

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE MEDICINA

**INHIBIDORES DE AROMATASA COMO
TRATAMIENTO ADYUVANTE VERSUS
MASTECTOMÍA SUBCUTÁNEA BILATERAL EN EL
ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON
NEOPLASIA MAMARIA NO MESTASTÁSICA**

CRISTINA COTO FALLAS

TUTOR:

EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2020

Contenido

CAPÍTULO I:

INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del Problema	13
Objetivos.....	14
Objetivo General.....	14
Objetivo Específico.....	14
Justificación	15
Antecedentes.....	15
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	20
Anatomía de glándula mamaria	20
Generalidades.....	20
Sistema Ductal	21
Pezón-aréola.....	22
Irrigación.....	22
Drenaje venoso	23
Drenaje linfático	23
Inervación	25
Glándulas mamarias en reposo	25
Glándulas mamarias en lactancia.....	26
Cáncer de mama.....	26
Epidemiología.....	26
Factores de Riesgo	29
Control de riesgo de cáncer de mama.....	30

Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	31
Mamografía.....	33
Ultrasonido.....	37
Resonancia Magnética	39
Biopsia	42
Estadificación.....	45
Clasificación Clínica.....	48
Clasificación Patológica	53
Definición T, N, M para estadificación	55
Tablas de estadificación según la American Joint Committee on Cancer.....	58
Grado histológico.....	65
Clasificación histopatológica del cáncer de mama	66
Carcinomas In situ	68
Carcinoma Ductal In situ	68
Carcinomas Invasivos.....	70
Carcinoma lobulillar infiltrante	71
Carcinoma Ductal invasivo.....	71
Carcinoma Tubular	71
Carcinoma Mucinoso.....	72
Cáncer de mama inflamatorio.....	72
Clasificación molecular del cáncer de mama	73
Tratamiento.....	75
Tratamiento citotóxico.....	75
Agentes alquilantes	76
Análogos de platino	77

Antimetabolitos.....	77
Taxanes.....	78
Antraciclinas.....	78
Tratamiento antiestrogénico.....	79
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno.....	79
Reguladores descendentes selectivos de receptores de estrógeno.....	80
Fármacos que disminuyen los niveles de estrógeno.....	80
Tratamiento neoadyuvante.....	82
Tratamiento adyuvante.....	82
Ablación ovárica.....	83
Radioterapia.....	84
Técnicas quirúrgicas del cáncer de mama.....	85
Cuadrantectomía.....	85
Mastectomía.....	85
Mastectomía Radical.....	85
Mastectomía Radical Modificada.....	86
Mastectomía Simple.....	86
Mastectomía con Conservación de piel.....	87
Mastectomía subcutánea.....	87
Mastectomía doble o bilateral.....	88
Oncoplástica.....	88
Guías de tratamiento para el cáncer de mama.....	89
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).....	89
Carcinoma Ductal in Situ (DCIS) TisN0M0.....	89
T1-T3, N0-1, M0.....	91

European Society for Medical Oncology (ESMO).....	96
Tumor \leq 2 cm y / o cirugía óptima factible	96
Tumor $>$ 2 cm o una cirugía óptima no factible	96
Ningún deseo de conservación de la mama o la conservación de la mama no es posible	96
Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama 2012	97
Carcinoma Ductal in situ	97
Carcinoma Infiltrante	98
Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica 2014	99
Carcinoma Ductal in situ	99
Carcinoma infiltrante estadio I, IIA, IIB.....	99
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	101
Enfoque investigativo	101
Diseño investigativo	101
Criterios de inclusión y exclusión.....	102
Unidad de Análisis.....	102
Matriz general para el diseño de instrumentos	105
Descripción del instrumento	105
Fuentes de información.....	106
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	115
I Objetivo. Factores de escogencia sobre Inhibidores de aromatasa y mastectomía subcutánea profiláctica	115
II Objetivo. Beneficios y riesgos que podría tener la mastectomía subcutánea profiláctica, así como el tratamiento adyuvante farmacológico	126
III Objetivo. Comparación de las guías de tratamiento del cáncer de mama con guías utilizadas a nivel internacional.....	138

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	144
Conclusiones.....	144
Recomendaciones	147
REFERENCIAS.....	149
ANEXOS	158
Anexo 1. Entrevista sobre inhibidores de aromatasa y mastectomía subcutánea biltareal en pacientes con cáncer de mama.....	158
Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 1 (E1)	159
Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 2 (E2)	163
Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 3 (E3)	168
Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 4 (E4)	170
Anexo 5. Entrevista sobre mastectomía subcutánea bilateral profiláctica en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo posmenopáusicas	171
Anexo 6. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 5 (E5)	173
Anexo 7. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 6 (E6).....	176
Anexo 8. Criterios para realizar asesoramiento genético, NCCN	177
Anexo 9. Continuación de criterios para realizar asesoramiento genético NCCN	178
Anexo 10. Principales indicaciones para resonancia magnética en mama	178

Índice de figuras

Figura 1. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población femenina según provincia en Costa Rica, 2011.....	27
Figura 2. Incidencia general de tumores más frecuentes en Costa Rica, 2015.....	28
Figura 3. Mortalidad general de tumores más frecuentes en Costa Rica, 2013-2017	28
Figura 4. BI-RADS 5ta. edición, Mamografía.....	36
Figura 5. Continuación del BI-RADS 5ta. edición, mamografía.....	37
Figura 6. Categoría BI-RADS 5ta. edición.....	37
Figura 7. BI-RADS 5ta. edición, Ultrasonido	38
Figura 8. Continuación de BI-RADS 5ta. edición, ultrasonido	39
Figura 9. BI-RADS 5ta. edición, Resonancia Magnética	42
Figura 10. Clasificación T1	49
Figura 11. Clasificación T2 y T3	49
Figura 12. Clasificación T4	50
Figura 13. Clasificación N	51
Figura 14. Categorización del tumor primario (T) clínico y patológico.....	55
Figura 15. Categorización clínica de ganglios linfáticos regionales (c N).....	56
Figura 16. Continuación de la categorización clínica de ganglios linfáticos regionales (c N).....	56
Figura 17. Categorización patológica de ganglios linfáticos regionales (p N).....	57
Figura 18. Continuación de la Categorización patológica de ganglios linfáticos regionales (p N)	57
Figura 19. Categorización de metástasis a distancia (M)	58
Figura 20. Tabla de estadificación anatómica	59
Figura 21. Sistema de estadificación pronóstica clínica	60
Figura 22. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica	60
Figura 23. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica	61
Figura 24. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica	61
Figura 25. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica	62
Figura 26. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica	62

Figura 27. Sistema de estadificación pronóstico patológico.....	63
Figura 28. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico	63
Figura 29. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico	64
Figura 30. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico	64
Figura 31. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico.....	65
Figura 32. Continuación del Sistema de estadificación pronóstico patológico	65
Figura 33. Grado Histológico	66
Figura 34. Subtipos de cáncer de mama	75

Indice de tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.....	102
Tabla 2. Operacionalización de las Variables.....	102
Tabla 3. Continuación de operacionalización de las Variables	103
Tabla 4. Continuación de Operacionalización de las Variables	104
Tabla 5. Matriz general para el diseño de instrumentos	105
Tabla 6. Fuentes de información de la recopilación de los artículos del 2010 al 2020	107
Tabla 7. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante.....	116
Tabla 8. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante.....	117
Tabla 9. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante.....	118
Tabla 10. Variable edad para mastectomía subcutánea bilateral	121
Tabla 11. Factores que llevan a la escogencia de la mastectomía subcutánea bilateral	121
Tabla 12. Factores que llevan a la escogencia de mastectomías subcutáneas bilaterales	123
Tabla 13. Planteamiento de mastectomía subcutánea bilateral.....	124
Tabla 14. Riesgos y beneficios de la escogencia de inhibidores de aromatasa	127
Tabla 15. Aherencia al tratamiento.....	128
Tabla 16. Riesgos y beneficios del uso de inhibidores de aromatasa	130
Tabla 17. Efectos secundarios IA	131
Tabla 18. Riesgos y beneficios de los inhibidores de aromatasa.....	133
Tabla 19. Recurrencia posterior a IA.....	133
Tabla 20. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral	135
Tabla 21. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral	135
Tabla 22. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral	136
Tabla 23. Recurrencias posteriores a mastectomía subcutánea bilateral	136
Tabla 24. National Comprehensive Cancer Network Guideline	139

Tabla 25. European Society for Medical Oncology Guideline.....	140
Tabla 26. Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama 2012	141
Tabla 27. Manual de normas para el tratamiento de cáncer de mama en Costa Rica 2014	142

DEDICATORIAS

Dedico este proyecto a mi mamá, a la que ví darlo todo con un pronóstico tan gris como lo es el cáncer de mama, a las que perdieron esa batalla, a las que la culminaron con éxito, a las que están iniciándola, las que siguen en pie y a todos los que han perdido a alguien a causa de esto.

Este trabajo investigativo va dedicado a todas y todos ellos, quienes se ven envueltos en la incertidumbre posterior a un mal pronóstico, a todos los que viven bajo la fé y esperanza de una respuesta. Más que una dedicatoria, un recordatorio, que sin lugar a dudas se están dando pasos gigantes para tratar una enfermedad que nos ha arrebatado tantos seres queridos.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia, quiero agradecer a mi tutor de tesis, Edgar Hernández Mora, el cual, estuvo presente en todo el desarrollo del trabajo investigativo, transmitiendome sus conocimientos para poder culminar el presente trabajo de la mejor manera y, sobre todo, agradecer por su paciencia a lo largo de todo el proceso.

