UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER DE MAMA

CESAR HUBERTO BRAVO NAVARRO

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Junio de 2002

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACIÓN	5
IV.	OBJETIVOS	6
V.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	37
VII.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	41
VIII.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	64
IX.	CONCLUSIONES	69
X.	RECOMENDACIONES	70
XI.	RESUMEN	71
XII.	BIBLIOGRAFÍA	73
XIII.	ANEXOS	78

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública que afecta gravemente a la mujer a cualquier edad. Hasta ahora no existe país alguno donde se haya logrado revertir o atenuar la tendencia creciente del número de pacientes a quienes afecta esta neoplasia maligna. (35) En Guatemala es el segundo cáncer más frecuente en el sexo femenino. (28,29)

Luego de efectuarse el diagnóstico de cáncer de mama, es imprescindible para el médico, y la paciente, conocer el pronóstico en términos de supervivencia y de respuesta al tratamiento, derivado de las características de la enfermedad. Existe acuerdo en considerar validados como factores pronósticos los siguientes: A) en la categoría de características de la enfermedad: a) el estado de los ganglios axilares, b) el tamaño tumoral, c) el grado histológico y d) el tipo histológico; B) entre las características del paciente independiente de la enfermedad: a) la edad; y C) como biomarcadores medibles: a) el estado de los receptores hormonales. (9)

La evaluación del Estado de los Receptores Hormonales se ha convertido en pieza importante en la valoración del pronóstico, y para decidir sobre la utilización de tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de mama.

El estudio de factores pronósticos realizado aisladamente, no permite determinar con exactitud la predicción de supervivencia, ni la elección de tratamiento en pacientes con cáncer de mama. En 1982 Haybittle y colegas presentaron el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), derivado del análisis multivariado, retrospectivo de factores pronósticos. Este índice ha demostrado en múltiples estudios su alto valor para predecir supervivencia. (13,14)

La presente es una investigación de tipo Observacional Descriptivo, que se realizó con el objetivo de evaluar los Factores Pronósticos más importantes en cáncer de mama, a través del estudio conjunto del Estado de los Receptores Hormonales y la determinación del Índice Pronóstico de Nottingham (IPN). Para el efecto se eligió al Laboratorio de Patología Molecular S.A., mismo que inició con la evaluación de los Receptores Hormonales por medio de inmunohistoquímica, desde mayo del 2000.

En esta investigación se estudió un total de 283 registros de especímenes de cáncer de mama con determinación de Receptores Hormonales, provenientes de los diferentes hospitales nacionales de la capital, así como del sector privado de salud. El 1% (2 casos) fue del sexo masculino. Se encontró que el 46% de los cánceres de mama son positivos para Receptores de Estrógeno y 49% positivos para Receptores de Progesterona. De éste total, 159 registros fueron identificados como producto de Mastectomía Radical Modificada, que presentaron los datos necesarios para la determinación del Índice Pronóstico de Nottingham (IPN). Se encontró que de estos casos el 54% de los tumores son de Pronóstico Moderado, 21% de Pronóstico Bueno y 25% de Pronóstico Pobre; estos últimos totalizaron 40 pacientes, en las cuales se determinó el Estado de Supervivencia, encontrando que al momento de la investigación, el 95% estaba viva, y el 5% restante fallecieron a causa de cáncer de mama metastásico.

El estudio permitió observar la utilidad de la evaluación de los Receptores Hormonales y el Indice Pronóstico de Nottingham para determinar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

El cáncer de mama continúa siendo un problema de salud pública universal. Con tasas de mortalidad anuales de 23.3 por 100,000 mujeres y alrededor de 184,300 casos nuevos por año en Estados Unidos. (5,11,18,23,34). En Guatemala, el cáncer de mama se ubica en el segundo puesto de cánceres en mujeres, situado sólo después del cáncer de cérvix. (28,29)

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, los factores pronósticos ayudarán a la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Se reconoce como factor pronóstico de cáncer de mama, a un determinado número de parámetros clínicos, patológicos y características biológicas de los tumores que nos permitirán predecir la supervivencia de las pacientes. (9,16,24,45)

Uno de estos factores, los Receptores Hormonales, ha sido el foco de investigación desde hace varias décadas, desde el descubrimiento del papel que las hormonas femeninas tienen en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama. La evaluación de su estado es imprescindible en el manejo de pacientes con cáncer de mama, puesto que identificará a aquellas que responderán positivamente al tratamiento hormonal, y dará la pauta para predecir la supervivencia global y período sin enfermedad. (6,7,12,16,24,30,47)

Sin embargo, las investigaciones recientes demuestran que la medición de factores pronósticos de forma aislada, carece de valor en el manejo de pacientes con cáncer de mama. Por lo mismo, la necesidad de utilizar un índice pronóstico que evalúe simultáneamente varios factores pronósticos es imprescindible. (13,14)

En 1982, el "Nottingham City Hospital Study Group" presentó un índice pronóstico que agrupa los 3 indicadores más importantes en cáncer de mama: *tamaño tumoral, estadio de ganglios linfáticos y grado histológico tumoral*. El Indice Pronóstico de Nottingham es una herramienta potente para predecir la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama y para guiar el tratamiento. (9,13,14,42,45,47)

En éste estudio se evaluaron los factores pronósticos en conjunto, a través de la determinación del Índice Pronóstico de Nottingham y la evaluación del Estado de los Receptores Hormonales. Además, se estableció el estado de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama que presentaron Índice Pronóstico de Nottingham Pobre.

III. JUSTIFICACIÓN

Se considera que 1 de cada 8 mujeres desarrollarán cáncer de mama durante su vida. En promedio cada día son diagnosticadas de 25 a 30 mujeres con cáncer mamario en países en desarrollo; la mayoría de las cuales se encontrará ya en estadios avanzados de la enfermedad.

En Guatemala, la mayoría de los cánceres y en especial el cáncer de mama, son diagnosticados en etapas tardías en una gran proporción. Casos en los cuales el tratamiento será más radical y el pronóstico más sombrío. Esto se debe en parte, a la falta de métodos de detección temprana que puedan llegar a toda la población, así como por falta de educación y concientización de las mujeres acerca de la necesidad e importancia de la evaluación clínica y radiológica periódica para la detección temprana de la enfermedad.

Para el equipo médico encargado del manejo y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, y para la paciente misma, es muy importante conocer el pronóstico de vida esperado según las características de la enfermedad al momento del diagnóstico. El clínico deberá evaluar los aspectos clínico-patológicos del cáncer de mama, para poder seleccionar el tratamiento más adecuado, evaluando el costo-beneficio para la paciente, además de poder predecir la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

En mayo del 2000, el Laboratorio de Patología Molecular S.A., inició la evaluación de los Receptores Hormonales en pacientes con cáncer de mama, por medio de la Inmunohistoquímica; brindando nuevas herramientas para la evaluación del tratamiento y pronóstico de las pacientes. Sin embargo, hasta el momento no se encuentran estudios que evalúen la importancia en pronóstico y tratamiento de esta medición en nuestro medio.

Considerando lo anterior, y conociendo la necesidad de la utilización rutinaria de índices pronósticos, con los cuales podremos evaluar los factores más importantes de la enfermedad y poder predecir de una forma más exacta la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Se realizó ésta investigación, mediante la aplicación conjunta del Índice Pronóstico de Nottingham y los Receptores Hormonales en cáncer de mama

IV. OBJETIVOS

GENERAL

1. Describir los Factores Pronósticos de Cáncer de Mama, en los Registros de Patología del Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

ESPECÍFICOS

1. Describir el Estado de los Receptores Hormonales en biopsias de pacientes con cáncer de mama.

2. Describir el Estadio de los Ganglios Linfáticos de las pacientes a las que se les realizó biopsia de cáncer de mama y evaluación del Estado de Receptores Hormonales.

3. Describir el Tamaño Tumoral de las pacientes a las que se les realizó biopsias de cáncer de mama y evaluación del Estado de Receptores Hormonales.

4. Describir el Grado Histológico Tumoral de las biopsias de las pacientes con cáncer de mama y evaluación del Estado de Receptores Hormonales.

5. Describir el Pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, mediante la determinación del Índice Pronóstico de Nottingham.

6. Describir la edad como Factor Pronóstico en pacientes a las que se les realizó biopsias de cáncer de mama y evaluación del Estado de Receptores Hormonales.

7. Describir el Estado de Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama que presentaron Pronóstico Pobre según el Índice Pronóstico de Nottingham.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. CÁNCER DE MAMA

1. ASPECTOS HISTÓRICOS DEL CÁNCER DE MAMA

Las enfermedades de la mama fueron objeto de interés público desde el año 3000 A.C. En el papiro quirúrgico de Edwin Smith, que se originó en la civilización avanzada de Egipto, se describen varios casos de mujeres con tumores de mama. (27)

Hipócrates (460-370 A.C.) tenía la idea de que el cáncer de mama se debía a la suspensión del flujo menstrual, lo cual daba lugar a desequilibrio e ingurgitación de la mama. (27)

Más tarde, Galeno (130-203 D.C.) consideró que los cánceres más frecuentes afectaban a la mama de la mujer. Recomendaba la excisión completa de los tumores de la mama "de manera que no quede una sola raíz". (27)

Durante los siglos del renacimiento, hubo un gran adelanto en la investigación y tratamiento del cáncer de mama, con el resurgimiento de la cirugía. Bernard Peyrilhe recomendó la extirpación de toda la mama, el músculo pectoral mayor y el contenido axilar. Jean Louis Petit instó a la resección amplia de la mama y los ganglios axilares e hizo hincapié en evitar la extirpación parcial de la mama. Durante el siglo XIX Charles Moore enunció los principios fundamentales de la mastectomía e incluyó la resección en bloque de la mama y los ganglios axilares. Ya en 1894 William Halsted presentó una descripción formal de la operación completa para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Los médicos y cirujanos a partir de entonces estuvieron en posición de atacar problemas de naturaleza más fundamental, como el control de la enfermedad metastásica, el conocimiento de los mecanismos básicos del inicio y diseminación del cáncer y el control de la enfermedad mediante la detección y la prevención. (27)

2. ANATOMÍA DE LA MAMA ADULTA

La mama adulta se encuentra entre la segunda y la sexta costilla en el eje vertical, y entre el reborde esternal y la línea medioaxilar en el eje horizontal. Como término medio, la mama tiene un diámetro de 10 a 12 cm. (2) La mama

consta de tejido fibroso, adiposo y epitelial y se divide en 15 a 20 lóbulos dispuestos en forma radial, además tiene de seis a diez sistemas principales de conductos, cada uno de los cuales está dividido en lobulillos, las unidades funcionales del parénquima mamario. Cada sistema ductal drena a través de una vía excretora independiente o seno lactífero. (11,27,32). El tejido de la mama se proyecta también hacia la axila, formando la cola axilar de Spence. El parénquima de la mama se encuentra envuelta por tejidos fasciales por medio de la fascia pectoral superficial, la cual se continúa con la fascia abdominal superficial de Camper. La superficie inferior de la mama se encuentra sobre la fascia pectoral profunda, cubriendo los músculos pectoral mayor y serrato mayor. (2,11,27)

El principal riego sanguíneo procede de la arteria mamaria interna y de las arterias torácicas laterales, además del aporte de la arteria mamaria externa e intercostales anteriores. Las venas siguen la trayectoria del sistema arterial hacia las venas axilar, mamaria interna e intercostales, así como la yugular externa. Los nervios sensoriales de la mama provienen de los segmentos torácicos cuarto a sexto a través de ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales. (2,11,27)

El drenaje linfático de la mama es abundante y el conocimiento de las principales vías permite predecir los sitios que con mayor frecuencia contienen metástasis de origen linfático. (27) Los ganglios linfáticos axilares se pueden dividir en: 1)ganglios apicales o subclaviculares, 2)ganglios de la vena axilar, 3) ganglios interpectorales, 4)grupo de la escápula y 5)ganglios centrales. (11)

Un método alternativo de delimitar la diseminación metastásica, con el fin de determinar la anatomía patológica y progresión metastásica, es dividir los ganglios linfáticos axilares en niveles arbitrarios. El nivel I de ganglios linfáticos se sitúa lateralmente al borde lateral del músculo pectoral menor; el nivel II de ganglios linfáticos se encuentran por detrás del músculo pectoral menor, donde se encuentra el grupo interpectoral o ganglios de Rotter (ganglio centinela), y el nivel III de ganglios linfáticos se encuentra medial al borde medial del músculo pectoral menor. Unicamente es posible determinar estos niveles con precisión señalándolos con marcadores en el momento de la cirugía. (11,27)

3. FISIOLOGÍA DE LA MAMA FEMENINA

El Crecimiento y desarrollo de la mama depende de numerosos factores hormonales (estrógeno, progesterona, prolactina, lactógeno placentario humano) que aparecen en dos secuencias, primero en la pubertad y después durante el embarazo. (2) El principal factor de crecimiento mamario durante la pubertad es el estrógeno. Luego de la misma manera que el endometrio, la mama crece y decrece con cada ciclo menstrual. Tras la menstruación, con el aumento progresivo del estrógeno, las células ductales comienzan a proliferar y continúan desarrollándose a todo lo largo del ciclo menstrual. La influencia de la progesterona aumenta la proliferación de la estructura de los conductos terminales. Sólo con el comienzo del embarazo y la lactancia la mama asume su maduración morfológica completa y su actividad funcional. (2,32)

Después del tercer decenio, los conductos y lobulillos empiezan a atrofiarse, con progresiva disminución del tamaño del estroma intra e interlobulillar. Conforme aparece el periodo posmenopáusico, ocurre atrofia progresiva de los componentes epiteliales y de tejido conectivo de la mama. El lobulillo se transforma en estroma ordinario, que en el proceso de involución es sustituido por grasa. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres queda suficiente estimulación estrogénica, posiblemente de origen suprarrenal, para mantener el vestigio de los lobulillos que diferencian las mamas, incluso de las más ancianas, de la mama de los varones. (2,27,32)

4. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO

a) Situación en otros países:

El cáncer de mama es un problema de salud universal. En Estados Unidos una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama durante su vida. Proyectándose alrededor de más de 180,000 nuevos casos por año (5,9,11,18,23,34) Según estimaciones de la American Cancer Society, durante 1996 se produjeron 184,300 nuevos casos de cáncer mamario y 44,300 defunciones por esta enfermedad en Estados Unidos, con una tasa de mortalidad de 23.3 por 100,000 mujeres en 1997, la cual es catalogada en segundo lugar entre las tasas de mortalidad por cáncer en mujeres, después del cáncer de pulmón. (11, 36,46). En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres, con tasas de mortalidad de 15.12 por 100,000 mujeres. En promedio cada día son diagnosticadas de 25 a 30 mujeres con cáncer mamario. (5,35,39) En España el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente, con una incidencia de 40 a 75 por 100,000

mujeres, constituyéndose como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 28.2 por 100,000. (47)

b) Situación Nacional:

En Guatemala, según el Registro Nacional de Cáncer de 1993, el cáncer de mama se encontró en el segundo lugar de cánceres en mujeres con 10.6%, sólo ubicada después del cáncer de cérvix y en tercer lugar de cáncer en general con 7.4% después del cáncer de cérvix y el cáncer de piel. Para 1994 el cáncer de mama continuó en segundo lugar dentro de los cánceres en mujeres con 11.1% después del cáncer de cérvix y en tercer lugar de cáncer general con 8.1%. Las edades más frecuentes son las del período posmenopáusico para ambos años. Sin embargo se encontró un aumento en la incidencia de cáncer en pacientes jóvenes y premenopáusicas del 19% en 1985 a 23% en 1994. Se encontró que el tipo histológico predominante es el carcinoma ductal infiltrante, seguido del adenocarcinoma lobulillar. (28)

Para 1995, según el Primer Informe de Registro Hospitalario del INCAN, el cáncer de mama continuo en segundo lugar en cánceres en mujeres con 11.7% y en tercer lugar en cánceres en general con 8.8%. Las localizaciones, tipos histológicos y distribución etárea mantuvieron semejanza a las de 1994. De los 129 casos de cáncer de mama, 84.4% se encontró viva después del tratamiento inicial. (29)

5. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En el momento de considerar la etiología del cáncer de mama, hay que tener en cuenta que si bien es posible identificar a las poblaciones de alto riesgo, la mayor parte de los cánceres de mama aparecen en mujeres cuyos únicos factores de riesgo claros son el sexo y la edad avanzada. (11)

a) Sexo: El 99% de los cánceres de mama ocurre en mujeres. (11)

b) Edad: Menos de 1% de todos los cánceres mamarios se produce en mujeres menores de 25 años de edad, con un 85% en las mayores de 40 años. Después de los 30 años, sin embargo se incrementa de manera aguda la incidencia, con una meseta entre los 45 y 50 años. (5,11,18,32,34)

c) Antecedentes Familiares: Cualquier antecedente familiar de cáncer mamario aumenta el riesgo relativo global de cáncer de esta glándula desde 1.2 hasta 8.8 veces. (5,11,18,23,27,34)

d) Genética: Se sabe que 5 a 10% de las mujeres con cáncer mamario tienen mutaciones genéticas heredadas, que han ocasionado la enfermedad; sobre todo relacionadas con los genes BRCA1 Y BRCA2. Existen casos infrecuentes de familias de alto riesgo con una transmisión aparentemente autosómica dominante y asociación familiar de cánceres de mama y de ovario. El cáncer de mama afecta al 25% de los pacientes con el síndrome Li-Fraumeni, que está relacionado con mutación del gen supresor del tumor p53 en la línea germinal. (11,32,34)

e) Etnia: El cáncer mamario es 5 veces más frecuente en Estados Unidos que en Japón y Taiwán. Las mujeres hispánicas muestran una mejor supervivencia que las mujeres blancas no hispánicas o las mujeres americanas aborígenes.(24,32,34)

f) Enfermedad Benigna Mamaria: El riesgo de cáncer de mama en pacientes con historia de enfermedad benigna mamaria, especilmente hiperplasia atípica es de 4.4. veces (8,11,23,27,32)

g) Factores Hormonales y Vida Reproductiva: Los estrógenos tienen un efecto en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama. Esto lo vemos por el riesgo aumentado en 1.3 veces con la menarquia temprana (antes de los 12) y 1.5 veces con la menopausia tardía (después de los 50). El riesgo es mayor en nulíparas que en multíparas y cuando la mujer tiene más de 30 años al nacer su primer hijo. Existe también riesgo aumentado por tratamiento hormonal posmenopáusico, aunque no existe riesgo por el uso de anticonceptivos orales. (5,6,11,18,22,23,32)

h) Dieta, Obesidad y Alcohol: Existen notables pruebas epidemiológicas que asocian una dieta rica en grasas y quizá, pobre en fibra, con un mayor riesgo de cáncer mamario. El riesgo de cáncer por obesidad se atribuye a la síntesis de estrógenos en los depósitos de grasa. El consumo de alcohol puede elevar el riesgo de cáncer mamario. (5,11,18,24,32)

i) Cáncer Previo en una Mama: El carcinoma previo de la mama contralateral aumenta hasta en 5 veces el riesgo. (11,32)

j) Otros: La radiación es asociada con incremento del riesgo de cáncer de mama en sobrevivientes de las bombas atómicas, en pacientes que reciben

radiación en mastitis postparto y en pacientes sometidas a muchas radioscopias de tórax por tuberculosis. (23,34). Se cree que el riesgo es mayor en climas fríos que en cálidos. Además se estudia el riesgo en pacientes sometidas a estrés psicológico crónico. (11)

6. DIAGNÓSTICO

a) Cuadro Clínico:

La Mayor parte de las mujeres descubre sus propios tumores mamarios por casualidad o gracias a la autoexploración periódica. Las dos terceras partes de los tumores encontrados por todos los métodos durante los años fértiles de una mujer son benignos y representan alteraciones quísticas, displasias, fibroadenomas y papilomas. Sin embargo, el 50% de las masas palpables en mujeres perimenopáusicas y la mayor parte de las lesiones en pacientes posmenopáusicas son malignas. (11)

El cáncer de mama se origina más a menudo en el cuadrante superior externo, sitio en el que hay más tejido mamario. Suele presentarse como una tumoración indolora que se descubre en forma incidental, por examen físico o por mamografía. El dolor y la hipersensibilidad son datos inespecíficos y en menos del 10% de las ocasiones indican cáncer. Las alteraciones físicas que sugieren una afección maligna incluyen una masa irregular, dura, y hoyuelos en la piel o retracción del pezón. El edema de la piel, que suele acompañarse de eritema, produce un signo clínico conocido como cáscara de naranja. Cuando se combina con dolor al tacto y aumento de la temperatura local, estos signos y síntomas constituyen el riesgo definitivo de carcinoma inflamatorio. En ciertos casos los exudados no sanguinolentos por el pezón se relacionan con cáncer; los sanguinolentos se correlacionan con papilomas intraductales y con cáncer invasor. Cuanta más edad tiene una paciente con una lesión mamaria única, mayor es la probabilidad de que sea cáncer. Por término medio, estas lesiones palpables tienen 4 cm de diámetro cuando son descubiertas por primera vez, y aproximadamente, dos tercios de ellas ya están diseminadas a los ganglios axilares u otros ganglios. (18,27,32,34)

La tumoración mamaria dominante debe considerarse como posible carcinoma, y será esencial efectuar biopsia antes de la mastectomía u otras medidas terapéuticas específicas. Dentro de las técnicas de biopsia con las que se cuenta están la biopsia por aspiración con aguja fina, la biopsia abierta, la biopsia por localización mamográfica y la biopsia nuclear estereotáctica. (18)

b) Historia Natural:

La historia natural del cáncer de mama es caracterizada por una larga duración y marcada heterogeneidad dentro de pacientes. El cáncer de mama está entre los tumores de más lento crecimiento, resultando en un período preclínico (antes del diagnóstico) y de fases clínicas después del tratamiento inicial y metástasis medidos en años y décadas. Sin embargo, algunos pacientes presentan una forma muy agresiva y rápida de la enfermedad. Durante la fase clínica prolongada, existe una gran probabilidad de amplificar mutaciones. Es probable entonces que casi todas las pacientes con cáncer de mama tengan múltiples clones del tumor, cada uno con sus propios requerimientos de crecimiento, rangos de crecimiento, propensión a metástasis y sensibilidad a las drogas. Aunque las células cancerosas pueden alcanzar el torrente sanguíneo antes del diagnóstico, las variaciones en la capacidad del tumor para crecer en otros órganos y la reacción del huésped a éste pueden inhibir la diseminación de la enfermedad. (18,19,23)

c) Anatomía Patológica del Cáncer de Mama

En la clasificación moderna del cáncer mamario se intenta reconocer los patrones morfológicos que reflejan tanto la histiogénesis del cáncer como su comportamiento biológico o pronóstico. Los tumores malignos de la mama se dividen ampliamente en tumores epiteliales de células que revisten los conductos y los lobulillos, y los cánceres no epiteliales del estroma de soporte. (23,27)

El carcinoma ductal infiltrativo sin patrón específico constituye más del 70% de los cánceres mamarios. Desde el punto de vista mamográfico, se caracteriza por una densidad en forma de estrella o por microcalcificaciones. Macroscópicamente, existen bandas de tipo arenoso de color blanco de yeso dentro del tumor, que representan una reacción desmoplástica; microscópicamente existe invasión del estroma y la grasa circundante. (18,23,32)

Otros tipos menos frecuentes incluyen el carcinoma medular, que se origina en conductos de menor tamaño dentro de la mama y tiene un infiltrado linfocítico denso. Seguido del carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilar y el carcinosarcoma. Los carcinomas quísticos o adenoides son extremadamente raros, y tienden a estar bien diferenciados y son lentos para hacer metástasis. (18,23,32)

7. CLASIFICACIÓN DE LA ETAPA: ESTADIAJE

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer de mama por medios citológicos o histológicos, deberá determinarse la etapa clínica de la enfermedad. El estadiaje es el proceso de encontrar en que medida el cáncer se ha diseminado. Esta etapa es muy importante, ya que el tratamiento a instaurar y el pronóstico dependerá del estadio en que se encuentre el cáncer. (11,18,21,23,27,32,34)

a) Sistema de Estadiaje TNM: El sistema de Estadiaje TNM (tumor, ganglios y metástasis), recomendado por la American Joint Commission on Cancer, American Cancer Society, American College of Surgeons Committee on Cancer y la International Union Against Cancer; aporta 3 características importantes de información:

T: La letra T, seguida de un número de 0 a 4, describe el tamaño del tumor y su invasión a piel o pared torácica bajo la mama. Un número mayor significa un tumor más grande y/o más diseminación a tejidos cerca de la mama.

N: La letra N, seguida de un número de 0 a 3, indica si el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos cerca de la mama y si los mismos están unidos a otras estructuras.

M: La letra M, seguida de 0 o 1, nos muestra si el cáncer se diseminó (metastatizó) a otros órganos del cuerpo o a ganglios linfáticos lejos de la mama. (11,18,21,23,27,32,34,47)

Tabla 1: Clasificación en Estadios del Cáncer de Mama TNM

Estadio	Características
	Tumor Primario (T)
Tx	No se puede valorar el tumor primario
To	No hay pruebas de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*: carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ,* enfermedad de Paget del pezón sin tumor.
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T1a	0.5 cm o menos en la mayor dimensión
T1b	Más de 0.5 cm, pero no más de 1 cm en la mayor dimensión
T1c	Más de 1 cm, pero no más de 2 cm en la mayor dimensión
T2	Tumor que mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor que mide más de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa hacia pared torácica o piel
T4a	Extensiones hacia pared torácica
T4b	Edema(incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados a

	la misma mama
T4c	Suma de las características de T4 y T4b
T4d	Carcinoma Inflamatorio
	Ganglios Linfáticos (N)
Nx	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales (p. ej. se resecaron antes)
No	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares ipsolaterales movibles
N2	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos entre sí o a otros tejidos
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales
	Metástasis a Distancia (M)
Mx	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
Mo	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia (se incluyen las metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales)

Tabla 2: Clasificación de la etapa del Carcinoma Mamario.

Estadio	Tamaño del Tumor	Ganglios Linfáticos	Metástasis
0	Tis	No	Mo
I	T1	No	Mo
IIa	To	N1	Mo
	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
IIb	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
IIIa	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1, N2	Mo
IIIb	T4	Cualquier N	Mo
	Cualquier T	N3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

8. TRATAMIENTO

a) Evaluación Pretratamiento:

Existe consenso general de que la evaluación previa al tratamiento de las pacientes con cáncer de mama debe incluir una exhaustiva revisión de la historia clínica, incluyendo historia reproductiva y familiar, y examen físico. Además de Rx de tórax (postero-anterior y lateral), exámenes de laboratorio,

hematología completa y pruebas hepáticas. El uso de otros exámenes para evaluación ósea, hepática y mamografía es controversial. (23)

b)Tratamiento Quirúrgico:

En los últimos años, un cambio de actitud ha levantado controversias acerca del alcance de la cirugía en tumores primarios operables. (11) La valoración preoperatoria varía según la etapa inicial de la enfermedad. En la mayor parte de las pacientes con tumores pequeños, sin ganglios linfáticos palpables y sin síntomas de metástasis, la valoración preoperatoria debe consistir en mamografía bilateral, radiografía de tórax, citología hemática completa y pruebas de química sanguínea. En pacientes con enfermedad de etapa clínica II se puede obtener una centellografía ósea; en las etapas III o IV se debe someter a centellografía ósea y hepática. (18,23)

c) Mastectomía: La mastectomía radical ha sido el procedimiento estándar desde que Halsted publicó la primera serie en 1894. Este procedimiento retira toda la mama, los músculos pectorales subyacentes y los ganglios linfáticos axilares en continuidad. (11,18,23,27)

d) Mastectomía Radical Modificada: La mastectomía radical modificada preserva el músculo pectoral mayor. Esta tiene un resultado funcional y estético de mejor calidad al de la mastectomía radical, tanto que la ha sustituido y es el procedimiento más efectuado para tratar el cáncer mamario. (11,18,23,27)

e) Mastectomía Simple: Este procedimiento remueve la mama, pezón y complejo areolar, sin los músculos adyacentes ni los ganglios linfáticos axilares. Este procedimiento tiene 4 indicaciones principales: 1)carcinoma *in situ*, sin linfadenopatía axilar; 2)mastectomía profiláctica; 3)pacientes que desarrollaron recurrencia después de mastectomía parcial y disección axilar y 4) como un procedimiento paliativo en pacientes con tumor voluminoso y metástasis a distancia. (11,18,23,27)

f) Cirugía Conservadora: Los procedimientos de cirugía conservadora (mastectomía segmentaria o parcial, tumorectomía, cuadrantectomía, etc.), son cirugías para las cuales se siguen procedimientos estrictos de selección de pacientes. (11,18,23,27)

Al hacer la elección del procedimiento quirúrgico conservador, se debe tomar en cuenta las conclusiones de la "National Institute of Health Consensus Development Conference" sobre los estadios precoces del cáncer de mama, en junio de 1990: (11)

1. El tratamiento conservador de la mama es un método adecuado para el tratamiento primario de la mayor parte de las mujeres con cáncer de mama en estadios I y II.
2. La mastectomía simple es un tratamiento primario adecuado cuando no está indicado o no se selecciona el tratamiento conservador de la mama.
3. No son candidatas para tratamiento conservador aquellas mujeres con procesos malignos mamarios multicéntricos o con microcalcificaciones difusas detectadas por mamografía.
4. El control local es el principal objetivo del tratamiento conservador de la mama.
5. Otro objetivo del tratamiento del cáncer de mama primario es conseguir el mejor resultado estético que sea compatible con la consecución del control local y regional.
6. Debe utilizarse de modo habitual la radioterapia con megavoltaje de toda la mama, en una dosis de 4,500 a 5,000 cGy. Posterior a la cirugía.
7. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollará recidivas locales después de un tratamiento con conservación de la mama. La mastectomía total es un tratamiento de salvamento eficaz para un importante porcentaje de estas pacientes. (11)

g) Radioterapia

El uso de la radioterapia en el manejo primario de pacientes con cáncer de mama, no es el de tratamiento definitivo; sino el de tratamiento adyuvante a la cirugía. La radioterapia profiláctica reduce el riesgo del recurrencia del tumor local o regional; y su impacto en la supervivencia es controversial. El uso de la radioterapia adyuvante debe ser considerada junto al uso de quimioterapia. (18,23) Se considera que aquellos tumores mayores de 5 cm o con 4 o más ganglios axilares metastatizados, deben recibir radioterapia post mastectomía. (46)

h) Quimioterapia

Durante décadas el tratamiento primario de las mujeres con cáncer de mama ha sido la cirugía o la radiación, o una combinación de ambas. En la actualidad, muchas mujeres están siendo tratadas con hormonas esteroideas y fármacos citotóxicos por cáncer de mama avanzado o metastásico.

Habitualmente se han utilizado varios fármacos citotóxicos, ya sea solos o en combinación, para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Se ha comprobado la actividad de los antimetabolitos 5-fluoracilo y metotrexato, de agentes alquilantes como ciclofosfamida y melfalán, vincristina y antibióticos citotóxicos como doxorrubicina y mitomicina C. (11,40)

El argumento para la utilización de tratamiento coadyuvante se basa en la premisa de que es posible eliminar la enfermedad residual mínima después de la resección primaria de un carcinoma (que puede ser la causa del desarrollo posterior de metástasis), mediante tratamiento sistémico precoz con quimioterápicos citotóxicos. El objetivo es mejorar la tasa de curaciones y disminuir la mortalidad del cáncer de mama. La utilización de combinaciones de varios fármacos en la quimioterapia del cáncer fue introducida hace más de 3 décadas. Aunque se han comunicado resultados clínicos superiores con el tratamiento de combinación, la aceptación de la utilización de tratamiento con varios fármacos ha sido lenta, principalmente debido al temor de aumento de la toxicidad. (4,11,23,34)

Las principales combinaciones utilizadas habitualmente en el tratamiento del cáncer de mama son: (4,11,18,23,27,34)

Tabla 3: Combinaciones Farmacológicas útiles en el tratamiento del Cáncer de Mama.

