

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP)
Residencia de Oncología clínica.

ESTADO E INFLUENCIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES Y OTROS
MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO DOCTOR HERIBERTO
PIETER. 2002-2009

Tesis de post grado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGÍA CLÍNICA



Sustentante:

Dr. Robens Molaire Saintil

Asesores:

Dra. Rosa Haydee Vasallo (clínica)

Rubén Darío Pimentel (metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de
Pos grado son de la exclusiva responsabilidad
del sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2015

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I.Introducción	9
I.1.Antecedentes	10
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.Historia	15
IV.1.2.Definición	15
IV.1.3.Clasificación	16
IV.1.4.Etiología	16
IV.1.5.Fisiopatología	16
IV.1.6.Epidemiología	19
IV.1.7.Incidencia y factores de riesgo	20
IV.1.8.Embriología, histología, anatomía, y fisiología del sistema linfático	21
IV.1.9.Diagnóstico	34
IV.1.9.1.Clínico	34
IV.1.9.2.Imágenes	35
IV.1.9.3.Laboratorio	36
IV.1.10.1.Clasificación TNM	36
IV.1.10.2.Estadio anatómico	38
IV.1.11.Diagnóstico diferencial	39

IV.1.12.Consideraciones previas al tratamiento	39
IV.1.13.Tratamiento	48
IV.1.14.Complicaciones	56
IV.1.15.Pronóstico y evolución	57
IV.1.16.Prevencción	59
V.Hipótesis	62
VI.Operacionalización de variables	63
VII.Material y métodos	64
VII.1.Tipo de estudio	64
VII.2.Área de estudio	64
VII.3.Población	64
VII.4.Muestra	65
VII.5.Criterio	65
VII.5.1.De inclusión	65
VII.5.2.De exclusión	65
VII.6.Instrumento de recolección de los datos	65
VII.7.Procedimiento	66
VII.8.Tabulación	66
VII.9.Análisis	66
VII.10.Consideraciones éticas	66
VIII.Resultados	69
IX.Discusión	81
X.Conclusiones	83
XI.Recomendaciones	84
XII.Referencias	85
XIII.Anexos	87
XIII.1.Cronograma	87
XIII.2.Instrumento de recolección de datos	88
XIII.3.Costes y recursos	89
XIII.4.Evaluación	90

AGRADECIMIENTO

A Dios

Nuestro Padre celestial, omnipotente y omnipresente, médico de los médicos que en su gran amor me acompaña siempre y me ilumina en mi formación académica, me da el sentido de entendimiento para actuar correctamente en ciertos casos especiales que ameritan una atención particular.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Primer centro de Oncología del país que nos brinda la oportunidad a todos los profesionales de ciencia médica interesados en el área de Oncología de adquirir conocimientos fidedignos para brindar servicios altamente competentes a los afectados de esta patología.

A nuestros asesores de tesis

- Dra. Rosa Haydee Vasallo
- Rubén Darío Pimentel

Por su cooperación desinteresada e instrucciones precisas para la elaboración de este estudio.

Gracias,

Dr. Robens Molaire Saintil.

DEDICATORIAS

A mi padre

Querido padre, aún fallecido, me siento siempre muy agradecido de usted por haber pensado en sus hijos, especialmente en mí por ser su hijo menor. En esa etapa muy importante para mí, me inclino delante de su inefable imagen como señal de gratitud y de reconocimiento y espero que pueda actuar igual con mis hijos, brindándoles una buena educación como legado fundamental que les ayudará en la sociedad a defenderse.

A mi madre

Valiente y digna madre, además de todos los deberes que usted ha cumplido a mi favor, por haberme facilitado los recursos necesarios para mis estudios, le invito a compartir mi alegría a la cual ha contribuido enormemente. Doy gracias a Dios por tenerla conmigo, aunque lejos pero es una bendición que Dios le dé su aliento para estar respirando y disfrutar de sus años.

A mis hermanos

Tener hermanos, es una bendición de Dios. La distancia es lo menos, pues lo importante es saber que estén bien y que cada quien se dedica a lo que le gusta. Gracias a esa facultad del ser humano de escoger lo que le gusta, hoy en día se va a cumplir uno de mis sueños de escalonar una etapa más avanzada de mi formación y conseguir mi título como oncólogo. En este momento importante quiero dedicárselo por haber sumado conmigo en mis decisiones de optar por los estudios y de apoyarme siempre.

A mis amigos y compañeros

Especialmente a Dr. Mario Furcal, gerente del área quirúrgica del INCART, que cuando había llegado al Instituto de Oncología, siendo él entonces médico ayudante del área de oncología quirúrgica me ofreció su ayuda en lo que estuvo a su alcance, y está siempre disponible en brindar su cooperación en momentos oportunos. A todos los compañeros del INCART por el espíritu de cooperación

que los caracteriza todos, les dedico esas líneas en señal de compartir sus buenas acciones.

Al equipo de dirección médica

Especialmente al Dr. Francisco García, director médico del INCART y Dr. Giovanni Báez, coordinador médico, que nos acompañan siempre en las actividades académicas realizadas en el centro, y que siempre nos hacen una propuesta lógica, quiero aprovechar de la oportunidad para reconocer sus buenas intenciones a nuestro favor y es por eso los coloco en el centro de estas páginas dedicadas a las personas que de una manera u otra contribuyen para brindar una atención de alta calidad a los que lo requieren de nuestra parte.

A todos los oncólogos

Sea ginecólogos oncólogos, cirujanos oncólogos, oncólogos clínicos, oncólogos radioterapeutas, los que contribuyen a nuestra formación para optar hoy por el título de oncólogo, queremos darles las gracias y la mejor manera de hacerlo es ponernos al servicio de los que nos necesitan y de una manera digna y comprensible por ser una patología con múltiple repercusión sobre los afectados y sus familiares. Además actualizar siempre estos conocimientos tal como lo requiere el ejercicio de una profesión tan delicada como lo es la medicina.

A mi familia

Por ser uno de nuestros principales estímulos en todos los momentos, que nos hace recordar que también nosotros tenemos hijos, hermanos, esposas, madre, padre, y que ellos también en un momento dado se encuentran en el mismo lado que aquellos que necesitan nuestro servicio, tenemos que actuar de la mejor manera posible en la resolución de nuestra tarea.

RESUMEN

Se realizó un estudio, descriptivo, retrospectivo, donde se incluyeron pacientes del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter con el objetivo de describir y evaluar el estado e influencia de los receptores hormonales y de otros marcadores biológicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama del año 2002 al año 2009.

Se recolectó datos de un total de 100 pacientes seleccionadas aleatoriamente con neoplasias malignas de mama, número reducido a 64, luego de aplicación de los criterios de inclusión-exclusión.

El 52 por ciento de las pacientes tuvo receptores de estrógeno y de progesterona positivos. El 28 por ciento de las pacientes tuvo hiperexpresión de c-erbB2 (Her/2neu³) y esa misma proporción es triple negativa.

El 41 por ciento fue tratado con tamoxifeno y el 11 por ciento con inhibidores de aromatasa. El 16 por ciento fue sometido a terapia hormonal diversa y el 22 por ciento recibió terapia adyuvante hormonal extendida. El 62.5 por ciento de las pacientes tratadas con hormonoterapia tuvo una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años y esa misma proporción de sobrevida global.

El 65 por ciento de las pacientes perteneció a la categoría de localmente avanzada y el 11 por ciento de ellas presentó metástasis ósea.

El 48 por ciento de las afectadas con el tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante posee receptores de estrógeno y de progesterona positivos.

Palabras claves: Receptores hormonales, estrógenos, progesterona, marcadores biológicos, cáncer de mama, tratamiento.

ABSTRACT

A descriptive, retrospective study is done in which participated patients from the Oncology Institute of Dr. Heriberto Pieter with the objective to describe and to evaluate the status and the influence of hormone receptors and other biological marks in the patients with breast cancer during the period 2002 to 2009.

We recollected data of one hundred elect patients with breast cancer, number reduced to sixty for, after the application of the inclusion-exclusion criterions.

The fifty two per cent of patients had positive estrogen and progesterone receptors. The 28 per cent of patients had Her 2neu³ overexpression and that same proportion was negative for the estrogen and progesterone receptors and didn't express Her 2 neu³.

The forty one per cent was treated with tamoxifen and the eleven per cent with aromatase inhibitors. The sixteen per cent was treated with many hormonal therapies and the twenty two per cent was treated with long adyuvant hormonal therapy. The sixty-two and five per cent of patients treated with hormonal therapy had disease-free survival at 5 years and that same proportion of overall survival.

The sixty five per cent of patients was classified like locally advanced and the eleven per cent of them had bone extension.

The forty eight per cent of patients with the diagnosis of duct infiltrante carcinome had positive estrogen and progesterone receptors.

Key words: Hormone receptors, estrogen, progesterone, biological marks, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia responsable de la segunda causa de muerte para mujeres y la causa más común de muerte para mujeres de edades entre 45 y 55 años. Solamente en el año 2009, se estima que 192.370 mujeres americanas serían diagnosticadas con cáncer de seno y que 40.000 morirían de esta enfermedad. Estas cifras reportadas subrayan la gran importancia que tiene esa patología en la salud de una población.¹

Si bien contamos con estadísticas parciales acerca del tema, pues siendo el Instituto oncológico Heriberto Pieter, el principal centro de oncología actual de servicios a usuarios con cáncer donde se puede investigar esos datos, hay otros centros como el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Távaras y otros más de menor relevancia tanto privado como público, todavía aun no disponemos de un registro nacional de tumor bien definido. Pero, el ejercicio diario nos indica que en República Dominicana la situación no es diferente del resto del mundo.

Hay muchos factores importantes involucrados en la fisiopatología del cáncer de mama y uno de ellos son los factores hormonales, tales como la edad a la menarquía que guarda una relación directa con esa patología y según un estudio por cada dos días de demora en la menarquía hubo un 10 por ciento de reducción en el riesgo de cáncer de seno,¹ es decir mientras más temprano que se inicia la menstruación, hay mayor riesgo de padecer de cáncer de mama por exposición prolonga a las hormonas.

La edad de la menopausia también influye y sobretodo la tardía que está asociada con un mayor riesgo, y entre los otros factores hormonales están el embarazo, los anticonceptivos orales con un riesgo mínimo.

Lo anterior pone en evidencia la importancia y la influencia de las hormonas en la aparición de cáncer de mama, razón y otras más que nos motivan a escudriñar acerca de ese tema que tiene un papel determinante en la salud de las mujeres.

1.1. Antecedentes

Yu K, Liu G, Di G, Wu J, Shao Z. El status del receptor de progesterona provee un valor predictivo para la terapia adyuvante endocrina en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama.

El status del receptor de estrógeno puede predecir el efecto de la terapia endocrina. Sin embargo la significación predictiva del receptor de progesterona es controversial en el contexto de la adyuvancia. Este estudio es para investigar el valor predictivo del status del receptor de progesterona para la terapia adyuvante endocrina en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, especialmente en el grupo de edad avanzada.²

Este reporte retrospectivo analizó los datos de tres mil siete cientos ochenta y ocho casos de cáncer de mama operados de enero 1991 a octubre 2002 en el Hospital de Cáncer Shagai, China y los expedientes disponibles de 758 pacientes con receptor estrogénico positivo que recibieron tamoxifeno adyuvante durante 3-5 años y fueron revisados para evaluar el valor predictivo del status de receptor de progesterona para el tratamiento con tamoxifeno en el grupo de pacientes con receptores de estrógenos y de progesterona positivos y el grupo con receptores de estrógenos positivos y de progesterona negativos durante un tiempo promedio de seguimiento de 40 meses.²

Aproximadamente 32.8 por ciento de pacientes con postmenopausicas con receptores de estrógenos positivos fueron receptores estrógenos positivos y receptores de progesterona negativos, pero la proporción fue solamente 23.1 por ciento en aquellas pre menopáusicas.²

Comparando el grupo de receptores positivos de estrógenos y de progesterona, la distribución de receptores de estrógenos positivos y de receptores de progesterona negativos fue mayor en el grupo de edad avanzada, mayor o igual a sesenta años y menos en las más jóvenes, menores de 45 años. Durante el tiempo de seguimiento de 40 meses, no hubo diferencia significativa entre grupo de receptores positivos para estrógeno y de progesterona, y el grupo de estrógeno positivo y progesterona negativo en

sobrevida libre de enfermedad, aunque el primer grupo tenía mejor sobrevida global.²

Cuando todas las pacientes fueron clasificadas en tres grupos, edad menor de 45 años, edad de 45-60 años, y mayor de 60 años, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global no tenían ambas no tenían significación entre el grupo de receptores positivos para estrógenos y progesterona y el grupo de estrógenos positivos y de progesterona negativo en el grupo de menores de 45 años y de 45 a 60 años, sin embargo el grupo de estrógenos positivos y de progesterona negativos tenían peor evolución en el grupo mayor de 60 años tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global.²

Resultados similares fueron obtenidos en el grupo de receptores de estrógenos y de progesterona positiva y el grupo de receptores de estrógenos positivos y de progesterona negativos estratificados por su status menstrual. El análisis multivariable apoyó que el status del receptor de progesterona tenía valor pronóstico independiente para sobrevida global en pacientes con receptores de estrógenos positivos, sin embargo tuvo tendencia a ser un factor pronóstico significativo en sobrevida libre de enfermedad.²

1.2. Justificación

En la actualidad, existen varias modalidades para el tratamiento del cáncer de mama. La elección del tratamiento se hace por lo general a base de varios parámetros tales como el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos, a otras zonas del cuerpo, la expresión de Her-2/neu y el estado de los receptores hormonales de estrógenos (RE) o de progesterona (Rpg). La relación entre el pronóstico del cáncer de mama y determinadas características del proceso neoplásico, como la presencia en el tumor de las proteínas receptoras de dichas hormonas es un hecho universalmente aceptado. Se ha demostrado que las personas con fenotipo RE (+) y Rpg (+) tienen una probabilidad de supervivencia más elevada cuando en su tratamiento se incluye la hormonoterapia.^{1, 2, 9, 10}

Hacer cada vez más eficaz el tratamiento del paciente oncológico es el propósito de la investigación clínica.^{3,13}

Por eso, las determinaciones de los receptores esteroides (RE y Rpg) son procedimientos establecidos como rutinarios para el manejo de los pacientes con cáncer de mama² y además la decisión de recomendar a una paciente con esta neoplasia tratamiento hormonal adyuvante debe basarse en la presencia de receptores para hormonas esteroides (RE y Rpg) en el tumor primario y es el único marcador de respuesta al tratamiento que tiene inequívoca utilidad clínica.^{4,5,14}

Optados por una práctica de medicina basada en evidencia como a base de los resultados de ensayo clínico randomizado en las guías de NCCN⁶ los Oncólogos del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter se suman a sus colegas y adoptan esas normas para el manejo de sus pacientes con cáncer de mama.

Con la finalidad de evaluar la aplicación de esas normas internacionales, se diseñó un estudio relacionado al tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, según el estado de los receptores hormonales y otros marcadores biológicos determinados como Her-2/neu³ por inmunohistoquímica.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los receptores hormonales y la sobreexpresión de Her2 neu3 son factores pronósticos muy importantes para las personas afectadas de cáncer de mama. La determinación de dichos factores constituye una herramienta clave para el tratamiento de las mismas.

El tratamiento de esta patología contiene varias modalidades como son cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia biológica. Ciertas modalidades de tratamiento lo determinan el estadiaje de la patología, pero otras lo determina la inmunohistoquímica que nos indica si la neoplasia está condicionada o no a los receptores de estrógenos y de progesterona y si sobreexpresa el oncogén Her2 neu^{3, 4,5,6} Por lo general, la quimioterapia precede la hormonoterapia, lo que puede modificar la elección del tipo de hormonoterapia, pues una de las consecuencias de la quimioterapia es la menopausia precoz.

Debido a estos parámetros se plantea la necesidad de realizar la inmunohistoquímica en las personas afectadas de cáncer de mama para determinar los factores pronósticos que dictan o no la posibilidad de terapia hormonal en función de su estatus de pre menopausia y postmenopausia para la modalidad de terapia hormonal y la posibilidad de terapia biológica para dicha modalidad de tratamiento, por lo que nos preguntamos:

¿Cuál es el estado y cuál es la influencia de los receptores hormonales y de otros marcadores biológicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en el Instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el período 2002-2009?

III. OBJETIVOS

III.1.General

1. Evaluar el estado e influencia de receptores hormonales y otros marcadores biológicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama del año 2002 al año 2009 en el instituto de Oncología Heriberto Pieter.

