientes mayores de 50 años, con una media de 55.
3. El sexo femenino fue el 100 por ciento de los casos.
4. La menarquia como factor de riesgo estuvo en el 47.1 por ciento de los casos.
5. En CSE de la mama se presentaron las lesiones en el 58.8 por ciento de los casos, el mismo predominó tanto en los casos de diagnósticos simultáneos como no simultáneos con un 47.1 y 11.8 por ciento respectivamente.
6. El 86.5 y 82.4 por ciento de los casos respectivamente, la Sonomamografía y mamografía fueron los estudios diagnósticos de imágenes utilizados.
7. La biopsia guiada por imagen se realizó en el 52.9 por ciento de los casos.
8. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histopatológico más frecuentemente diagnosticado con un 70.6 por ciento. Este predominó tanto cuando el diagnóstico se realizó de formas simultánea como no simultánea con un 55.9 y 14.7 por ciento respectivamente.
9. El 73.5 por ciento de los casos presentó un grado de diferenciación celular II (GII). Cuando el diagnóstico fue simultáneo representó el 61.8 por ciento y no simultáneo en un 11.8 por ciento.
10. El 38.2 por ciento de los casos presentó un estadio clínico IIIB. Cuando el diagnóstico fue simultáneo representó el 29.4 por ciento, mientras que en el no simultáneo fue también el más común, pero junto al IIA, cada uno con un 8.8 por ciento.
11. En el 52.9 por ciento de los casos el perfil molecular fue luminal A, representando un 50.0 por ciento cuando el diagnóstico fue simultáneo. Pero entre los casos no simultáneos predominó el luminal B con un 14.8 por ciento.
12. El 82.4 por ciento de los casos recibió quimioterapia neoadyuvante.
13. Los Taxanos fueron los agentes quimioterapéuticos más utilizados con un 70.6 por ciento

14. El 29.4 por ciento de los casos presentaron un estadio patológico en IIA, y el 20.6 por ciento no presentó lesión en la histopatología de la pieza quirúrgica.

XI. RECOMENDACIONES

1. Modificar el estilo de vida (control de sobre peso, realizar ejercicio).
2. Realizar el autoexamen mamario mensual.
3. Acudir a revisión por personal de salud entrenado, por lo menos una vez al año o con el intervalo requerido acorde con los hallazgos.
4. Orientar a los pacientes sobre la correcta realización del auto examen mamario y motivar su revisión, por lo menos anual, por el personal médico entrenado.
5. Realizar tamizaje con mamografía y/o otros estudios de imágenes, acorde con las características y necesidades de la paciente, anual o con el intervalo requerido según los hallazgos.
6. Llevar a cabo campañas y jornadas de concienciación sobre la detección temprana del cáncer de mama durante todo el año para realizar una detección temprana en las pacientes y así puedan tener un mejor pronóstico.
7. Realizar jornadas oncológicas de orientación y detección del cáncer de mama con el objetivo de detectar lesión de riesgo y sugestiva de biopsia, para así poder lograr diagnósticos tempranos y manejo oportunos en el cáncer de mama, ofreciendo así control de la enfermedad y mejor pronóstico.
8. A través de las jornadas oncológicas y personal de salud orientar y hacer énfasis en las pacientes de que no deben abandonar el seguimiento y /o tratamiento luego de diagnosticado para así poder detectar a tiempo las recidivas, recurrencias, los segundos primarios y las metástasis a distancia.