Combinación	Fármacos	Dosis	Tasa de Respuesta
CMFVP	Ciclofosfamida Metotrexato 5-fluoracilo Vincristina Prednisona	80mg/m2/día, vía oral 20mg/m2/semana IV 500mg/m2/semana IV 1mg/m2/semana IV 30mg/m2/día en disminución	62%
CMF	Ciclofosfamida Metotrexato 5-fluoracilo	100mg/m2/vía oral días 1 a 4 60mg/m2 IV días 1 a 8 600mg/m2 IV días 1 a 8 *Repetir los ciclos cada 4 semanas*	53%
CA	Ciclofosfamida Doxorrubicina	200mg/m2 oral días 3 a 6 40mg/m2 IV el día 1 *Repetir ciclos cada 3-4 semanas*	74%
CAF	Ciclofosfamida Doxorrubicina 5-fluoracilo	100mg/m2 oral días 1 a 14 30mg/m2 IV días 1 a 8 500mg/m2 IV días 1 y 8 *Repetir ciclos cada 4 semanas*	82%

DAV	Dibromodulcitol Doxorrubicina Vincristina	150mg/m2 oral días 1 a 10 45mg/m2 IV día 1 1.2 mg/m2 IV día 1 *Repetir los ciclos cada 4 semanas*	71%

La quimioterapia combinada coadyuvante empleada más a menudo ha sido la denominada CMF: ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoracilo. (4,11,18,23,34)

i) Avances en Terapia de Cáncer de Mama:

i. Ablación Ovárica: Las pacientes sometidas a ablación ovárica, ya sea quirúrgica o inducida por radiación; en edad premenopáusica tienen una reducción en el riesgo de recurrencia, además de mejorar las tasas de supervivencia y prolongar el período libre de enfermedad. Sin embargo, el rol de la ablación ovárica química está actualmente en evaluación; con y sin el uso de quimioterapia o tamoxifén adyuvante. (4,11,23)

ii. Tamoxifén: Los resultados de la primera revisión mundial de la terapia coadyuvante con tamoxifén muestran una reducción significante en el riesgo de recurrencia y en la mortalidad. Recientemente se concluyó que el tratamiento con tamoxifén debe ser dado por 5 años en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. (4,18,23,34,37,46)

iii. Antracíclicos: Varios estudios comparan la utilización de la quimioterapia adyuvante con antracíclicos (ej. doxorrubicina) vrs. combinaciones de quimioterapia sin antracíclicos. La revisión mundial más reciente muestra que el tratamiento que contiene antracíclicos fue asociado con 11% de reducción de riesgo de muerte, comparado con el tratamiento sin antracíclicos. (4,25)

iv. Taxanes: Paclitaxel y docetaxel son dos de los agentes de más reciente advenimiento para el tratamiento de cáncer de mama. Estas drogas tienen una actividad antitumor significante en pacientes previamente tratados, incluso aquellos con cáncer de mama resistente a tratamiento con antraciclinas. Más Recientemente se reconoce su utilización en pacientes con cáncer metastásico y Oncogen Her2/Neu positivo. (4,25)

v. Otros: Se encuentra en estudio la utilización generalizada de nuevos agentes citotóxicos con eficacia clínicamente demostrada contra el cáncer de

mama. Entre ellos los Antrapirazoles (losoxantrone, teloxantrone); Antifolínicos (edetrexate); Análogos Nucleósidos (gemcitabine); Inhibidores de la Síntesis de Timidilate (capecitabine, eniluracil, uracil), Leucovorina y Alcaloides de la Vinca (vinorelbine). (25)

j) Terapias Biológicas para el Cáncer de Mama:

Terapia biológica es definida por la Organización Mundial de la Salud como moléculas de estructura compleja que resultan de la expresión genética de organismos vivos. Utilizados como terapia contra el cáncer incrementan en calidad y cantidad la vida de las pacientes. Estas moléculas tienen el potencial de mejorar los resultados clínicos utilizados junto a otros tratamientos. Algunos de ellos tienen ya comprobados sus efectos clínicos contra el cáncer; por ejemplo los interferones que modulan la expresión genética y las interleucinas (IL-2). Además, está aprobado por la FDA el uso de la terapia antígena específica pasiva a través de los anticuerpos monoclonales (anti Her2/Neu) y está en estudio el uso de vacunas de ADN. (3,25)

Para el futuro se esperan más avances en el tratamiento biológico del cáncer de mama, por medio de a) citoquinas: regulando la proliferación celular y la apoptosis, inhibiendo la angiogénesis y por efecto inmunoregulador; b) inmunidad pasiva; por anticuerpos monoclonales (anti p-53, anti Rbl), terapia celular por medio de sensibilización de células T y preparados de células dendríticas. (3,25)

9. CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El cáncer de mama puede metastatizar a casi cualquier órgano del cuerpo. Los sitios más frecuentes son ganglios linfáticos, hueso, pulmones, piel, pleura, hígado, cerebro y pericardio. En las series de necropsias se han encontrado invadidas las suprarrenales hasta en un 50% de las pacientes; asimismo hasta en un 25% de las enfermas se descubre en la necropsia tumor en los ovarios. Cuando son múltiples los sitios involucrados, el tratamiento a instaurarse deberá ser sistémico. El promedio de supervivencia después de diagnosticarse cáncer de mama metastásico es de 18 a 24 meses, con variaciones de acuerdo al sitio de metástasis. (23,34,40)

Con cierta frecuencia ocurren en pacientes con cáncer de mama metastásico algunas complicaciones que deben atenderse con urgencia: hipercalcemia, metástasis en huesos que soportan peso y metástasis en el sistema nervioso. (23,34)

Los objetivos del tratamiento cuando el cáncer de mama es metastásico son; optimizar la respuesta, mejorar la supervivencia y sopesar estos objetivos con la calidad de vida. (40)

Los dos tipos principales de tratamiento para el cáncer de mama metastásico son la terapia citotóxica y la terapia hormonal. (23,34,40)

Datos recientes demuestran que la quimioterapia tradicional como la que contiene 5-fluoracilo/doxorrubicina/ciclofosfamida o ciclofosfamida/ metotrexate /5-fluoracilo, logran que solo 3% de pacientes lleven una supervivencia libre de enfermedad, 10 años después de iniciada la quimioterapia. Claramente hay una urgente necesidad de nuevos agentes anticáncer con eficacia mejorada en enfermedad avanzada. (40)

10. AVANCES EN TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO:

a) Paclitaxel: Paclitaxel, con actividad tóxica para el huso mitótico, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama después del fallo de la quimioterapia combinada para enfermedad metastásica o por recaídas después de 6 meses de tratamiento con quimioterapia. Recientes estudios han evaluado al paclitaxel ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia o anticuerpos monoclonales anti Her2/Neu; y demostraron su viabilidad y actividad clínica significante. (34,40)

La combinación de paclitaxel con doxorrubicina presenta resultados superiores al uso aislado de alguno de ellos, en términos de rango de respuesta y tiempo para fallo de tratamiento; aunque no hubo diferencia en el tiempo de supervivencia total. La combinación de paclitaxel y carboplatino muestra también actividad significativa contra el cáncer metastásico con buenos rango de respuesta total. (40)

b) Docetaxel: El docetaxel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer metastásico posterior al fallo de la quimioterapia convencional, con rangos de respuesta mejores que la terapia con doxorrubicina. (40)

c) Losoxantrone: Los antrapirazoles son una nueva clase de agentes quimioterapéuticos que inhiben la topoisomerasa II. El losoxantrone presenta

actividad contra el cáncer de mama demostrado y es evaluado su uso junto a paclitaxel. (40)

d) Capecitabine: Capecitabine ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes a paclitaxel y resistentes al tratamiento con combinaciones que contengan antracíclicos o para pacientes resistentes a paclitaxel en quienes un tratamiento con antracíclicos es contraindicado. (40)

e) Terapia Monoclonal: Recientemente estudios demuestran que el anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti HER2/NEU, trastuzumab (Herceptin), es un importante nuevo tratamiento para aquellas mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan el oncogen Her2/Neu; mejorando el período libre de enfermedad y la tasa de supervivencia total. (40,44)

11. TRATAMIENTO DE SITIOS ESPECÍFICOS DE METÁSTASIS:

a) Sistema Nervioso Central: Entre 20 y 25% de las pacientes con cáncer de mama metastásico pueden eventualmente desarrollar un problema del sistema nervioso: metástasis al cerebro, meningitis carcinomatosa, síndrome del plexo braquial, metástasis coroidea o un síndrome paraneoplásico. La radioterapia juega un papel central en todos los tipos de metástasis al sistema nervioso central, junto a la quimioterapia convencional (ciclofosfamida/ metotrexate/ 5-fluoracilo y/o tamoxifén); además de la administración de dexametasona inmediatamente posterior al diagnóstico de metástasis cerebral. No está claro si la excisión quirúrgica de las metástasis cerebrales tiene alguna ventaja sobre la radiación sola. (23)

b) Hueso y Médula Osea: Debido que la metástasis ósea es raramente aislada o raramente permanece como un foco único por algún período de tiempo; la base de la terapia debe ser sistémica; ya sea por quimioterapia y/o terapia endócrina. La radioterapia es probablemente más efectiva que la terapia sistémica para aliviar el dolor óseo, pero debe ser aplicada sólo a un hueso cada vez. La metástasis a médula ósea es encontrada en 55% pacientes con metástasis ósea y debe ser tratada con terapia sistémica. (23)

c) Pulmones: Las metástasis pulmonares pueden aparecer como nódulos pulmonares, derrame pleural o diseminación linfática. La terapia sistémica está siempre indicada. (23)

12. CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN:

El carcinoma mamario ocurre en el varón con el 1% de la frecuencia del cáncer de mama en mujeres. Su presentación clínica y tratamiento primario son similares. Se han citado como posibles factores causales anormalidades del metabolismo de los estrógenos. Casi la totalidad de los tumores examinados son positivos a receptores hormonales. (32,34)

13. DETECCIÓN TEMPRANA

En un reciente estudio se demostró que la mayoría de las mujeres con cáncer mamario concentradas en hospitales públicos de tercer nivel son diagnosticadas en estadios avanzados, de manera tal que se reducen importantemente sus posibilidades de curación y supervivencia. (35,39)

Más del 70% de todos los cánceres de mama son detectados accidentalmente por la paciente. Es probable que las masas encontradas por las pacientes de este modo tengan un tamaño considerable, siendo necesarios métodos para la detección de la enfermedad más precoces. (11)

Es así, como se reconoce la importancia primordial del auto examen de seno para la detección temprana del cáncer de mama. Se comprobó que por medio de técnicas de capacitación y enseñanza de un 25 a 80% de mujeres estarán en la capacidad de identificar abultamientos incluso de 0.5 a 1 cm. (39)

Además se reconoce que se debería considerar la inclusión de temas relacionados con la práctica adecuada del auto examen, los métodos diagnósticos y los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama en los programas escolares dirigidos principalmente a las niñas en edades cercanas al inicio de la menarquia y el resto de la adolescencia; asimismo reforzar estos conocimientos en mujeres en edad reproductiva. (35)

El clínico deberá evaluar periódicamente a aquellas pacientes con riesgo añadido de desarrollar cáncer de mama; principalmente por la revisión de los antecedentes de riesgo como edad, historia familiar de cáncer de mama, cáncer previo en una mama o en otro órgano, alteraciones fibroquísticas, obesidad, menor competencia inmunológica e historial reproductivo de riesgo. (11)

a) Detección Selectiva: Tamisaje:

El "tamisaje" en cáncer de mama es un importante avance para el manejo de la enfermedad, disminuyendo la mortalidad hasta en un 25 a 30%. Las modalidades disponibles habitualmente para la detección selectiva son la exploración física, la mamografía y la ecografía. (11,23,39)

La exploración física de la mama en un centro de detección selectiva consiste en una rigurosa palpación e inspección sistemática, habitualmente llevada a cabo por médicos o especialistas paramédicos entrenados. Sin embargo, aunque resulta efectiva una exploración física periódica; es más productiva una combinación de mamografía y exploración física. (11)

La exploración mamográfica consiste en dos proyecciones de cada mama y se recomienda su uso a cualquier edad cuando los hallazgos clínicos indiquen una sospecha importante de cáncer. La mamografía no debe realizarse en mujeres menores de 35 años, puesto que el tejido mamario es muy denso y radioopaco como para revelar anomalías patológica a está edad, excepto cuando existan importantes indicaciones clínicas específicas. Hay que considerar la posibilidad de una mamografía basal en mujeres entre 35 y 40 años, para evaluar cambios en mamogramas posteriores y en mujeres e 50 años de edad o más, está justificada la mamografía anual, o con cualquier otra periodicidad, como detección selectiva para mujeres con cáncer de mama asintomático. La ecografía como medio de detección temprana debe relizarse en mujeres menores de 35 años. (11)

14. FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama; los factores pronósticos ayudarán a la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. (9)

Los factores pronósticos en cáncer pueden proveernos de conocimientos acerca de la biología de la enfermedad; además de predecir el resultado de un paciente en términos de intervalos sin enfermedad y supervivencia global. Los factores pronósticos también definen a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos nuevos. (20,48)

Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante. Factores que identifiquen a pacientes con mal pronóstico son más fáciles de encontrar y evaluar que los que sirven para reconocer pacientes con muy buen pronóstico. (9,42,47)

Existen numerosos factores clínicos, patológicos y ciertas características biológicas de los tumores de mama que nos permiten determinar el pronóstico, y estimar una buena respuesta a determinadas terapéuticas: (9,16) De estos, los más importantes según los comites de expertos son: estadio de ganglios axilares, tamaño tumoral, grado histológico tumoral y estado de los receptores hormonales. (9,13,14,42,45,47)

Tabla 4. Evolución de los factores pronósticos según los comités de expertos:

Fuente	Factores Pronósticos
NIH (1990)	Ganglios Axilares Tamaño Tumoral RE-RP* Grado Nuclear Tipo Histológico Proliferación Fase S Cathepsina D
St. Gallen's (1995)	Ganglios Axilares Tamaño Tumoral Grado Histológico Edad RE*
ASCO (1996)	Ninguna determinación de laboratorio
St Gallen's (1998)	Ganglios Axilares Tamaño Tumoral Grado Histológico y nuclear Edad RE-RP*
ACP (1999)	Grado Histológico Tipo Histológico Número de Mitosis RE-RP*

	Her2/Neu Invasión Vascular y Linfática P53
NIH (2000)	Edad Ganglios Axilares Tamaño Tumoral Grado Histológico de Malignidad Tipo Histológico RE-RP*

** RE-RP: Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona.*

.

15. RECEPTORES HORMONALES

Las hormonas juegan un papel importante en el crecimiento, proliferación y diferenciación del epitelio normal de la mama y están presentes en los tumores de mama hormono-dependientes. Factores hormonales han sido implicados en el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, la naturaleza exacta de estos mecanismos es aún motivo de discusión. (16,22)

La determinación de receptores estrogénicos y de progesterona en las biopsias de carcinomas mamarios, antes del comienzo de las medidas terapéuticas, se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de paciente con cáncer de mama. La utilidad clínica de los receptores hormonales fue sospechada desde hace ya varias décadas. (9,47)

a) Estrógenos como factor de riesgo para cáncer de mama:

Datos recientes sugieren que los estrógenos tienen un rol en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama. Algunos de los mecanismos implicados en la etiología de los estrógenos en el cáncer de mama van dirigidos al hecho de que grandes cantidades de estrógeno aumentan la tasa de división y proliferación celular (p. ej. en menarquia temprana, menopausia tardía, edad de primer embarazo tardío). Este crecimiento aumentado, incrementa las probabilidades de expresar mutaciones genéticas. Además, se conoce que los estrógenos generan radicales libres que pueden dañar el ADN. Posee también efectos indirectos en la estimulación de síntesis de receptores y secreción de prolactina y producción de factores de crecimiento implicados en cáncer de mama. (6,16,17,22,24,30)

La síntesis y secreción del estrógeno en mujeres premenopáusicas se lleva a cabo por los ovarios. En mujeres posmenopáusicas la síntesis se lleva a

cabo por aromatización de andrógenos que provienen de las glándulas suprarrenales; síntesis que se lleva a cabo en hígado, músculo y tejido graso. (1,6,19)

b) Receptores Hormonales:

Los receptores Hormonales son proteínas epiteliales que se encuentran dentro del citosol. Los estrógenos difunden pasivamente a través de las células y se unen a sus receptores específicos; esta unión activa una secuencia única de mecanismos a través de los *Elementos de respuesta a Estrógenos,* la cual al interactuar con el ADN, da origen a la síntesis de proteínas específicas de estrógenos; incluyendo enzimas decisivas y factores de crecimiento. (6,23,27,34,36,41)

Se conocen 2 tipos de Receptores Estrogénicos (RE); los RE *alfa* y los RE *beta.* Los RE *alfa* poseen más afinidad que los RE *bet*, por el estrógeno; encontrándose en mayores proporciones en tumores de mama con receptores hormonales positivos. (30)

Los receptores de progesterona son proteínas producto de la estimulación por estrógenos y comparten muchas de las implicaciones pronósticas. Su presencia es un indicador directo del funcionamiento del complejo estrógeno- receptor de estrógeno. (16,23,27,34)

c) Implicaciones Pronósticas de los Receptores Hormonales en Cáncer de Mama:

El estado de los Receptores Hormonales en cáncer de mama es un factor determinante para la selección del tratamiento (quimioterapia sistémica vrs terapia endócrina), así como para la evaluación de la supervivencia global. (12)

Aproximadamente del 55 al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45 al 55% de sus metástasis son receptores estrogénicos positivos; con variaciones desde 38% en período premenopáusico, hasta 73% en pacientes en período posmenopáusico. A la vez, alrededor del 45 al 60% de los cánceres de mama primarios y metastásicos contienen receptores progestágenos. (9,24,36,47)

La presencia de los receptores hormonales tiene implicaciones en cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento hormonal. Alrededor del 55 al 60% de las pacientes con receptores estrogénicos responderán positivamente al

tratamiento hormonal, aumentando ésta respuesta en pacientes con ambos receptores positivos al 80%. Las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos responderán mejor a la quimioterapia citotóxica. (47)

En términos de supervivencia, se conoce que las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos tienen mejor supervivencia, que las que presentan receptores hormonales negativos; además los intervalos libres de enfermedad aumentan hasta en un 75%, para el grupo con receptores hormonales positivos. (7,12,24)

Actualmente el análisis inmunohistoquímico es el procedimiento preferido para la cuantificación de los receptores hormonales en las muestras de tumores mamarios, gracias la alta sensibilidad y especificidad de éste método para identificar los receptores. (9,16,23,36)

d) Tratamiento:

i. Tamoxifén: tamoxifén se ha convertido en el tratamiento de elección en cualquier estadío del cáncer de mama en pacientes con receptores hormonales positivos. El efecto antiestrogénico del tamoxifén es dado a través de un mecanismo antagonista competitivo contra el estrógeno a nivel de los receptores estrogénicos en el citoplasma; sin embargo presenta efectos similares al estrógeno en huesos y coronarias, evitando así la enfermedad ósea y osteoporosis y enfermedad coronaria. (9,23,31,37)