Agradecer a mis padres, no estaría aquí presentando mi proyecto de graduación de no ser por ellos, por su apoyo incondicional y empuje diario, mi papá Warren Coto González, quien ha sido todo un ejemplo a seguir y a mi mamá, Odiney Fallas Leiva, que sin duda alguna es un pilar importante en mi vida.

Agradecer a mi pareja, Yaroslav Jiménez Fomina, quien ha estado presente desde el inicio de este proyecto hasta la culminación del mismo, apoyándo, escuchándo y estando ahí en cada larga noche de trabajo. A mis compañeras de estudio que se han vuelto mi familia en todo este largo recorrido como estudiante, que sin duda entienden este proceso, las cuales muchas veces me empujaron con sus palabras de apoyo en los momentos más difíciles.

Y a todos los que hicieron este trabajo posible, ya sea con entrevistas, guía y todos los que facilitaron información vital para el desarrollo de este trabajo investigativo.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La OMS indica que el cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en las mujeres, la cual, día con día, va en aumento y, aunque se reducen las medidas de riesgo, la prevención no puede eliminar su alta incidencia. Solo en América 462 000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, de las cuales 100 000 mueren debido a esta patología.

El tratamiento para el cáncer de mama tiene múltiples opciones, entre las cuales están las farmacológicas, que, como lo explican Márquez, Briceño y Ancízar, (2016), después del año los tratamientos hormonoterapéuticos mayormente utilizados son los inhibidores de aromatasa y tamoxifeno; el primero, que detiene de producción de estrógenos mediante el bloqueo de la enzima aromatasa, y el segundo, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno.

Citado lo anterior, se debe saber que existen múltiples efectos secundarios que estos fármacos conllevan. Como lo explica Solán (2006), los inhibidores de aromatasa están fuertemente asociados a osteoporosis, la cual podría suponer una fractura a futuro, afectando la calidad de vida de la paciente.

En un estudio realizado por Bhave, Speth, Kidwell, Lyden, Alsamarraine, Murphy y Lynn (2018), detallan que existen otros efectos secundarios asociados a dichos tratamientos adyuvantes, como lo es la disminución de la función diurna: esta se relacionó con un aumento moderado en la fatiga en pacientes después de haber iniciado el tratamiento con los inhibidores de aromatasa, afectando también la calidad del sueño.

Sin embargo, existen otros métodos de tratamiento, los quirúrgicos, que tal como lo explica Vásquez (2016), en aquel entonces presidente de la Sociedad Española de Patología Mamaria, son múltiples técnicas quirúrgicas que dependen de cada paciente el abordaje que se les dé, donde la cirugía oncoplastica permite reconstrucciones y abordajes que mantienen la integridad corporal de la paciente.

Por todo lo anteriormente mencionado, se conoce la gran gama de efectos secundarios asociados a los inhibidores de aromatasa, por lo que se pretende estudiar si existe abandono al tratamiento; así mismo, se pretenden estudiar los beneficios y las consecuencias

que estos mismos aportan a las pacientes. Por otra parte, se pretende estudiar la mastectomía subcutánea bilateral profiláctica como posible tratamiento quirúrgico en este tipo de paciente, logrando desarrollar qué beneficios podría aportar si formara parte de las guías de tratamiento para pacientes con cáncer de mama no metastásico con receptores de estrógeno positivo. Por todo lo citado anteriormente, se procede a desarrollar la pregunta de investigación:

¿Cuáles son los beneficios y consecuencias de la escogencia de inhibidores de aromatasas como tratamiento adyuvante, así mismo, las causas y consecuencias de la mastectomía subcutánea bilateral en el abordaje terapéutico en pacientes con neoplasia mamaria no metastásica?

Objetivos

Objetivo General

Evaluar las causas y consecuencias de la escogencia de inhibidores de aromatasas como tratamiento adyuvante, así como las causas y consecuencias de realización de mastectomía subcutánea bilateral como abordaje terapéutico en pacientes con neoplasia mamaria no metastásica.

Objetivo Específico

- Determinar los factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasas y factores que llevan a la escogencia de mastectomía subcutánea bilateral.
- Establecer la existencia de beneficios y riesgos que podría tener la mastectomía subcutánea bilateral, así como el tratamiento adyuvante farmacológico.
- Comparar las guías de tratamiento del cáncer de mama con guías utilizadas a nivel internacional, con el fin de evaluar las diferencias entre las mismas y el papel de los elementos a estudiar, como lo son los inhibidores de aromatasas y mastectomías subcutáneas bilaterales.

Justificación

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentes en mujeres tanto en Costa Rica como a nivel mundial, la cual tiene una alta tasa de mortalidad. Así como lo indica el Registro Nacional de Tumores por medio del Ministerio de Salud (2011), la patología oncológica mamaria representaba el 40,5%, y su mortalidad para el 2013 fue del 13,4%, teniendo el primer puesto en causas de muerte por cáncer en mujeres.

Como bien lo mencionan Sánchez, Schneider, Martínez y Fonfach (2018), una vez realizado el diagnóstico de cáncer de mama, un abordaje correcto es determinante para conseguir una curación y calidad de vida en la paciente, los cuales pueden incluir distintos tipos de tratamientos quirúrgicos, dependiendo de la etapa en la cual se haya diagnosticado al paciente, radioterapia y terapia sistémica, donde se cuenta con la quimioterapia y la hormonoterapia.

En el presente trabajo se pretende estudiar la hormonoterapia, en específico, los inhibidores de aromatasas. Si bien ha sido un tratamiento que ha logrado realizar cambios en este campo, conlleva múltiples efectos secundarios, los cuales van de la mano con una falta de adherencia al tratamiento, debido a los múltiples inconvenientes físicos y psicológicos que los pacientes informaron tener, a causa de las terapias con los inhibidores de aromatasas, según lo explican He, Tan, Wong, Tan, Wong, Lee y Tai (2018).

Por lo anteriormente mencionado, se sabe que estos antineoplásicos poseen múltiples efectos secundarios, por lo que, en el presente trabajo, se busca esclarecer cuál sería el abordaje idóneo para este tipo de paciente, evitando una recurrencia de su patología.

Antecedentes

Un primer trabajo corresponde al realizado por Yestea, Bazán, Regueira, Zornoza, Spiteri y Zornoza (2001), quienes hicieron una investigación sobre “Mastectomía subcutánea: indicaciones y resultados”, donde analizaron a 30 pacientes sometidas a mastectomía subcutánea; a 17 de ellas se les realizó de manera bilateral. La indicación quirúrgica de 20 de estas pacientes fue la presencia de un carcinoma, y 10 de estas no presentaban dicha patología, pero tenían factores de riesgo.

En este mismo ensayo se menciona que, sobre la segunda mama, la anatomía patológica dió a conocer de cuatro casos con carcinoma intraductal, y en otros tres la existencia de hiperplasia epitelial con atipias; con esto, se puede observar que existe un porcentaje importante con una patología en mama contralateral que no debe ser pasado por alto a lo largo del abordaje de este tipo de paciente.

La investigación da a conocer resultados de importancia, en los cuales establece que, tras un seguimiento de cinco años, no se observaron recidivas tumorales en los casos intervenidos; de igual manera, no hubo aparición de carcinoma en las pacientes sometidas a cirugía profiláctica.

Un segundo trabajo de Iranzoa, Buch, Ibáñez, Zorraquinoc, Ramírez, Díaz, y Alcalá del Río. (2018), cuyo estudio se realizó en España, donde a 35 pacientes con cáncer de mama se les realizó mastectomía ahorradora de piel y pezón, en 9 casos se les hizo contralateral por mutaciones en los genes BRCA o acúmulo de riesgo familiar.

El estudio menciona que entre las neoplasias predominantes se encuentra el carcinoma ductal infiltrante y carcinoma ductal in situ. Al 41% de estas pacientes se les administró terapia neoadyuvante y un 63% recibió radioterapia posterior a la cirugía. El estudio menciona que la mastectomía ahorradora de piel y pezón es una técnica oncológicamente segura, debido a que solo existió un único caso de recidiva regional en axila con una mediana de seguimiento de 44 meses.

Así mismo, Yoo, Kim, Kim, Cha, Shin y Lee, T. (2014), realizan estudio en 964 pacientes, a quienes se le hizo mastectomía subcutánea, donde se les aplicó un seguimiento para evaluar recurrencias posteriores a dicho procedimiento quirúrgico, y se notificó que, de las 964 pacientes, 16 de ellas presentaron recidiva.

Otro estudio de importancia con respecto a las recurrencias en pacientes tratadas con mastectomía subcutánea, es el de Ozmen, Ilgun, Ozden, Ozturk, Aktepe, Agacayak, Elbuken, Alco, Ordu, Iyigun, Emre, Pilanci, Soybir, y Ozmen (2020), donde analizan 75 pacientes abordadas con este procedimiento quirúrgico, y documenta sus complicaciones posteriores a la cirugía, así como recurrencias después de un seguimiento establecido, siendo el único

estudio de este tipo que especifica la población con receptores de estrógeno positivos, representada por el 85,3%.

Por su parte, también se evalúa el éxito quirúrgico, donde Faisal, Fathy, Gomaa, Abd-Elzaher, Ahmed y Sayed (2019) realizan un estudio de pacientes sometidas a mastectomía subcutánea, en la que se conserva la piel y el complejo areola pezón (CAP). Sin embargo, el estudio arroja que a un 11% de las participantes no se les pudo realizar la cirugía establecida, debido a que presentaban invasión en el pezón posterior a análisis histológicos; así mismo, los autores enfatizaron que la afección del pezón suele ser más común en pacientes que no presentan receptores de estrógeno, dato de relevancia para el presente trabajo investigativo.