III.2.Específicos

1. Describir los factores socio demográficos de las personas afectadas de cáncer de mama tales como:
 - a- Edad
 - b- Sexo
2. Determinar los tipos histológicos más comunes de cáncer de mama
3. Describir el estado de los receptores hormonales:
 - 3.1. Describir el estado de los receptores de estrógenos
 - 3.2. Describir el estado de los receptores de progesterona
4. Describir el nivel de expresión de Her-2/neu³
5. Evaluar el tratamiento aplicado basado sobre los datos anteriores
6. Evaluar la influencia en la evolución de estas pacientes.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Historia

El cáncer de mama es uno de los cánceres tumorales que el hombre conoce desde antiguas épocas. La descripción más antigua del cáncer (el término cáncer no era usado) proviene de Egipto y es del 1600 antes de Cristo aproximadamente. 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 escritor dice sobre la enfermedad, «No existe tratamiento ». Es curable. A lo mínimo un caso descrito es de un hombre.

Por siglos los médicos han descrito casos similares, todos teniendo una triste conclusión. No fue sino hasta que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio en el siglo XVII que se lograron felices 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 que inventó la operación conocida como « Mastectomía Radical de Halsted » procedimiento que ha sido popular hasta los últimos años de la década del año 1970.

IV.1.2. Definición

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea fundamentalmente causada por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglo, translocaciones y duplicaciones. Las mutaciones de línea germinal representan solamente aproximadamente el 10 por ciento de todos los cánceres de mama, mientras que la gran mayoría ocurren esporádicamente y son atribuidas a alteraciones somáticas genéticas.

IV.1.3. Clasificación:

Existen dos tipos principales de cáncer de mama:

- El carcinoma ductal infiltrante que es el tipo más común y representa del 70-80% de los casos. Comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta al pezón.
- El segundo tipo en frecuencia es el carcinoma lobulillar que comienza en partes de las mamas, llamadas lobulillos, que producen leche.

Otros tipos histopatológicos son:

- El carcinoma papilar
- El carcinoma medular
- El carcinoma mucinoso
- El tumor filóide
- Carcinoma tubular
- Carcinoma inflamatorio
- Enfermedad de Paget
- Indiferenciado
- Carcinoma de células escamosas

IV.1.4. Etiología

Como se mencionó anteriormente el cáncer de mama es causado por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglo, translocaciones y duplicaciones. Las mutaciones de línea germinal representan solamente aproximadamente el 10 por ciento de todos los cánceres de mama, mientras que la gran mayoría ocurren esporádicamente y son atribuidas a alteraciones somáticas genéticas.

IV.1.5. Fisiopatología

La incidencia de cáncer de mama específica por edad aumenta a gran velocidad con la edad hasta el momento de la menopausia y después la velocidad

de aumento se hace más lenta hasta llegar a una sexta parte de la observada en el periodo premenopáusico.

La incidencia absoluta específica por edad es mayor en mujeres post menopausia que en la premenopausia.

La exposición intrauterina a concentraciones elevadas de estrógenos puede aumentar el riesgo de cáncer de mama y la edad en el momento de la menarquia y el establecimiento de ciclos ovulatorios regulares presenta una asociación fuerte con el riesgo de cáncer de mama. Se produce una disminución del 20 por ciento en el riesgo de cáncer de mama por cada año de retraso de la menarquia, ya que la aparición tardía de la menarquia se asocia a un retraso en el establecimiento de ciclos ovulatorios regulares.

El nivel de actividad física de una mujer, incluso moderado puede tener efecto sobre la probabilidad de ciclos ovulatorios.

La edad en el momento de la menopausia es otro factor en el riesgo de cáncer de mama. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en una mujer con menopausia natural antes de los 45 años es la mitad que el de las mujeres en las que la menopausia se produce después de los 55 años. La ovariectomía antes de los 50 años reduce el riesgo de cáncer de mama.

La paridad y la edad del primer embarazo son otros factores que influyen en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que han tenido hijos, con un riesgo relativo de 1.4. En el embarazo incompleto, la mama solo se pone en contacto con los niveles elevados del principio del embarazo, lo que puede ser responsable del mayor riesgo observado en estas mujeres.

Una duración prolongada de la lactancia reduce el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica.

El riesgo aumenta con la duración del consumo de estrógeno.

El crecimiento de cáncer de mama es regulado por los esteroides sexuales femeninos. Se utiliza determinaciones de las concentraciones celulares de receptores de estrógenos y receptores de progesterona en el tumor para pronosticar que pacientes tienen buen pronóstico y podrán beneficiarse del

tratamiento antihormonal. Mas del 60 por ciento de los canceres de mama humanos son receptores de estrógenos positivos, de estos menos de las dos terceras partes responden al tratamiento endocrino. Los receptores de estrógeno no pueden clasificarse claramente como oncoproteínas o proteínas supresoras tumorales. En muchas líneas de células de tumores de mama y en tejidos normales que contienen receptores de estrógenos, la expresión de receptores de progesterona es regulada positivamente por los estrógenos.

La resistencia al tamoxifeno del cáncer de mama se puede asociar a una hipersensibilización ante los efectos débilmente estrogénicos del fármaco.

El 70 por ciento de los tumores receptores de progesterona positivo y del 25 al 30 por ciento de los receptores progesterona negativo responden al tratamiento hormonal.

Las numerosas diferencias entre el cáncer de mama receptor de estrógeno positivo y receptor de estrógeno negativo incluyen mecanismos incompatibles reguladores del crecimiento.

Hay una mayor expresión y una alteración de los patrones de isoenzimas de la familia de la enzima celular proteincinasa C durante la progresión maligna del cáncer de mama. La actividad de la proteincinasa C está elevada en el cáncer de mama receptor de estrógeno y resistente a fármacos en relación con el cáncer de mama receptor de estrógeno positivo.

La vía de expresión del p 53 inducida por radiación depende del producto genético ATM recién clonado. A nivel molecular, el P 53 induce una parada del crecimiento en muchos puntos del ciclo celular a través de la inducción del p 21, un inhibidor multipotente de las cinasas dependientes de la ciclina que facilita la progresión del ciclo celular y la inhibición catalítica de una proteína promotora de la replicación del ADN denominada PCNA.

La hipo fosforilación del Rb 1 permite su actuación como inhibidor importante del ciclo celular. P 53 induce la transcripción de proteínas denominadas ciclina G, ERCC y GDA 45 que intervienen en la reparación de ADN. Detiene el ciclo celular en la fase G1 cuando las células se han expuesto a agentes causantes de daño en su DNA. Un tercer proceso en el cual interviene la P 53 es el de mediar la

activación de la muerte celular programada o apoptosis de una célula cuyo DNA ha sido dañado.

La bcl 2 es una proteína que previene la apoptosis expresada en células con P 53 mutado, que se localiza en la mitocondria, membrana nuclear y retículo endoplasmico La maquinaria apoptósica es desencadenada por una desviación del potencial redox de la célula, la bcl 2 y bclxL sirven de protección frente a la muerte mediante la observación de la célula hacia un estado metabólico mas reductor.

Estrógenos, progesterona, TGF alpha, TGF e insulina suprimen la apoptosis y favorecen la supervivencia de sistemas de modelos de cáncer de mama.

Anti estrógenos, antiprogestina, TGF beta y la oncoproteina myc amplificada pueden inducir apoptosis.

Los estrógenos favorecen la resistencia a la quimioterapia del cáncer de mama mediante la inducción de la bcl 2 , que la mutación del P 53 provoca resistencia a la QT y que la terapia genética experimental con bclx puede destruir células tumorales y sensibilizarlas frente a la quimioterapia respetando al mismo tiempo a las células de la médula ósea .

IV.1.6. Epidemiología

Hoy en día, el cáncer de mama, como otras formas de cáncer, es considerado el resultado de daño ocasionado al ADN. Este daño proviene de muchos factores conocidos o hipotéticos (tales como la exposición a radiación ionizante). Algunos factores llevan a un incrementado rango de mutación (exposición a estrógenos), reparo disminuido (los genes BRCA1, BRCA2, y p53). A pesar de que muchos riesgos epidemiológicos y cofactores biológicos como las hormonas y promotores han sido identificados, la causa primaria aún es desconocida. Las influencias dietéticas han sido propuestas y examinadas, pero éstas no indican aumento o disminución de riesgo.

Los humanos no son los únicos mamíferos capaces de desarrollar cáncer de mama. Algunos tipos de ratones, principalmente el ratón doméstico (*Mus domesticus*) son susceptibles de desarrollar cáncer de mama que del se sospecha

es causado por el virus cáncer de mama en el ratón (MMTV) por mutagénesis insercional aleatoria. La sospecha de la existencia de origen viral del cáncer de mama es controversial, y la idea no es mayormente aceptada por la falta de evidencia definitiva o directa. Hay mucha mayor investigación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer que en su causa de origen.

IV.1.7. Incidencia y factores de riesgo

En el curso de toda la vida, a una de cada ocho mujeres se le diagnosticará cáncer de mama. El cáncer de mama es la segunda causa más común de muerte para mujeres y es la causa más común de muerte para mujeres de edades entre 45 y 55 años.

Los factores de riesgo irreversibles abarcan:

Edad y género: el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a medida que la persona envejece. La mayoría de los casos de cáncer de mama avanzado se encuentra en mujeres de más de 50 años. Las mujeres tienen 100 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama que los hombres.

Antecedentes familiares de cáncer de mama: una persona también tiene un riesgo más alto de padecer cáncer de mama si tiene un familiar cercano que haya padecido este tipo de cáncer, al igual que cáncer uterino, cáncer ovárico o cáncer de color. Alrededor del 20 al 30 por ciento de las mujeres con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de esta enfermedad.

Genes: algunas personas tienen genes que los hacen más propensos a desarrollar cáncer de mama. Los defectos en genes más comunes se encuentran en los genes BRCA1 y BRCA2. Estos genes normalmente producen proteínas que protegen a la persona del cáncer. Pero, si el padre le transmite al hijo un gen defectuoso, la persona tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres con uno de estos defectos tienen hasta un 80 por ciento de probabilidades de padecer cáncer de mama en algún momento durante su vida.

Otros defectos genéticos han sido asociados al cáncer de mama, incluyendo aquellos que se encuentran en el gen ATM, el gen CHEK-2 y el gen inhibidor de tumores p53, pero éstos son poco comunes.

Otros factores de riesgo abarcan:

Consumo de alcohol: el consumo de más de 1 ó 2 tragos de alcohol al día puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.

Parto: las mujeres que nunca han tenido hijos o que los tuvieron sólo después de los 30 años tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Quedar en embarazo más de una vez o a temprana edad reduce el riesgo de padecer este tipo de cáncer.

DES: las mujeres que tomaron dietilestilbestrol (DES) para evitar abortos pueden tener un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama después de los 40 años. Esta droga se les suministraba a las mujeres entre los años 1940 y 1960.

Terapia de reemplazo hormonal: una persona tiene mayor riesgo de cáncer de mama si ha recibido terapia de reemplazo hormonal durante algunos años o más. Muchas mujeres toman este tipo de terapia para reducir los síntomas de la menopausia.

Obesidad: la obesidad ha estado asociada con el cáncer de mama, aunque este vínculo es controversial. La teoría es que las mujeres obesas producen más estrógeno, el cual puede estimular el desarrollo de este cáncer.

Radiación: si una persona recibió radioterapia cuando era niño o adulto joven para tratarle un cáncer del área del tórax, tiene un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama. Entre más joven se haya iniciado la radiación, mayor es el riesgo, especialmente si la radioterapia se administró cuando a la mujer se le estaban desarrollando las mamas.

Los implantes mamarios, el uso de antitranspirantes y el uso de sostenes con varillas no aumentan el riesgo de cáncer de mama. Igualmente, no existe evidencia de un vínculo directo entre el cáncer de mama y el aborto inducido o los pesticidas.

IV.1.8. Embriología, histología, anatomía y fisiología del sistema linfático

Después de las primeras diferenciaciones del huevo fecundado, la embriología clásica reconoce tres capas blastodérmicas:

- ectodermo,

- endodermo
- mesodermo.

El mesodermo es la capa más activa, de la cual se van a originar vísceras diversas, de las que se destaca el sistema circulatorio sanguíneo y linfático. Al terminar estas diferenciaciones, el mesodermo no ha agotado toda su capacidad diferenciadora; tiene aún reservas, porciones indiferenciadas que quedan en los intersticios de todas las estructuras y que constituyen el llamado mesénquima. Este mesodermo indiferenciado embrionario es el que quedará con toda la capacidad de multiplicación y diferenciación, constituyendo el sistema retículo endotelial, según la escuela de Aschoff. Este sistema reticuloendotelial constituirá, en diversos sitios del organismo y a lo largo de distintas épocas, el sistema linfático. El mesénquima tiene una doble capacidad diferenciadora, actuando, según las circunstancias que lo inciten en dos posibles direcciones: esqueletógeno o hematopoyético.

Esta doble capacidad de diferenciación de las células reticulares mesenquimáticas determina un conjunto básico, célula motriz tanto de los elementos hemáticos como de los elementos tisulares, según las necesidades fisiopatológicas. Hemos esbozado el origen embriológico del sistema linfático, pero debemos recordar su desarrollo durante la etapa de formación del embrión.

El embrión necesita organizar tempranamente el sistema circulatorio sanguíneo, como requerimiento de un gran consumo de energía, siendo indispensable la irrigación de todos los distintos sectores del mismo. En cambio, el sistema linfático no es tan necesario tempranamente en sus funciones depuradoras y defensivas, ya que toda posible agresión infecciosa o tóxica le llega al feto por vía hemática y no linfática y su defensa proviene de la materna y no de su propia elaboración.

Es así como a la tercera semana comienza su desarrollo el corazón, estableciendo una activa circulación sanguínea que oxigena los más remotos sitios del embrión. En los animales superiores, el sistema circulatorio es progresivamente más complejo: de tubos de mayor diámetro se van ramificando cada vez más pequeños, para luego volver a converger tubos cada vez mayores,

estableciéndose en circuito cerrado. Este sistema funciona bajo presión relativamente alta; es así que los capilares no pueden mantener el contenido bajo esta presión y dejan filtrar el líquido en el intersticio insular, donde se desarrolla una red de vasos paralelos que sirven en parte para reabsorber y restituir el líquido del sistema circulatorio, constituyendo el sistema linfático: verdadera válvula compensadora de los líquidos intersticiales (almohadilla compensadora según Ottaviani).

Empezando como capilares de terminación ciega en la mayoría de los tejidos blandos, los vasos linfáticos se combinan, convirtiéndose finalmente en gruesos conductos colectores. El líquido intersticial pasa a través de los capilares convertidos en linfa, líquido similar en color y composición originariamente, al plasma sanguíneo, pero que va paulatinamente recogiendo ciertos elementos metabólicos o impurezas. Esta extensa red linfática tiene una serie de estaciones de filtrado y depuración, que son los ganglios linfático cuya función en el organismo es el drenaje del sistema linfático.

El tejido reticular mesenquimatoso que hace la matriz a estos sacos y canales prolifera y hace su malla y matriz para las primeras células linfoides. Esta célula linfoide, en pleno trayecto del canal lo transforma en un verdadero laberinto o plexo, que va a constituir los senos linfáticos. Este acúmulo linfático va adquiriendo poco a poco la arquitectura básica cordonal con la que el ganglio se aproxima a la disposición definitiva.

Histología

El sistema linfático está compuesto por los vasos linfáticos y los órganos linfáticos. Solo veremos en esta oportunidad los vasos linfáticos, ya que son el motivo del tema que nos ocupa en el estudio actual y es importante estudiarlo ya que interviene en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y complicaciones post cirugía.

Los vasos en el sistema linfático se pueden dividir, de acuerdo a su tamaño, en, capilares y vasos mayores. Los primeros recogen líquido hístico, el que tan pronto penetra en ellos recibe el nombre de linfa. Esos capilares se unen

formando vasos de mayor tamaño, hasta que por fin, los más grandes desaguan en venas. Así, el sistema linfático difiere del sanguíneo en que no es un sistema vascular cerrado en forma de anillo.

Capilares

Los capilares linfáticos son estructuras tubulares de paredes delgadas, de un calibre ligeramente mayor al de los capilares sanguíneos. A diferencia de estos, que por lo común tienen una forma irregular, y están estrellados unas partes y distendidos en otras. Se ramifican múltiples veces, se anastomosan libremente, y es frecuente que las dilataciones aparezcan donde se unan varios capilares. Las redes linfáticas suelen hallarse situadas junto a redes de capilares sanguíneos, pero esas redes son siempre independientes entre sí. Por regla general, las redes linfáticas se hallan más alejadas de la superficie, de la piel o las mucosas que las redes de capilares sanguíneos.