Alrededor de 20 años de revisión han mostrado que el tamoxifén disminuye el riesgo de recurrencia en la misma mama y en otros órganos, así como disminuye el riesgo de desarrollar un nuevo tumor en la mama contralateral. Además se ha comprobado que disminuye el riesgo de cáncer de mama en pre y posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama. (quimioprevención). (19,31,37)

En premenopáusicas el tratamiento con tamoxifén ha sustituido a la ooforectomía bilateral como el método primario de manipulación hormonal. Para mujeres posmenopáusicas con ganglios y receptores hormonales positivos, el tamoxifén es el tratamiento de elección. (11,18)

El consenso actual es el de administrar 10 a 20 mg por vía oral, todos los días, por 5 años. (31,37,46)

ii. Inhibidores de la Aromatasa:

La aromatasa es la enzima responsable de la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos. Los inhibidores de la aromatasa son clasificados en 2 tipos; Tipo I (esteroideos) y Tipo II (no esteroideos). Los inhibidores esteroideos actúan por unión irreversible a la enzima (inhibidores suicidas); los inhibidores no esteroideos forman enlaces iónicos, inactivando temporalmente a la enzima. (1,19)

Dos de los inhibidores de la aromatasa no esteroideos se encuentran aprobados comercialmente para el tratamiento de cáncer de mama avanzado: letrozole (Femara) y anastrazole (Arimidex). (1,10,38)

iii. Letrozole: En enero del 2001, la FDA aprobó el letrozole (Femara) como tratamiento de primera línea para mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos en cáncer de mama avanzado y metastásico. Letrozole ya había sido aprobado para tratamiento en mujeres que no responden al tratamiento convencional con antiestrógenos (tamoxifén). Estudios han demostrado que el letrozole es más efectivo que el tamoxifén en cáncer de mama avanzado y metastásico que no es sensible al tratamiento con cirugía o radiación. Además, el letrozole es superior al tamoxifén demorando el tiempo de progresión de la enfermedad (9.6 vrs 6 meses) y es más efectivo para el tratamiento endócrino neoadyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos y Her2/Neu. La seguridad, tolerabilidad y efectos secundarios de las dos drogas son similares (10,15,19,38)

iv. Anastrazole: Anastrazole es otro de los inhibidores de la aromatasa de tercera línea para el tratamiento del cáncer de mama avanzado y metastásico. Sin embargo la mayoría de los estudios concluyen que no tiene efectos superiores y eficacia mayor al letrozole. (1,19)

v. Otros: El raloxifén disminuye el riesgo de cáncer de mama en posmenopáusicas con osteoporosis hasta en un 90% (10) Existen otros inhibidores de la aromatasa, cuya eficacia, comparada con letrozole, aún está en investigación y su uso es indicado sólo si la terapia con tamoxifén es fallida; entre ellos el Megestrol, Exemestane, Formestane, Vorozole, etc. (1,19)

16. TAMAÑO TUMORAL

El Tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera como uno de los más importantes factores pronósticos

en pacientes con cáncer de mama; y junto con la afectación ganglionar constituyen 2 de los 3 criterios utilizados para el estadiaje TNM. El tumor debe de verificarse microscópicamente, prevaleciendo, en caso de discrepancia, la medida microscópica del componente invasivo. El incremento del tamaño del tumor primario se asocia con un incremento en la mortalidad por cáncer de mama(9,33,43,47,48)

Considerando como pronóstico sólo el tamaño tumoral, los pacientes con tumores menores de 2 cm presentan una supervivencia a los 5 años del 90%; mientras las que presenten tumores mayores de 5 cm tendrán una supervivencia a los 5 años del 60%. Existe además una relación entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; estas metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm o menos, comparado con el 78% en las de más de 10 cm; de manera que se sugiere que en aquellos tumores de bajo grado nuclear y de 0.6 a 1 cm, podría ser innecesario el vaciamiento axilar. (9,32,43,45,47)

17. GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

El estado de los ganglios axilares se ha demostrado repetidamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de mama. La recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos, siendo así que el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años, mientras que en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%. Se concluye entonces que el número de ganglios afectados es pronósticamente muy significativo. Las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen un pronóstico peor que aquellas con ganglios axilares móviles o no palpables. Las investigaciones dirigidas a dilucidar el papel de los ganglios linfáticos en el pronóstico de cáncer de mama indican que se deben obtener por lo menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar, especialmente si este resulta negativo. (11,23,33,45,47,48)

La supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios linfáticos negativos es del 80%, mientras que las que tienen de uno a tres ganglios linfáticos positivos la supervivencia cae al 50% y para las que tienen más de tres ganglios linfáticos positivos la supervivencia a los 5 años es del 21%. (32)

Focos microscópicos metastásicos (definidos como de diámetro menor de 2mm) pueden detectarse entre el 9 y 13% de los casos de “axila negativa”, exclusivamente con hematoxilina-eosina y entre 15 Y 20 % de los casos con técnicas de inmunohistoquímica; estas pacientes presentan supervivencia comparable a las mujeres sin metástasis ganglionar. La presencia de estas micrometástasis se correlaciona con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor. (9,23,47)

La estadificación axilar, a través de la evaluación patológica del primer ganglio de drenaje del área tumoral (ganglio centinela), se ha desarrollado para evitar el vaciamiento ganglionar axilar en axilas negativas. (9)

La presencia de metástasis tumoral en los ganglios de la mamaria interna y en ganglios supraclaviculares presagia una perspectiva particularmente amenazadora. (47)

18. GRADO HISTOLÓGICO TUMORAL

El grado histológico tumoral es otro indicador pronóstico importante aunque no sea utilizado como parámetro en el estadiaje del tumor. Ya incluso en la década de 1920 y de 1930, se demostró una clara asociación entre el grado tumoral y la supervivencia. (9,47)

Es bien conocido que el grado de malignidad está reflejado por ciertas características morfológicas que presentan estos tumores. Para valorar este grado histopatológico, el método mas utilizado en la actualidad es la modificación del grupo de Notthingam, (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson), por ser éste el de mejor aplicación práctica y mostrar una buena correlación con la supervivencia de estos pacientes. El grado histológico se obtiene analizando tres características del tumor: 1) grado de diferenciación tubular, 2) regularidad en tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3) hipercromasia nuclear y actividad mitótica. A cada uno de los tres factores señalados se les asigna una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto puede ser alcanzado una calificación total de 3 a 9 puntos. Una calificación de 3 a 5 indica un tumor de grado I (bien diferenciado), calificación de 6 o 7 como grado II (moderadamente diferenciado) y calificación de 8 o 9 como grado III (poco diferenciado)o de bajo, moderado o alto grado de malignidad, respectivamente. (9,16,33,45,47)

La supervivencia a 10 años de un cáncer de mama Grado I es del 85%, en contraste con 40% para un tumor Grado III. Los tumores Grado II tienen una supervivencia a 10 años de aproximadamente 60%. (45)

19. TIPO HISTOLÓGICO

El subtipo histológico de cáncer de mama invasivo es pronósticamente importante. Los podemos dividir en dos tipos: de pronóstico favorable y de pronóstico desfavorable. Algunos tipos especiales de adenocarcinoma ductal infiltrante aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva y a un buen pronóstico: carcinomas tubulares puros, carcinomas papilares puros y carcinomas mucinosos puros, además del carcinoma adenoide quístico (son de bajo grado de malignidad y con baja frecuencia o ausencia de metástasis), estos subtipos especiales de cáncer de mama son habitualmente positivos para receptores hormonales. (9,32,45,47)

Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio, así como los carcinosarcomas son generalmente considerados como neoplasias agresivas. La supervivencia a los 5 años del carcinoma inflamatorio es de sólo 11%. (9,45,47)

20. FACTORES PRONÓSTICOS AUXILIARES

a) EDAD

De las características del paciente que se consideran como pronósticamente significativas, la edad es la única validada y se incluye en los factores que determinan grupos de riesgo. Casi todos los estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente de menos de 35 años, tienen más probabilidades de que a su enfermedad se le asocien factores pronósticos negativos, regularmente condicionando resultados pobres. (9,45,48)

Desde la descripción de los genes BCRA1 y BCRA2, esta claro que mujeres muy jóvenes tienen un riesgo mayor de tener la forma hereditaria de la enfermedad. (9)

b) ESTADIAJE:

El estadio del carcinoma es un importante factor pronóstico de la supervivencia y su valoración es crucial en el tratamiento de las pacientes. (18,21,47)

Tabla 5: Supervivencia según la etapa del cáncer mamario

Estadio	Supervivencia a 5 años
0	99%
I	82%
II	73%
III	55%
IV	23%

c) INVASION LINFO-VASCULAR:

Los vasos sanguíneos y los linfáticos de alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significante valor de predicción de recurrencia local precoz y metástasis distantes, indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. (32,47)

d) ONCOGEN HER2/NEU

El oncogen Her2/Neu es un oncogen del cromosoma 17. Es el segundo miembro de la familia de Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico, el cual codifica una proteína transmembrana de 185 kD. Este oncogen está sobreexpresado en ciertos tipos de tumores; incluyendo el cáncer de mama, ovario, pulmón, gástrico y oral. La sobreexpresión del oncogen en cáncer de mama se encuentra entre el 20 y el 30% y se ha llegado a la conclusión de que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del período libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. La expresión de su proteína ha sido asociada con un pobre grado histológico, extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectado y se correlaciona con ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona. (9,16,18,26,32,41,47)

e) OTROS BIOMARCADORES:

i. Catepsina D: La catepsina D es producida y secretada por las células cancerosa mamarias. Es uno de los últimos marcadores tumorales que están siendo evaluados como indicador pronóstico. Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado. (32,41,47)

ii. p53: El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas. La mutación de p53

se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia. Su presencia se relaciona con un comportamiento más agresivo, con receptores hormonales negativos y con grado histológico alto. (9,16,41,47)

iii. Otros: El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. El Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se correlaciona en algunos estudios con densidad microvascular en cáncer de mama. Los marcadores tumorales séricos CA15, CA27-29 son indicadores de enfermedad metastásica, pueden predecir la aparición de enfermedad metastásica clínica en alrededor de 5 meses. Asimismo constituyen factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico: la ploidicidad del ADN tumoral, marcadores de angiogénesis, el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el factor a de crecimiento, el bcl2, el pS2 y la catepsina D12. (9,41,47)

21. ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM

La medición de factores pronósticos de cáncer de mama en forma aislada, está fuera de valor en el manejo de las pacientes. La necesidad de crear un índice pronóstico capaz de ayudar a predecir el pronóstico de pacientes con cáncer de mama se ha convertido, recientemente, en el centro de muchos estudios, y se han realizado muchas propuestas con distintos factores pronósticos. (13,14)

Al Nottingham City Hospital Study Group se le debe dar crédito, por haber sido uno de los primeros en adelantar, en 1982, un índice pronóstico derivado del análisis multivariado de los factores pronósticos. (13)

El Índice Pronóstico de Nottingham incorpora los tres indicadores pronósticos más potentes derivados de las características de la enfermedad: *estado de ganglios axilares, tamaño tumoral y grado histológico tumoral.* (9,13,14,42,45,47)

La fórmula para obtener este índice es la siguiente:

IPN=0.2 x tamaño del tumor + estadio de los ganglios linfáticos (1,2,3) + grado histológico tumoral (1,2,3).

El estadio de los ganglios linfáticos se evalúa de la siguiente forma:
Estadio 1: Cuando no hay ganglios linfáticos involucrados.
Estadio 2: Si hay de 1 a 3 ganglios linfáticos involucrados.
Estadio 3: Si hay 4 o más ganglios linfáticos involucrados.
El grado histológico tumoral se evalúa de la siguiente forma:
Grado 1: Bajo grado de malignidad (bien diferenciado: SBR*=3 a 5)
Grado 2: Moderado grado de malignidad (moderadamente diferenciado: SBR*= 6 a 7)
Grado 3: Alto grado de malignidad (pobremente diferenciado: SBR*= 8 a 9)
**SBR: Scarff-Bloom-Richardson.*

Usando el Índice Pronóstico de Nottingham, 3 grupos pronósticos son identificados: (13,14,42,45)

Pronóstico Bueno:	<3.4 puntos
Pronóstico Moderado:	3.41 - 5.4 puntos
Pronóstico Pobre:	> 5.41 puntos

La supervivencia a 5 años esperada para el grupo de pronóstico bueno es del 85%, para el de pronóstico moderado es de 70% y para el de pronóstico pobre del 50%. La supervivencia a 15 años para el grupo de pronóstico moderado es del 42%, y para el grupo de pronóstico pobre es del 13%. (13,14,45)

La utilización del Indice Pronóstico de Nottingham en la selección de pacientes para tratamiento adyuvante (grupo pronóstico moderado y grupo pronóstico pobre) está bien demostrada y recomendada, su mayor aplicación clínica reside en la selección de pacientes del grupo pronóstico bueno. En este grupo se incluye un número relativamente pequeño de pacientes con una supervivencia a largo plazo y, por o tanto, llamadas grupo de excelente pronóstico con un IPN= 2.4. La posibilidad de una paciente del grupo pronóstico excelente de recidivar es muy pequeña, por lo que el beneficio de un tratamiento sistémico adyuvante es insignificante y no recomendable. (13)

En conclusión, el uso del Índice Pronostico de Nottingham, que desarrollado actualmente se utiliza de forma rutinaria en la mayoría de hospitales; permite predecir con precisión el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y, por lo tanto, llevar a cabo procedimientos quirúrgicos y

adyuvantes que son apropiados para cada paciente, para mejorar la supervivencia y también la calidad de vida. (13)

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. METODOLOGÍA

1. TIPO DE ESTUDIO:

Observacional Descriptivo.

2. SUJETO Y OBJETO DE ESTUDIO:

Revisión de registros de patología de pacientes con cáncer de mama, a quienes se les realizó evaluación del Estado de Receptores Hormonales y descripción patológica, y pacientes con cáncer de mama que presentaron Índice Pronóstico de Nottingham Pobre, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., de mayo del 2000 a abril del 2002.

3. POBLACIÓN:

Se incluyó el universo de registros de patología de pacientes con cáncer de mama a quienes se les realizó evaluación del Estado de Receptores Hormonales y descripción patológica, en el período definido.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron a todos los registros de patología de pacientes con cáncer de mama, de nacionalidad guatemalteca, de ambos sexos, a cualquier edad y estadio, y referidos de cualquier institución, a las que se les haya realizado evaluación de Receptores Hormonales y descripción patológica. Para la evaluación del Índice Pronóstico de Nottingham, se incluyeron todos los registros identificados como producto de Mastectomía Radical Modificada que presentaron los datos necesarios para su cálculo.

5. VARIABLES

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
EDAD	Edad de un individuo expresada como el período vivido desde el nacimiento	Edad en años tomada del Registro de Patología.	Nominal	Años
SEXO	Diferenciación entre hombre o mujer según características biológicas y físicas.	Sexo Masculino o Femenino, tomado del Registro de Patología.	Nominal	Masculino Femenino

CÁNCER DE MAMA	Neoplasia maligna epitelial con localización en la mama.	Presencia de Neoplasia Maligna mamaria, anotada en el Registro de Patología.	Nominal	Presente Ausente
RECEPTOR DE ESTRÓGENO	Proteína receptora que se une a estrógeno en el citoplasma celular.	Estado de Receptores de Estrógeno por inmunohistoquímicaa notado en el Registro de Patología	Nominal	Positivo = >5% Negativo = <5%
RECEPTOR DE PROGESTERONA	Proteína receptora que se une a progesterona en el citoplasma celular.	Estado de Receptores de Progesterona por inmunohistoquímicaa notado en el Registro de Patología	Nominal	Positivo = >5% Negativo = <5%
TAMAÑO TUMORAL (TT)	Dimensión (diámetro máximo) de la neoplasia mamaria.	Tamaño del tumor mamario invasivo, anotado en el Registro de Patología	Intervalo	Centímetros
ESTADIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS (EGL)	Número de ganglios linfáticos axilares metastatizados por la neoplasia mamaria.	Número de ganglios linfáticos axilares con metástasis, anotados en el Registro de Patología.	Nominal.	Estadio 1 (0 ganglios) Estadio 2 (1-3 ganglios) Estadio 3 (>4 ganglios)
GRADO HISTOLÓGICO TUMORAL (GHT)	Grado histológico de malignidad presentada por la neoplasia mamaria.	Grado de malignidad por sistema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) anotado en el Registro de Patología.	Nominal	Bajo SBR= 3-5 Moderado SBR= 6-7 Alto SBR= 8-9
ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM (IPN)	Índice Pronóstico en cáncer de mama, que evalúa tamaño tumoral, estadio de ganglios linfáticos y grado histológico.	Pronóstico evaluado en las pacientes con cáncer de mama, según fórmula: IPN=0.2*TT + EGL + GHT.	Nominal	Bueno: <3.4 Pts. Moderado: 3.41-5.4 Pts. Pobre: >5.41 Pts.
SUPERVIVENCIA	Tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la defunción.	Estado de supervivencia en pacientes con pronóstico pobre por IPN, en el momento de la recolección de datos.	Nominal	Vivo Muerto por enfermedad Muerto por otra causa

6. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN Y MEDICIÓN DE VARIABLES:

Se elaboró una boleta para la recolección de datos. (Véase Anexo No. 1)

7. EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Primera Etapa:

- Se seleccionaron 283 registros de patología pertenecientes a pacientes con cáncer de mama a quienes se les había determinado el Estado de Receptores Hormonales en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período entre mayo del 2000 y abril del 2002, y que llenaron los criterios de inclusión.
- Se recolectaron los datos en las boletas.