En un trabajo realizado en Cuba, por García, Bustos, Hernández, Schery, y García (2019), indican que se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, donde participaron 264 femeninas diagnosticadas con cáncer de mama en la consulta de mastología del Hospital “José Ramón López Tabranes” diagnosticadas inicialmente en estadios I, II o III; se les realizó un seguimiento de una media de 34 meses, donde un total de 64 pacientes presentaron recidivas, 39 de estas tuvieron recidiva locorregional y 25 presentaron metástasis a distancia. Un 65,9% corresponde a un grado histológico III; sin embargo, cabe destacar que sí hay un porcentaje existente del 16,7% en las que presentaban un grado histológico de I-II.

Por otra parte, se tienen los inhibidores de aromatasa, que suelen usarse como tratamiento adyuvante en pacientes postmenopáusicas. Pritchard (2019) menciona en su artículo que es importante ofrecer terapia endocrina a este tipo de pacientes. No obstante, las comorbilidades médicas asociadas aumentan con la edad, por lo que predisponen a las mujeres a un aumento de toxicidades relacionadas con el tratamiento, por lo que se agrega al artículo que los efectos secundarios de dichos fármacos pueden limitar la adherencia. Múltiples son los efectos secundarios, como los musculoesqueléticos, incluido el síndrome del túnel carpal, dolor y rigidez en articulaciones; hasta un tercio de las mujeres no logra completar el tratamiento. La osteoporosis y riesgo cardiovascular forman parte de dichos efectos secundarios.

Otra publicación de la Gaceta Mexicana de Oncología (2016), menciona que estudios prospectivos han demostrado que los efectos adversos musculoesqueléticos de estos agentes han incrementado la morbilidad relacionada con el tratamiento, resultando en el

abandono del mismo. En dicho artículo, se realiza un estudio donde se determina una alta incidencia de dolor articular y muscular asociada a los fármacos.

Los autores Tjan-Heijnen, Van Hellemond, Peer, Swinkels, Smorenburg, Van der Sangen, Kroep, De Graaf, Honkoop, Erdkamp, Van den Berkmortel, De Boer, De Roos, Linn, Imholz, y Seynaeve (2017) analizan las recurrencias del cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo posterior al uso de inhibidores de aromataasa, con base en el estudio DATA, el cual suma un conjunto de 827 pacientes seleccionadas, midiendo la recurrencia del cáncer posterior a un tratamiento de 3 años versus un tratamiento de 6 años.

Otro ensayo analizado fue el ABCSG 6 a, donde Jakesz, Greil, Gnant, Schmid, Kwasny, Kubista, Mlineritsch, Tausch, Stierer, Hofbauer, Renner, Dadak, Rücklinger y Samonigg (2015) describen que se incluyen a 856 pacientes con una mediana de seguimiento de 62,3 meses; las mujeres que recibieron anastrozol (n = 387) tuvieron un riesgo de recurrencia estadísticamente significativo reducido, en comparación con el grupo de pacientes a las que se les administró placebo.

Otro estudio, que brinda información vital para poder comprender la reincidencia del cáncer de mama, es el de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama, en el cual realizan un estudio de 74 mujeres con diagnósticos de cáncer lobular invasivo, cáncer ductal invasivo y DCIS. De estas, el 54,1% se sometió a cirugía de conservación mamaria; el resto a mastectomía bilateral o mastectomía unilateral. En general, sobreestimaron sustancialmente su riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral; el riesgo medio estimado a 10 años fue del 31,4%, y el riesgo percibido no se asoció significativamente con estadio, antecedentes familiares o edad.

De igual manera, confirmando lo mencionado anteriormente, Chirinos, Valencia y Gómez (2018), en la revisión del tema publicado en la Revista de Investigación Oncológica Carcinomas, mencionan lo siguiente:

Los inhibidores de la aromataasa (AIs) son actualmente el tratamiento adyuvante de primera línea para el cáncer de mama receptor hormonal positivo en las mujeres postmenopáusicas; sin embargo, la mayoría de las pacientes tratadas con AIs descontinúan el tratamiento debido a la aparición

del síndrome músculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa (AIMSS), el cual caracterizado por dolores musculares y articulares, y en algunos casos, predisponiendo a un aumento en la incidencia de fracturas durante el tratamiento. Actualmente, hay información limitada sobre los factores de riesgo asociados a esta patología, así como un criterio estandarizado para identificarlos; es por ello que esta revisión se centrará en presentar la principal información sobre AIMSS, sus factores de riesgo y el manejo médico para tratarlo. (p. 88).

En Costa Rica, según el Registro Nacional de Tumores, para el 2011 la incidencia de tasas ajustadas por 100 000 mujeres el cáncer de mama representa el 40,5%, siendo superado solo por el cáncer de piel, el cual representa un 43,6%. En la mortalidad para el año 2013, en tasas ajustadas por 100 000 mujeres, el cáncer de mama llevaba el primer puesto con un 13,4%. Según los estudios realizados en el 2014, la incidencia de cáncer de mama se mantuvo sin variar sus rangos desde el 2000. En hombres no representa una patología significativa en cuanto a estadísticas se refiere. Cabe destacar que desde el 2014 no se realizan estudios estadísticos sobre el tema en Costa Rica.

La Guía Práctica para el Manejo de Cáncer de Mama en Costa Rica (2012), menciona que las portadoras de la mutación BRCA tienen tasas similares de recurrencia luego de cirugía y luego de radioterapia, comparadas con los no portadores de la mutación, donde en pacientes con mutaciones BRCA 1 y 2 a 80 meses la recurrencia del cáncer de mama es de un 24% ,y en mama contra lateral del 37%, mientras que las pacientes con tumores sin mutación a 39 meses, la recurrencia del cáncer de mama es del 22%l y cáncer de mama contralateral es del 18,3%.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Anatomía de glándula mamaria

Generalidades

El conocimiento de la anatomía mamaria es esencial para el entendimiento de sus patologías y múltiples abordajes, por lo que en este apartado se pretende adentrar en la anatomía de dicho órgano. Así como lo explican González, J. y Ugalde, C. (2012), dentro de las mamas se encuentra tejido adiposo, conectivo colagenoso y glándulas tubuloalveolares. Estas últimas consisten en 15 a 20 lóbulos que se irradian desde el pezón atravesando los otros dos tejidos. Cada lóbulo es drenado por su conducto lactífero propio, el cual se dilata formando el seno lactífero; luego se estrecha para poder desembocar en el pezón. El tejido epitelial queratinizado de la piel se hunde en los orificios del pezón, para transformarse en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos lactíferos. Entonces, estos conductos y los lobulillos están tapizados por células mioepiteliales contráctiles, con miofilamentos y células epiteliales luminales que están sobre las células mioepiteliales.

Los autores anteriormente citados mencionan la existencia de dos tipos de estroma: el interlobulillar, el cual es tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo, y el estroma intralobulillar, que rodea los acinos de los lobulillos. El estroma intralobulillar está compuesto por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal. Los autores del artículo recalcan que las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas, sobre una fascia superficial que está anterior a los músculos pectorales y a la pared torácica anterior. El 80% de la mama normal es tejido adiposo; sin embargo, los tejidos mamarios suelen unirse a la piel y al tejido subcutáneo mediante los ligamentos de Cooper, los cuales sostienen a la mama en posición erecta sobre la pared torácica. La mama se extiende desde la segunda hasta la sexta o séptima costilla, y la protuberancia de la misma va desde el borde esternal externo hasta el pliegue axilar anterior. Existe un espacio retromamario, el cual separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor, proporcionando cierto movimiento sobre las estructuras relacionadas anatómicamente.

El autor del capítulo 17 del libro de Schwartz de Cirugía, correspondiente al tema de mama, Bland (2015), describe que la superficie profunda o posterior de la mama está sobre la fascia del músculo pectoral mayor, serrato anterior y oblicuo mayor. Describe la cola axilar de Spence, donde se extiende hacia afuera a través del pliegue axilar. Cita con importancia que el cuadrante superior externo contiene mayor volumen de tejido, en comparación con los demás cuadrantes. Existen diversas variaciones en cuanto a tamaño, contorno y densidades de una mujer a otra. Sin embargo, estas suelen crecer y aumentar de tamaño con la estimulación hormonal que suele observarse en el embarazo y lactancia; en tanto, el envejecimiento suele estar acompañado de una mama plana, flácida con disminución del volumen.

En el libro de Diagnóstico y Tratamiento de Ginecoobstetricia de LANGE, los autores DeCherney, Nathan, Laufer y Roman. (2017), describen detalladamente que la cola de Spence, como se ha explicado, es una porción de tejido mamario triangular, se extiende en dirección superior y lateral a la axila, perforando la fascia axilar profunda, ingresando a esta. Finaliza cerca de los ganglios y vasos linfáticos axilares, así como de los vasos sanguíneos y nervios de esta zona anatómica.

También, cabe mencionar que, como lo cita American Joint Committee on Cancer (AJCC), la pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y músculo serrato anterior, pero no los músculos pectorales; una afectación del músculo pectoral, en ausencia de invasión de estas estructuras de la piel de la pared torácica, no constituye una invasión de la pared torácica.