Los capilares linfáticos se diferencian de los sanguíneos, además por terminar en un fondo de saco ciego, de extremos redondeados o dilatados.

La pared de los capilares está formada por una capa única de células endoteliales planas; éstas son algo más grandes y delgadas que las de los capilares sanguíneos. Por esta razón, en los cortes de capilares linfáticos aplastados, sólo se pueden ver los núcleos de los fibroblastos vecinos, los capilares linfáticos terminan directamente en contacto con los tejidos circundantes y no poseen una capa de fibrocitos como los capilares sanguíneos y otros órganos del cuerpo humano.

Vasos linfáticos mayores

La linfa pasa de las redes de capilares a vasos linfáticos mayores, con paredes más gruesas que poseen válvulas. En estos vasos el endotelio está cubierto por haces de colágeno fino, fibras elásticas y pocas células musculares lisas, de dirección tangencial o transversal. En los vasos linfáticos de más de 0,2 milímetros de diámetro, la pared es más gruesa y presenta tres capas que corresponden a las de las arterias y venas; íntima, media y adventicia. El límite entre éstas es, por

lo general, poco neto. La túnica íntima está formada por el endotelio y una capa de fibras elásticas longitudinales entrelazadas. La túnica media posee varias capas de fibras musculares lisas, la mayoría circulares y algunas tangenciales con algunas fibras elásticas. La adventicia es la más gruesa y está compuesta por fibras elásticas y colágenas y haces musculares lisos. Las fibras elásticas de la adventicia se continúan en el tejido conjuntivo.

Válvulas

En los vasos linfáticos, las válvulas se presentan siempre en pares, situadas en lados opuestos del vaso, con el borde libre en la dirección del flujo de la linfa. Con frecuencia las válvulas son incapaces de resistir la presión de una inyección retrograda. Como en las venas, las válvulas de los linfáticos son repliegues de la íntima y están formadas por una delgada capa de tejido conjuntivo recubierta en ambos lados por un endotelio que se continúa con el del resto del vaso. Si bien no todos los linfáticos poseen válvulas, en los que existen, están por lo común mucho más próximas entre si que en las venas. Proximalmente a cada par de válvulas, el vaso linfático se halla más o menos expandido y en esos lugares la pared tiene en su media varias capas prominentes de músculo liso. Se cree que en algunas especies animales, las contracciones de esos músculos podrían contribuir a impulsar la linfa a lo largo del vaso y luego al organismo en general para un funcionamiento óptimo.

Vasos sanguíneos de los linfáticos

Los vasos linfáticos estrechos, de paredes delgadas, suelen estar acompañados por una arteria pequeña y una vena que corren paralelamente a ellos, y desde la arteriola parten capilares que rodean los vasos linfáticos o forman mallas regulares.

Nervios de los linfáticos

Tanto el conducto torácico como los vasos linfáticos de menor calibre tienen numerosos nervios, algunas de cuyas fibras presentan terminaciones sensitivas

tanto en la adventicia como en la túnica media. Las demás fibras son nervios motores para los músculos lisos, como en los vasos sanguíneos de todo el organismo del ser humano.

Estructuras de paso de la linfa de los tejidos a los linfáticos

Las investigaciones realizadas con los métodos de inyección, demuestran que la luz de los linfáticos no comunica directamente con los espacios intersticiales de los tejidos; los llamados estomas, que se observan en la impregnación argéntica, son artificios. Por esta razón, dado que los linfáticos constituyen un sistema cerrado de tubos tapizados de endotelio, es forzoso que los líquidos hísticos deban atravesar el citoplasma del endotelio linfático o pasar a través de estrechas hendiduras intercelulares para llegar a la luz de esos vasos. Se ha comprobado que en la inflamación, la permeabilidad de los linfáticos locales para ciertos coloretos es mayor.

Anatomía

El sistema linfático del miembro superior no tiene una descripción adecuada sino hasta hace poco tiempo. El probable motivo de este tardío estudio, se puede atribuir al hecho de que no representó, para los primeros anatomistas, un valor de importancia.

Los vasos y ganglios linfáticos del miembro superior son divididos por la aponeurosis superficial en dos sistemas perfectamente individualizables desde el punto de vista topográfico: uno superficial y el otro profundo. El sistema superficial se origina en todos los sectores de la piel y en general, acompañan a los vasos superficiales regionales para finalmente terminar en los centros ganglionares de la axila y de la región supraclavicular.

En lo que concierne al sistema profundo o sub-aponeurótico, proviene del sistema óseo-músculo-articular y es satélite de los paquetes vasculo-nerviosos, desaguando en los diferentes grupos ganglionares de la axila del organismo del ser humano.

De acuerdo a lo publicado por el Dr. Caplan, al sistema superficial se lo puede

ubicar como satélite de las venas superficiales del miembro superior; reconociendo, para la cara anterior del antebrazo:

1. El pedículo antero-interno o cubital anterior y
2. El pedículo antero-externo o radial anterior.

La presencia de ganglio braquiales en estos pedículos es infrecuente, pudiéndose observar, en alguna oportunidad, un ganglio bicipital interno y anterior.

Los pedículos posteriores del antebrazo se dividen en dos grupos,

1. Los del pedículo postero-interno o cubital posterior y
2. Los del pedículo postero-externo o radial posterior.

En el brazo se encuentran dos cadenas de suma importancia. La cadena de la basílica y la cadena de la cefálica. La primera constituye la vía más importante del sistema superficial del miembro superior, no siendo infrecuente la presencia de uno a cinco ganglios. Esta cadena recoge el drenaje linfático de:

1. Mano.
2. Región ántero-interna y póstero-interna del sector hipotenariano de la mano.
3. Región superficial cutánea de la cara anterior y postero-interna del antebrazo.
4. Ganglios cubitales superficiales, cuando existen.

La cadena cefálica es quien le sigue en orden de importancia a la anterior y su presencia se puede constatar a lo largo de la vena de la cual toma su nombre.

Se ha observado, además de las vías expuestas, la presencia de una cadena o vía linfática que no circula en dirección de la axila o de la región supraclavicular. Dicha vía drena la región posterior del brazo y antebrazo y desemboca en la región superior y posterior del tórax. En orden de importancia, su infrecuente presencia, no reviste el valor de las anteriores. Sin embargo, cuando éstas se encuentran seccionadas (vaciamiento oncológico de la axila) se transforma en un excelente sistema.

El sistema profundo es aquél que se encuentra por debajo de la

aponeurosis superficial del brazo y que acompaña a los paquetes vasculonerviosos del miembro superior.

En el antebrazo se diferencian tres vías:

- a) Externa
- b) Interna
- c) Media

A nivel del brazo se puede observar la cadena y vía linfática profunda en la región que circunda a la vena humeral. Esta vía se forma por el drenaje de:

- a) Las vías nombradas anteriormente (externa, interna, media)
- b) La vía interósea posterior

Los sistemas superficial y profundo no sólo se relacionan entre sí a nivel de sus desembocaduras terminales, sino que lo hacen por múltiples anastomosis. Estas anastomosis, de acuerdo a la región donde se encuentren, se dividen de la siguiente forma:

- 1- a nivel del brazo
- 2- a nivel del codo
- 3- a nivel del antebrazo

Las primeras se observan en el tercio inferior del brazo y su presencia se constata entre la vía que acompaña a la vena basilica y la vía que acompaña a la vena humeral. Las del codo se pueden ver en el pliegue del mismo, atravesando la aponeurosis superficial por su cara anterior. En relación a las anastomosis del antebrazo, su presencia es más frecuente entre los vasos radiales.

La descripción anatómica del sistema linfático del miembro superior que se ha realizado, nos permite comprender por qué no siempre, tras el vaciamiento ganglionar de la axila, se produce el linfedema braquial. Así vemos como la presencia de una mayor cantidad de anastomosis entre el sistema superficial y profundo, el mayor número de vasos linfáticos y la existencia de una vía posterior que no drena en la axila, pueden explicar, algunas veces, las diferencias en la incidencia del linfedema como complicaciones resultadas de una mastectomía

radical.

Fisiología

Si tuviéramos que definir la función y significación de los linfáticos en forma muy rápida, podríamos decir que se trata de un sistema capaz de regular el estado de plenitud hídrica, y veloz medio de absorción de las proteínas coloides.

Múltiples y diversos trabajos han abordado el tema de cómo, en qué forma y para qué sirve la linfa y el sistema linfático. Los primeros anatomistas no cuestionaron la fisiología de lo que observaban en sus disecciones. Fue así que recién a principios de este siglo comienzan a aparecer los primeros trabajos relacionados con la función linfática en el organismo del ser humano.

En cuanto a la formación de la linfa, su importancia es discutida con respecto a ciertos hechos: filtración, difusión, presión osmótica y oncótica demostradas después de las experiencias de Starling, quien mide presión hidrostática de los capilares arteriales, 50 milímetros de mercurio(MM Hg); presión oncótica del plasma, 25 milímetros de mercurio (MM Hg.); presión de filtración, 5 milímetros de mercurio(MM Hg); actividad metabólica de los tejidos, etc.

En los vasos capilares, la presión es más baja, (12 MM de Hg.), el agua y las sustancias hidrosolubles penetran fácilmente, mientras que las proteínas quedan en los espacios intersticiales, desde donde serán recogidas por los linfáticos. Por consiguiente, el agua y las sustancias hidrosolubles salen por presión hidrostática (filtración) y pasarían entre los capilares como tales. Hoy se admite que las sustancias hidrosolubles pueden difundirse independientemente del agua y en sentido contrario. Este hecho es de capital importancia en clínica para explicar la presencia de edemas, así como de la nutrición de los tejidos. Según Squire, el espacio intersticial sería ocupado por un gel sometido a las leyes bien definidas:

El elemento fundamental en el espacio intersticial no es solamente el líquido que se acumula en él, sino la estructura conjuntiva que forma la estroma, donde se reconoce una autonomía anatómica y funcional.

1. Existe verdaderamente un estado de equilibrio relativamente inestable entre el tejido conjuntivo y los líquidos.

2. El movimiento del líquido intersticial y de evacuación depende de la estructura de las fibras del conjuntivo.

3. La hipótesis según la cual el endotelio capilar puede asumir una función glandular.

El estado constitucional y hereditario de cada individuo está estrictamente ligado al tejido conjuntivo. De esta manera se caracteriza el espacio intersticial, llamado simplemente tejido conjuntivo, con su principal componente: el colágeno, retículo fundamentalmente amorfo entre otros que se detallan en los textos de histología.

Se sabe que el tejido conjuntivo no tiene agua en estado libre, sino que está ligada al colágeno; capaz de asimilar un 60, 70 por ciento con respecto a su peso molecular, y que a la vez tiene el poder de filtrar átomos de Nitrógeno, ya solos o formando cadenas laterales con moléculas proteicas. La remoción y el continuo movimiento de esta agua constituyen uno de los procesos vitales fundamentales. Se cree que este movimiento tiene lugar entre las fibras conectivas en forma de pequeñas películas, donde el número y el espesor están por la fuerza de superficie.

Está comprobado que son los capilares arteriales los que proveen el agua al espacio intersticial. Se ha dicho que el agua y los electrolitos se difunden por la presión hidrostática y que pueden luchar contra la presión osmótica de las proteínas plasmáticas, que es de 30 MM de Hg. Este movimiento del agua y electrolitos está favorecido parcialmente por la presión osmótica de las proteínas presentes en el líquido intersticial, y disminuido por la presión del espacio intersticial. A nivel de los capilares venosos, el líquido penetra en el torrente circulatorio por acción de la presión osmótica de las proteínas plasmáticas que se desplazan en este segmento capilar, donde la presión hidrostática es de solo 12 MM de Hg.

La mayor función linfática es la de absorber las proteínas que salen del torrente circulatorio. A través de la membrana de los capilares se difunde continuamente una cierta cantidad de proteínas plasmáticas que no pueden ser reabsorbidas a través de los capilares sanguíneos retornando a la circulación únicamente por los

capilares linfáticos y no por otras vías en el organismo.

La facilidad con que la molécula proteica atraviesa la membrana del capilar es proporcional al tamaño molecular. En efecto, las albúminas que tienen un peso molecular inferior atraviesan la membrana capilar en mayor cantidad que las globulinas y, por consiguiente, se encuentran en mayor concentración en la linfa.

4. En los estudios experimentales con moléculas coloidales no proteicas de volumen diferente, se comprobó que la permeabilidad de la pared capilar es inversamente proporcional a la talla de la molécula. El pasaje de proteínas plasmáticas al espacio intersticial puede hallarse acelerada si la pared capilar está alterada por alguna noxa; por consiguiente, el flujo linfático y su concentración en proteínas aumentan. Este pasaje de proteínas a través de la pared capilar puede modificarse en casos de hipoxia o de anoxia de la misma pared, así como por la acción de toxinas orgánicas e inorgánicas circundantes y por la variación de la concentración del ion hidrogeno, como también la variación del Ph, la linfa progresa por los linfáticos debido a la diferencia de presión existente entre la luz del linfático y la del espacio intersticial

- presión intralinfática de 1,2 cm de H₂O.
- presión del espacio intersticial 1,9 H₂O.

Esta diferencia de presión es suficiente para provocar el flujo continuado de la linfa. Frecuentemente se ha discutido para saber si los capilares linfáticos se encuentran abiertos o cerrados. La existencia de vías prelinfáticas, llamadas también espacios potenciales, ha sido confirmada. Estos espacios están directamente ligados a los linfáticos iniciales. Actualmente se habla de esta unión entre los linfáticos y tejidos conjuntivos habiéndose abandonado la idea de espacio intersticial.

Se ha demostrado que los capilares iniciales pueden absorber agua, electrolitos y sustancias bien diferentes como glóbulos blancos y rojos, no solamente a nivel de su extremidad inicial, sino de la superficie del cilindro en una extensión considerable. La pared de estos capilares presenta zonas intercelulares que no reposan siempre sobre una membrana basal bien evidente y que, según

las necesidades, pueden resultar extraordinariamente elásticas, imprescindibles para su funcionamiento óptimo.

Pueden entrar en juego vesículas especiales, muy móviles, que se llenan, mueven, asumiendo el endotelio linfático una capacidad funcional activa. La unión endotelial intercelular linfática es bien diferente de la del capilar sanguíneo. El endotelio linfático tiene espacios intercelulares amplios que facilitan el intercambio entre el tejido conjuntivo y el linfático. Se favorece la adhesión del linfático a los tejidos circundantes y las células pueden tener amplios movimientos. La adhesión del linfático a los tejidos vecinos se realiza gracias a las prolongaciones celulares articuladas por fibrillas que las envuelven, adherentes a las fibrillas colágenas, sustancia fundamental del tejido conjuntivo que conforma su matriz.

La fisiología no ha podido aún demostrar en forma fehaciente las reglas que rigen la absorción de la linfa y la razón por la cual, una vez que ha penetrado, no sale más. Se ha dicho que la filtración, difusión, presión hidrostática, osmótica, etc., siguen la clásica ley de Starling, actualmente muy comprometida y solo guardan su valor inicial.

Hay dos hechos sobre los cuales se continúa insistiendo:

1. Las uniones intercelulares linfáticas abiertas pueden ser permeables a gruesas moléculas, y la unión cerrada que constituyen las zonas cerradas puede ser atravesada por ciertas moléculas proteicas; pero estas zonas cerradas son impermeables a los iones de gran peso molecular. En consecuencia, no se trata de un sistema rígido sino al contrario; capaz de adaptarse a las necesidades por las cuales existen en el organismo.

2. Recientemente, E. Cariaty presenta otra teoría, por la cual las células del endotelio capilar linfático, cuyo espesor es de 0,2 - 0,3 milímetros, están dispuestas como las células de los capilares sanguíneos, una al lado de la otra, formando un manchón de 7 unidades. Los intersticios entre una célula y otra (comisura intercelular), están en contacto entre sí por los desmosomas. En el punto de convergencia de las membranas celulares de los capilares se forman zonas cerradas o su vecindad; la condensación de las sustancias fundamentales

se ha llamado relieve de cerradura, constituida por glicocola, formada en su mayor parte por mucopolisacáridos.

Esquemáticamente, se pueden establecer las diferencias fundamentales entre los capilares linfáticos y sanguíneos: la membrana basal celular de los capilares sanguíneos tiene un espesor de 20-60 u; la de los capilares linfáticos es siempre mucho menor y por consiguiente, más permeable.