Segunda Etapa:

- Se introdujo la información obtenida de las boletas en la Base de Datos General, utilizando el programa Excel para Windows 2000, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., prosiguiendo con la tabulación de los mismos.
- Se calculó el Índice Pronóstico de Nottingham en las boletas que llenaron los criterios de inclusión para su cálculo.

Tercera Etapa:

- Se determinó el Estado de Supervivencia de las pacientes que presentaron Indice Pronóstico de Nottingham Pobre. A las pacientes vivas se les contactó por visita personal, y por teléfono en las pacientes que viven en los departamentos o por medio de los médicos tratantes en algunos casos del sector privado de salud. En el caso de las pacientes muertas, se revisaron los registros clínicos en los hospitales para constatar en la nota de defunción la causa de muerte.
- Los resultados se analizaron en base a los datos tabulados de las boletas de recolección de datos y la Base de Datos General, procediendo a emitir las conclusiones y recomendaciones.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que se trató principalmente de una investigación de registros de patología, de donde se extrajeron sólo los datos pertinentes para el estudio, no se causo ningún daño a la integridad de las pacientes, omitiéndose además los nombres de las mismas.

En el caso de las pacientes a las que se les determinó el Estado de Supervivencia, para conservar los aspectos éticos de la investigación, me presente con las mismas y familiares, explicando el objeto de la investigación, obteniendo el consentimiento de los mismos. Luego evitando hacer preguntas directas acerca de la enfermedad y constatando el estado de supervivencia, se preguntó sobre todo, acerca de su estado de salud.

B. RECURSOS

- Materiales Físicos
  - Archivos del Laboratorio de Patología Molecular S.A.
  - Registros de Patología.
  - Laboratorio de Patología Molecular S.A.
  - Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
  - Biblioteca y Registros del INCAN.
  - Boletas de Recolección de Datos.
- Humanos
  - Personal de Biblioteca USAC e INCAN.
  - Personal del Laboratorio de Patología Molecular S.A.
  - Pacientes con Indice Pronóstico de Nottingham Pobre.
  - Patólogos, Oncólogos y Cirujanos consultados.
- Económicos:

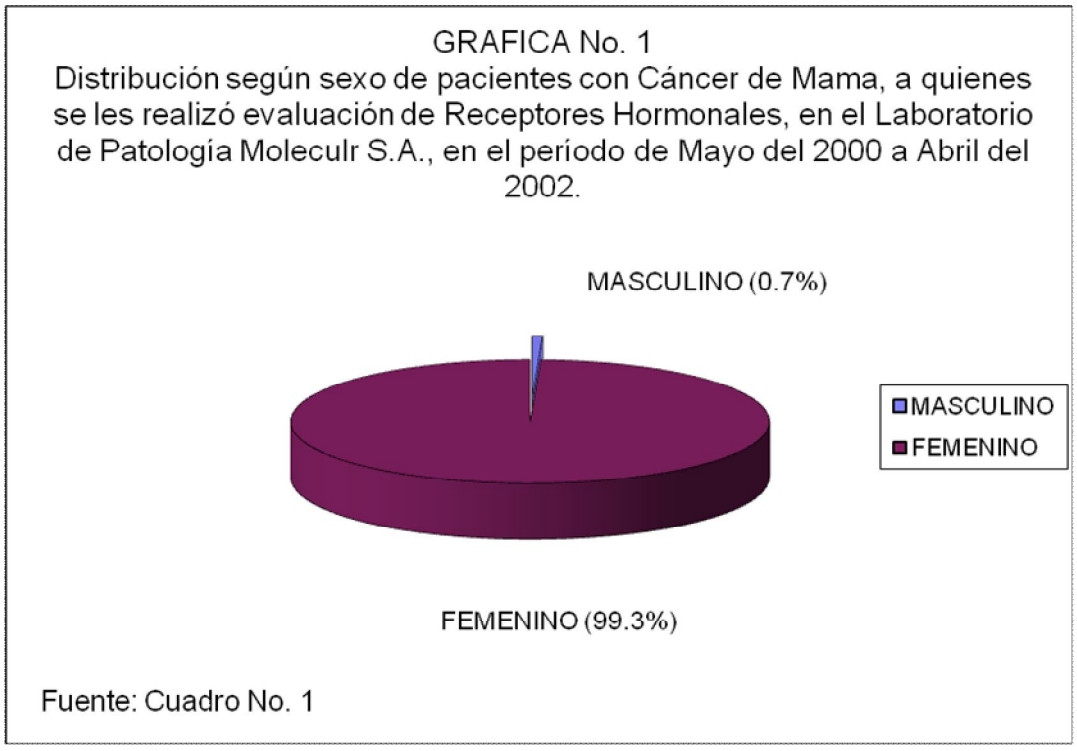
Fotocopias de artículos, revistas y libros requeridos para la investigación	Q 100.00
Impresión de Boletas de Recolección de datos	Q 100.00
Uso de Internet	Q 300.00
Impresión de protocolo, informe final y copias	Q 200.00
Total	Q 700.00

XIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Distribución según Edad y Sexo de pacientes con Cáncer de Mama a las que se les

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	No.	%	No.	%	No.	%
<25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	13	4.59	0	0.00	13	4.59
36 - 45 años	67	23.67	0	0.00	67	23.67
46 - 55 años	83	29.33	0	0.00	83	29.33
56 - 65 años	64	22.61	0	0.00	64	22.61
66 - 75 años	37	13.07	1	0.35	38	13.43
> 75 años	10	3.53	1	0.35	11	3.89
Desconocido	7	2.47	0	0.00	7	2.47
TOTAL	281	99.30	2	0.70	283	100.00



CUADRO No. 2

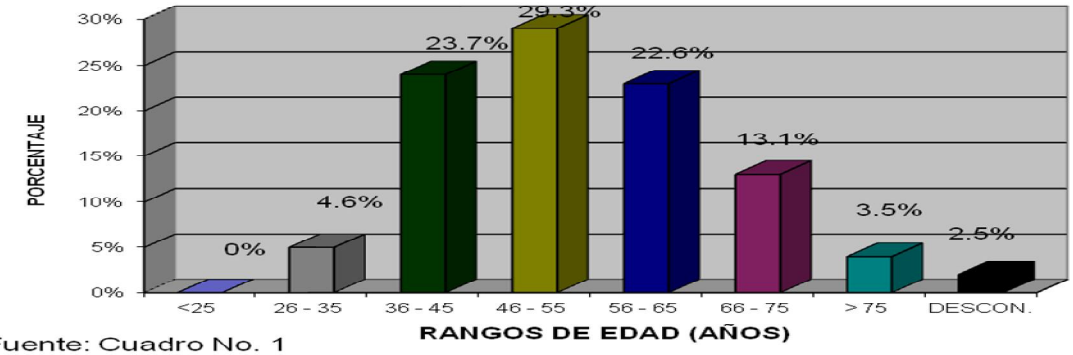
Distribución según edad del Estado de Receptores de Estrógeno y Progesterona en pacient con Cáncer de Mama, evaluados en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el períod de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

EDAD (años)	RECEPTOR DE ESTROGENO				TOTAL		RECEPTOR DE PROGESTERONA				TOTAL	
	RE Positivo		RE Negativo				RP Positivo		RP Negativo			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	5	3.82	8	5.26	13	4.59	4	2.86	9	6.29	13	4.59
36 - 45 años	26	19.85	41	26.97	67	23.67	33	23.57	34	23.78	67	23.67
46 - 55 años	37	28.24	46	30.26	83	29.33	38	27.14	45	31.47	83	29.33
56 - 65 años	27	20.61	37	24.34	64	22.61	28	20.00	36	25.17	64	22.61
66 - 75 años	26	19.84	12	7.89	38	13.43	26	18.57	12	8.39	38	13.43
> 75 años	7	5.35	4	2.64	11	3.89	5	3.57	6	4.20	11	3.89
Desconocido	3	2.29	4	2.64	7	2.47	6	4.29	1	0.70	7	2.47
TOTAL	131	46.29	152	53.71	283	100.00	140	49.47	143	50.53	283	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

GRAFICA No. 2

Distribución según edad de pacientes con Cáncer de Mama, a quienes se les realizó evaluación de Receptores Hormonales, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del



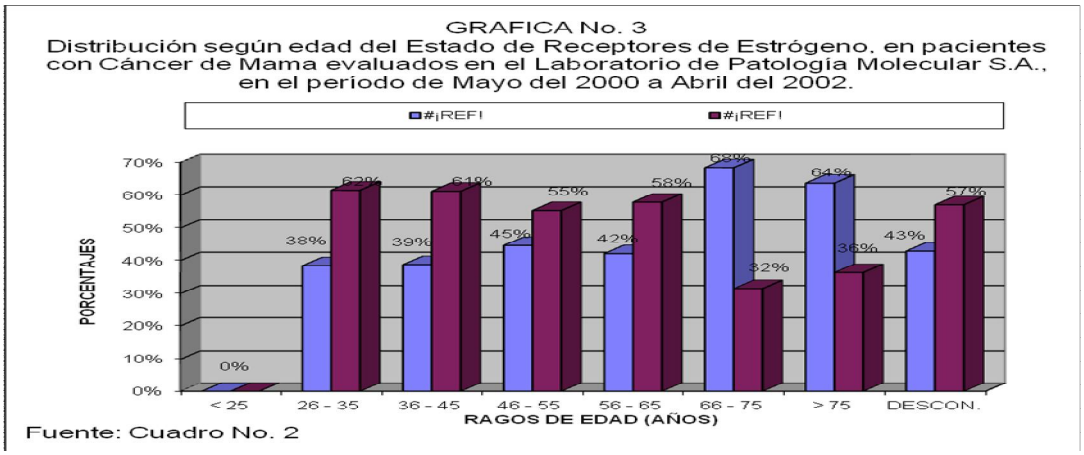
Fuente: Cuadro No. 1

CUADRO No. 3

Estado de Receptores de Estrógeno y Progesterona en pacientes con Cáncer de Mama, según y/o Institución de Referencia, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de 2000 a Abril del 2002.

HOSPITAL Y/O INSTITUCION DE REFERENCIA	RECEPTOR DE ESTROGENO				TOTAL		RECEPTOR DE PROGESTERONA				TOT
	RE POSITIVO		RE NEGATIVO		No.	%	RP POSITIVO		RP NEGATIVO		
	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%	No.
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	44	33.59	60	39.47	104	36.75	47	33.57	57	39.86	137.57
Instituto Nacional de Cancerología	13	9.92	16	10.53	29	10.25	16	11.43	13	9.09	29
Hospital Nacional San Juan de Dios	4	3.05	3	1.97	7	2.47	3	2.14	4	2.80	7
Hospital Roosevelt	6	4.58	7	4.61	13	4.59	6	4.29	7	4.89	13
Hospital, Clínica y/o Laboratorio Privado	64	48.86	66	43.42	130	45.94	68	48.57	62	43.36	130
Hospital y/o Clínica Departamental	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0
TOTAL	131	46.29	152	53.71	283	100.00	140	49.47	143	50.53	283

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

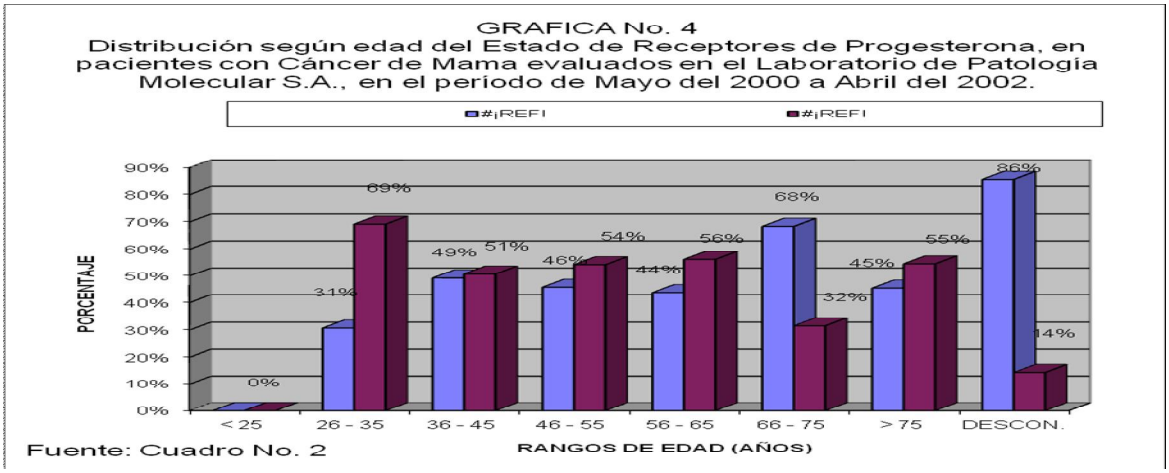


CUADRO No. 4

Distribución según Edad y Sexo de Pacientes con Cáncer de Mama a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	No.	%	No.	%	No.	%
<25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	7	4.40	0	0.00	7	4.40
36 - 45 años	37	23.27	0	0.00	37	23.27
46 - 55 años	51	32.08	0	0.00	51	32.08
56 - 65 años	36	22.64	0	0.00	36	22.64
66 - 75 años	23	14.46	0	0.00	23	14.46
> 75 años	2	1.26	1	0.63	3	1.89
Desconocido	2	1.26	0	0.00	2	1.26
TOTAL	158	99.37	1	0.63	159	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

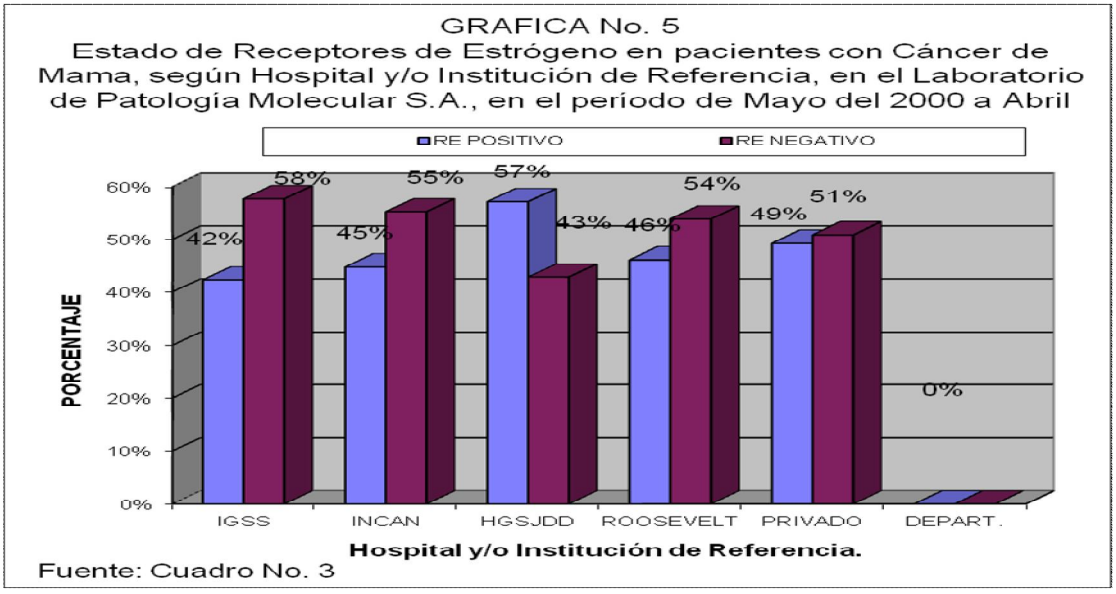


CUADRO No. 5

Distribución según edad del Estadio de los Ganglios Linfáticos Axilares en pacientes con Cáncer de Mama, a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

EDAD (años)	ESTADIO DE GANGLIOS LINFATICOS AXILARES						TOTAL	
	Estadio I		Estadio II		Estadio III			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	
< 25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	1	1.35	2	5.41	4	8.33	7	4.40
36 - 45 años	16	21.62	8	21.62	13	27.08	37	23.27
46 - 55 años	24	32.43	11	29.73	16	33.34	51	32.08
56 - 65 años	20	27.03	8	21.62	8	16.67	36	22.64
66 - 75 años	10	13.52	6	16.22	7	14.58	23	14.46
> 75 años	2	2.70	1	2.70	0	0.00	3	1.89
Desconocido	1	1.35	1	2.70	0	0.00	2	1.26
TOTAL	74	46.54	37	23.27	48	30.19	159	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