Sistema Ductal

En este apartado se abarca lo que es la parte glandular de la mama, que como bien lo describen Hoffman, B., Schorge, J., Bradshaw, K., Halvorson, L., Schaffer, J. y Corton, M., citando a Parks en el libro Williams de Ginecología (2017), formada por 12 a 15 sistemas ductales independientes y por cada uno drenan cerca de 40 lobulillos. Estos últimos están formados por 10 a 100 acinos productores de leche que se vacían en conductos terminales. Estos drenan en conductos colectores que se fusionan, mostrando una dilatación llamada seno galactóforo.

Los autores DeCherney et al. (2017), describen que, en la mama en una mujer no grávida, los alveolos suelen estar pequeños y apiñados, mientras que durante el embarazo estos crecen secretando diversos compuestos para la lactancia, como proteínas y lípidos.

Pezón-aréola

Los autores DeCherney et al. (2017), detallan esta zona anatómica de la siguiente manera, haciendo posible un mayor entendimiento descriptivo:

La areola es una zona circular pigmentada de 2 a 6 cm de diámetro en la punta de la mama. Su color varía de rosa pálido a café profundo, dependiendo de la edad, paridad y pigmentación de la piel. La piel de la areola contiene múltiples nódulos pequeños sobresalientes debajo de los cuales se encuentran las glándulas sebáceas de Montgomery. Estas glándulas son responsables de lubricar el pezón y ayudan a prevenir agrietamientos y fisuras en el complejo areola-pezón durante el periodo de lactación. Durante el tercer trimestre del embarazo, las glándulas sebáceas de Montgomery presentan una marcada hipertrofia. (parr. 12).

Los siguientes autores: Morton, Bo, Foreman y Albertine (2018), mencionan que los conductos galactóforos se unen y desembocan en el pezón, el cual está en la superficie anterior de la mama, rodeado por una región circular hiperpigmentada llamada la aréola. Hay presencia de músculo liso situado en la base del pezón, el cual permite la erección de este.

Bland (2015) describe que las fibras de músculo liso en esta área están situadas de forma circunferencial en el tejido conjuntivo denso, y de manera longitudinal a lo largo de los conductos mayores, extendiéndose hacia arriba al pezón, donde, como se comentó anteriormente, suelen generar la erección del pezón en respuesta a diversos estímulos.

Este mismo autor describe que en las papilas dérmicas en la punta del pezón existen terminaciones nerviosas sensoriales y corpúsculos de Meissner. Esto tiene importancia fisiológica, debido a que por la succión ejercida por el lactante inicia una serie de eventos neurohormonales que hacen posible la expulsión de la leche.

Irrigación

La mama es una estructura muy vascularizada; como lo explican De Cherney et al. (2017), la arteria torácica/mamaria interna discurre a lo largo de los espacios intercostales,

pasando desde la segunda al quinto espacio intercostal interno, por lo que irrigan la porción medial de la mama; estas arterias penetran los músculos adyacentes, por lo que no solo irrigan la mama, sino también estructuras musculares, como lo son el músculo pectoral mayor y menor. Durante el embarazo, con frecuencia, en la patología mamaria avanzada, las perforantes intercostales pueden agrandarse por congestión. Pequeñas ramas de las arterias intercostales anteriores también irrigan la cara medial de la mama. Lateralmente, la rama pectoral de la porción toracoacromial de la arteria axilar y la rama mamaria externa de la arteria torácica lateral, que también es una rama del segundo segmento de la arteria axilar, irrigan a la mama. La arteria mamaria externa pasa por el borde lateral libre del músculo pectoral mayor, para llegar a la porción lateral de la mama. Por lo general, la arteria se localiza en posición medial respecto al nervio torácico largo. Al llegar a la mama, las arterias medial y lateral tienden a ramificarse, sobre todo en el área supraareolar; en consecuencia, la irrigación de la mitad superior de la mama es casi del doble que la de la mitad inferior.

Drenaje venoso

Estos mismos autores anteriormente mencionados hablan del sistema venoso de la mama, suele retornar a la vena cava superior a través de dos venas importantes en esta zona anatómica, las cuales son: la vena axilar y la vena torácica interna. También suele tener un retorno desde los plexos venosos vertebrales, los cuales son tributarios de venas intercostales y ácigos. Hay un plexo anastomótico nutrido de venas mamarias superficiales en la región subareolar. En personas de piel delgada y tez blanca, estas venas por lo general se encuentran visibles, y casi siempre serán visibles durante un embarazo. Su presencia crea una marcada vascularización en incisiones subareolares y periareolares. El flujo del retorno venoso es mayor en los cuadrantes superiores de la mama que en los cuadrantes inferiores.

Drenaje linfático

En el libro de Schwartz Bland K. et al. (2015), se mencionan seis grupos de ganglios linfáticos axilares, que los médicos cirujanos suelen identificar, los cuales son: el grupo de la vena axilar entre cuatro a seis ganglios linfáticos en la parte interna o posterior de la vena, y reciben la mayor parte del drenaje linfático de la superficie externa de la mama; luego mencionan un segundo grupo, que sería el grupo escapular, formado por cinco a siete ganglios linfáticos localizados a lo largo de la pared posterior de la axila. justo en el borde

externo de la escápula, con los vasos subescapulares recibiendo el drenaje linfático de parte posterior e inferior de la nuca y posterior del tronco, y así mismo, del hombro. Un tercer grupo que mencionan este conjunto de autores es el grupo central, el cual está compuesto de tres a cuatro grupos de ganglios linfáticos, situados en la grasa de la axila atrás del músculo pectoral menor, recibiendo el drenaje linfático de la vena axila mamaria externa y mama. El cuarto grupo es el subclavicular constituido por seis a doce grupos de ganglios linfáticos que se encuentran atrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor recibiendo drenaje linfático de todos los otros grupos de ganglios linfáticos. El quinto grupo es el interpectoral (de Rotter), el cual esta formado por uno a cuatro ganglios linfáticos ubicados entre el pectoral mayor y menor, recibiendo en forma directa el drenaje linfático de mama. La linfa que pasa a través del grupo interpectoral de ganglios linfáticos pasa directamente a los grupos central y subclavicular.

Sin embargo, la AJCC, en su Manual de Estadificación, mencionan tres rutas mayores de drenaje linfático en la mama, axilar, interpectoral y mamaria interna. Axilar: nódulos intrapectoriales (de Rotter) y nódulos linfáticos que van a lo largo de la vena axilar y sus tributarias se dividen en niveles: el nivel I (axila baja), con los nódulos linfáticos del borde lateral del pectoral menor. El nivel II (axila media), con nódulos linfáticos entre el borde medial y lateral del pectoral menor y nódulos de Rotter. El nivel III (axila apical), con nódulos linfáticos mediales del margen medial del pectoral menor e inferior a la clavícula; la afectación de este nivel sugiere un peor pronóstico, por lo que los nódulos infraclaviculares de esta región deben ser separados por el cirujano, para una evaluación microscópica. (p. 597).

Al seguir con la explicación dada por la AJCC, también menciona la mamaria interna, la cual abarca los nódulos linfáticos de los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón en la fascia endotorácica. También está la parte supraclavicular, que incluye los nódulos linfáticos en la fosa supraclavicular, y por último, pero no menos importante, se cuenta con la zona intramamaria, la cual abarca los nódulos linfáticos dentro de la mama. (p. 598).

Inervación

Según los autores DeCherney et al. (2017), hay ramas que inervan los tejidos cutáneos que cubren las mamas, los cuales son las ramas laterales y anterior de T4 a T6. Recalcan la importancia de conocer la existencia de dos nervios principales y dos grupos más pequeños cerca del área de la mama, adquiriendo importancia durante la cirugía mamaria: nervio toracodorsal, rama del tronco nervioso posterior del plexo braquial (C5-7), viajando en dirección inferior con la arteria subescapular y la superficie ventral del músculo subescapular. El segundo nervio de importancia es el torácico largo (nervio del Bell), el cual sale de las divisiones anteriores de C5-7 en la mitad inferior del músculo escaleno anterior. Mencionado la anterior, se describe que, en la zona del cuello, el nervio suele discurrir inferior dorsalmente en comparación con troncos del plexo braquial. El nervio torácico largo envía filamentos a cada una de las digitaciones del músculo serrato anterior. Por otro lado, los nervios intercostohumerales son tres nervios cutáneos relativamente pequeños que inervan la piel de la superficie medial de la parte superior del brazo. Discurren por la pared torácica lateral a la superficie interna superior del brazo, pasando por la base de la axila.

Según lo descrito por los autores anteriormente mencionados, los nervios pectorales medial y lateral inervan los dos músculos pectorales y pasan de la axila a la pared torácica lateral. El nervio pectoral lateral, que surge a partir del tronco nervioso lateral del plexo, atraviesa la membrana fascial clavipectoral junto con la arteria toracoacromial e inerva el músculo pectoral mayor. El nervio pectoral medial, que surge del tronco medial del plexo braquial, pero que termina junto al nervio pectoral lateral, atraviesa la fascia clavipectoral e inerva al músculo pectoral menor.

Glándulas mamarias en reposo

El libro de LANGE Morton (2015) habla sobre que las glándulas mamarias en reposo corresponden al momento en que la glándula mamaria se encuentra en fase secretora. El componente glandular es escaso; en otras palabras, posee pocos alveolos y consiste principalmente en conductos. Entre las células del epitelio y la lámina basal se encuentran células mioepiteliales que envuelven los alveolos que se desarrollan y se tornan funcionales durante el embarazo.