Las vesículas mitocondriales son más activas en las células de los capilares linfáticos que en la de los sanguíneos. Este mecanismo de transporte activo es capaz de establecer un tipo de difusión diferente de la difusión general, con consumo de energía y aptos para contrarrestar la presión hidrostática, osmótica y oncótica, por el hecho de que las membranas celulares correspondientes no solamente contienen lípidos y proteínas, sino también enzimas y otras sustancias imprescindibles.

Los linfáticos tienen ventanas, verdaderos canales más grandes, largos, elásticos, razón por la cual los ácidos de peso molecular alto de largas cadenas de átomos de carbono, pueden difundir a través del endotelio linfático, mientras que por los capilares sanguíneos solamente podrán difundirse ácidos grasos cuyas cadenas de carbono no pasan de doce. Los estudios sobre la visco elasticidad de los elementos constituyentes de la pared basal, donde la variación en más o menos influencia la linfogénesis, regulando por consiguiente el flujo de material proteico a nivel intersticial, han sido sintetizados en la ecuación de Darcy:

$$Qf = \frac{K \cdot Am \cdot Ap}{N \cdot Ax}$$

Qf.= coeficiente de filtración

K.= constante de filtración de cada membrana directamente proporcional

Am.= superficie de membrana

Ap.= variaciones de presión

N.= viscosidad del líquido inversamente proporcional

Ax.= espesor variable de la membrana

IV.1.9. Diagnóstico

IV.1.9.1. Clínico

Síntomas

El cáncer de mama precoz generalmente no causa síntomas; razón por la cual los exámenes regulares de las mamas son importantes. A medida que el cáncer crece, los síntomas pueden incluir:

- Tumores mamarios o tumoraciones en las axilas que son duras, tienen bordes irregulares y generalmente no duelen.
- Cambio en el tamaño, forma o textura de las mamas o el pezón. Por ejemplo, se puede presentar enrojecimiento, agujeros o fruncimiento que luce como cáscara de naranja.
- Secreción de líquido proveniente del pezón, que puede ser sanguinolento, de claro a amarillento o verdoso, y lucir como pus.

Los hombres también pueden desarrollar cáncer de mama y los síntomas abarcan tumoración mamaria, así como dolor y sensibilidad en las mamas.

Los síntomas del cáncer de mama avanzado pueden abarcar:

- Dolor óseo
- Dolor o molestia en las mamas
- Úlceras cutáneas
- Hinchazón de un brazo (próximo a la mama con cáncer)
- Pérdida de peso

Signos

Luego de realizar una anamnesis minuciosa se llevará a cabo un examen físico, el cual incluye ambas mamas, las axilas y el área del cuello y el tórax.

IV.1.9.2. Imágenes:

Los exámenes adicionales pueden abarcar:

- Mamografía para ayudar a identificar la tumoración o protuberancia mamaria.

- IRM de las mamas para ayudar a identificar mejor la tumoración mamaria.
- Ecografía de las mamas para mostrar si la tumoración es sólida o llena de líquido.
- Biopsia de mama, biopsia aspirativa o extirpación de la tumoración mamaria para extraer todo o parte de la tumoración mamaria para un análisis más detallado por parte de un patólogo.
- Scan óseo si hay dolor óseo localizado o si hay fosfatasa alcalina elevada o según el estadiaje de la afectada.
- CT de abdomen y pelvis o IRM de los mismos si hay fosfatasa alcalina elevada, tests de función hepática anormal, síntomas abdominales, o examen físico anormal de abdomen o de pelvis.
- CT de tórax si hay síntomas torácicos o según el estadiaje tumoral
- Determinación de los receptores de estrógeno y de progesterona y el oncogen Her2neu3
- PET/ CT opcional.

IV.1.9.3. Laboratorio

- Hemograma,
- Test de función hepática,
- Fosfatasa alcalina,
- Deshidrogenasa láctica
- Marcadores séricos como Ca 15-3.

Los estudios anteriores permiten realizar la estadificación de la enfermedad y ayuda a guiar el tratamiento y seguimiento futuros y le da a la afectada una idea de lo que puede esperar en el futuro.

Las etapas del cáncer de mama van de 0 a IV. En general, el cáncer de mama que permanece donde se inició se denomina in situ o cáncer de mama no invasivo. Si se disemina, se llama cáncer de mama invasivo. Cuanto más alto sea el número, más avanzado estará el cáncer.

IV.1.10.1. Clasificación TNM de cáncer de mama

- **Tamaño del tumor:**
 - T0 no tumor primario encontrado
 - Tis in situ
 - T1 \leq 2 cm
 - T1mic \leq 0.1 cm (microlesión)
 - T1a > 0.1 a 0.5 cm
 - T1b > 0.5 a 1 cm

T1c > 1 a 2 cm

- T2 > 2 a 5 cm
- T3 > 5 cm
- T4 <5 cm
 - T4a Pared torácica
 - T4b Edema de piel/ulceración, nódulos cutáneos satélites
 - T4b Edema de piel/ulceración, nódulos cutáneos satélites
 - T4c ambos T4a yT4b
 - T4d Carcinoma inflamatorio o Enfermedad de Paget.

Adenopatías:

- N0: No adenopatías
- N1: Axilares móviles. El cáncer se ha diseminado a 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
- N2: axilares fijas. El cáncer se ha diseminado a 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o a ganglios linfáticos mamarios internos sin afectar a los ganglios axilares.
 - N2a: el cáncer se ha diseminado de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, existiendo al menos una infiltración de más de 2 mm

- **N2b: el cáncer se ha diseminado sólo a los ganglios linfáticos mamarios internos.**
 - **N3: el cáncer se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares o a ganglios supraclaviculares o a ganglios mamarios internos con afectación de ganglios axilares.**
 - **N3a: el cáncer se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares.**
 - **N3b: el cáncer se ha diseminado a los ganglios mamarios internos y a los ganglios axilares.**
 - **N3c: el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos supraclaviculares.**
- **Metástasis:**
 - **M0 No**
 - **M1 Sí**

IV.1.10.2. Estadio anatómico, grupo pronóstico

▶ Estadio 0	Tis	N0	M0
▶ Estadio I	T1	N0	M0
▶ Estadio I	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
▶ Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
▶ Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
▶ Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
▶ Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
▶ Estadio IIIC	cualquier T	N3	M0
▶ Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1

IV.1.11. Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial de cáncer de mama se hace con los tumores benignos de mama cuyo tratamiento es diferente al primero y la biopsia es el instrumento fundamental para hacerlo en caso de que los estudios de imágenes no son concluyentes y para diferenciar los diferentes tipos histopatológicos mencionados en la clasificación anterior.

IV.1.12. Aspectos o consideraciones importantes previo Tratamiento hormonal

El 10 por ciento de las personas diagnosticadas de cáncer son menores de 45 años y 1 por ciento menor de 20 años. Avances en el diagnóstico y tratamiento aumentan significativamente las tasas de supervivencia. La menopausia precoz se acompaña de cambios físicos y emocionales que tienen consecuencias negativas en la calidad de vida y en la salud en general.

Amenorrea: Ausencia de menstruación de forma permanente, intermitente o temporal.

Amenorrea inducida por quimioterapia:

- Al menos 3 meses durante o poco después de la administración de tratamiento adyuvante.
- En pacientes que reciben tratamiento adyuvante la amenorrea no es un indicador de menopausia
- Fallo ovárico precoz
- Disfunción ovárica con agotamiento de los folículos primordiales.
- Amenorrea durante al menos tres meses.
- Determinaciones de FSH > 40 IU/L y niveles de estradiol (E2) < 10 pg/ml en mujeres menores de 40 años.
- Determinaciones de FSH > 40 IU/L y niveles de estradiol (E2) < 10 pg/ml en mujeres menores de 40 años.

- mujeres menores de 40 años.

Menopausia

Criterios de Menopausia según NCCN

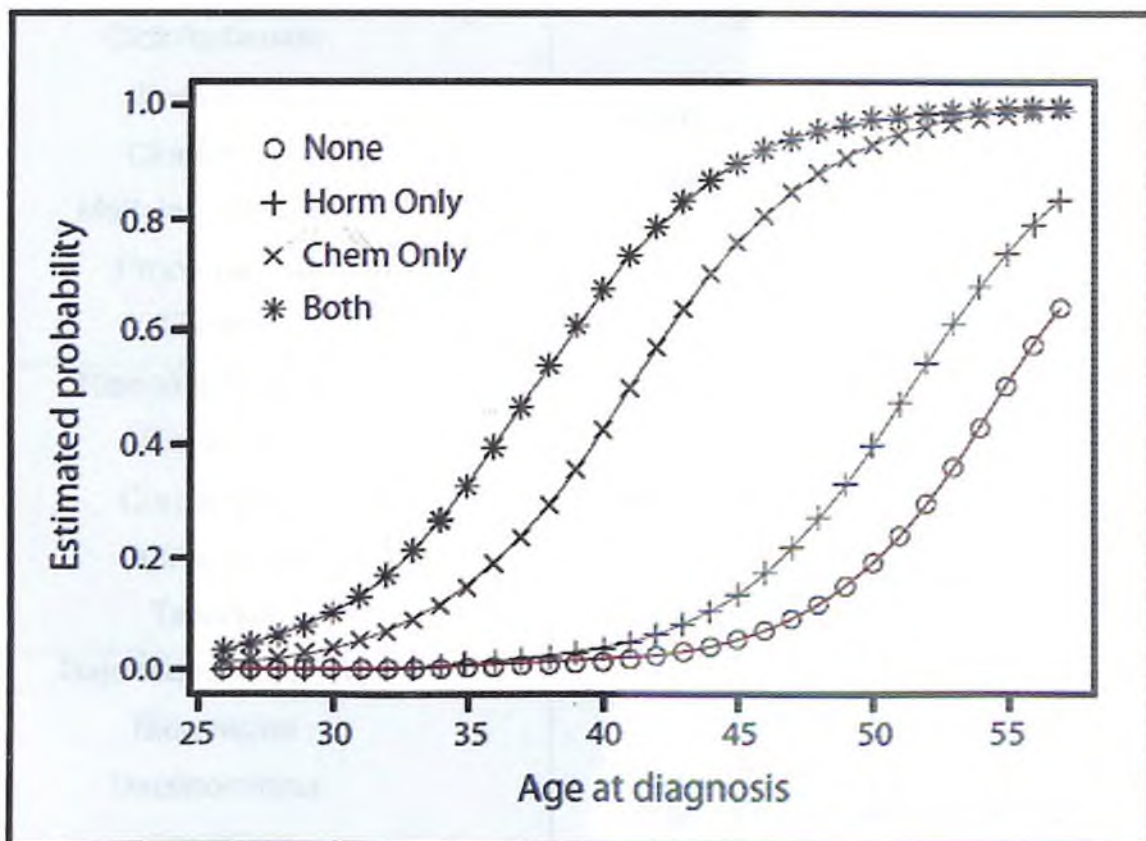
- Cese permanente de la menstruación.
- Pérdida de actividad folicular ovárica.
- 12 meses de amenorrea espontánea.
- 51 años (40 – 60 años).
- Ooforectomía bilateral.
- Mujeres > 60 años
- Mujeres < 60 años con amenorrea durante 12 meses en ausencia de quimioterapia, hormonoterapia o tratamiento supresor ovárico y un perfil hormonal en rango menopausia.
- Si toman anti estrógenos: perfil hormonal en rango menopáusico.
- FSH elevada, E2 bajo, inhibina B y AMH muy bajas o indetectables.

Menopausia precoz inducida por los tratamientos:

Menopausia inducida por los tratamientos: 22-61 por ciento de mujeres <40 años y 61-97 por ciento de mujeres >40 años. La frecuencia de amenorrea inducida por quimioterapia varía según la edad, el agente citotóxico utilizado y la dosis acumulada. Según Goodwin PJ y colaboradores. J Clin Oncol. 1999, la probabilidad de menopausia durante el primer año después del diagnóstico:

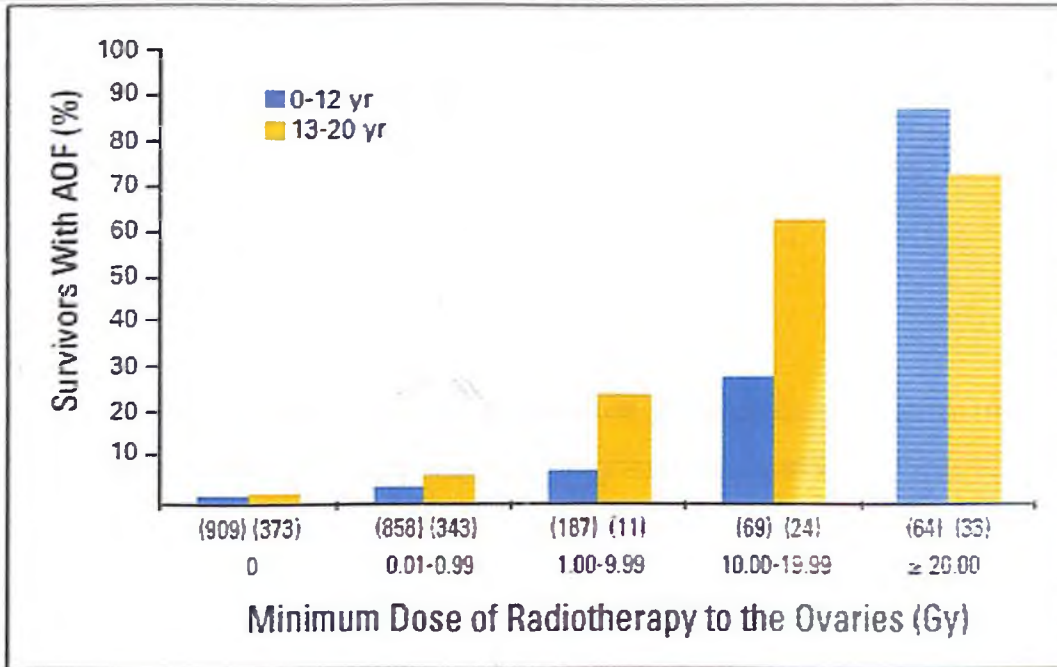
- 1- 40 años de 5 por ciento y
- 2- 40 por ciento en 4 a 8 meses
- 3- 2-50 años de 20 por ciento y
- 4- 100 por ciento en 2 a 4 meses

Menopausia inducida por tratamiento



<p>Riesgo estimado de Amenorrea permanente tras tratamiento adyuvante en cáncer de mama</p> <p>Agente único</p>	<p>Tratamiento combinado</p>
<p>Alto riesgo (>80%)</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Clorambucil</p> <p>Melfalan, Busulfan</p> <p>Procarbazina</p> <p>Tiotepa</p>	<p>CMF, FEC y FAC x 6 en(8) mujeres > 40 años</p>
<p>Riesgo Intermedio</p> <p>Cisplatino</p> <p>Carboplatino</p> <p>Adriamicina</p> <p>Taxanos</p>	<p>CMF, FEC y FAC x 6 en mujeres 30-39 años.</p> <p>AC y EC x 4 en mujeres > 40 años.</p> <p>Esquemas con taxanos.</p>
<p>Bajo Riesgo (< 20%)</p> <p>Bleomicina</p> <p>Dactinomicina</p> <p>Vincristina</p> <p>Vinblastina</p> <p>Metotrexate</p> <p>Mercaptopurina</p> <p>5-fluoracilo</p>	<p>CMF, FEC y FAC x 6 en mujeres <30 años.</p> <p>AC y EC x 4 en mujeres < 40 años.</p>
<p>No determinado</p> <p>Trastuzumab</p> <p>Lapatinib</p> <p>FOP 6.3% (agentes alquilantes, Rt > 10Gy, procarbazina y mayor edad.</p> <p>Menopausia prematura: 8 por ciento versus 0.8% controles.</p>	

Dosis mínima de radioterapia a los ovarios



Efectos sobre la salud

- Síntomas vasomotores
- Ganancia de peso
- Efectos músculo esqueléticos
- Efectos cognitivos
- Efectos sobre la calidad de vida
- Efectos sobre la salud sexual y reproductiva

Síntomas menopáusicos en supervivientes jóvenes de cáncer de mama

- Encuesta por internet para mujeres diagnosticadas antes de los 40 años.