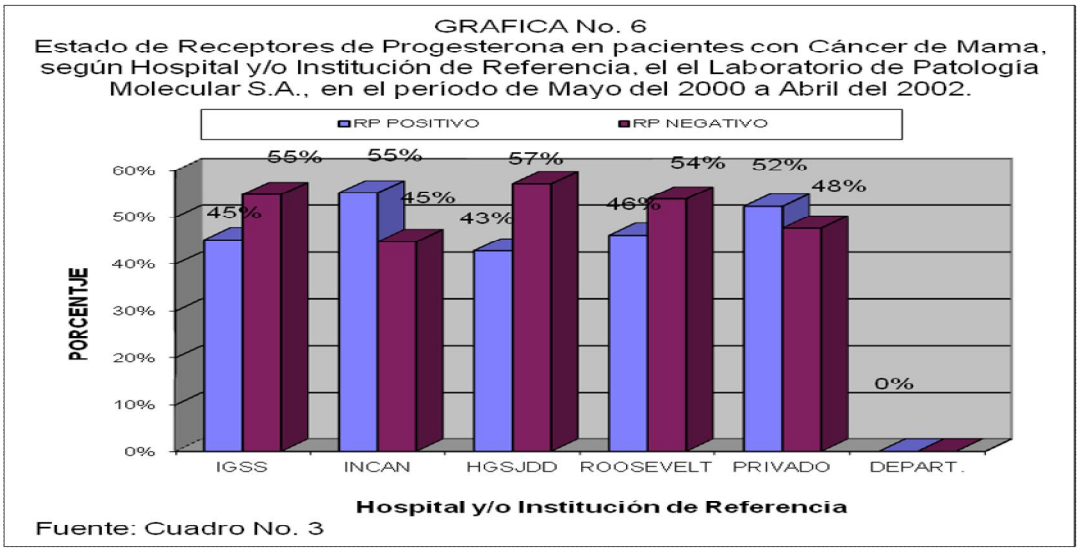


CUADRO No. 6

Distribución según edad del Tamaño Tumoral en pacientes con Cáncer de Mama, a las que se determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

EDAD (años)	TAMAÑO TUMORAL												TOTAL	
	< 1 cm		1 a < 2 cm		2 a < 3 cm		3 a < 4 cm		4 a < 5 cm		> 5 cm			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	0	0.00	2	6.45	0	0.00	2	5.88	1	4.54	2	6.67	7	4.40
36 - 45 años	1	50.00	8	25.81	10	25.00	7	20.59	2	9.09	9	30.00	37	23.27
46 - 55 años	0	0.00	8	25.81	15	37.50	9	26.47	8	36.36	11	36.67	51	32.08
56 - 65 años	1	50.00	7	22.58	11	27.50	11	32.35	3	13.64	3	10.00	36	22.64
66 - 75 años	0	0.00	5	16.13	4	10.00	4	11.76	7	31.82	3	10.00	23	14.46
> 75 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	2.95	1	4.55	1	3.33	3	1.89
Desconocido	0	0.00	1	3.22	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.33	2	1.26
TOTAL	2	1.25	31	19.50	40	25.16	34	21.38	22	13.84	30	18.87	159	100

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

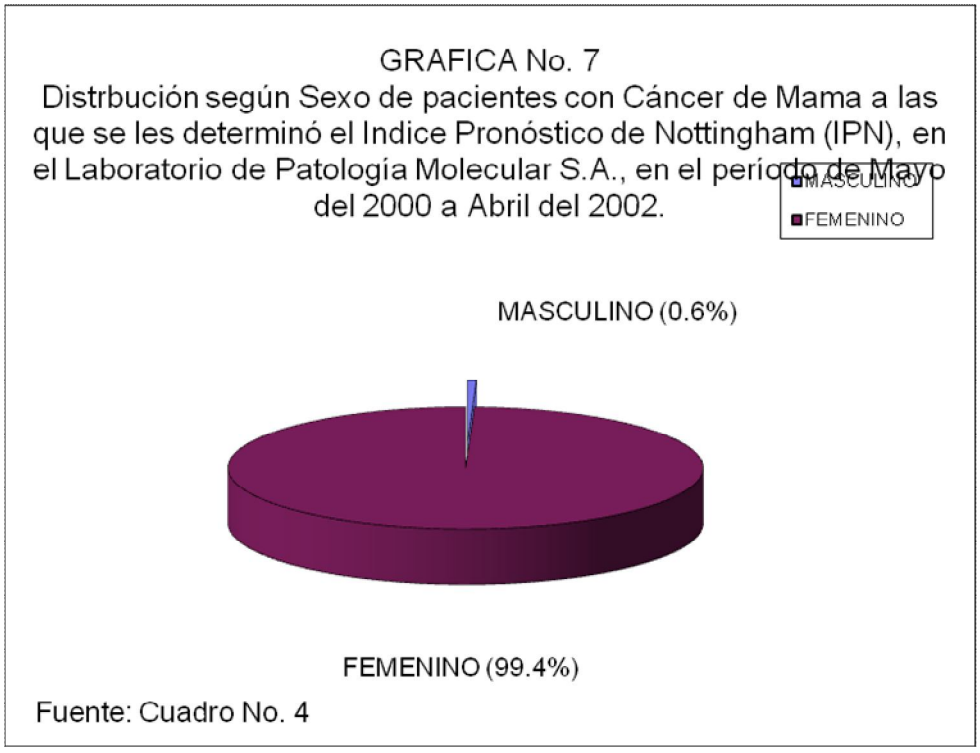


CUADRO No. 7

Distribución según edad del Grado Histológico Tumoral en pacientes con Cáncer de Mama, a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

EDAD (años)	GRADO DE MALIGNIDAD TUMORAL						TOTAL	
	BAJO		MODERADO		ALTO			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
26 - 35 años	0	0.00	6	6.00	1	2.50	7	4.40
36 - 45 años	3	15.79	26	26.00	8	20.00	37	23.27
46 - 55 años	5	3.14	33	33.00	13	32.50	51	32.08
56 - 65 años	7	36.84	14	14.00	15	37.50	36	22.64
66 - 75 años	4	21.05	16	16.00	3	7.50	23	14.46
> 75 años	0	0.00	3	3.00	0	0.00	3	1.89
Desconocido	0	0.00	2	2.00	0	0.00	2	1.26
TOTAL	19	11.95	100	62.89	40	25.16	159	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

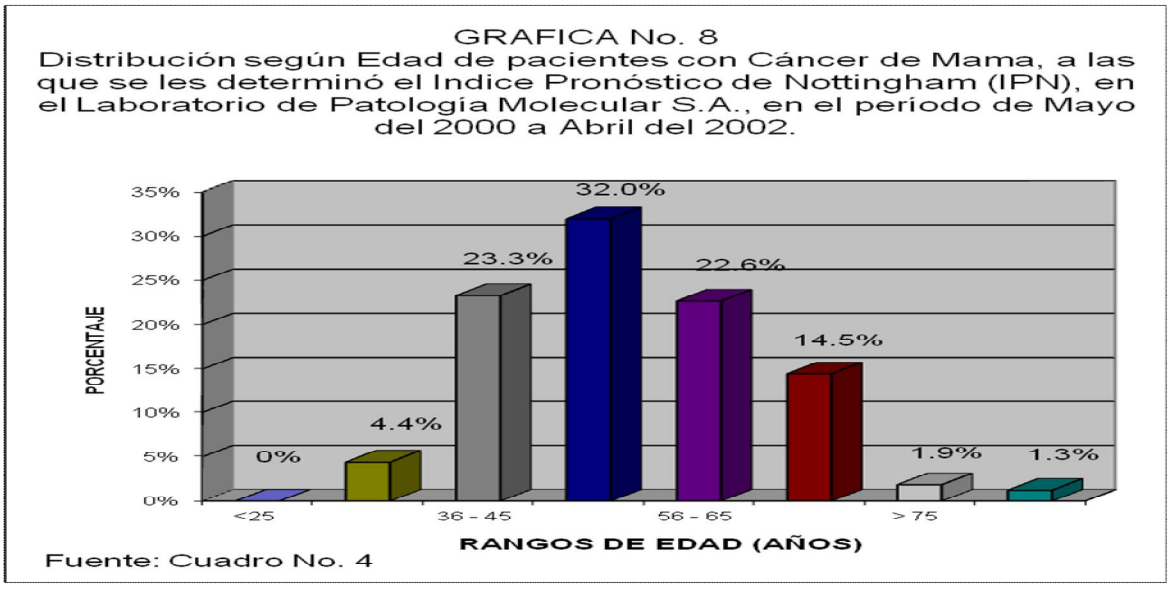


CUADRO No. 8

Distribución según Edad del Indice Pronóstico de Nottingham, en Pacientes con Cáncer de M evaluadas con el Estado de Receptores Hormonales, en el Laboratorio de Patología Molecula en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

EDAD (años)	INDICE PRONOSTICO DE NOTTINGHAM (IPN)						TOTAL	
	IPN BUENO		IPN MODERADO		IPN POBRE			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 25 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.0
26 - 35 años	1	3.03	2	2.32	4	10.00	7	4.4
36 - 45 años	6	18.19	21	24.42	10	25.00	37	23.2
46 - 55 años	8	24.24	32	37.21	11	27.50	51	32.0
56 - 65 años	10	30.30	16	18.61	10	25.00	36	22.6
66 - 75 años	7	21.21	11	12.79	5	12.50	23	14.4
> 75 años	0	0.00	3	3.49	0	0.00	3	1.8
Desconocido	1	3.03	1	1.16	0	0.00	2	1.2
TOTAL	33	20.75	86	54.09	40	25.16	159	100.0

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

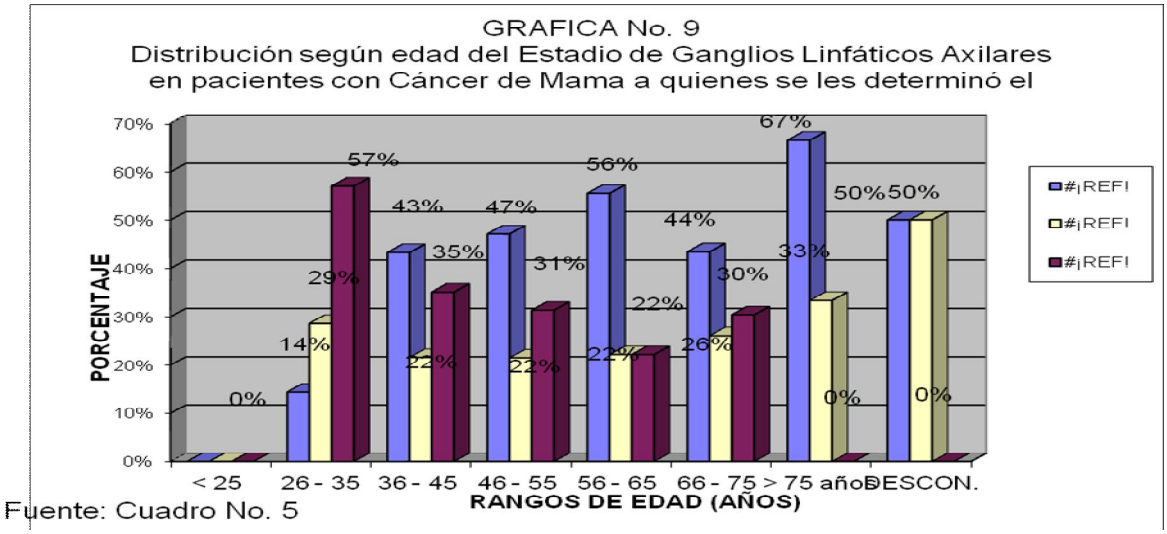


CUADRO No. 9

Distribución según Hospital y/o Institución de Referencia, del Indice Pronóstico de Nottingha determinado en pacientes con Cáncer de Mama, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

HOSPITAL Y/O INSTITUCION DE REFERENCIA	INDICE PRONOSTICO DE NOTTINGHAM (IPN)						TOTAL	
	IPN BUENO		IPN MODERADO		IPN POBRE			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	11	33.33	31	36.05	15	37.50	57	35.85
Instituto Nacional de Cancerología	4	12.12	8	9.30	11	27.50	23	14.47
Hospital General San Juan de Dios	1	3.03	2	2.33	3	7.50	6	3.77
Hospital Roosevelt	0	0.00	5	5.81	1	2.50	6	3.77
Hospital, Clínica y/o Laboratorio Privado	17	51.52	40	46.51	10	25.00	67	42.14
Hospital y/o Clínica Departamental.	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
TOTAL	33	20.75	86	54.09	40	25.16	159	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.



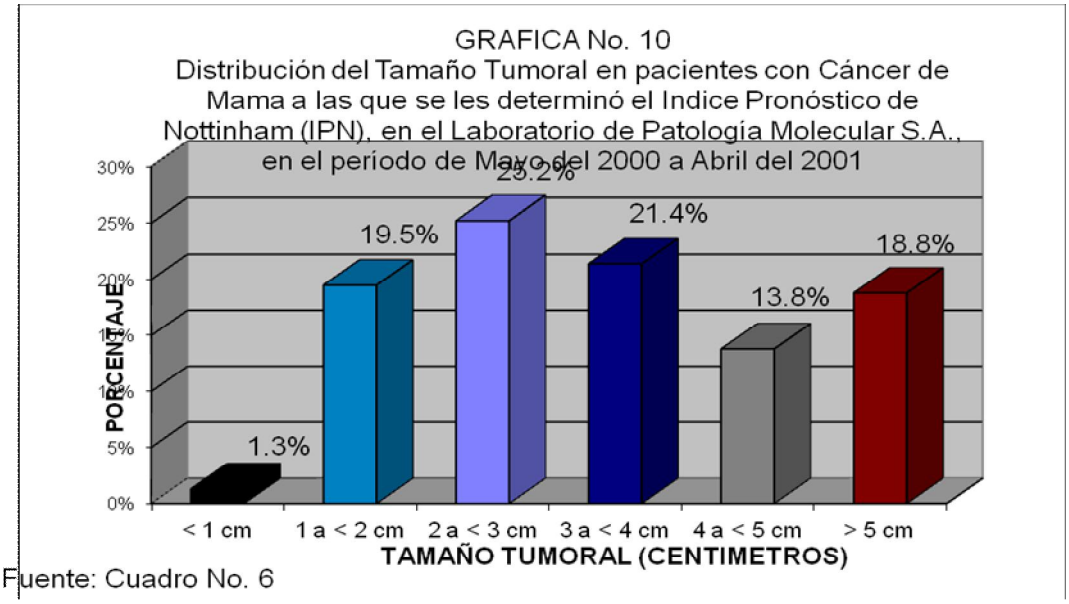
Fuente: Cuadro No. 5

CUADRO No. 10

Estado de Receptores de Estrógeno y Progesterona en pacientes con Cáncer de Mama a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

Indice Pronóstico de Nottingham (IPN)	RECEPTOR DE ESTROGENO				TOTAL		RECEPTOR DE PROGESTERONA				TOTAL	
	RE POSITIVO		RE NEGATIVO				RP POSITIVO		RP NEGATIVO			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
IPN BUENO	18	25.71	15	16.85	33	20.75	24	28.91	9	11.84	33	20.75
IPN MODERADO	37	52.86	49	55.06	86	54.09	43	51.81	43	56.58	86	54.09
IPN POBRE	15	21.43	25	28.09	40	25.16	16	19.28	24	31.58	40	25.16
TOTAL	70	44.03	89	55.97	159	100.00	83	52.20	76	47.80	159	100.00

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.



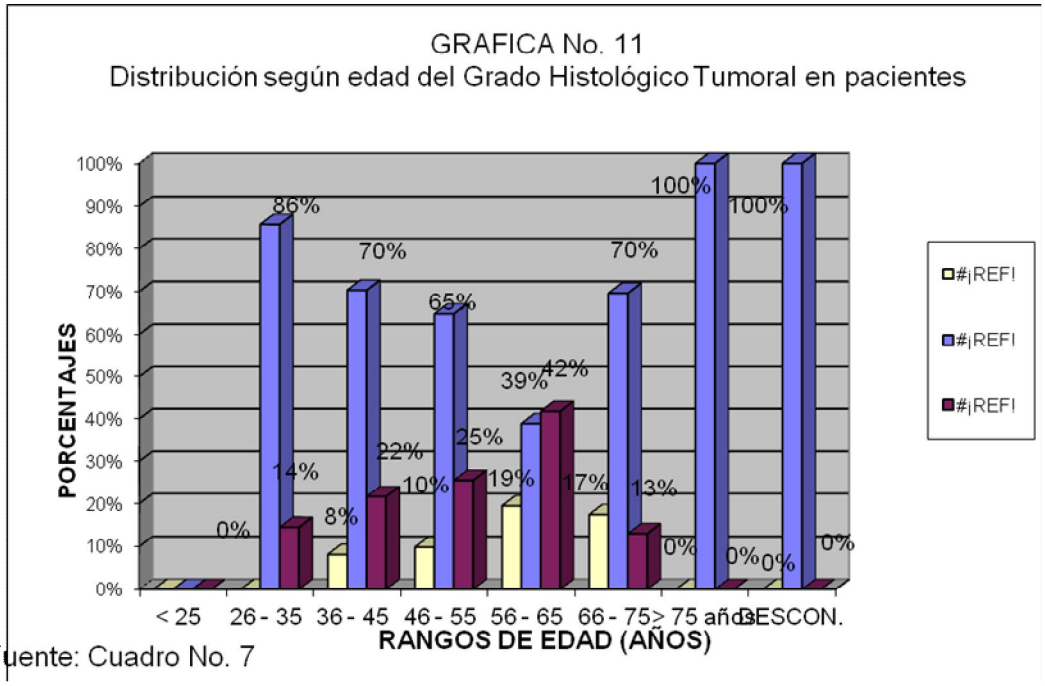
Fuente: Cuadro No. 6

CUADRO No. 11

stado de Supervivencia Actual en pacientes con Cáncer de Mama determinadas como Indice ronóstico de Nottingham Pobre (IPN Pobre), según Hospital y/o Institución de Referencia, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de Mayo del 2000 a Abril del 2002.