Glándulas mamarias en lactancia

En el libro de LANGE Morton (2015), las glándulas mamarias sufren modificaciones en preparación para la lactancia; estas modificaciones consisten en la disminución de tejido conjuntivo y adiposo. Conforme la mama se desarrolla, el componente fibroso del tejido conjuntivo se infiltra con plasmocitos, linfocitos y eosinófilos. El tejido glandular comienza a proliferar de manera no uniforme, e incluso no todas las regiones de los alveolos se encuentran en la misma etapa de producción. En etapas avanzadas de la gestación, la proliferación de las células estromales declina, y el crecimiento mamario se debe a hipertrofia de las células secretoras, y acumulación de calostro en los alveolos.

El mismo autor menciona que la activación de las glándulas mamarias se debe a incrementos súbitos de progesterona y estrógeno durante el embarazo, para convertirse en glándulas que le suministran leche al recién nacido. En el transcurso de unos días después del nacimiento, cuando las secreciones de estrógeno y progesterona declinan, la prolactina que secretan las células acidófilas de la hipófisis anterior, activa la secreción de leche, que reemplaza al calostro. Las secreciones de las células alveolares, que formarán parte de la leche, son de dos tipos: lípidos y proteínas. Los lípidos se almacenan como gotitas en el citoplasma de las células secretoras, y se liberan de las mismas a través del tipo de secreción apocrina. Las proteínas que se sintetizan dentro de estas células secretoras se liberan por el tipo de secreción merocrina.

Cáncer de mama

Epidemiología

Como lo citan los siguientes autores: Larry Jameson, Fauci, Kasper, Stephen, Hauser y Longo (2018), el cáncer de mama es una proliferación marginal de las células epiteliales que conforman los conductos o lobulillos de la misma; mencionan, así mismo, que en el 2017 hubo 247 000 casos de cáncer mamario invasivo, de los cuales 61 000 eran in situ y 41 000 fallecieron por esta causa.

Larry et al. (2017) hablan que es una patología que no solo afecta a las mujeres, sino 2 000 varones serán diagnosticados con este tipo de patología. Sin embargo, es la neoplasia más común en mujeres, siendo superada solo por el cáncer de piel. Gracias a una detección más temprana, debido a la promoción de salud y educación con respecto a estos temas, en

Estados Unidos de América ha disminuido de forma sustancial la cifra de mortalidad por ese tipo de malignidad. Se sabe que la mayoría de casos es en mujeres mayores de 50 años de edad así mismo, la proporción mujer:varón es de 150:1, y suele ser una neoplasia dependiente de hormonas, por lo que existe mayor riesgo en mujeres que presentaron una menopausia tardía, o que usaron combinación de estrógenos/progesterona como forma de reemplazo.

La Asociación Española Contra el Cáncer, menciona que durante el 2018 se diagnosticaron 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama a nivel mundial, por lo que aún en la actualidad representa la neoplasia más frecuente en la población femenina, la cual ha ido en aumento, tanto en países desarrollados como en otras regiones del mundo.

La incidencia de cáncer de mama en Costa Rica suele ser de importancia; para el 2012 representó el segundo cáncer más frecuente en la población femenina después del cáncer de piel, siendo la provincia más afectada la capital del país, San José, con 52,97 por 100 000 mujeres; le sigue Cartago con 40,70, y en tercer lugar Alajuela con 38,21. Guanacaste y Puntarenas presentan las incidencias más bajas. En lo que respecta a cantones, el cantón central presenta la tasa más alta, seguido de Tibás y Escazú. Cabe destacar que los datos obtenidos son los más recientes que posee el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC).

Figura 1. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población femenina según provincia en Costa Rica, 2011

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	43,66	52,98	49,62	31,00	28,35	13,81	55,44	19,69
MAMA	42,25	52,97	38,21	40,70	35,06	26,94	28,75	28,87
CERVIX	26,43	32,14	21,63	31,71	11,33	33,92	23,03	14,24
TIROIDES	20,60	26,11	14,02	34,92	17,21	7,40	11,97	7,63
ESTOMAGO	10,83	11,33	11,20	13,29	6,06	7,77	12,55	5,90
COLON	9,00	10,32	6,98	9,38	6,44	10,44	6,56	4,52
CUERPO UTERINO	8,54	9,26	7,57	9,61	6,18	8,70	8,98	5,71
GANGLIOS LINF.	6,11	7,03	7,21	5,54	2,60	5,96	5,11	2,58
OVARIO	3,88	4,10	2,55	5,53	4,64	2,07	3,10	4,84
SISTEMA HEMATOP.	4,58	7,33	3,20	3,86	1,15	3,16	3,00	3,18

Nota: Tomado del Registro Nacional de Tumores, Dirección Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud Estimaciones y Proyecciones distritales 2000-2025, INEC (2013).

Sin embargo, el Ministerio de Salud posee datos más recientes, en los cuales se sigue observando una alta incidencia del cáncer de mama en la población costarricense, donde se menciona que el cáncer es la segunda causa de mortalidad más frecuente en el país. En el siguiente cuadro, tomado del Ministerio de Salud, se puede observar que, a nivel nacional, el cáncer de mama logra alcanzar uno de los primeros lugares en incidencia, siendo superado solo por el cáncer de piel, por lo que se logra determinar que desde el 2012 (como lo muestran los datos presentados anteriormente) se ve un patrón que se ha logrado mantener a lo largo del tiempo.

Figura 2. Incidencia general de tumores más frecuentes en Costa Rica, 2015

Tipo	N° Casos	Tasa
Piel	12.805	54,34
Mama	5.873	50,37 ^{8*}
Próstata	4.916	41,30*
Cuello uterino	3.517	30,16
Estómago	3.468	14,72

Nota: Tomado de la Dirección Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud (2018).

Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata y mama calculadas según sexo son más altas que la mortalidad por cáncer de estómago; así mismo, el Ministerio de Salud explica que el cáncer de piel, a pesar de ser el más frecuente, suele tener una baja mortalidad, debido a su rápido reconocimiento.

Figura 3. Mortalidad general de tumores más frecuentes en Costa Rica, 2013-2017

Tipo	N° Casos	Tasa
Próstata	1994	16,35 ^{9*}
Mama	1716	14,35*
Estómago	3232	13,38
Colon	1943	8,04
Bronquios y Pulmón	1491	6,17

Nota: Tomado del INEC/Dirección Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud (2018).

Factores de Riesgo

Mencionan Lara, Arce, Alvarado, Zínser, Flores, Shaw, Pérez, Villaseñor, y Herrera (2015), que al menos el 60% de los casos carece de algún factor de riesgo identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo. Sin embargo, muchos de los factores de riesgo citados son antecedentes familiares de primer grado, un mayor riesgo si son diagnosticadas premenopáusicas, un riesgo aún mayor si es bilateral y un riesgo de antecedente familiar que supera los dos anteriores sería un familiar de primer grado bilateral diagnosticada premenopáusica. Las mutaciones genéticas también representan un riesgo, como lo son mutaciones BRCA1/BRCA2, TP-53 y CHEK-2.

Se debe hacer énfasis en que BRCA1 y BRCA2 son los nombres con los que se conocen los genes asociados al cáncer de mama hereditario; como bien lo explica Lawrence (s.f), del National Human Genome Research Institute, todas las personas poseen dos copias de BRCA1 y BRAC2, los cuales, cuando no están mutados, son supresores de cáncer. Algunas personas nacen con una o varias mutaciones en estos genes, lo cual hace que tengan un riesgo aumentado a desarrollar cáncer de mama. De acuerdo con Lawrence (s.f), son genes de vital importancia en este campo, debido a lo siguiente:

Las personas que heredan mutaciones tienen una copia de este gen que no funciona correctamente. Si se da la circunstancia de que, en alguna de sus células, tanto del tejido mamario como del prostático, se pierde la otra copia (la que funciona bien), esta célula que ahora ha perdido ambas copias funcionales del gen BRCA1 o BRCA2 ya no es capaz de reparar su ADN. De este modo, cuando se duplique el ADN durante la división celular se producirán muchos más errores en el ADN que se ha duplicado y, por tanto, habrá más probabilidades de que la célula adquiera una capacidad de proliferación excesiva que conduzca a la aparición de un tumor. (párr. 1).

Al seguir con los factores de riesgo asociados a esta neoplasia, los anticonceptivos orales combinados representan un factor de riesgo, así como la terapia hormonal sustitutiva; también la menarca antes de los 16 años, y nuliparidad. Por otra parte, la lactancia disminuye el riesgo un 4,3%, enfatizan Lara F. et al. (2015).

Los mismos autores mencionan que la hiperplasia ductal atípica es un factor de riesgo importante, al igual que la hiperplasia ductal; no obstante, se recalca en la lectura que la

enfermedad fibroquística no representa ser un factor de riesgo para el cáncer de mama. Se agrega en el texto que la radiación es un factor de riesgo; sin embargo, la radiación de mama contralateral no es determinante en esta patología.

Al recalcar lo mencionado anteriormente, el cáncer de mama hereditario representa cerca del 5-10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes mejor estudiados, y que explican el 40% de los casos de cáncer de mama familiar, son el BRCA1 y el BRCA2. Las mutaciones en estos genes también se relacionan con el cáncer de ovario. Hay otros genes involucrados en el desarrollo del cáncer de mama, que representan menos de 1% de los casos, como el síndrome de Cowden, relacionado con el gen PTEN, el síndrome de Li-Fraumeni, relacionado con el gen TP53, la ataxia-telangiectasia, relacionada con el gen ATM, entre otros.