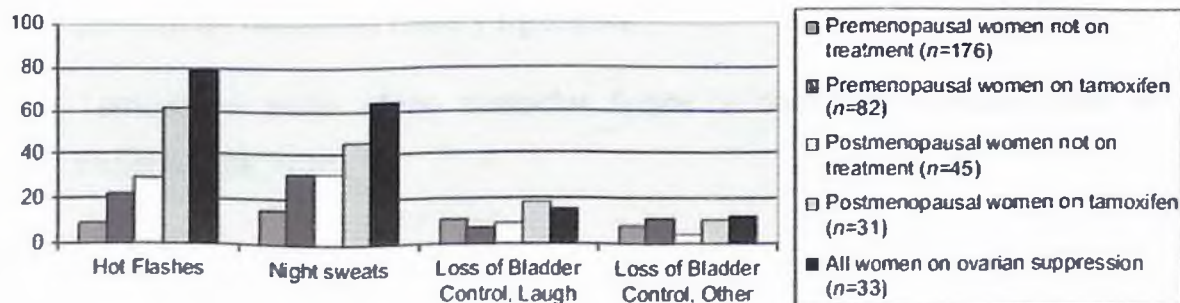
• N: 371

• Qt: 89 por ciento; TAM: 49 por ciento; supresión ovárica: 15%, IA: 4 por ciento

- Síntomas vasomotores 46 por ciento

La presencia de síntomas se asocia:

- supresión ovárica
- postmenopausia
- ansiedad asociada al diagnóstico
- embarazo tras el diagnóstico
- quimioterapia previa
- percepción de bajos ingresos



Tratamiento de los síntomas vasomotores

Farmacológico:

- Clonidina
- Vitamina E
- Gabapentina
- Inhibidores de la recaptación de serotonina
- Bloqueo del ganglio estrellado

No farmacológico

- Homeopatía
- Hierbas chinas
- Cohos negro (cimicifuga racemosa)
- Soja
- Yoga

Modificaciones del comportamiento y estilo de vida.

- Ganancia de peso
- Mayor en mujer con menopausia inducida por el tratamiento
- Aumento de la grasa en tronco y mayor pérdida de masa muscular a dicho nivel.
- Efecto determinante de la calidad de vida
- Efectos sobre músculos esqueléticos
- Riesgo de pérdida de densidad ósea secundaria a la quimioterapia en pacientes que se mantienen premenopáusicas.
- Inhibidores de aromatasa aumentan el riesgo de artralgia, mialgias, pérdida de densidad ósea y fracturas.
- Tamoxifeno tiene efecto protector sobre la densidad mineral ósea en mujeres con FOP.

Recomendaciones

- Identificación precoz de mujeres en riesgo de osteoporosis y fracturas
- Manejo de la osteoporosis
- Actividad física regular disminuye la pérdida de densidad ósea en 1 a 1,6 por ciento.
- aconsejar hábitos saludables (no fumar, no beber, no cafeína)
- Calcio y vitamina D
- Bifosfonatos

Efectos cardio vasculares

- Tratamientos pueden aumentar a largo plazo la mortalidad cardiovascular de las pacientes.
- Tamoxifeno aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda 1,5 a 3 veces. (riesgo total es pequeño)
- Declive de estrógenos tiene un impacto negativo en la salud cardiovascular.
- Ooforectomía bilateral profiláctica, aumento de la mortalidad en quienes no se les administra tratamiento hormonal de reemplazo

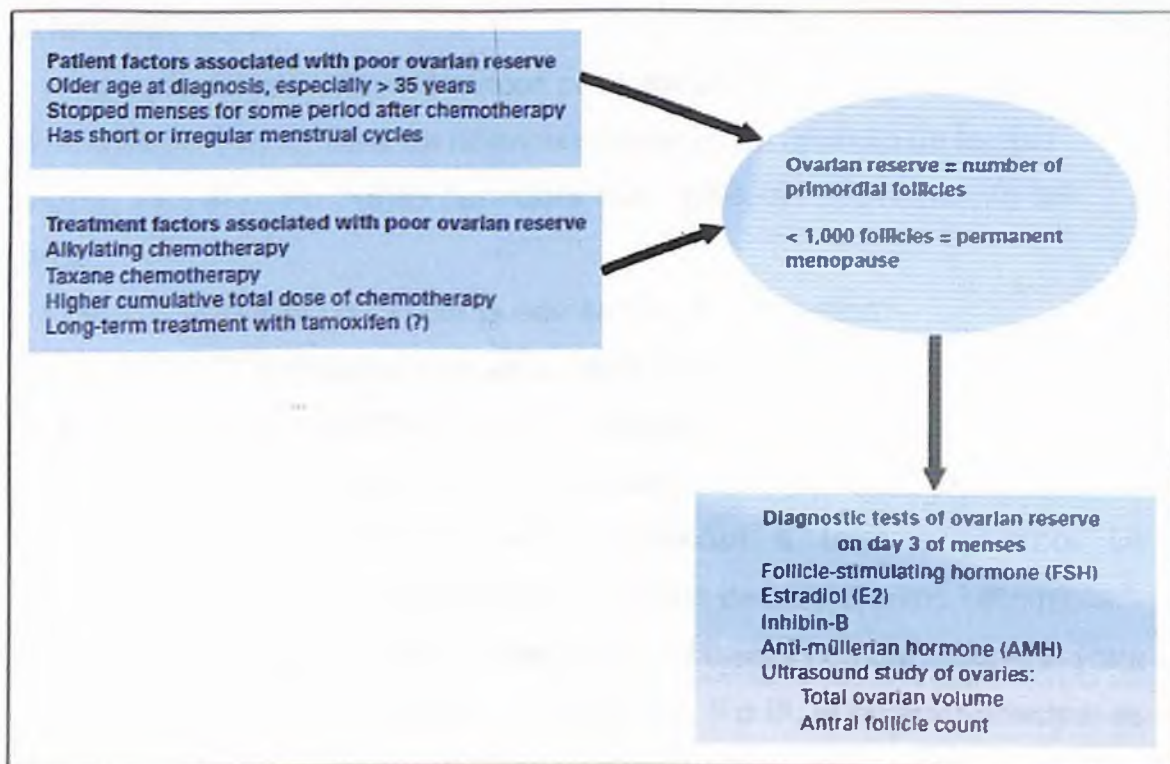
Efectos cognitivos

- Descenso en sus habilidades cognitivas, no significativo.
- Efecto favorable de la menopausia inducida por el tratamiento.
- No diferencias en la función cognitiva.
- Sin cambios en la función cognitiva a lo largo del tiempo.

Efectos físicos

- Reserva emocional
- Variables psicosociales muestran una asociación consistente con el QOL.
- Ausentismo laboral
- Problemas de pareja
- Problemas en la esfera sexual

- Imagen corporal
- Estrategias de resiliencia
- Cáncer de mama en mujeres jóvenes: Efectos tardíos del tratamiento sobre la salud y la reproducción. Ganz y colaboradores. Journal de oncología 2003. 577 mujeres media edad 49,5 años, supervivientes aproximadamente 6 años.
- Efectos negativos sobre la salud mental fue más prevalente en las mujeres más jóvenes.
- Mejores resultados en la calidad de vida se asocia: mujeres afroamericanas, casadas o en pareja, mujeres con buena función emocional y mental.



Salud sexual

- Síntomas menopáusicos
- Cambios en la imagen corporal
- Síntomas derivados de los tratamientos

- Predictores clínicos: uso de tratamiento adyuvante y desarrollo de menopausia.

- 84 por ciento ganancia de peso (media de 1,6kg)

- 2,5kg en los que reciben quimioterapia, 1,3kg solo tamoxifeno, 0,6kg ningún tratamiento.

IV.1.13.Tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama como de otro órgano es multidisciplinario. Puede incluir:

- ▶ Cirugía

- ▶ Quimioterapia

- ▶ Radioterapia

- ▶ Terapia biológica

- ▶ Hormonoterapia

La terapia dirigida utiliza fármacos para atacar los cambios en los genes en las células cancerosas. La hormonoterapia es un ejemplo de terapia dirigida. Ésta bloquea ciertas hormonas que estimulan el crecimiento del cáncer.

El tratamiento para el cáncer puede ser local o sistémico:

- Los tratamientos locales involucran sólo el área de la enfermedad.

La radiación y la cirugía son formas de este tipo de tratamiento. Son más efectivos cuando el cáncer no se ha diseminado por fuera de la mama.

- Los tratamientos sistémicos afectan a todo el cuerpo. La quimioterapia y la hormonoterapia son tipos de tratamientos sistémicos.

La mayoría de las mujeres recibe una combinación de tratamientos. Para las mujeres con cáncer de mama en estadio I, II o III, el objetivo principal es tratar el cáncer e impedir que reaparezca (curarlo). Para las mujeres con cáncer en estadio IV, el objetivo es mejorar los síntomas y ayudar a que las personas vivan más tiempo. En la mayoría de los casos, el cáncer de mama en estadio IV no se puede curar.

- Estadio 0 y carcinoma ductal *in situ* (CDIS): el tratamiento estándar es la tumorectomía más radiación o la mastectomía.

- Estadio I y II: el tratamiento estándar es la tumorectomía más radiación o la mastectomía con algún tipo de extirpación de ganglios linfáticos. Igualmente, se pueden recomendar la hormonoterapia, la quimioterapia y la terapia dirigida después de la cirugía.
- Estadio III: el tratamiento involucra cirugía posiblemente seguida de quimioterapia, hormonoterapia y otra terapia dirigida.
- Estadio IV: el tratamiento involucra cirugía, radiación, quimioterapia, hormonoterapia u otra terapia dirigida o una combinación de estos tratamientos.

Con relación especial al tema actual, se enfoca en la modalidad de hormonoterapia.

Factores pronósticos y predictivos

Los receptores estrogénicos y progestacionales se consideran en la actualidad los factores predictivos más importantes en las enfermas con cáncer de mama, independientemente del estado ganglionar. Pertenecen a una familia de receptores nucleares hormonales que funcionan como factores de transcripción cuando están unidos a sus respectivos ligandos y tienen una organización estructural y funcional común. Su valor se expresa en fentomoles por mg y la tasa de respuesta a la manipulación hormonal depende del valor de este receptor. Las determinaciones se hacen mediante inmunohistoquímica y es el objetivo principal del estudio en cuestión.

Terapia Hormonal:

Objetivos

- Suprimir la actividad estrogénica, que impulsa el crecimiento de los cánceres dependientes.
- Mediante:
 - Suprimir las fuentes de estrógenos.
 - Impedir que los estrógenos actúen, bloqueando su unión a los receptores estrogénicos.

Categorías de Terapia Hormonal en Cáncer de Mama

	Aditiva	Ablación Quirúrgica	Ablación Médica
Estrógenos compuestos	Etinilestradiol Dietilelbestrol	Ooforectomía	LHRH Goserelina
Antiandrógenos	Metiltestoteron	Adrenalectomía Hipofisectomía	Leuprolide Inhibidores de Aromatasa
SERM	Tamoxifeno Raloxifeno		Aminoglutetimida Anastrozol Letrozol- Exemestane
Anti estrógenos Puros	Fulvestrant		
Progestágeno	Medroxi-progesterona Acetato de Megestrol		

Evidencia preclínica de Fulvestrant

Regula negativamente los receptores estrogénicos en células de cáncer de mama

- Bloquea la actividad del estradiol
- Este efecto inhibitorio es mayor y más persistente comparado con tamoxifeno

IV.9.d. Evidencias de Ensayos Clínicos al Tamoxifeno

- Existe un gran número de ensayos aleatorios de tamoxifeno adyuvante en mujeres con cáncer de mama precoz^(9,10)

Tamoxifeno adyuvante

Ventajas	Desventajas
Reduce la fcia. de recurrencia y muerte	Eficacia Resistencia de nuevo y adquirida
Beneficio óseo y sobre los lípidos	
Efectivo en pre y postmenopausia Costo	Toxicidad Cancer de Endometrio(1%) Tromboembolismo (4-5%) Hot Flushes (40%)

Agentes antiaromatasa

En mujeres postmenopáusicas bloquean la principal fuente de estrógenos que proviene de la transformación de los andrógenos suprarrenales a estrona y estradiol realizada por la aromatasa, presente en el tejido graso, y muscular.

- También existe una importante actividad de la aromatasa en el propio estroma tumoral.

Clasificación de los Agentes Antiaromatasa

- Según su selectividad y potencia pueden clasificarse en inhibidores de primera, segunda y tercera generación
- según su estructura pueden dividirse en:
 - esteroideos y
 - no esteroideos

- no esteroideos.

Clasificación de los Inhibidores de la Aromatasa

	Tipo I Esteroides	Tipo II No esteroideos
Primera Generación	Testolactone	Aminoglutetimida
Segunda Generación	Formestano*	Fadrozol*
Tercera Generación	Exemestano	Anastrozol Letrozol Vorzol*†

Tratamiento adyuvante con Inhibidores de la Aromatasa

Ventajas Potenciales:

Más activo que el tamoxifeno y no esta relacionado con el Cancer endometrial y no esta aumentado la incidencia de Tromboembolismo .

Modalidades de tratamientos de Inhibidores de la Aromatasa en Cáncer de Mama Temprano

- -Terapia adyuvante inicial
 - – Cambio de tamoxifeno a Inhibidores de la Aromatasa.
 - – Terapia adyuvante extendida.
-
- Terapia adyuvante inicial
 - – Cambio de tamoxifeno a Inhibidores de la Aromatasa.
 - – Terapia adyuvante extendida.

Estudios Clínicos Fase III con Inhibidores de Aromatasa de Tercera Generación comparando contra Tamoxifeno

ESTUDIO	DISEÑO	Nº PACIENTES	DATOS
ITA	Abierto: ANA después de 2-3 años de TAM o seguimiento con TAM a 5 años	426	Seguimiento 24 meses; incremento PLE con ANA vs TAM (HR ajustado 0.36, p=0.006); tendencia numérica de riesgo de muerte con ANA vs TAM (HR: 0.18, p<0.07)
ARNO 95/ ABCS G8	Abierto: ANA después de 2-3 años de TAM o seguimiento con TAM a 5 años	3123	Seguimiento 26 meses; mejoría en la supervivencia libre de recurrencia con ANA vs TAM (HR:0.59, IC95%=0.42-0.82, p<0.002)

Estudio ATAC.

Tratamiento Adyuvante Inicial

- Anastrozol:

- Prolonga en forma significativa el periodo libre de enfermedad (86.9% Vs 84.5%)
- y el tiempo para la recurrencia
- Reduce la incidencia de cáncer de mama contralateral 60 por ciento.

- La diferencia absoluta en la tasa de recurrencia aumentó con el tiempo de 2.9 por ciento Vs 2.4 por ciento de 33 a 47 meses.
- La combinación fue inferior al tamoxifeno
- La sobrevida global fue similar para anastrozol y tamoxifeno
- Los resultados obtenidos en los ensayos de adyuvancia y en enfermedad metastásica sugieren que no es apropiado esperar 5 años para iniciar con un inhibidor de la aromatasa
- Los efectos adversos fueron diferentes.

Sin embargo, los tratamientos prolongados con inhibidores de aromatasa pueden tener importantes efectos en la fisiología ósea, provocando la osteoporosis severa al cabo de tres años de uso

Esta es la razón para considerar que los agentes antiaromatasa con ligeros efectos androgénicos (exemestane) pueden ser igualmente efectivos en el tratamiento del cáncer de mama y, en cambio, retrasar la aparición de osteoporosis

Razonamiento de Terapia Hormonal Secuencial

Muchos pacientes con Ca mama tienen recaída o muerte dentro de 5 años después del diagnóstico inicial

1. Tanto en Ca primario como metastásico la resistencia a tamoxifeno ocurre entre los 12-18 meses después del inicio del tratamiento
2. Tromboembolismo y carcinoma uterino pueden presentarse después del uso prolongado con tamoxifeno
3. Pretratamiento con tamoxifeno puede minimizar el efecto de cualquier osteopenia causada por exemestano

Secuencia en la terapia hormonal del cáncer de mama

- Tamoxifeno continúa siendo el medicamento más usado hasta resistencia o progresión

- En resistencia a tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa y en progresión
 - Anastrozol una alternativa a tamoxifeno en el tratamiento adyuvante inicial (ATAC)
 - Exemestano en terapia adyuvante secuencial después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno (IES)
 - Letrozol en terapia adyuvante extendida después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno Terapia Hormonal para Cáncer de Mama Metastásico
- Mejor efecto en tumores ER+ PR+
- El objetivo del tratamiento es paliativo
 - Prolongar el tiempo de progresión de la enfermedad
 - CR+PR+SD durante 24 semanas: beneficio clínico

Tratamiento en primera línea de cáncer de mama metastasica en mujeres pre menopáusicas:

El tratamiento combinado es superior LH-RH + tamoxifeno

Respuestas objetivas (38.8% vs 29.7%) Sobrevida libre de progresión (8.7 vs 5.4 meses)

Sobrevida global (2.9 vs 2.5 años).