XII. REFERENCIAS

1. Forouzanfar-KJF MH, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M. Breast and cervical cáncer in 187 countries between 1980 and 2010: a systemic analysis. *Rev the Lancet* 2011; 6736:61351-61352.
2. Bernstein JL, Lapinski RH, Thakore SS, Doucette JT, Thompson WD. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology* 2003; 14: 552-558.
3. Iacob MG, Tomescu C, Gheorghe M, Iosif M, Cociu L, Băcanu F, et al. Bilateral Breast Cancer, Therapeutic Approach. *Journal of Surgical science* 2016; 3(1):8-13.
4. Saavedra Pozo IL, Avegno A M, Elizalde RJ, Newman MB, Recaman NC, Solucci CN, et al. Cáncer de mama bilateral, ¿una sola enfermedad? Concordancia de receptores hormonales. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 37(135):30-49.
5. Peña J. Cáncer de mama Bilateral: Experiencia en el servicio Oncología Hospitalario-IVSS [en línea]. *Rev. Venez Oncol. Venezuela*; 2016. 28 (4): 234-242. Disponible en: URL www.redalyc.org/pdf/3756/375646887005.pdf
6. Tiken E, Gunaldi M, Okuturlar Y y Tuna S. Evaluation of Patients with Synchronous Bilateral Breast Cance [en línea]. *Istanbul Med. Istanbul*; 2015 [citado en junio 2019]. 16: 45-7. Disponible en: URL www.istanbulmedicaljournal.org/sayilar/66/buyuk/45-47y1.pdf
7. Vásquez Y. Frecuencia de Bilateralidad en Cáncer de Mama, en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter. [Tesis de Posgrado – Cirugía Oncológica]. Santo Domingo (Rep. Dom.): Universidad Autónoma de Santo Domingo; 2018.
8. Ceballos L, Torres S, Cardona J. Cáncer de mama: la enfermedad del siglo XXI. *Rev ANACEM* 2017; 11(2): 39-45
9. Sánchez C. Características clínico-patológicas y sobrevida de pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico [en línea]. *Rev. Chil. Cir. Chile*; 2014 [citado junio 2019]. 66 (3): 236-240. Disponible en: URL <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v66n3/art08.pdf>

10. A. Nervo, P. Mandó, V. Costanzo, J. Nadal, L. Bruno, V. Fabiano, F. Coló, J. Loza, M. Loza, M. Amat, R. Chacón. Cáncer de mama sincrónico y metacrónico: concordancia en parámetros histológicos y en la expresión de los receptores hormonales y her2. *Rev. Argentina*; 2016. 35(125):10-17.
11. Lugones Botell Miguel, Ramírez Bermúdez Marieta. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. *Rev cubana Med Gen Integr [Internet]*. 2009 Sep [citado 2019 Jul 17]; 25(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000300020&lng=es.
12. Ceballos-Naranjo L, Torres-Soto S, Cardona-Vélez J. Cáncer de mama: la enfermedad del siglo XXI. *Revista ANACEM [Internet]*. 2017 Jul [cited 2019 Jun 20];11(2):36–45. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=a9h&AN=134158978&lang=es&site=eds-live>.
13. Apodaca Pérez Eva Caridad. Enfoque comunitario y preventivo de las mastopatías. *Rev cubana Med Gen Integr [Internet]*. 2012 Mar [citado 2019 Jul 19]; 28(1):78-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252012000100010&lng=es.
14. Ramos Águila Yisel de la Caridad, Marimón Torres Eugenia Rita, Crespo González Caridad, Junco Sena Bárbara, Valiente Morejón Wilfredo. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Ciencias Médicas [Internet]*. 2015 Ago [citado 2019 Jul 18]; 19(4): 619-629. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400006&lng=es.
15. Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003: 209-220.
16. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. *American Society of Clinical Oncology* 2007.

17. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 5287-5312.
18. ROBLES, Sylvia C. and GALANIS, Eleni. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe (en español). *Rev Panam Salud Publica* [online]. 2002, vol.12, n.2 [Julio 2019], pp. 141-143. ISSN 1020-4989. doi: 10.1590/S1020-49892002000800016.
19. Peralta M, Octavio. Cáncer de Mama en Chile: Datos epidemiológicos-Se describen los análisis epidemiológicos del cáncer de mama en Chile y se relata la experiencia en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán, destacando la mayor precocidad en el diagnóstico (en español). *Rev. chil. obstet. ginecol.* [online]. 2002, vol.67, n.6 [citado en Julio 2019], pp. 439-445. Disponible en: URL
20. Solorzano C. Cancer de mama invasive, en: Feig B, Berger D y Funhrman G. *Md Anderson cancer center, Oncología quirúrgica.3ra ed.*, Houston, Texas: Marban libros, S. L., 2005: 14- 39.
21. <http://www.cancer.org/Espanol/servicios/Comocomprendersudiagnostico/fragmentado/marcadores-tumorales-specific-markers>
22. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, et.al. *Trastornos de la mama. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento undécima ed.* Madrid- España: Elsevier; 2007; p. 2326.- 2337 <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/enfermedades-quirurgicas-de-lamama/materialdeclase1/mod7/7.1.1.Complicaciones%20quirurgicas%20y%20secuelas%20postquirurgicas.pdf>
23. Joane C. McCloskey y Gloria M. Bulechek. Ediciones Harcuver, S.A. 2001. 3ª Edición.
24. Swearingen L P, Ross D. Ediciones Harcourt. 2000. 4ª Edición. [Citado en Julio 2019]. Disponible en: URL<http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/cancer/cancer-mama>
25. Hernández & Bernardello, *Cáncer de Mama*, edición: 2ª. Editorial McGraw-Hill; 2007.

26. Publicaciones sobre seguimiento de la European School of Oncology. [citado en Julio 2019]. Disponible en: URL <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir09-06/09-06-14.htm>
27. June Engel (Paidos), El Libro del Pecho. Todo lo que Necesitas Saber para Cuidarte y Prevenir. 2004.
28. GIL Moncayo, Francisco, Manual De Psico-Ontología, Edición 1ª, Madrid: 2000.
29. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention. aix other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002; 3: 611.
30. Pérez Gutiérrez, Oscar Alberto et al. Análisis de las recidivas locorregionales por cáncer de mama. *Rev Cubana Cir.* 2012, vol.51, n.4, pp. 280-287. ISSN 0034-7493.
31. Vuoto, Héctor D. Riesgo de Recidiva local en la cirugía conservadora mamaria: El problema de los márgenes. *Rev. argent. cir.* 2012, vol.103, n.4-6, pp. 53-61.
32. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer* 1994;74:288-95.
33. *Revista Breast Cancer Research*, Enero 27, 2007.
34. Grün, Anselm, Caminos A Través De La Depresión: Impulsos Espirituales, Editorial Herder, S.A., 1ª edición; 2008.
35. Tabar, L., Cáncer De Mama, Arte Y Ciencia de Detención Temprana, Edición1ª, Buenos Aires: 2006.
36. Link, John, Vivir Con Cáncer de Mama, Edición1ª, Barcelona: 2003
37. Martín Jiménez, M, Cáncer De Mama, Aran Ediciones, S.A., Madrid; 2007.
38. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of blooby nipple discharge. *Curr treat Options Oncol* 2012; 3: 157-61.
39. González Merlo [et al]. *Oncología Ginecológica*. 6º Ed. Barcelona: Ed. Doyma, 2013. [citado en Agosto 2019], Disponible en: URL <http://eldia.com.do/nacionales/2012/3/28/78742/Cancer-de-mama-entre-las-dominicanas-es-alarmante-segun-especialistas>

40. Orea Estudillo D. Cáncer de mama bilateral. Experiencia de 10 años en la unidad de Oncología del Hospital Juárez de México [en línea]. Medigraphic artemisa [en línea]. México; 2007 [citado en Julio 2019]. 20 (4):283-288.
41. Beckmann KR et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. [en línea]. Elsevier. Australia; 2011 [citado en junio 2019]. 20(2): 158-64. Disponible en: URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093260>
42. Crivelli R, Capellino PH, Cassanello GE, Benavides - Lorca M, Bressan - Farina MV. Cancer de mama bilateral sincrónico: nuestra experiencia. Re. HPC 2009; 12(1): 49-52
43. Schaapveld M. The impact of adjuvant therapy on contralateral breast cancer risk and the prognostic significance of contralateral breast cancer: a population-based study in the Netherlands [en línea]. Breast Cancer Res Treat [en línea]. 2007 [citado en Julio 2019].110: 189-197. Disponible en: URL ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.518
44. Tiken E, Gunaldi M, Okuturlar Y y Tuna S. Evaluation of Patients with Synchronous Bilateral Breast Cance [en línea]. Istanbul Med [en línea].Istanbul; 2015 [citado en Julio 2019]. 16: 45-7. Disponible en: URL www.istanbulmedicaljournal.org/sayilar/66/buyuk/45-47y1.pdf
45. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2015; VI (2): 321.
46. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2019	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre-Diciembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación	2020	Enero – Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril - Mayo
Tabulación y análisis de la información		Junio – Diciembre
Redacción del informe	2021	Enero
Revisión del informe		Febrero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XIII.2. Instrumento de recolección de los datos