Control de riesgo de cáncer de mama

Las estrategias para controlar el riesgo de cáncer, según Hoffman B. et al. (2015), hablan de modificar el estilo de vida para alcanzar y mantener el peso corporal ideal, aumentar la vigilancia con imágenes por resonancia magnética.

El grupo de autores anteriores también menciona que la American Cancer Society respaldó el uso de imágenes por resonancia magnética para mujeres con un riesgo de cáncer de mama de por vida, que rebase el 20%. La Food and Drug Administration aprobó la quimioprevención con tamoxifeno para las mujeres mayores de 35 años de edad con riesgo de cáncer mamario >1.7% en cinco años.

De igual manera, el raloxifeno está aprobado para las posmenopáusicas con riesgo alto. A fin de aumentar al máximo el beneficio y reducir al mínimo el daño, el riesgo de cáncer de mama, la edad, raza y antecedente de histerectomía son factores que se tienen en cuenta en las decisiones sobre quimioprevención. (Freedman, 2011).

Con lo referente a los estudios de imagen, como lo cita la Dra. Díaz, radióloga especialista en mamas del Hospital San Juan de Dios, en un comunicado hecho por la Caja Costarricense del Seguro Social, las mamografías son el método de imagen de elección en Costa Rica; sin embargo, la edad de comienzo para las mismas se recomienda, debido a que la presentación fisiológica de la mama, con el paso del tiempo, el tejido mamario, como se

desarrolló anteriormente, suele ser compacto en mujeres jóvenes; posteriormente la glándula pierde densidad, lo cual permite que las mamografías generen imágenes relativamente fáciles de interpretar con una mayor precisión, debido a las diferencias estructurales del tejido mamario en una edad adulta.

Sin embargo, se hace énfasis en que si existe una sospecha o patología que requiere estudio radiológico en mujeres menores de 40 años, se pueden realizar ultrasonidos, para su respectivo análisis.

La Sociedad Americana de Cáncer especifica que la mamografía ha demostrado disminuir la mortalidad de cáncer de mama en un 35% en mujeres mayores de 50 años; también lanza la recomendación de realizar de mamografías anuales para mujeres mayores de 40 años, como método de tamizaje.

Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona que la mamografía es el único método de cribado que se ha revelado eficaz. También se comenta, con lo referente a la autoexploración mamaria, que no existen datos acerca del efecto del cribado mediante esta práctica; sin embargo, se recalca que la realización del autoexamen de mamas permite fomentar la conciencia entre las mujeres, y genera una cultura que propicia la responsabilidad de su propia salud. (OMS, 2020).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Como toda patología, presenta manifestaciones que deben hacer sospechar al médico de una posible neoplasia mamaria, como lo mencionan los autores Herrera. Ñamendys y Menses, en su libro de texto Manual de Oncología (2016): la presentación de esta patología es variable; puede presentarse de una manera subclínica, solo detectable por imagen hasta un carcinoma inflamatorio. En la mayoría de casos suele estar presente un bulto palpable en la mama, indoloro, y aproximadamente un 30% de las pacientes presentan adenopatías metastásicas palpables. Los que se encuentran en un estadio avanzado suelen producir cambios notables en la piel como retracción, piel de naranja y ulceración.

El grupo de autores anteriormente citados también mencionan que el carcinoma inflamatorio suele generar induración difusa en la piel, la cual no suele estar acompañada de masas palpables definidas. Como es una patología que presenta distintas formas de

manifestación, también se puede encontrar en una minoría lesión eczematososa en la piel del pezón; sin embargo, esto corresponde a la enfermedad de Paget, otra manifestación poco frecuente es la secreción de líquido serohemático a través del pezón, así como adenopatías axilares metastásicas sin evidenciar un tumor mamario palpable al tacto.

Por lo tanto, se puede observar la particular manifestación que tiene dicha neoplasia que puede ser sospechada mediante la clínica, así como lo menciona Tan, en su artículo “Cutaneous manifestations of breast cancer”, publicado en el 2016; enfatiza las múltiples manifestaciones dermatológicas que puede tener dicha patología; así mismo, habla de que la dermatosis cutánea paraneoplásica se ha reportado como marcador de malignidad en mama, así como el eritema gyratum repens, ictosis adquirida (la cual es una presentación dermatológica caracterizada por la presencia de escamas), dermatomiositis, entre otras condiciones.

Sin embargo, Tan (2016) divide las manifestaciones clínicas del cáncer de mama explicando que pueden ser por una metástasis a nivel de piel, mencionando que esta metástasis es la más diagnosticada por los dermatólogos. Una revisión retrospectiva realizada por Mordenti et al. analizó la frecuencia de las presentaciones clínicas más comunes de metástasis cutáneas, las cuales abarcan nódulos firmes, solitarios o múltiples de color marrón, azulado o rojo, los cuales pueden ulcerarse; otra de las manifestaciones mencionadas fue el prurito.

El otro grupo de manifestaciones cutáneas que engloba Tan (2016) son las dermatosis paraneoplásicas, las cuales son características que presenta la piel debido al efecto a distancia que puede ejercer una neoplasia, en este caso el cáncer de mama. Se menciona que el cáncer de mama ocupa el tercer lugar en asociación con erythema gyratum repens como dermatosis cutánea paraneoplásica; suele aparecer generalizado, enrojecido; los pacientes informan prurito severo y tienen eosinofilia. Aparece entre un mes y seis años antes del diagnóstico de cáncer de mama; sin embargo, el autor cita que puede transcurrir en el mismo periodo. No se conoce su causa, pero se cree que es por anticuerpos estimulados por malignidad que reaccionan con la enfermedad cutánea.

La ictosis adquirida, como se mencionó anteriormente, es una de las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas, la cual suele aparece de varias semanas al mes después del

diagnóstico; el cáncer de mama constituye una pequeña porción de los casos asociados. La dermatomitososis también corresponde a estas manifestaciones, la cual se presenta como pápulas violáceas, engrosadas, conocidas como pápulas de Gottron, eritema o eritema, distribuido en forma de V en el tórax, conocido como signo de Chal.

Con lo referente al diagnóstico, suele establecerse mediante historia clínica, examen físico y estudios de imagen y biopsia. La exploración física debe ser minuciosa, Herrera et al. mencionan que se debe realizar primero con la paciente sentada, y posteriormente en posición supina, realizarse la palpación por cuadrantes, buscando alguna masa presente en la mama o adenopatías axilares, supraclaviculares e infraclaviculares. Mencionan que la exploración física es el método diagnóstico que más se utiliza; sin embargo, si la exactitud clínica es muy baja, suele depender su sensibilidad del tamaño del tumor y la experiencia médica.

Los autores del artículo de Diagnóstico clínico y manejo de cáncer de mama, publicado en el 2017, McDonald, Clark, Tchou, Zhang, y Freedman, mencionan que se están incluyendo métodos diagnósticos, como imágenes moleculares y perfiles de expresión genómica, que permiten una caracterización tumoral mejorada.

Mamografía

Al seguir la revisión del artículo publicado por McDonald et al., se menciona que la única modalidad probada que logra reducir la mortalidad de cáncer de seno es la mamografía, porque logra detectarla de manera temprana, donde la paciente obtiene un mejor pronóstico. Mencionan que conduce a una reducción general del 19%, teniendo menos beneficio para las de 40 años con un 15%; por el contrario, es mucho más beneficiosa para las mujeres de 60 años, en las que se presenta una reducción del 32%. Como resultado, la mamografía de detección es recomendada por la Asociación Americana del Cáncer a partir de los 45 años, o antes, dependiendo de la preferencia individual.

Los mismos autores explican que este método diagnóstico tiene un 61% de posibilidad de lanzar un falso positivo durante un periodo de 10 años para mujeres que inician su tamizaje mamográfico entre las edades de 40 y 50 años. El riesgo de falsos positivos suele disminuir con el avance de la edad del paciente. Por lo anterior, se menciona que la tomosíntesis de seno digital, una mamografía tridimensional que genera imágenes de seno de

forma avanzada, reduce los resultados falsos positivos y aumenta la detección del cáncer; no obstante, su preocupación radica en la duplicación de dosis de radiación, en comparación con la mamografía convencional.

Según lo establecido por The American Cancer Society y The American College of Radiology, recomiendan la realización de mamografía anual empezando a los 40 años. Así mismo, el Instituto Nacional de Cáncer menciona que la mamografía debe realizarse a partir de los 40 años de edad cada uno o dos años.

Dentro del presente estudio de imagen, se debe hacer mención al Sistema de Informes de Datos de Estudio de Imágenes Mamarias, por sus siglas en inglés BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), el cual, como su nombre lo dice, es un sistema estandarizado para informar de la patología mamaria vista en el estudio radiológico, lo que permite brindar una comunicación clara entre el radiólogo y el médico tratante.

La última edición de BI-RADS, la cual corresponde a la quinta, realiza algunos cambios que son de importancia mencionar. Los autores Camacho y Espíndola (2018) describen de manera muy asertiva la actualización del BI-RADS 5ta. edición, donde se explica que la densidad de la mama se denomina por las letras a-d, en vez de referirse a la cuantificación del tejido glandular por medio de porcentajes, como sucedía en la edición anterior. Así mismo, se mantienen la terminología de enteramente grasa, áreas dispersas de densidad fibroglandular, heterogéneamente densas y extremadamente densas, como también se encuentran en ediciones pasadas.