Por todo ello, en el momento actual, la combinación de análogos LH-RH y Tamoxifeno es el tratamiento de elección

- Exemestano ha demostrado ser superior a acetato de megestrol en pacientes posmenopáusicas refractarias a tamoxifeno en términos de supervivencia global y tiempo para la progresión.

IV.1.14. Complicaciones

Los tratamientos nuevos y mejorados están ayudando a que las personas con cáncer de mama vivan por más tiempo como nunca antes o tengan mejor pronóstico. Sin embargo, incluso con tratamiento, el cáncer de mama se puede diseminar a otras partes del cuerpo. Algunas veces, el cáncer regresa incluso después de que todo el tumor ha sido extirpado y de que los ganglios linfáticos circundantes se declaran libres de cáncer.

La persona puede experimentar efectos secundarios o complicaciones del tratamiento para el cáncer. Por ejemplo, la radioterapia puede causar hinchazón temporal de la mama, así como dolencias y dolores alrededor del área. Se le debe preguntar al médico acerca de los efectos secundarios que se puedan presentar durante el tratamiento.

Algunas mencionadas anteriormente como la amenorrea y la menopausia post quimioterapia y otras como el linfedema de miembro superior ipsilateral de la mastectomía.

Situaciones que requieren asistencia médica

La persona debe consultarle al médico si:

- Tiene una tumoración en la mama o la axila.
- Tiene 40 años o más y no se ha realizado una mamografía en el último año.
- Es una mujer de 35 años o más y tiene una madre o una hermana con cáncer de mama o antecedentes previos de cáncer mamario, uterino, ovárico o de colon.
- No conoce el procedimiento o necesita ayuda para aprender a realizarse el autoexamen de mamas.

IV.1.15. Pronóstico y evolución

- Los médicos suelen utilizar las tasas de supervivencia para discutir el pronóstico de una persona en forma estándar. Es posible que algunas pacientes con cáncer de seno quieran conocer las estadísticas de supervivencia para personas en situaciones similares, mientras que para otros las cifras pueden no ser útiles e incluso pueden no querer conocerlas.

- La tasa de supervivencia observada a los 5 años se refiere al porcentaje de pacientes que viven al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer. Muchos de estos pacientes viven mucho más de 5 años después de su diagnóstico.

- Una tasa relativa de supervivencia (como las cifras presentadas más adelante) compara la supervivencia observada con lo que se espera para las personas sin cáncer. Esto ayuda a corregir las cifras de las muertes debidas a una causa diferente al cáncer y es una manera más precisa de describir el efecto que el cáncer tiene en la supervivencia. (Las tasas relativas de supervivencia son al menos tan altas como la supervivencia observada, y en la mayoría de los casos son más altas).

- A fin de obtener tasas de supervivencia a 5 años, los médicos tienen que analizar a personas que fueron tratadas al menos 5 años atrás. Puede que los avances en el tratamiento desde entonces resulten en un pronóstico más favorable para las mujeres que estén siendo diagnosticadas con cáncer de seno en la actualidad.

- Las tasas de supervivencia se basan con frecuencia en los resultados previos de un gran número de personas que tuvieron la enfermedad; sin embargo, no pueden predecir lo que sucederá en el caso de una persona en particular. Muchos otros factores pueden afectar el pronóstico de una persona, tal como su edad y salud, la presencia de receptores hormonales en las células cancerosas, el tratamiento recibido, y cuán bien el cáncer responde al tratamiento. El médico puede indicarle cómo se pueden aplicar a su caso los números que están a continuación, ya que está familiarizado con los diferentes aspectos de su situación particular.

- Las estadísticas disponibles no dividen las tasas de supervivencia en todas las subetapas, tal como IA y IB. Las tasas de estas subetapas

probablemente se acerquen a la tasa de la etapa general. Por ejemplo, es probable que la tasa de supervivencia para la etapa IA sea ligeramente mayor que la tasa para la etapa I, mientras que la tasa de supervivencia para la etapa IB se esperaría que fuera un poco menor.

- Además, es importante entender que estas estadísticas se basan en la etapa del cáncer cuando se hizo inicialmente el diagnóstico. Estas no se aplican a los cánceres que posteriormente han regresado o que se han propagado, por ejemplo.

- Las tasas a continuación provienen del Centro de Datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer. Estos números se basan en la versión previa del sistema AJCC de clasificación por etapas. En esa versión, la etapa II también incluyó a pacientes que ahora se considerarían pacientes en etapa IB.

Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
0	100%
I	100%
II	93%
III	72%
IV	22%

- Después del tratamiento, todas las pacientes continuarán haciéndose exámenes de sangre, mamografías y otros exámenes.
- A las mujeres que se han sometido a una mastectomía se les puede practicar una cirugía reconstructiva de las mamas. Esto se hará ya sea al momento de la mastectomía o posteriormente.

V.1.15. Prevención

Muchos factores de riesgo, como los genes y los antecedentes familiares no se pueden controlar . Sin embargo, una dieta saludable y unos cuantos cambios en el estilo de vida pueden reducir la posibilidad total de cáncer en general.

El cáncer de mama se trata más fácilmente y a menudo es curable si se encuentra precozmente.

La detección precoz involucra:

Autoexámenes de mama

Exámenes clínicos de las mamas por parte de un profesional médico

Evaluación con mamografía

La mayoría de los expertos recomienda que las mujeres de 20 años o más se examinen las mamas una vez al mes, durante la semana siguiente al período menstrual.

Las mujeres entre los 20 y 39 años de edad deben hacerse examinar las mamas por parte de un médico, al menos una vez cada tres años. A partir de los 40 años de edad, las mujeres deben hacerse un examen clínico de las mamas cada año.

La mamografía es la forma más efectiva de detectar precozmente el cáncer de mama.

Recomendaciones de exámenes:

La Asociación Estadounidense contra el Cáncer (*American Cancer Association*) recomienda la realización de mamografías cada año para todas las mujeres de 40 años o más. El Instituto Nacional de Cancerología (*National Cancer Institute*) recomienda la mamografía cada 1 ó 2 años para mujeres de 40 años o más.

- En caso de alto riesgo, los expertos dicen que deben comenzar a hacerse las mamografías a los 30 años. Ciertas mujeres en alto riesgo de cáncer de mama también deben practicarse una IRM de las mamas junto con su mamografía anual, por lo que se le debe preguntar al médico si dicha IRM es necesaria en cada caso particular.

Para aquellas mujeres en alto riesgo, incluyendo aquellas que tienen o han tenido un familiar cercano con la enfermedad, las mamografías anuales deben comenzar a realizarse 10 años antes de la edad que tenía el pariente afectado al momento de su diagnóstico.

Han surgido preguntas acerca del beneficio de la mamografía en mujeres de menos de 50 años y en las de más de 69. Se ha demostrado que la mamografía anual en mujeres entre 50 y 69 años salva vidas. Pero, aunque el examen también detecta el cáncer de mama precoz en mujeres más jóvenes y mayores, no se ha demostrado que se salven vidas.

Éste es un tema lleno de controversia. Una mujer necesita tener una charla informada y equilibrada con su médico, al igual que leer e investigar

adicionalmente por su cuenta, para determinar si la mamografía está bien para ella.

Las mujeres que están en riesgo muy alto de sufrir cáncer de mama pueden pensar en someterse a una mastectomía preventiva (profiláctica), que es la extirpación quirúrgica de las mamas. Las posibles candidatas para este procedimiento pueden abarcar aquellas mujeres a quienes ya se les ha extirpado una mama debido a cáncer, mujeres con fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama y personas con genes o mutaciones genéticas que originen un riesgo para este tipo de cáncer.

V.HIPÓTESIS

Las pacientes con receptores hormonales en su tumoración y sobreexpresión del oncogén Her2neu³ pertenecen en un gran porcentaje al grupo anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos	Masculino o femenino	Nominal
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad	Patología estudiada	Nominal
Receptores de estrógenos	Receptores nucleares que representan los mediadores más importantes de la fisiología orgánica que asocia pequeñas hormonas moleculares y otros ligandos a ciertos mecanismos de regulación de transcripción.	Receptores utilizados	Nominal
Receptores de progesterona	Receptores moleculares que representan los mediadores más importantes de la fisiología orgánica que asocia pequeñas hormonas moleculares y otros ligandos a ciertos mecanismos de regulación de transcripción.	Receptores utilizados	Nominal
Her2neu ³	Oncogén		Nominal
Tratamiento	Administración de una terapia contra una enfermedad	Fármacos	Nominal
Pre-menopausia	Período mediante el cual la mujer cursa con ciclos menstruales	Menstruación	Nominal
Post-menopausia	Periodo mediante el cual la mujer no tiene ya menstruación	Ausencia de menstruación	Nominal

VII.4. Muestra

Está constituida por 100 pacientes atendidas en el centro donde se realiza el estudio.

VII.5. Criterio

VII.5.1. De inclusión

- Pacientes portadoras de neoplasias malignas de mama
- 5 años o más con el diagnóstico
- Pacientes seleccionadas aleatoriamente

VII.5.2. De exclusión

- No contar con una prueba de inmunohistoquímica en el expediente

VII.6. Instrumento de recolección de datos:

(Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección de datos).

1-Datos socio-demográficos:

1.1. Edad

1.2. Sexo

2- Datos de la patología de cáncer de mama

2.1. Diagnóstico- Fecha de diagnóstico

3.-Informe de inmunohistoquímica

3.1. Receptores de estrógenos

3.2. Receptores de progesterona

3.3. Her2neu³

4. Tratamientos aplicados

4.1. Cirugía

4.2. Modalidades de quimioterapia

4.2.1. Neoadyuvancia

4.2.2. Adyuvancia

4.2.3. Paliación

4.2.4. Radioterapia

4.3. Modalidades de Hormonoterapia

4.3.1. Tamoxifeno

4.3.2. Tamoxifeno+ Inhibidores de aromataasa

4.3. 3.Inhibidores de aromataasa

5. Terapia biológica

6. Seguimiento

6.1. Metástasis

6.2. Sobrevida libre de enfermedad

VII.7. Procedimiento

Se procedió a revisar los expedientes de las pacientes atendidas en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter que resultaron con el diagnóstico de cáncer de mama desde el año 2002 hasta 2009. Se llenó el cuestionario de recolección de datos para 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión según el protocolo de investigación. Luego se aplicó los criterios de exclusión y de la muestra solamente 64 fueron admitidas para el estudio.

VII.8. Tabulación

Se realizó mediante cuadros y gráficos para presentar los resultados luego de calcular los porcentos.

VII.9. Análisis

Se hizo en frecuencia simple.

VII.10. Consideraciones éticas:

El presente estudio se ejecutó conforme a las normativas éticas internacionales. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del Instituto Oncológico Heriberto Pieter y a la unidad de enseñanza de dicho centro por ser este un centro docente, de formación de residentes en el área de oncología, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación de datos.

El estudio implica el manejo de datos recolectados en los expedientes de los usuarios del archivo de este centro. Los mismos fueron manejados con mucha

cautela e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Los datos recopilados en este estudio serán manejados con apego estricto a la confidencialidad. La identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento.

VIII. RESULTADOS

Tabla 1. Diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009

	N	%
Carcinoma ductal infiltrante	56	87.5
Carcinoma lobulillar	5	8.2
Sarcoma filoides	1	1.6
Carcinoma medular	1	1.6
Carcinoma ductal in situ	1	1.6
Total	64	100.8

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

El 48 por ciento de las afectadas con carcinoma ductal infiltrante es hormona- dependiente expresada a través de la positividad de los receptores de estrógenos y de progesterona.

Tabla 2. Distribución de paciente según el grupo de edad del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009.

Grupo(años)	N	%
20-29	4	6.2
30-39	9	14.0
40-49	17	26.6
50-59	15	23.4
60-69	14	21.9
70-79	5	7.8
Total	64	100.0

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Heriberto Pieter

- La paciente de mayor edad tiene 78 años
- La de menor edad tiene 24 años
- El grupo etario más afectado es el comprendido entre 40- 59 años de edad con un 49 por ciento
- El rango para la edad es de 54 años
- La moda para la edad es de 65 años con una desviación estándar de 13
- El coeficiente de variación es 25 por ciento
- La media para la edad es de 52 años

Tabla 3. Extensión lesional de cáncer de mama del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009

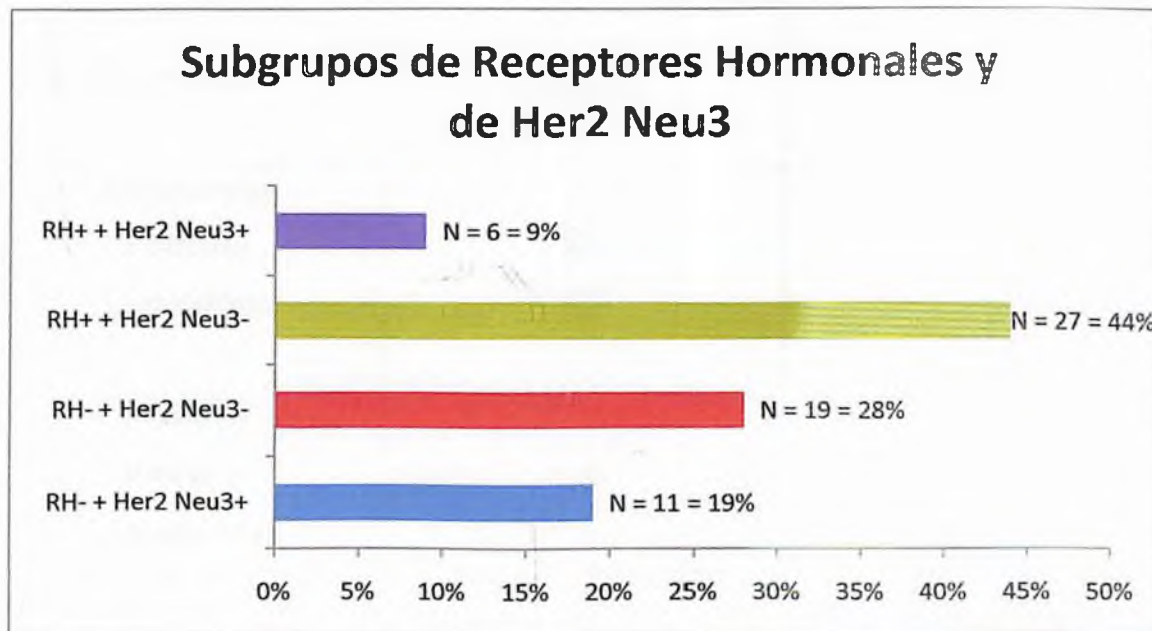
Estadificación		N	%
In situ		1	1.56
Estadio I		2	3.12
Estadio II		15	23.43
Estadio II	II A	2	3.12
	II B	13	20.31
Estadio III		33	51.56
Estadio III	III A	14	21.87
	III B	19	29.68
Estadio IV		3	4.68
NC		10	15.62
Total		64	100.00

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

De un total de 100 pacientes con cáncer de mama estudiadas,64

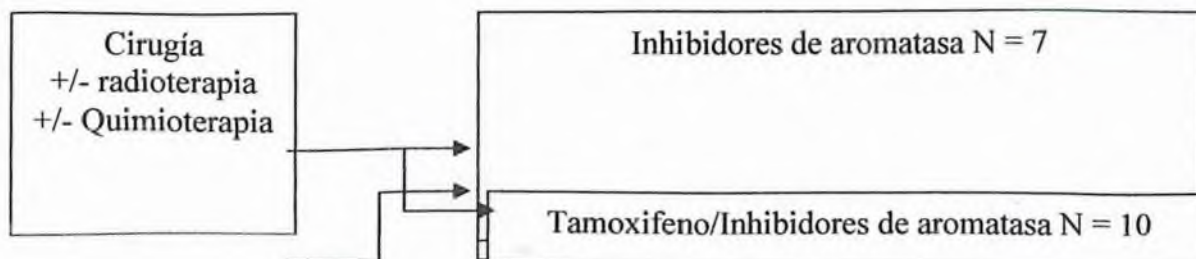
(Por %) son admitidas después de la aplicación de los criterios de
Inclusión- exclusión.