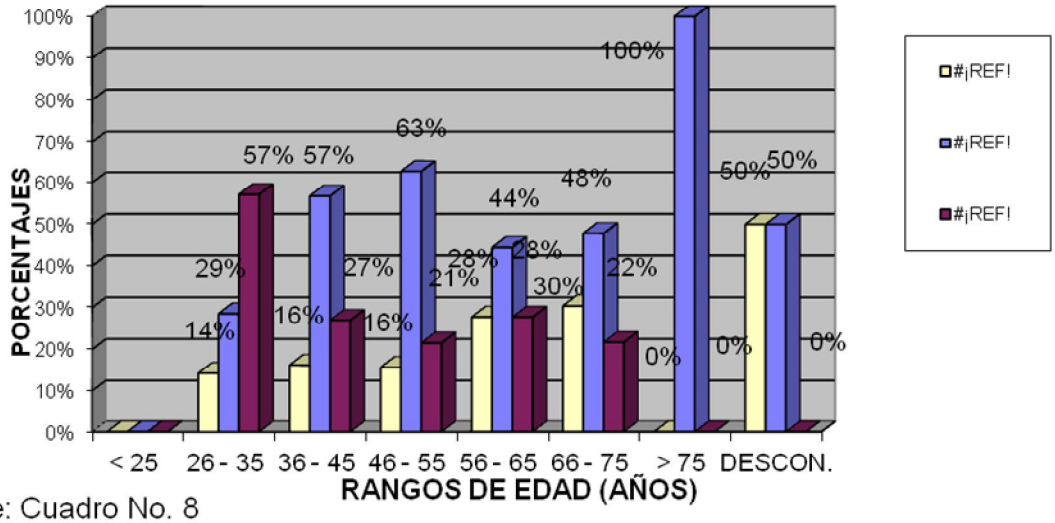
OSPITAL Y/O STITUCION DE EFERENCIA	ESTADO DE SUPERVIVENCIA ACTUAL						TOTAL	
	VIVA		MUERTA POR ENFERMEDAD		MUERTA POR OTRA CAUSA			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
tituto Guatemalteco de Seguridad cial	13	32.50	2	5.00	0	0.00	15	37.50
tituto Nacional de Cancerología	11	27.50	0	0.00	0	0.00	11	27.50
spital General San Juan de Dios	3	7.50	0	0.00	0	0.00	3	7.50
spital Roosevelt	1	2.50	0	0.00	0	0.00	1	2.50
spital, Clínica y/o Laboratorio Privado	10	25.00	0	0.00	0	0.00	10	25.00
spital y/o Clínica Departamental	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
TOTAL	38	95.00	2	5.00	0	0.00	40	100.00

uente: Boleta de Recolección de Datos.



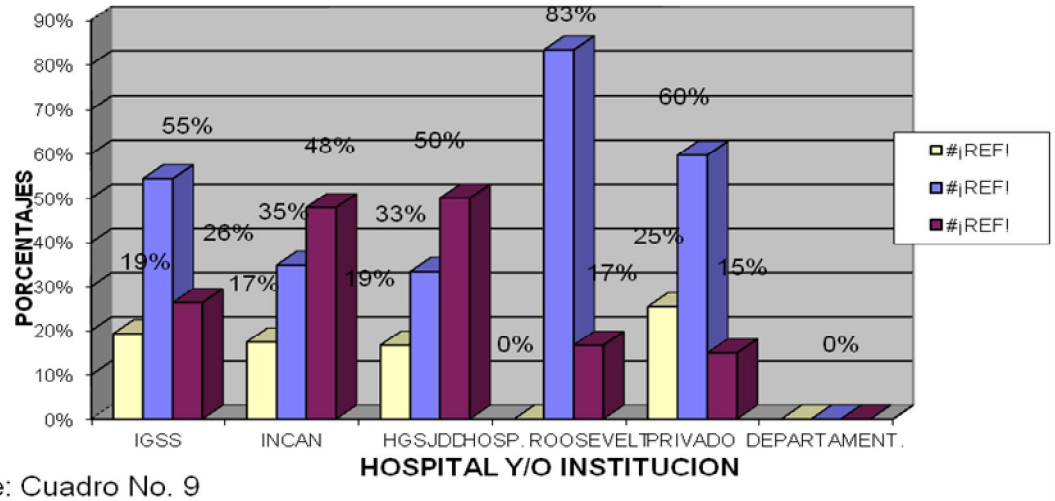
Fuente: Cuadro No. 7

GRAFICA No. 12
Distribución según edad del Indice Pronóstico de Nottingham en pacientes con Cáncer de Mama a quienes se determinó el



Fuente: Cuadro No. 8

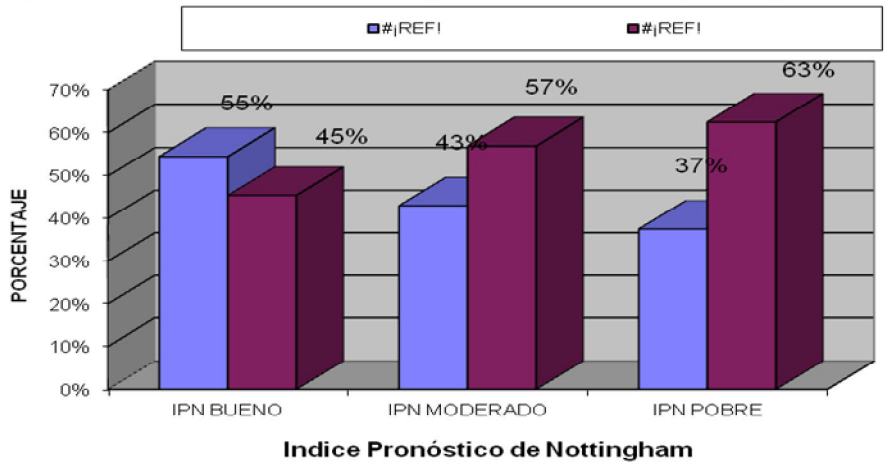
GRAFICA No. 13
Distribución según Hospital y/o Institución de Referencia del



Fuente: Cuadro No. 9

GRAFICA No. 14

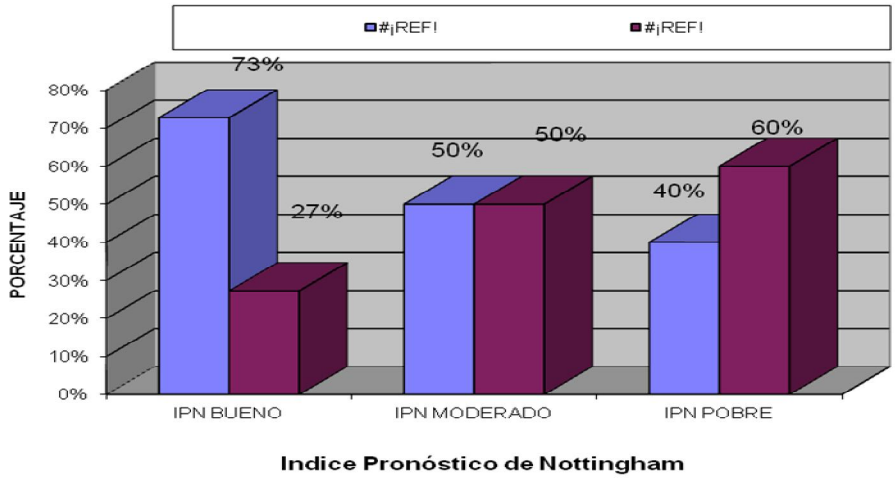
Estado de Receptores de Estrógeno en pacientes con Cáncer de Mama a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de



Fuente: Cuadro No. 10

GRAFICA No. 15

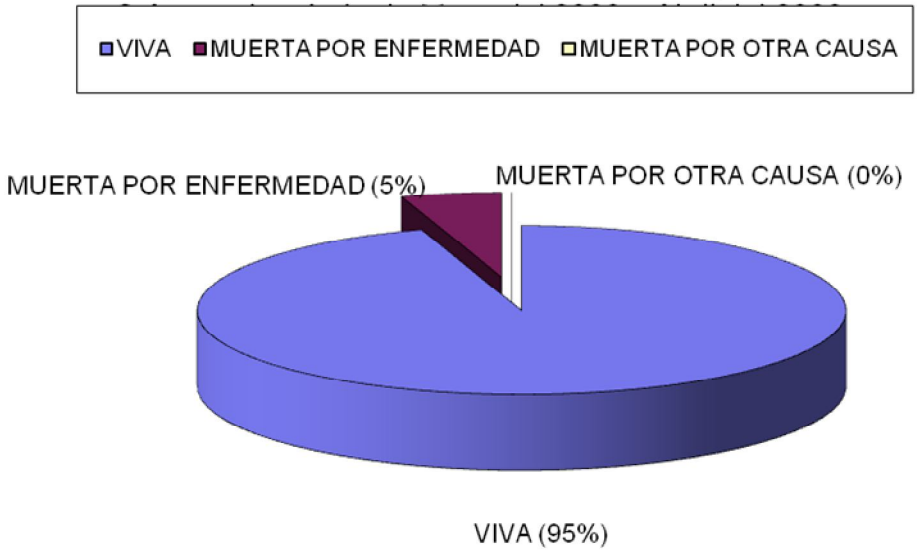
Estado de Receptores de Progesterona en pacientes con Cáncer de Mama a las que se les determinó el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., en el período de



Fuente: Cuadro No. 10

GRAFICA No. 16

Estado de Supervivencia Actual en pacientes con Cáncer de Mama determinadas como Indice Pronóstico de Nottingham Pobre (IPN Pobre), en el Laboratorio de Patología Molecular



Fuente: Cuadro No. 11

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cáncer de mama continúa siendo de los cánceres más frecuentes a nivel mundial, con tasas de morbi-mortalidad en ascenso. En el momento del diagnóstico, la determinación del pronóstico es importante para el médico y para la paciente.

La discusión acerca de la inclusión de factores pronósticos en cáncer de mama continúa; siendo así que en el consenso del NIH (National Institute of Health) en el 2000, se aceptaron como factores de relevancia en la determinación del pronóstico a los receptores hormonales, el estadio de los ganglios linfáticos, el tamaño tumoral, el grado histológico tumoral, tipo histológico, y la edad, siendo actualmente aceptados por consenso internacional. (9)

En el presente estudio se observó inicialmente que el cáncer de mama no debe ser pensado, en la actualidad, como enfermedad exclusiva del sexo femenino, ya que alrededor del 1% de los casos de éste estudio se dio en pacientes del sexo masculino. Aunque estos cánceres por lo general son de buen pronóstico o menos agresivos, se deberá tener más cuidado en la evaluación de pacientes de éste sexo que presenten masas o alteraciones mamarias. (32,34)

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, siendo mayor en períodos peri y posmenopáusicos, con un pico mayor en éste estudio en pacientes entre 46 y 55 años (29%). Sin embargo, hay que hacer notar que el 4.6% de éste cáncer se da en mujeres en edad joven (26 a 35 años), casos en los cuales la enfermedad se comportará de forma más agresiva y de peor pronóstico en su mayoría. Aunque en la literatura consultada se menciona que alrededor del 1% de los cánceres de mama, se dan en pacientes menores de 25 años, en éste estudio no se encontró a ninguna paciente de ésta edad, posiblemente no porque no existan, mas bien por el hecho de que aún no han sido detectadas. (5,11,18,32,34)

Desde el descubrimiento del papel que las hormonas femeninas (estrógeno y progesterona) presentan en la etiogenia del cáncer de mama, el estudio de sus receptores tuvo su auge, convirtiéndose actualmente su

evaluación una rutina, en su mayoría por medio de inmunhistoquímica, método que ha demostrado ser el mejor en cuanto a sensibilidad y especificidad para la determinación de los receptores. (6,9,17,22,23)

En esta investigación se estudió 283 registros de especímenes de cáncer de mama. Se encontró que el 46% de los tumores son positivos para los receptores de estrógeno. Sin embargo, la incidencia varía según los rangos de edad: el 38% de los cánceres son positivos para receptores estrogénicos en pacientes de 26 a 35 años, proporción que llega hasta 68% en pacientes entre 65 y 75 años y 64% en pacientes mayores de 75 años. Con respecto a los receptores de progesterona el 49% de los especímenes estudiados son positivos para receptores de progesterona; con variaciones según edad desde 24% en pacientes entre 26 a 35 años hasta 68% en pacientes de 66 a 75 años. Estos resultados son similares a los de la literatura. (9,24,36,47) En el estudio de pacientes con cáncer de mama, estas valoraciones son determinantes porque condicionan el tratamiento, como sabemos, la mayor parte de pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos responderán positivamente al tratamiento hormonal (tamoxifén), además de beneficiarse de los tratamientos nuevos ej. letrozole, anastrazole, etc., incluso en enfermedad metastásica. (47)

Además, la valoración de los receptores hormonales es importante para determinar el pronóstico, ya que se conoce que las pacientes con receptores hormonales positivos tendrán mejor pronóstico en supervivencia y período sin enfermedad que las pacientes con receptores hormonales negativos. Hay que aclarar que se considera que cuando un receptor de progesterona es positivo, lo será también el receptor de estrógeno, ya que el primero es una prueba directa del funcionamiento y amplificación del segundo. (7,12,24)

Es bien conocido que los factores de riesgo de cáncer de mama son directamente influenciados por el estrato socioeconómico de las pacientes, sin embargo, en la valoración de receptores hormonales encontramos proporciones similares dentro de pacientes del sector público y privado de salud.

El estadio de los ganglios linfáticos es importante como factor pronóstico, porque provee de información crítica, pues se sabe que aquella paciente con más de 3 ganglios tomados tendrá una supervivencia a los 5 años de 21%, además es una guía para sospechar la existencia de metástasis a distancia. (32) En éste estudio se encontró que el 47% de las pacientes tiene

ganglios linfáticos axilares libres de metástasis, el 23% tiene de 1 a 3 ganglios linfáticos con metástasis y el 30% restante presentó 4 o más ganglios con metástasis. Sin embargo, hay que hacer notar que el 57% de las pacientes de 26 a 35 años, presentaron 4 o más ganglios linfáticos tomados, casos que son de pronóstico pobre.

La relación estrecha entre el tamaño del tumor y el estadio de los ganglios linfáticos está bien establecida, constituyen 2 de los 3 criterios para estadificar el cáncer de mama (Estadiaje TNM), y para calcular el Índice Pronóstico de Nottingham. Aquellos tumores menores de 1 cm tienen menos posibilidad de metastatizar a ganglios linfáticos, y los tumores menores de 2 cm presentan mejor supervivencia, que aquellos tumores de mayor tamaño. Hay que hacer notar que el tamaño del tumor por término medio, al ser descubierto incidentalmente es de 4 cm, de estos la mayoría ya habrá diseminado a los ganglios linfáticos regionales. (43,47)

En éste estudio tan solo el 1% de los cánceres estudiados fue menor de 1 cm, y el 21% menor de 2 cm. El 33% de los tumores fue mayor de 4 cm. El promedio de Tamaño Tumoral fue de 3.2 cm. Esto es un claro reflejo de la inexistencia tanto de programas de detección temprana, como de educación en la población femenina sobre el autoexamen de mama, ya que se conoce que la mayoría de las mujeres al ser capacitadas de forma adecuada podrán detectarse tumores, incluso menores de 1 cm. Cuanto mas tarde el método de detección mayor será el tamaño del tumor. (39)

El grado histológico tumoral es otro de los factores pronósticos importantes que deben ser valorados en el estudio de pacientes con cáncer de mama, ya que nos mostrará el comportamiento y diferenciación de los tumores. En éste estudio se encontró que casi 2 tercios (63%) de los tumores estudiados son de grado moderado de malignidad.

La determinación de factores pronósticos de forma asilada está fuera de valor práctico en la evaluación de pacientes con cáncer de mama. Desde que se dio a conocer el Indice Pronóstico de Nottingham (IPN), por Haybittle y col. en 1982, su uso es cada vez más frecuente dentro de los oncólogos y otros especialistas encargados del manejo de pacientes con cáncer de mama. (13,14) En éste estudio se evaluaron 159 registros de pacientes con especímenes de cáncer de mama con Receptores Hormonales determinados, identificados como producto de Mastectomía Radical Modificada, los cuales presentaron datos de

tamaño tumoral, grado histológico tumoral y estadio de ganglios linfáticos. Uno de estos casos fue del sexo masculino (1%).