Con lo referente a la masa, Camacho y Espíndola (2018) mencionan que la nueva edición hace referencia a tres categorías: redonda, oval e irregular; por consiguiente, se elimina el término lobular, donde si el nódulo cuenta con más de tres lobulaciones se clasifica como irregular; de lo contrario sería redonda u oval, según corresponda. La categorización del margen se mantiene igual a las ediciones pasadas: circunscritas, oscurecidas, microlobuladas, indistintas y espiculadas.

En el Colegio Americano de Radiología, D'Orsi, Sickles, Mendelson, Morris et al., en el Sistema de Informes de Datos de Estudio de Imágenes Mamarias (ACR BI-RADS® Atlas) (2013), describen las calcificaciones como típicamente benignas y de morfología

sospechosa. Se combinan los términos centro radioluciente y cáscara de huevo para generar el término anillo. Las calcificaciones redondas y puntiformes se unen en una sola y generan el término redondeadas. Así mismo, los autores anteriormente mencionados describen que las calcificaciones amorfas, finas pleomorfas, lineales finas y ramificadas, cualesquiera de ellas se colocarán en una sola categoría llamada calcificaciones con morfología sospechosa. El término de distorsión de arquitectura se sigue utilizando.

Se categoriza la asimetría como asimetría focal, asimetría global y asimetría en desarrollo, que es una asimétrica focal reciente; este último hallazgo conlleva un riesgo de malignidad del 12.8% cuando se ve en la mamografía de cribado, y de un 26.7% cuando persiste en la mamografía diagnóstica. Referente al apartado de la ubicación de la lesión, se agregaron los términos lateralidad, cuadrante y posición horaria, profundidad y distancia desde el pezón.

En lo referente a la evaluación del BI-RADS, se define como categoría 0 lo siguiente: mastografía incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria y/o mastografías anteriores para su comparación ultrasonido y resonancia magnética: incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria, según lo tomado del Sistema de Informes de Datos de Estudio de Imágenes Mamarias, última edición. Así mismo, se procede con la categoría 1, que corresponde a un resultado negativo, categoría 2 benigna, categoría 3 posiblemente benigna, categoría 4 hace referencia a un estudio de imagen con resultado sospechoso; suele subdividirse en 4A (baja sospecha de malignidad), 4B (moderada sospecha de malignidad) y 4C (alta sospecha de malignidad); por su parte, la categoría 5 es altamente sugestiva de malignidad, y por último la categoría 6 corresponde a un diagnóstico maligno comprobado por biopsia.

Figura 4. BI-RADS 5ta. edición, Mamografía

MAMMOGRAPHY			
Breast composition	<ul style="list-style-type: none"> a. The breasts are almost entirely fatty b. There are scattered areas of fibroglandular density c. The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses d. The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography 		
Masses	Shape	<ul style="list-style-type: none"> Oval Round Irregular 	
	Margin	<ul style="list-style-type: none"> Circumscribed Obscured Microlobulated Indistinct Spiculated 	
	Density	<ul style="list-style-type: none"> High density Equal density Low density Fat-containing 	
Calcifications	Typically benign	<ul style="list-style-type: none"> Skin Vascular Coarse or "popcorn-like" Large rod-like Round Rim Dystrophic Milk of calcium Suture 	
	Suspicious morphology	<ul style="list-style-type: none"> Amorphous Coarse heterogeneous Fine pleomorphic Fine linear or fine-linear branching 	
	Distribution	Diffuse	
		Regional	
Grouped			
	Linear		
	Segmental		

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. edición (2013).

Figura 5. Continuación del BI-RADS 5ta. edición, mamografía

Architectural distortion	
Asymmetries	Asymmetry
	Global asymmetry
	Focal asymmetry
	Developing asymmetry
Intramammary lymph node	
Skin lesion	
Solitary dilated duct	
Associated features	Skin retraction
	Nipple retraction
	Skin thickening
	Trabecular thickening
	Axillary adenopathy
	Architectural distortion
	Calcifications
Location of lesion	Laterality
	Quadrant and clock face
	Depth
	Distance from the nipple

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. Edición (2013).

Figura 6. Categoría BI-RADS 5ta. edición

BI-RADS® ASSESSMENT CATEGORIES	
Category 0: Mammography: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms for Comparison Ultrasound & MRI: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation	
Category 1: Negative	
Category 2: Benign	
Category 3: Probably Benign	
Category 4: Suspicious	Mammography & Ultrasound: Category 4A: Low suspicion for malignancy Category 4B: Moderate suspicion for malignancy Category 4C: High suspicion for malignancy
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	
Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy	

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. Edición (2013).

Ultrasonido

El BI-RADS, en su quinta edición, posee un apartado llamado “Composición del tejido” que, como su nombre lo indica, describe la ecotextura de la mama por medio de tres posibles descripciones: ecotextura de fondo homogénea grasa, ecotextura de fondo fibroglandular y ecotextura de fondo heterogénea.

Con respecto a las características de la masa, el BI-RADS describe la masa en forma oval, la cual puede subcategorizarse redonda e irregular; con los márgenes pueden ser circunscrito o no circunscrito: indistinto, angular, microlobulado o espiculado; la orientación

de la masa puede ser paralela y no paralela; el patrón de la masa de eco anecoico, hiperecoico, complejo quístico y sólido, hipoecoico, isoecoico y heterogéneo; por último, describe las características posteriores como ausente, realce, sombreado, patrón combinado.

Las calcificaciones se describen dependiendo de si están dentro de una masa, fuera de una masa o son intraductales. Así mismo, la interpretación del BIRADS permite describir características asociadas, como lo son distorsión de la arquitectura, cambios ductales, cambios cutáneos, edema, vascularidad (ausente, interna, vasos al borde) y elasticidad.

En lo que respecta a los resultados de análisis brindados por el BI-RADS, se mencionaron en el apartado anterior de mamografía; suelen ser los mismos para los estudios de ultrasonido, imagen y resonancia magnética.

Figura 7. BI-RADS 5ta. edición, Ultrasonido

ULTRASOUND		
Tissue composition (screening only)	a. Homogeneous background echotexture – fat b. Homogeneous background echotexture – fibroglandular c. Heterogeneous background echotexture	
Masses	Shape	Oval Round Irregular
	Orientation	Parallel Not parallel
	Margin	Circumscribed Not circumscribed - Indistinct - Angular - Microlobulated - Spiculated
	Echo pattern	Anechoic Hyperechoic Complex cystic and solid Hypoechoic Isoechoic Heterogeneous
	Posterior features	No posterior features Enhancement Shadowing Combined pattern

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. edición (2013).

Figura 8. Continuación de BI-RADS 5ta. edición, ultrasonido

Calcifications	Calcifications in a mass	
	Calcifications outside of a mass	
	Intraductal calcifications	
Associated features	Architectural distortion	
	Duct changes	
	Skin changes	Skin thickening Skin retraction
	Edema	
	Vascularity	Absent Internal vascularity Vessels in rim
	Elasticity assessment	Soft Intermediate Hard
	Special cases	Simple cyst
		Clustered microcysts
Complicated cyst		
Mass in or on skin		
Foreign body including implants		
Lymph nodes – intramammary		
Lymph nodes – axillary		
Vascular abnormalities		AVMs (arteriovenous malformations/ pseudoaneurysms) Mondor disease
Postsurgical fluid collection		
Fat necrosis		

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. edición (2013).

Resonancia Magnética

A pesar de que la resonancia magnética no suele ser un estudio diagnóstico rutinario para la neoplasia mamaria, McDonald et al. describen que complementar la mamografía con otras modalidades de imagen para pacientes que poseen un mayor riesgo, genera una detección adicional de tumores mamográficamente ocultos; se menciona un metaanálisis de 14 estudios de alto riesgo, en los que encontraron que la resonancia magnética tenía una mayor sensibilidad a la malignidad, donde se establece que el uso de resonancia magnética como un complemento de la mamografía tuvo una mayor sensibilidad para malignidad, representada por el 92.7%, y el uso de ultrasonido como adjunto a la mamografía por solo un 52%. Por esto mismo, para las mujeres que poseen un riesgo de cáncer de seno de por vida, representado por más del 20% de riesgo, la Sociedad Estadounidense de Cáncer recomienda la resonancia magnética como complemento a la mamografía. Cabe destacar que el ultrasonido es una opción viable para la detección en mujeres de alto riesgo que no pueden

realizarse una resonancia magnética o mujeres con riesgo intermedio, como aquellas con senos densos.

A continuación, se detalla la descripción del BI-RADS según el Colegio Americano de Radiología, en lo referente a la resonancia magnética, según la última edición. Se describe la cantidad de tejido fibroglandular como: “casi grasa en su totalidad”, “tejido fibroglandular disperso”, “tejido fibroglandular heterogéneo” y “tejido fibroglandular extremo”. Del mismo modo viene la clasificación del aumento realce parenquimatoso de fondo, que es la captación del parénquima fibroglandular en la RN (Resonancia Magnética), que se categoriza como leve (mínimo, medio, moderado y marcado) y “simétrico y asimétrico”.

El Colegio Americano de Radiología también realiza la descripción de masa conforme a su forma: oval, redonda e irregular; respecto a sus márgenes: circunscrito y no circunscrito (irregular y espiculado) y respecto al realce interno puede ser: homogéneo, heterogéneo, realce en anillo y septos internos hipointesos.