Gráfico 1. Subgrupos de Receptores del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009 Hormonales y de Her2neu³



Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Gráfico 2. Secuencia de tratamiento del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Tabla 4. Modalidades de quimioterapia del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009

	N	%
Neoadyuvancia	40	62.5
Adyuvancia		78.1
Primaria	12	
Secundaria	38	
Paliativa		17.1
Primaria	2	
Secundaria	9	

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

Tabla 5. Modalidades quirúrgicas del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009

	N	%
MRM primaria	20	31.2
MRM secundaria	40	62.5
Cuadrantectomía	1	1.6
Total	61	95.3

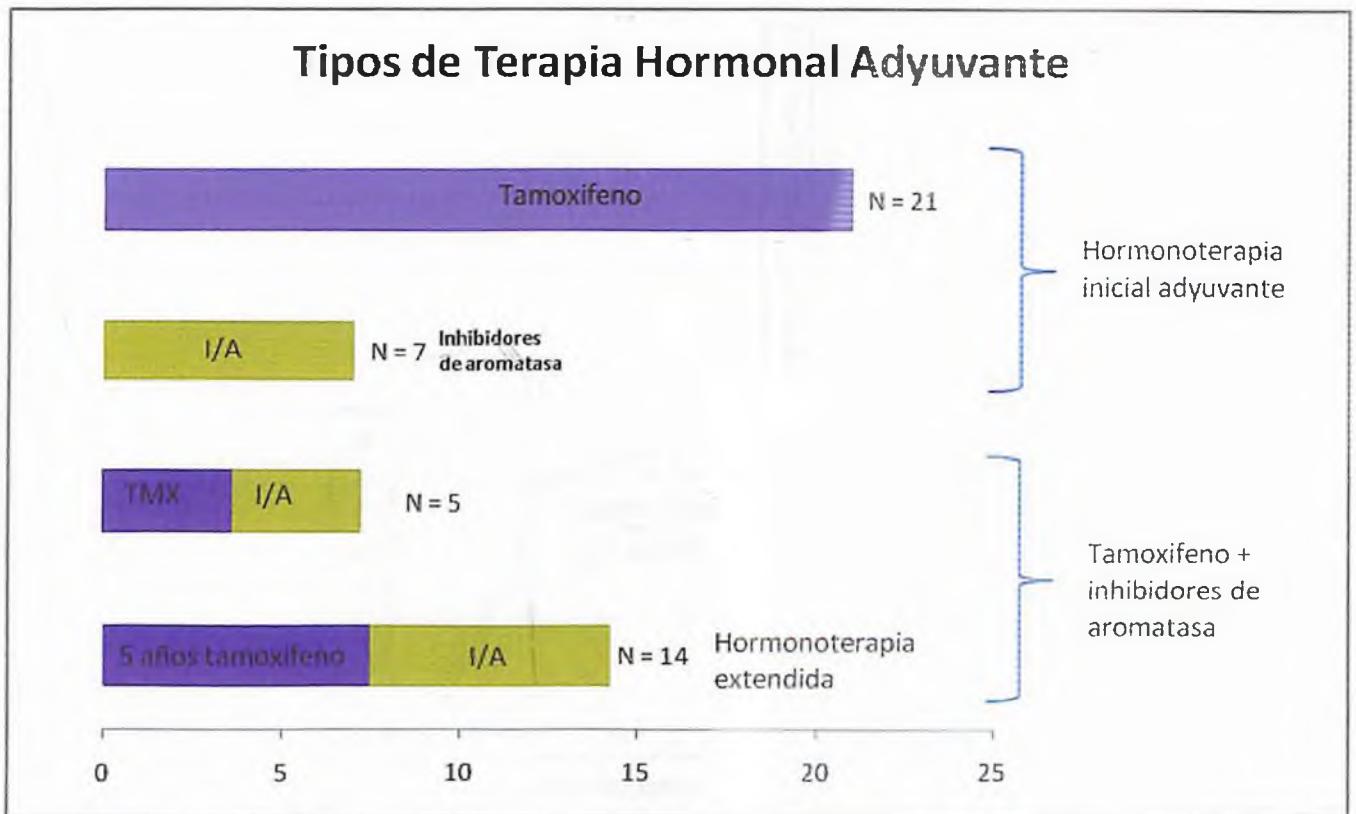
Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Tabla 6. Modalidades de radioterapia del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009

	N	%
Radioterapia primaria	7	10.9
Radioterapia secundaria	23	35.9
Radioterapia paliativa	2	3.1
Total	32	49.9

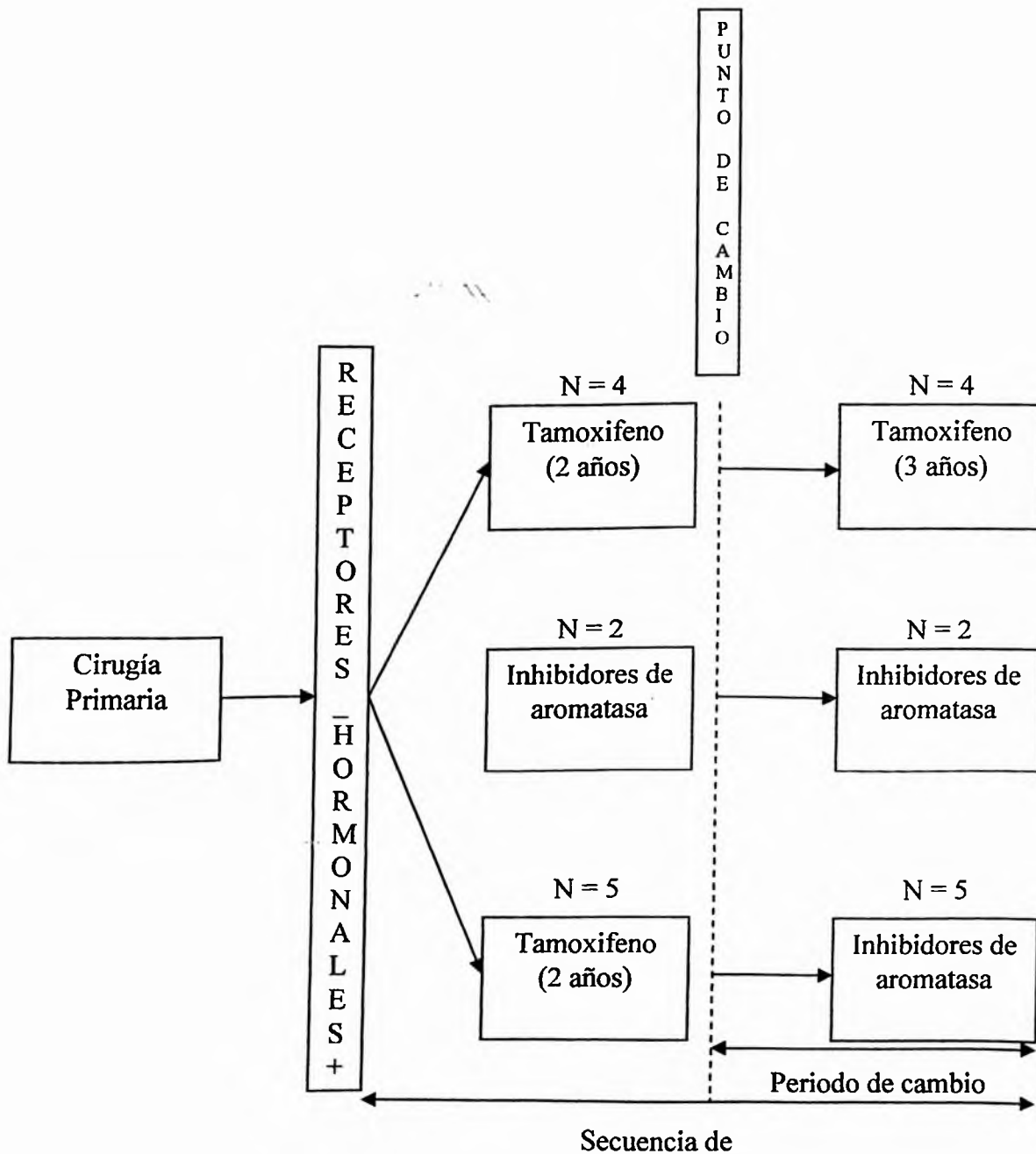
Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Heriberto Peiter

Gráfico 3. Tipos de terapia hormonal adyuvante del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



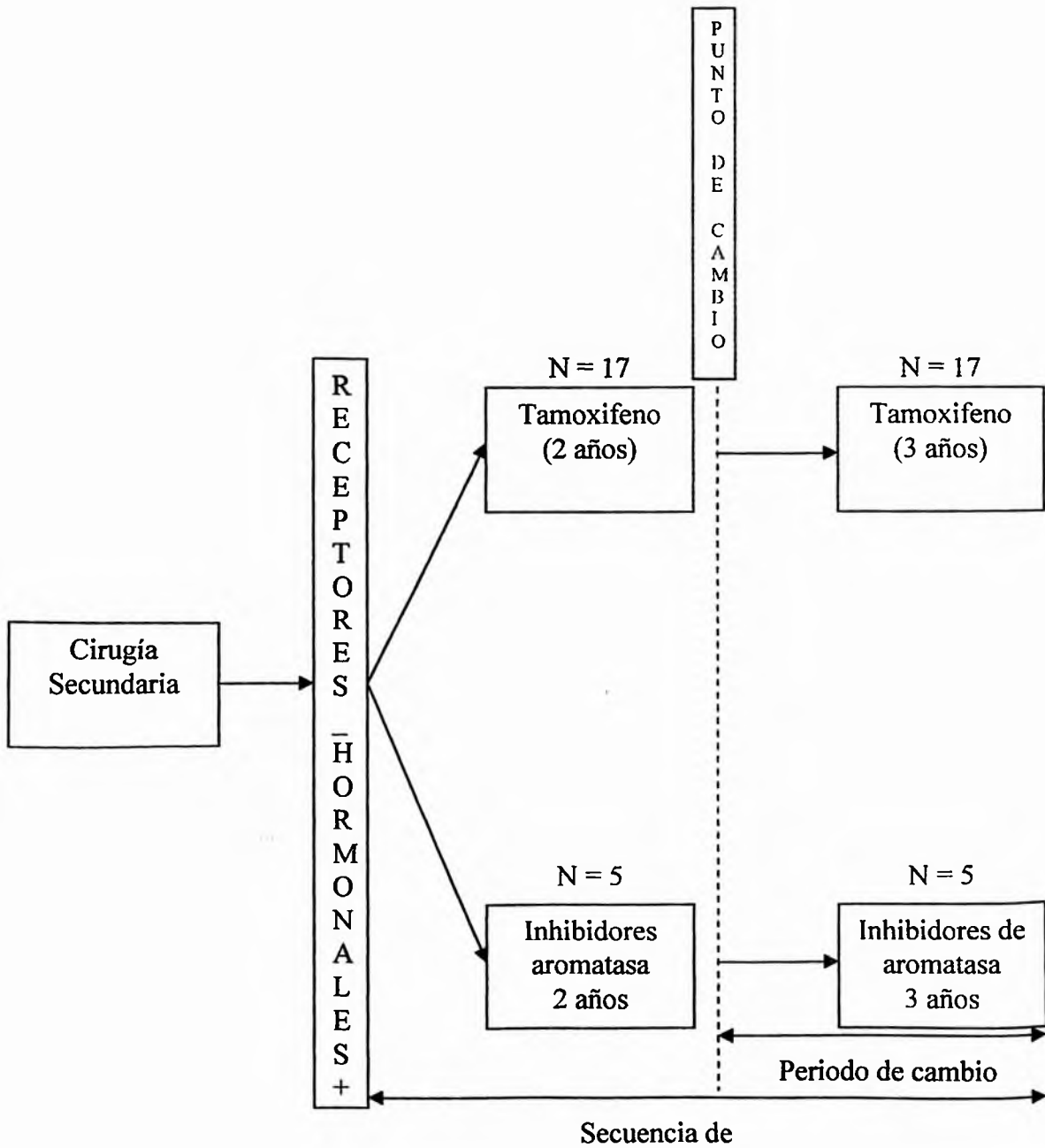
Fuente: Archivos del Instituto Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Grafico 4. Secuencia1 de terapia hormonal del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



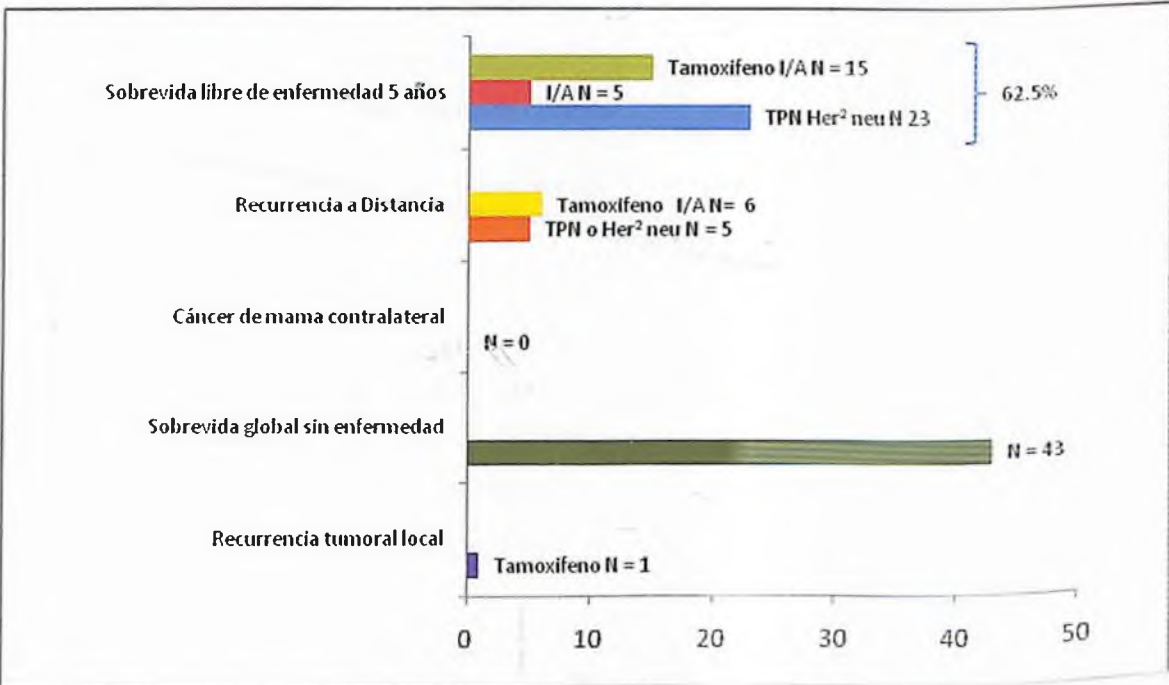
Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Gráfico 5. Secuencia 2 de terapia hormonal del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



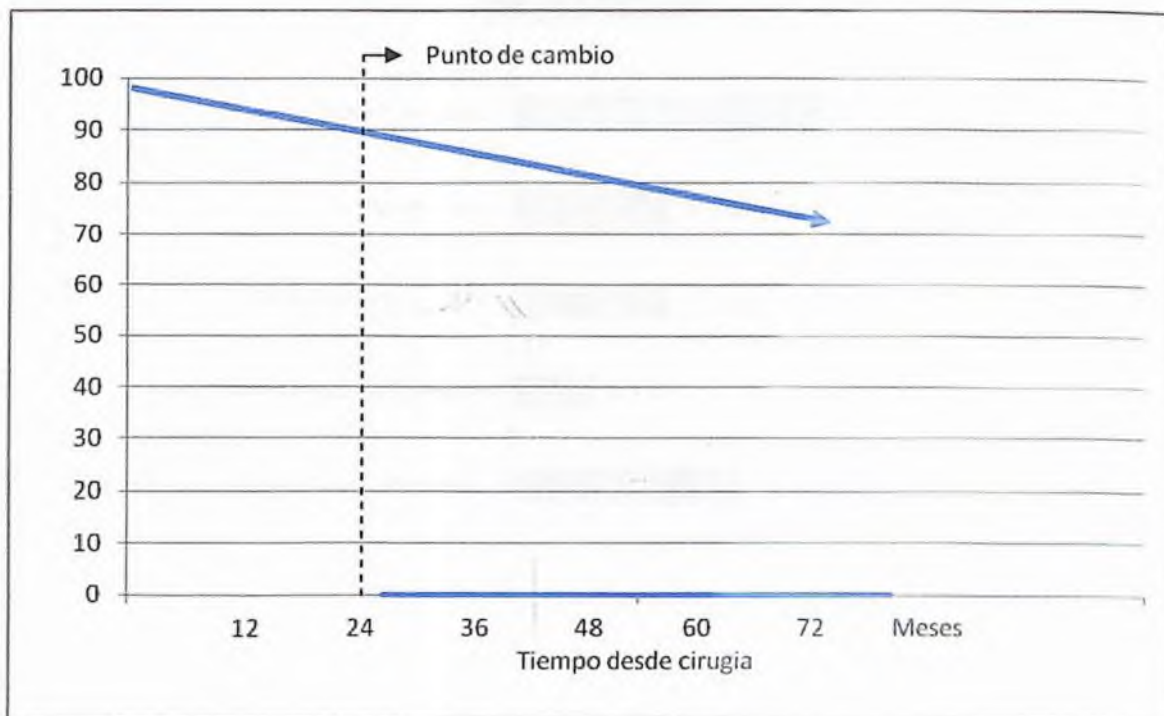
Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Gráfico 6. Resumen de eficacia del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