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA BILATERAL SINCRÓNICO
EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER
2013 – JUNIO, 2019

No Expediente _____ Fecha 1er diagnóstico __
Fecha 2do diagnóstico __

1. Edad: _____ años

2. Sexo: M ___ F ___

3. Factores de riesgo

Menarquia/Menopausia _____ G P A C _____

Anovulatorios orales: si _____ no _____

Lactancia: si _____ no _____ Tiempo _____

Antecedentes Heredo- Familiares Oncológicos:

Cáncer: si _____ no _____ Tipo: _____

4. Lugar de lesión

1^a mama _____ 2^{da} mama _____

5. Estudios de imágenes

Mamografía ___ Sonografía ___ Resonancia Magnética ___

6. Tipo de biopsia

Guiada por imagen _____ Abierta _____

Excisional ___

Incisional ___

7. Tipo histológico

Carcinoma ductal infiltrante _____ Carcinoma lobulillar infiltrante _____

Carcinoma tubular _____ Carcinoma medular _____

Carcinoma coloide o mucinoso _____ Carcinoma Papilar _____

8. Grado

Grado I ___ Grado II ___ Grado III ___

Grado I ___ Grado II ___ Grado III ___

9. Estadio clínico

IA ___ IB ___ II A ___ IIB ___ III A ___ III B ___ III C ___ IV ___

IA ___ IB ___ II A ___ IIB ___ III A ___ III B ___ III C ___ IV ___

10. Perfil Molecular

Luminal A__

Luminal B__

Her2neu sobre expresado__

Triple negativo__

Luminal A__

Luminal B__

Her2neu sobre expresado__

Triple negativo__

11. Tratamiento neoadyuvante

Si__ Cual_____

No__

12. Manejo quirúrgico

Biopsia de ganglio centinela_____ Conservadora__ Mastectomía simple_____

Mastectomía radical modificada_____ Mastectomía radical clásica_____

14. Estadio patológico

IA__ IB__ II A__ IIB__ III A__ III B__ III C__ IV__

IA__ IB__ II A__ IIB__ III A__ III B__ III C__ IV__

XIII.3. Costos y recursos

Humanos			
1 sustentante			
1 asesor (metodológico)			
2 asesores (clínicos)			
Personal médico calificado en número de cuatro			
Personas que participaron en el estudio			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	10.00	30.00
Borras	2 unidades	4.00	8.00
Bolígrafos	15 unidades	2.00	30.00
Sacapuntas	1 unidades	8.00	8.00
computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM. 20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data			
Proyector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	1 unidades	600.00	600.00
Calculadoras	1 unidades	75.00	75.00
Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	1.00	500.00
Encuadernación	2 informes	80.00	160.00
Alimentación		2,200.00	2,200.00
Transporte		10,000.00	10,000.00
Inscripción al curso		6,000.00	6,000.00
Inscripción del anteproyecto		15,000.00	15,000.00
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
			Total \$34,871.00

* Los costos totales de la investigación serán cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Yamilka González Martínez

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
Asesor Metodológico
Asesor Clínico

Dr. Ramón E. Pérez Martínez

Jurado:

Dra. Ana Abad

Dr. Julián Marte

Autoridades

Dr. Julián Marte
Coordinador de la residencia

Dr. Héctor Ramírez
Jefe departamento

Dr. Álvaro Gartner
Jefe de enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de posgrado
y residencias medicas

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____