Se encontró que el 54% de las pacientes evaluadas presentaron IPN Moderado, mientras que sólo el 21% de las pacientes evaluadas presentó IPN Bueno, y el 25% restante IPN Pobre. Sin embargo, las variaciones de estas proporciones, según los rangos de edad, tiene que resaltarse, ya que el 57% de las pacientes de 26 a 35 años presentaron IPN Pobre, proporción que disminuye a medida que avanza la edad. Caso contrario del IPN Bueno, que se hace mayor a medida que avanza la edad. El IPN nos brinda una guía práctica para identificar a los grupos de pacientes que necesitarán utilizar tratamiento coadyuvante, a la vez de darnos una guía para determinar la supervivencia de una forma mas exacta. (13)

El valor del IPN en pronóstico se ve reflejado en la relación inversa encontrada en el estudio entre IPN y los Receptores Hormonales, demostrándose que a medida que el IPN empeora, la proporción de receptores hormonales positivos disminuye (estrógeno y progesterona), determinándose así un pronóstico disminuido y la necesidad de la utilización de terapia citotóxica y otras medidas. (47)

Con respecto a la evaluación de Hospital y/o Institución de referencia y el IPN hay que señalar la diferencia drástica que existe de pacientes que presentaron IPN Pobre entre Hospitales Nacionales (IGSS, INCAN, Hospital General y Hospital Roosevelt), e Instituciones Privadas, siendo mucho mayor en el primer grupo. Si bien se encontró que los Receptores Hormonales guardan proporciones normales en estos dos sectores de la población, también se encontró una clara diferencia en el IPN de los mismos. Hay que recordar que este índice se determina a partir del tamaño tumoral, estadio de ganglios linfáticos y grado histológico tumoral, entonces estos resultados dan una prueba directa de que los casos vistos en el sector público de salud serán mas graves y evaluados en etapas más avanzadas que en el sector privado, y como es de esperarse, la mortalidad en los primeros será mayor.

La mayoría de los factores pronósticos e índices pronósticos evalúan el Estado de Supervivencia de los pacientes a los 5, 10 y 15 años, hay que recordar que el cáncer de mama está catalogado como uno de los cánceres de lento crecimiento. (18,23) Se conoce que la supervivencia de pacientes con IPN Pobre a los 5 años es del 50% y a los 15 años del 13%. (14,45) En éste

estudio se describió el estado de supervivencia de las pacientes a quienes se les determinó el Estado de Receptores hormonales entre mayo del 2000 y abril del 2002 y que presentaron IPN Pobre. Hay que aclarar que algunas pacientes tendrán menos tiempo de evolución, a medida que la fecha de evaluación de los receptores hormonales se acerque a la fecha límite de estudio. Aún así se pudo comprobar que para la fecha de investigación el 95% de las pacientes con IPN Pobre se encontraban vivas, siendo el 5% restante (2 pacientes) muertas. Las 2 pacientes (sexo femenino), de 33 años con muerte secundaria a cáncer de mama metastásico, las 2 pertenecían al sector público de salud.

IX. CONCLUSIONES

1. La determinación de factores pronósticos de forma aislada carece de valor práctico en la evaluación de pacientes con cáncer de mama. El Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) nos da una guía, tanto para evaluar el pronóstico, como para discernir en la elección del tratamiento. En Guatemala la mayor parte de los tumores son de pronóstico moderado (54%), mientras que los tumores de IPN Bueno sólo constituyen el 21%. Los de IPN Pobre son el 25%, mismos que presentaron menor porcentaje de positividad de Receptores Hormonales.

2. El cáncer de mama no es una enfermedad exclusiva del sexo femenino. En éste estudio, el 1% de éste cáncer se presentó en el sexo masculino. La incidencia de cáncer de mama aumentó conforme aumentan los rangos de edad. Sin embargo, hay que resaltar que se presentó en pacientes de entre 26 y 35 años. De éste grupo el 57% es de Pronóstico Pobre.

3. Dentro de las características propias del cáncer de mama, los receptores hormonales, el tamaño tumoral, el estadio de los ganglios linfáticos, el grado histológico tumoral y la edad son estadísticamente importantes en la determinación del pronóstico.

4. La evaluación de los Receptores Hormonales es determinante para pronosticar la supervivencia de las pacientes, así como para definir el tratamiento coadyuvante a seguir. En pacientes guatemaltecas, el 46% de los cánceres de mama son positivos para los Receptores de Estrógeno y el 49% para los Receptores de Progesterona.

5. El Estadio de los Ganglios Linfáticos Axilares ha demostrado ser uno de los factores más importantes para predecir supervivencia.

6. Aunque el IPN evalúa el Estado de Supervivencia a los 5 y 15 años, se encontró que al tiempo en que se hizo esta evaluación, la supervivencia fue del 95%.

X. RECOMENDACIONES

1. Evaluar el Estado de los Receptores Hormonales, en todas aquellas pacientes con cáncer de mama primario, así como cáncer de mama metastásico o que no mejora con la quimioterapia citotóxica convencional, en el sector privado y público de salud.

2. Se recomienda la evaluación rutinaria de los factores pronósticos en conjunto, mediante el uso del Índice Pronóstico de Nottingham, por los especialistas encargados del manejo de pacientes con cáncer de mama, ya que su alto valor para predecir la supervivencia ha sido demostrado.

3. Crear programas de detección temprana de cáncer de mama, en el sector público de salud; incluyendo capacitación a mujeres jóvenes para el autoexamen de mama y centros de mamografía.

4. Continuar los estudios relacionados con la supervivencia de pacientes con cáncer de mama, incluyendo Receptores Hormonales y el Índice Pronóstico de Nottingham.

XI. RESUMEN

Estudio observacional descriptivo para estudiar los factores pronósticos de cáncer de mama, por medio de la evaluación del Estado de los Receptores Hormonales y el Índice Pronóstico de Nottingham, en el Laboratorio de Patología Molecular S.A., de mayo del 2000 a abril del 2002.

Se estudiaron un total de 283 registros de especímenes de cáncer de mama, 2 de los cuales (1%) fue del sexo masculino. Del total evaluado, el 46% fue positivo para Receptores de Estrógeno y el 49% positivo para Receptores de Progesterona. Sin embargo, estas proporciones variaron de acuerdo a edad, no así para el sector público y privado de salud.

Del total de registros determinados con Receptores Hormonales, se evaluaron 159 casos identificados como producto de Mastectomía Radical Modificada, que presentaron los datos correspondientes a Tamaño Tumoral, Estadio de Ganglios Linfáticos y Grado Histológico Tumoral. De éste total, se calculó el Indice Pronóstico de Nottingham, y se demostró que el 54% de los cánceres son de Pronóstico Moderado, mientras que el 21% son de Pronóstico Bueno y el 25% de Pronóstico Pobre; encontrándose estos últimos en mayor porcentaje en el sector público de salud (Hospitales Nacionales).

Se observó una relación inversamente proporcional entre el Indice Pronostico de Nottingham y el Estado de los Receptores Hormonales, proponiendo la hipótesis que a medida que el IPN empeora, la positividad de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) disminuye.

Sólo el 1% de los tumores estudiados fue menor de 1 cm, el 21% menor de 2 cm, y el 33% mayor de 4 cm, siendo el promedio de tamaño tumoral para éste estudio de 3.2 cm. Mientras que de los ganglios linfáticos, el 53% de los tumores tenía por lo menos 1 ganglio linfático axilar metastatizado (Estadio de Ganglios Linfáticos II y III).

El Estado de Supervivencia para la fecha de estudio, se evaluó en 40 pacientes (el 25% con IPN Pobre), de forma directa a través de contacto personal y telefónico, o por medio de los médicos tratantes. De estas el 95% se encontraron con vida, y el 5% restante fueron los casos de 2 pacientes de 33 años con muerte secundaria a cáncer de mama metastásico.

El estudio permitió observar la utilidad de la evaluación de los Receptores Hormonales y el Indice Pronóstico de Nottingham para determinar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Bhatnagar, A.S.et al. Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:199-202.

2. Birkenfeld, A. et al. Anatomía funcional y fisiología de la mama femenina. Clin Obstet Gynecol 1994;21(3):431-440

3. Borden, E.C. et al. Biological Therapies for Breast Carcinomas: Concepts for Improvement in Survival. Semin Oncol 1999. Aug;26(4, Suppl 12):28-40.

4. Buzdar, A.U. y G.N. Hortobagyi. Recent Advances in Adjuvant Therapry of Breast Cancer. Semin Oncol 1999. Aug;26(4, Suppl 12):21-27.

5. Calderón, A.L. et al. Risk factors of breast cancer in Mexican Women. Salud Pública Mex 2000 Ene-Feb;42(1)26-33.

6. Clemons, M. y P. Goss. Estrogen and the Risk of Breast Cancer. N Eng J Med 2001 Ene 25;344(4):276-284.

7. Cummings, S.R. et al. Estrogen Receptor Status in Breast Cancer. JAMA 2000 Ene 19;283(3):338

8. Dawson, A.E. et al. The Cytopathology of Proliferative Breast Disease. Am J Clin Oncol 1995 Abr;103(4):438-442

9. Domínguez, M.A. et al. Factores Pronósticos y Predictivos en el cáncer de mama temprano. **http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/suple13/suple9.html**

10. Ellis, M.J. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine theraphy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2 positive, Estrogen Receptor positive Primary Breast Cancer: Evidence from a phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2001 Sept 15;19(18):3808-3816

11. Enfermedades de la Mama. En: Disaia, P. y W. Creasman. Oncología Ginecológica Clínica. 4ed esp. España:Mosby, 1994. (pp.465-510)

12. Enger, S.M. Hormone Receptors and Breast Cancer Survival. **http://www.ucop.edu/srphome/bcrp/progressreport/abstract/etiology/3fboo97.html**

13. Eredita, G.D. et al. Factores Pronósticos en Cáncer de Mama: valor predictivo del Indice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. Eur J Cancer (Ed. Esp) 2001;1:401-406

14. European School of Oncology. Prognosis in Breast Cancer **http://www.cancerworld.org/progetti/cancerworld/start/pagine/pagina.ASP?capitolo=18&ldsotto/capitolo=111**

15. FDA. FDA approves Femara as first-Line Therapy for Advanced Breast Cancer. **http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/2001/ANSO1064.html**

16. Fernández, M.J. et al. Correlación entre el grado de Bloom y Richardson y los receptores hormonales, la p53 y el Her2/Neu en el cáncer de mama. **http://www.conganat.org/iCongreso/comunic/com105/titulo.html**

17. Geiger, A. Breast Cancer Risk Factors and Hormone Receptors. **http://www.ucop.edu/srphome/bcrp/progressreport/abstract/etiology/2kb0048.html.**

18. Giuliano, A.E. Cáncer Mamario. En: Berek, J.S. et al. Ginecología de Novak. 12ed. México:McGraw-Hill, 1997. (pp. 1283-1302).

19. Goss, P.E. y O. Yow. An Overview of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Metastasic Breast Cancer. Curr Oncol 2001;8(2):95-103

20. Hall, P.A. y J.J. Going. Predicting The Future: A Critical Appraisal of Cancer Prognosis Studies. **http://www.gbs-ubs.org/anapat/ppm/ppmO107.htm**

21. Health Alliance Cancer Services. Breast Cancer Stages. **http:/www.health-alliance.com/cancer/breast/staging.html**

22. Helzlsouer, K.J. y R. Couzi. Hormones and Breast Cancer. Cancer 1995 Nov 15;76(10):2059-2063.

23. Henderson, I.C. et al. Cancer of the Breast. En: DeVita, V.T. et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. 3ed. Philadelphia: Lippincott,1989. 2489p. (pp. 1197-1268).

24. Hormone Receptors and Breast Cancer Prognostic Factors. **http://hsc.unm.edu/epiccpro/horm-rec.html**

25. Hortobagyi, G.N. et al. Recent Developments in Breast Cancer Therapy. Semin Oncol 1999 Aug;26(4, Suppl 12):11-20.

26. Hung, M.C. y Y.K. Lau. Basic Science of Her2/Neu: A Review. Semin Oncol 1999 Aug;26(4, Suppl 12):51-59

27. Iglehart, J.D. Mama. En: Sabiston, D.C. Tratado de Patología Quirúrgica. 14ed. Esp. México D.F.:McGraw-Hill,1995. T.I. 1239p. (pp. 582-627).

28. Instituto Nacional de Cancerología. Registro Nacional de Cáncer de Guatemala. Informes de años 1993 y 1994. Guatemala: 1997 Sept. 286p.

29. Instituto Nacional de Cancerología. Primer Informe de Registro Hospitalario del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle. Informe del año 1995. Guatemala: 1999. 121p.

30. Iwao, K. et al. Quantitative Analysis of Estrogen Receptor alfa y beta. Messenger RNA Expression in Breast Carcinoma by Real-Time Polymerasa Chain Reaction. Cancer 2000 Oct 15;89(8):1732-1738.

31. Jordan, V.C. The Strategic Use on Antiestrogens to Control the Development and Growt of Breast Cancer. Cancer 1992 Aug 15;70(4):977-982.

32. La Mama. En: Cotran, R.S. et al. Patología Estructural y Funcional de Robbins. 5ed Esp. Madrid:McGraw-Hill, 1995. 1533p (pp.1201-1224).

33. Ladekarl, M. Quantitative Histopathology in Ductal Carcinoma of the Breast. Cancer 1995 Abr 15;75(8):2114-2122.

34. Lewis, B.J. y R.M. Conry. Cáncer de Mama. En: Bennett, J.C. y F. Plum. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 20ed. Esp. México D.F.:McGraw-Hill,1997. T.II. (pp. 1523-1529).

35. López, L. et al. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. Salud Pública Mex 2001 May-Jun;43(3):199-202.

36. Masood, S. Inmunocytochemical Localization of Estrogen and Progesterona Receptors in Imprint Preparations of Breast Carcinomas. Cancer 1992 Oct 15;70(8):2109-2114.

37. Medical Oncology. Hormonal Therapy and Breast Cancer. **http://breastcarecenter.his.ucsf.edu/hormonaltherapy.html**

38. Mouridsen, H. et al. Superior Efficacy of Letrozole (femara) versus Tamoxien as irst-Line Therapy for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of The International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001. May 15;19(10):2596-2606.

39. Ortega, D. et al. Estrategias para la Enseñanza del autoexamen del seno a mujeres en edad reproductiva. Salud Pública Mex 2000 Ene-Jun; 42(1):17-25.

40. Perez, E.A. Current Management of Metastatic Breast Cancer. Semin Oncol 1999 Aug;26(4, Suppl 12):1-10.

41. Quinn, M. Prognostic Indicators in Patients with Breast Cancer: The Value of Tumor Marker Testing. **http://www.oncologyencore.com/celchallenges/topic3.asp**

42. Reunión Científica Dako, 2da.:2000: Madrid, España. Avances en Patología Mamaria: Prognostic Factors in Patient Management. Madrid, 17 de mayo del 2000.

43. Seidman, J.D. et al. Relationship of the Size of the Invasive Component of the Primary Breast Carcinoma to Axillary Lymph Node Metastasis. Cancer 1995 Ene 1;75(1):65-71.

44. Shak, S. Overview of the Trastuzumab (herceptin) Anti-Her2 Monoclonal Antibody Clinical Program in Her2-Overxpressing Metastasic Breast Cancer. Semin Oncol 1999 Aug;26(4, Suppl 12):71-77.

45. The Breast Clinic. Prognosis in Breast Cancer. **http://www.thebreastclinic.com/prognosi.htm**

46. Vastag, B. Consensus Panel Recommendations for Treatment of Early Breast Cancer. JAMA 2000 Dic 6;284(21)2707-2798.

47. Vera, J.J. Factores Pronósticos del Cáncer de Mama. **http://www.opolanco.es/Apat/boletin13/pronosti.htm**

48. Vorgias, G. et al. Significación pronóstica de los factores que afectan al intervalo sin enfermedad y a la supervivencia global del cáncer de mama en estadio II en Grecia. Estudio Multivariable de series. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 Ed. Esp;1:433-437.

XIII. ANEXOS

ANEXO No. 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA

Número de Registro: ☐

Fecha:_____/_____/_____

Edad ☐ <35 años ☐ >36 años ☐

Sexo F ☐ M ☐

Institución de Referencia HGSJDD ☐ HR ☐ IGSS ☐

INCAN ☐ PRIVADO ☐ DEPART. ☐

DATOS PATOLÓGICOS

A. Receptor de Estrógeno Positivo ☐ Negativo ☐

B. Receptor de Progesterona Positivo ☐ Negativo ☐

C. Tamaño Tumoral (TT) ☐ Cm.

D. Estadio Ganglios Linfáticos (EGL)

1 ☐ No hay ganglios linfáticos tomados

2 ☐ Hay de 1 a 3 ganglios linfáticos tomados

3 ☐ Hay más de 4 ganglios linfáticos tomados

E. Grado Histológico Tumoral (GHT)

1 ☐ Bajo grado de malignidad

2 ☐ Moderado grado de malignidad

3 ☐ Alto Grado de Malignidad

Comentario_____

ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM

IPN=0.2 x TT_____+EGL_____+GHT_____=_____

Pronóstico Bueno	☐	< 3.4 Pts.
Pronóstico Moderado	☐	3.41 - 5.4 Pts.

Pronóstico Pobre ***** ☐ > 5.41 Pts.

*******Llenar sólo en caso de Pronóstico Pobre por el Índice Pronóstico de Nottingham.*

Estado de Supervivencia Actual de la Paciente	Viva	☐
	Muerta por Enfermedad	☐
	Muerta por Otra Causa	☐