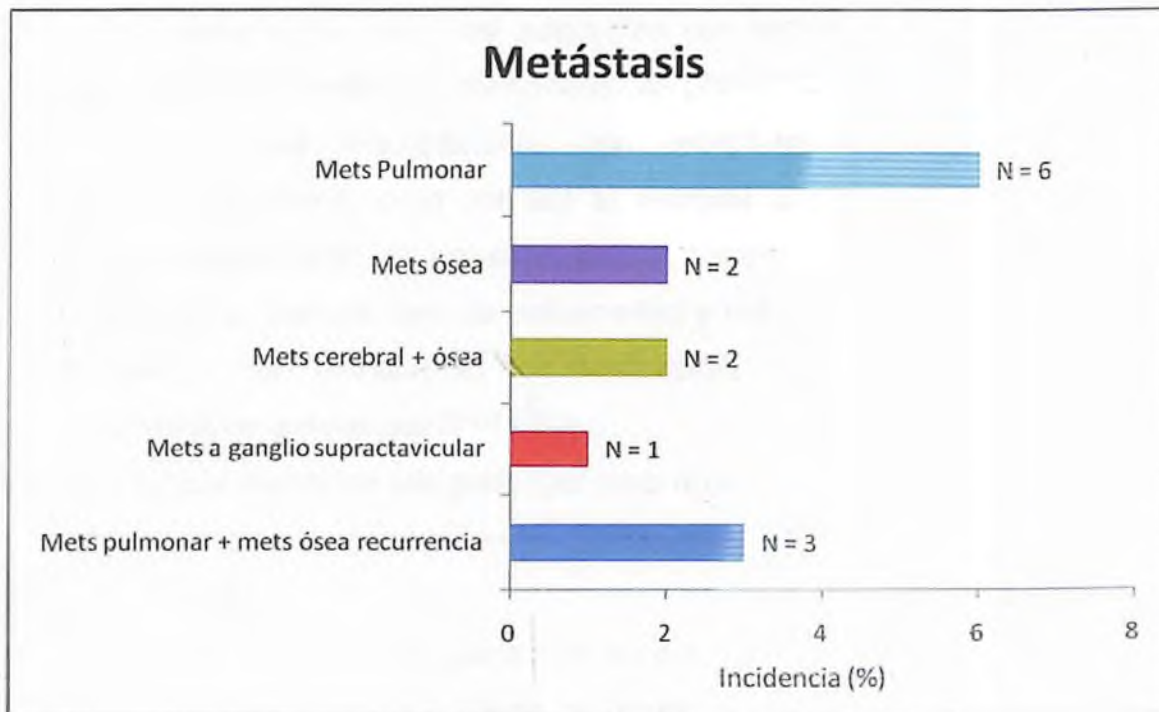
Fuente: Archivos del Instituto Oncología Dr. Heriberto Pieter

Gráfico 7.(SLE) Sobrevida libre de enfermedad post cirugía del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

Gráfico 8. Metástasis de cáncer de mama del estudio estado e influencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del 2002-2009



Fuente: Archivos del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peiler.

IX. DISCUSIÓN

Los receptores hormonales de estrógeno y de progesterona estuvieron positivos y negativos en la misma proporción en 33 pacientes, lo que permite aplicar el tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno a las pacientes jóvenes y de edad media pre- menopáusicas (26=41%). Para las pacientes de edad mayor, post menopáusicas con receptores de estrógeno y de progesterona positivos, pero por ser el receptor de progesterona un factor predictivo independiente de beneficio para la terapia endocrino adyuvante con tamoxifeno en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global al cual tienen tendencias a ser resistentes, los inhibidores de aromatasa fueron los seleccionados en este grupo (7=11 %).

El 52 por ciento de las pacientes tuvo receptores estrogénicos positivos, porcentaje inferior a lo habitual en los cánceres de mama humanos que es más del 60 por ciento. ⁶

El 28 por ciento de las pacientes tuvo hiperexpresión de c-erbB2 (Her-2/neu), porcentaje correspondiente al esperado de 25-30 % normalmente encontrado en los cánceres de mama humanos. ⁶

El 28 por ciento de las pacientes es triple negativo, el cual supera al aproximadamente 15 por ciento de todos los tipos de cáncer mamario en diversos estudios retrospectivos. ⁸

El 16 por ciento de las pacientes fue sometido a terapia hormonal diverso (2 años de tamoxifeno+ 3 años de inhibidores de aromatasa) . El estudio titulado " Ensayos comparando tamoxifeno durante 5 años con 2- 3 años de tamoxifeno seguido por un cambio a inhibidores de aromatasa apoya dicha estrategia al demostrar una reducción de 32 por ciento en el riesgo de recurrencia correspondiente a un beneficio absoluto de 4.7 por ciento en sobrevida libre de enfermedad. ⁹

El 22 por ciento recibió terapia adyuvante hormonal extendida. También esa combinación es aprobada según el ensayo titulado Ensayo MA17 del grupo de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá « donde reporta una mejoría significativa de sobrevida libre de enfermedad en el grupo tratado con la terapia hormonal extendida (letrozol) que el que recibe placebo después de la adyuvancia hormonal». ⁹

El 62.5 por ciento de las pacientes tratadas con hormonoterapia tuvo una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años y de sobrevida global en esa misma proporción,

Porcentaje similar al reportado en la literatura. « En la actualidad se puede esperar que alrededor de la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivan el resto de sus vidas sin recurrencias...aunque no se puede establecer un tiempo para que las pacientes estén totalmente tranquilas». ⁶

El 65 por ciento de las pacientes pertenece a la categoría de localmente avanzada, lo que subraya la necesidad de educación continua y detección temprana. Este porcentaje podría explicar el porcentaje menor de respuesta a la terapia hormonal adyuvante mencionada anteriormente.

El 11 por ciento de las pacientes presentó metástasis ósea, porcentaje menor al 30-40 por ciento reportado normalmente en la literatura.

Tuvimos algunas limitaciones como no contar con terapia biológica para las pacientes que sobreexpresan Her-2/neu³, y no pudimos reportar el porcentaje de mortalidad por no conseguir respuesta telefónica y no encontrar un número de teléfono vigente en algunos expedientes.

El 48 por ciento de las afectadas con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante resulta ser hormona dependiente expresada a través de la positividad de los receptores de estrógenos y de progesterona, lo que permite confirmar nuestra hipótesis.

X. CONCLUSIONES

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más común en República Dominicana como en todas partes del mundo. En el ejercicio de la medicina en nuestros centros dedicados a pacientes con cáncer, se maneja de igual manera en base a las guías internacionales y universales acerca de esta patología. Previo al tratamiento, se realiza los estudios ideales para una correcta clasificación de las pacientes para evitar al máximo los errores siempre pensando en el bienestar de los usuarios y al principio ético de no hacer daño.

El presente estudio puso en evidencia que la gran mayoría de las afectadas tienen un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, lo que nos indica que la atención primaria tiene que jugar un papel activo en la prevención de cáncer de mama en el país y de todos los tipos de cáncer en general.

Aproximadamente el 50 por ciento de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante posee receptores hormonales positivos, lo que permite confirmar nuestra hipótesis.

La hormonoterapia indicada a las pacientes como una de las modalidades de tratamiento se hizo conforme a los resultados de inmunohistoquímica, lo que constituye un avance en el manejo de esa patología, ya que antes del año 2002, fueron escasos casos en el país que tuvieron dicho análisis y se hacía de manera empírica.

Aun para esa época la terapia biológica a base de trastuzumab para las afectadas con sobreexpresión de Her2neu³ no estaba disponible, la cual constituye la limitación de nuestro estudio, pero en el transcurso de los años, dicha modalidad de terapia se ha ido aplicando y actualmente está disponible para la mayoría de las que la ameritan.

XI. RECOMENDACIONES

1. La determinación de los factores pronósticos es una herramienta muy útil en la elección correcta de la hormonoterapia y para la indicación de terapia biológica en las personas afectadas de cáncer de mama.
2. En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a quimioterapia y que cursan con amenorrea como efecto de la misma, la determinación de los factores pronósticos no es suficiente para iniciar terapia hormonal.
3. La amenorrea inducida por quimioterapia no es sinónimo de menopausia. Para la confirmación de la misma, se debe realizar los niveles de estrógenos séricos.
4. La elección de Hormonoterapia en personas premenopáusicas con cáncer de mama con metástasis ósea se convierte en un verdadero reto para el profesional, lo que invita a conocer bien las actualizaciones relativas a ese acápite.
5. La realización de un scan óseo es lo correcto en las víctimas de cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada.
6. Realizar cada tres meses determinación de marcadores séricos como Ca 15-3 para valorar respuesta o refractariedad a terapia hormonal es la conducta ideal en el seguimiento de las afectadas por esta patología.
7. La terapia hormonal extendida debe ser bien valorada considerando los efectos secundarios de cada categoría, especialmente adenocarcinoma de útero en el caso del tamoxifeno y los efectos deletéreos óseos de los inhibidores de aromatasa.
8. La indicación de vitamina D y calcio en las afectadas de cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de aromatasa es la pauta ideal para minimizar los efectos secundarios de los mismos.
9. En las mujeres pre menopáusicas, además de la terapia hormonal, la castración ovárica sea quirúrgica o medicamentosa es parte fundamental del tratamiento de las afectadas con esta patología.

XII. REFERENCIAS

1. Yu K, Liu G, Di G y colaboradores .Hospital de cáncer, Universidad de Fudam, Shangai, China.El status del receptor de progesterona provee valor predictivo para terapia endocrina adyuvante en pacientes mayores con cáncer de mama y receptores de estrógenos positivos. MD
2. Kantarjian H., Wolf R., Koller C. Manuel de Oncología médica MD Anderson,segunda edición, New York, 2014.
3. Santen R.,Aromatase inhibitors: where do we go from here .University Virginia Health System, Charlottesville, VA.
4. Murray E, Renshaw L, Macaskill EJ y colaboradores. Factores predictivos de sobrevida después de terapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasa.Western General Hospital,, Edinburgh, Scotland, Reinos Unidos.
5. Andres F.,Conforti R., Tomasic G., y colaboradores Valores predictivos de la expresión de receptores de estrógeno y subclasificación molecular para el beneficio de quimioterapia adyuvante basada en antraciclina en dos ensayos randomizados.
6. Kendall A, Mackay A, Dexter T y colaboradores. Estudios de expresión del gen de dependencia de estrógeno in vivo en tejido normal de mama posmenopáusico.
7. Yen Tw, Kuerer HM, Ottesen RA y colaboradores. Impacto de resultados de ensayo clínico randomizado sobre el uso de tamoxifeno seguido de cirugía de mama para carcinoma ductal in situ en NCCN.
8. Gutman M, Stackievicz R, Bermheim J y colaboradores .Expresión de Her2/neu en carcinoma ductal in situ: significación pronóstica y correlación con parámetros clínico patológicos.
9. Selever J, Fuqua SAW. Células de madre en cáncer de mama y resistencia al tamoxifeno.Colegio de medicina, Houston, TX.
- 10.Wingren S, Wegman P, Stal O y colaboradores. Polimorfismos funcionales de enzimas metabólicas en pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno

11. Jones RL, Salter J, A'hern R y colaboradores. Relación entre status del receptor de estrógeno y proliferación en respuesta predictiva y evento a largo plazo a la quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama.
12. Lund MJB, Gabram SGA, Hatchett N, y colaboradores . Alta prevalencia de cáncer de mama triple negativa en mujeres negras en un centro de cáncer urbano.
13. Livasy CA, Perou CM, Carey LA y colaboradores .Prevalencia y fenotipo de sobreexpresión de Her2/neu en carcinoma ductal in situ con receptor estrógeno positivo.
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, y colaboradores. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
15. Lehman CD, Gatsonis Kuhl CK, y colaboradores. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Mar 29; 356(13):1295-303. Epub 2007 Mar 28.
16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, y colaboradores. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20; 353(16):1659-72.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, y colaboradores. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20; 353(16):1673-84.
18. Menard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene.* 2003 Sep 29;22(42):6570-8.
19. Ruiz de Almodóvar Rivera , José Mariano, cáncer de mama : receptores hormonales y pronostico de supervivencia . 2007 Feb.
20. Skeel Roland T, Khlif Samir N, Manual de Quimioterapia del Cáncer, 8va edición , USA 2011.
21. De Vita Vivent T., Lawrence Theodore S., Rosemberg Steven A., Principios y prácticas de oncología 10 th edition, 2015 USA.
22. NCCN, Guías. Cáncer de mama, 2014, Washinton DC.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo
Selección del tema	Julio 2008
Búsqueda de referencias	Agosto 2008
Elaboración del anteproyecto	Septiembre-diciembre 2008
Sometimiento y aprobación	Enero 2009
Revisión de expedientes	Febrero-junio 2009
Tabulación y análisis de datos	Enero –marzo 2010
Redacción del informe	Abril 2010
Revisión del informe	Mayo 2010
Encuadernación	Abril 2015
Presentación	2015

XIII.2. Instrumentos de recolección de datos

Estado e influencia de los receptores hormonales y otros marcadores biológicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en el Instituto oncológico Heriberto Pieter.

1-Datos socio-demográficos

1.1. Nombre _____

1.2. Edad _____

1.3. Sexo _____

2. Datos de la patología de cáncer de mama

2.1. Diagnóstico _____

2.2. Fecha de diagnóstico _____

3.-Informe de inmunohistoquímica _____

3.1. Receptores de estrógenos _____

3.2. Receptores de progesterona _____

3.3. Her2neu3 _____

4. Tratamientos aplicados

4.1. Cirugía _____

4.2. Modalidades de quimioterapia

4.2.1. Neoadyuvancia _____

4.2.2. Adyuvancia _____

4.2.3. Paliación _____

4.2.4. Radioterapia _____

4.3. Modalidades de Hormonoterapia

4.3.1. Tamoxifeno _____

4.3.2. Tamoxifeno+ Inhibidores de aromatasa _____

4.3.3. Inhibidores de aromatasa _____

5. Terapia biológica _____

6. Seguimiento

6.1. Metástasis _____


6.2. Sobrevida libre de enfermedad _____

XIII.3. Costos y recursos


XIII.3.1. Humanos			
* 1 sustentante * 1 asesor (metodológico) * 1 asesor clínico * Personas que participaron en el estudio			
XIII.2. Equipos y materiales	Cantidad (unidad)	Precio(\$ pesos)	Total (\$ pesos)
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1000	300	300
Bolígrafos			
Computador Hardware:	1		
Pentium III 700 Mhz; 128 MB	2	50	50
RAM;	1	25	25
Impresora HP 1500	3	100	100
Software:			
Microsoft Windows XP	1	25	25
Microsoft Office XP	1	10.000	10.000
Presentación:			
Sony SVGA VPL-Sproyector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras			
C2 Digital data	1	1.800	1.800
	6	2.700	2.700
	1		
XIII.3. Información			
Adquisición de libros	3	33.000	33.000
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XIII.4. Económicas			
Papelería (copias)	400	400	400
Encuadernación	5	1.500	1500
Alimentación			
Transporte		2.000	2.000
Inscripción al curso		2.000	2.000
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Presentación de tesis			
Imprevistos		3.000	3.000
		10.000	10.000
Total			66.900\$ Pesos

XIII.4. Evaluación

Sustentante



Dr. Robens Molaire

Asesores:


Dra. Rosa Vasallo (Clínico)


Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

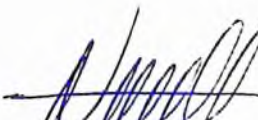
Jurados



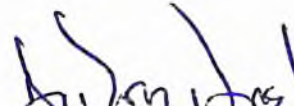





Autoridades


Dra. Rosa Vasallo
Coordinadora Residencia


Dr. Julio Ferreras Gómez
Jefe de departamento


Dr. Rogelio S. Prestol
Jefe de enseñanza e investigación




Dr. Eduardo García
Director Escuela de Medicina


Dr. José Asilis Zaiter
Decano Facultad de Ciencias de la Salud



Fecha de presentación 23/abril/2015

Calificación 95 puntos.