El realce no masa suele categorizarse en su distribución (focal, lineal, segmentada, regional, múltiples regiones y difusa) y el patrón de realce interno en realce no masa (homogéneo, heterogéneo, empedrado, anular agrupado). También cuenta con hallazgos descriptivos, como nódulo linfático intramamario, lesión cutánea, hallazgos sin realce como los siguientes:

- Hiperintensidad ductal en T1 sin contraste.
- Quiste.
- Colecciones posquirúrgicas (hematoma o seroma).
- Nódulo sin realce.
- Distorsión de la arquitectura.
- Ausencia de señal por cuerpos extraños, clips, entre otros.

La presente edición cuenta, de igual manera como se ha hecho en las anteriores, como lesiones asociadas: retracción del pezón, invasión del pezón, retracción de la piel, engrosamiento de la piel, invasión en la piel (ya sea directa o cáncer inflamatorio), adenopatía

axilar, invasión en músculo pectoral, invasión en pared torácica y distorsión de la arquitectura.

Sin embargo, BI-RADS 5ta. edición cuenta con un nuevo apartado, el cual corresponde a lesiones que contienen grasa, describiéndolos de la siguiente manera: ganglios linfáticos (normales o alterados), necrosis grasa, hamartoma, seroma o hematoma postoperatorio que contiene grasa. Las localizaciones de la lesión se describen como local o profunda.

Este sistema de informe de datos de estudios de imagen, habla sobre la evaluación de la cinética del realce, donde Oliva, en un artículo en 2016, publicado en la Revista Argentina de Mastología, explica que este apartado pretende evaluar lo que ocurre con el contraste dentro de la lesión de la mama en un tiempo determinado. Menciona que la señal de intensidad se suele incrementar después de administrar el contraste que tiende a medirse en relación con el nivel precontraste. Cuando se comparan el tiempo y la intensidad de la señal, se generan tres tipos de curvas de tiempo intensidad, que brindan información sobre la vascularidad de la lesión.

La nueva edición cuenta con un apartado de implantes, donde habla del material del implante y tipo de lumen, contorno alterado, silicona intracapsular pliegues radiales, silicona extracapsular, gotas de agua y seroma periprotésico.

A pesar de la extensa explicación sobre la resonancia magnética en este tipo de pacientes, Harbeck y Gnant, en una publicación realizada en el 2017, hacen mención de un metaanálisis; ellos incluían ensayos aleatorios y cohortes comparativos de 3 112 pacientes, donde sugirieron una relación desfavorable de daño-beneficio en el uso de resonancias magnéticas de manera rutinaria preoperatoria. Los autores mencionan que la estadificación y búsqueda de metástasis mediante la resonancia magnética solo es necesaria en pacientes sintomáticos o en aquellos con alto riesgo de recaída. Los exámenes de estadificación de rutina consisten en radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea. Sin embargo, las tomografías computarizadas pueden ser más adecuadas para pacientes que están en alto riesgo o sintomático debido a su alta sensibilidad.

Figura 9. BI-RADS 5ta. edición, Resonancia Magnética

MAGNETIC RESONANCE IMAGING					
Non-mass enhancement (NME)	Distribution	Focal Linear Segmental Regional Multiple regions Diffuse	Implants	Implant material and lumen type	Saline Silicone - Intact - Ruptured Other implant material Lumen type - Single - Double - Other
	Internal enhancement patterns	Homogeneous Heterogeneous Clumped Clustered ring		Implant location	Retroglandular Retropectoral
Intramammary lymph node			Abnormal implant contour	Focal bulge	
Skin lesion			Intracapsular silicone findings	Radial folds Subcapsular line Keyhole sign (teardrop, noose) Linguine sign	
Non-enhancing findings	Ductal precontrast high signal on T1W		Extracapsular silicone	Breast	
	Cyst			Lymph nodes	
	Postoperative collections (hematoma/seroma)		Water droplets		
	Post-therapy skin thickening and trabecular thickening		Peri-implant fluid		
	Non-enhancing mass				
	Architectural distortion				
Signal void from foreign bodies, clips, etc.					

Nota: Tomado de ACR BI-RADS ATLAS 5ta. edición (2013).

Biopsia

En el libro Diagnóstico clínico y tratamientos, los autores Papadakis et al. (2017), mencionan que no se debe iniciar ningún tipo de tratamiento hasta antes tener una biopsia con su respectivo estudio histológico; así mismo, mencionan en dicha literatura que al menos un 60% de las lesiones, con sospecha clínica de malignidad, suelen ser benignas en la biopsia, y un 30% de las que se consideran benignas con la clínica, suelen ser malignas con determinación histológica; esto recalca la importancia de efectuar la biopsia.

Así mismo, los autores anteriores explican que existen dos métodos usualmente usados para la toma de biopsia, biopsia de aguja por aspiración, el cual permite la aspiración de células tumorales mediante aguja fina llamado FNA, por sus siglas en inglés Fine-Needle Aspiration (en español llamada PAAF); la otra manera es mediante biopsia con aguja gruesa, la cual obtiene un porcentaje mayor de tejido mediante una aguja hueca. Este último corresponde al método de elección, debido a que es de bajo costo, fácil de realizar, con anestesia local en el consultorio, la cual también hace posible realizar pruebas de expresión

de marcadores biológicos, como receptores estrogénicos, receptor para progesterona y HER2.

Así también, se recalca que el principal problema es un error por detección por la colocación inapropiada de la aguja, el cual genera falsos negativos; empero, se pueden disminuir estos errores con la realización de biopsias guiadas por métodos de imágenes.

Sin embargo, también se cuenta como se dijo anteriormente, con la técnica de aspiración por aguja fina, la cual tiene la desventaja que genera problemas de muestreo, puesto que pasa por alto lesiones profundas; así mismo, es imposible detectar expresión de receptores por este método. Suele generar falsos negativos hasta en un 10%; la literatura menciona que médicos con experiencia no dejan un tumor sospechoso, aunque la citología por aspiración con aguja fina sea negativa, a menos que concuerde con estudio de imagen, diagnóstico clínico y análisis citológicos; por esto mismo se habla de que no suele ser el estudio de elección para obtener muestras de tumor mamario anómalo.

Posteriormente, los mismos autores hablan acerca de la biopsia abierta, la cual se debe realizar con anestesia local; no obstante, ha disminuido su uso, debido a que, por lo contrario, ha incrementado el uso de biopsia con aguja gruesa. Por lo general, se lleva a cabo mediante una incisión que busca extirpar la anomalía completa, y no solo una toma de la muestra. También se menciona que existe la posibilidad de realizar lo que los autores llaman método de un solo paso: donde hay sospecha notoria se ingresa a la paciente y se determina el diagnóstico en cortes de tejidos por congelación, por medio de la biopsia abierta realizada en sala. Si los estudios son positivos, el cirujano puede efectuar ahí mismo la cirugía; sin embargo, rara vez suele realizarse el método de un solo paso hoy en día. Por otra parte, está el método de dos pasos, que suele ser la biopsia ambulatoria y posteriormente la intervención quirúrgica, el cual es el método de preferencia para diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de mama.

Los autores Herrera et al., en el Manual de Oncología, abordan el tema de la biopsia en el cáncer de mama, explicando que la biopsia se dirige por marcaje con aguja o mediante estereotaxia, la cual es un tipo de biopsia guiada por mamografía. Sin embargo, si la biopsia se observa por ultrasonido, se puede realizar la toma de la muestra guiado por este método de imagen. La biopsia con aguja de corte, también llamada en inglés “tru-cut”, suele ser un

procedimiento de bajo costo y no requiere preparación previa; en lesiones mayores a 1cm esta técnica alcanza una especificidad diagnóstica del 100%. Sin embargo, los autores mencionan que cuando existe diferencia entre la apariencia de las anomalías mastográficas y el diagnóstico histológico, se indica la biopsia quirúrgica.

Por lo siguiente, Papadakis et al. (2017) explican que la biopsia guiada por mamografía, llamada biopsia estereotáctica, se realiza cuando hay una sospecha en la mamografía y no suele identificarse mediante palpación; se suele obtener mediante dos proyecciones perpendiculares y la colocación de un gancho de alambre (que es lo que se denomina arpón metálico) cerca de la lesión, para que el cirujano se pueda guiar durante la intervención quirúrgica. Después, se suele confirmar, mediante mamografía, la posición con respecto a la lesión; se disecciona el tejido subcutáneo hasta llegar a la aguja; en algunas ocasiones ni siquiera puede palparse la lesión a través de la incisión, como en las microcalcificaciones, por lo que se necesita obtener imágenes mediante mamografía, para confirmar la extirpación de toda la lesión.

Entonces, con lo anterior, se sabe que los estudios de imagen hoy en día permiten guiar distintas técnicas en el diagnóstico de mama. Como bien lo menciona Pina, en su artículo “Intervencionismo mamario guiado por imagen: ¿Dónde estamos?”, publicado en el 2018, en la Revista de Senología y Patología Mamaria de España, explica que para un mejor entendimiento se pueden dividir las técnicas intervencionistas de la mama en función del calibre de aguja empleado, destacando así que el grupo de agujas de calibre fino suele ser entre 20-21G, los cuales incluyen las siguientes técnicas: Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) y los arpones metálicos, el cual es un método de marcaje que se coloca en la lesión para guiar a los médicos durante las cirugías intervencionistas.

Posteriormente, el autor prosigue a describir el grupo de técnicas que se incluyen en las de agujas gruesas, que suele tener un calibre entre 18G-14G, y explica que la mayoría de los incluidos en este campo son los dispositivos basados en sistemas de corte tipo tru-cut, al igual que catéteres de drenaje. La próxima categoría que define el autor es la de gran calibre, la cual comprende un calibre entre 11G y 9G, entre los cuales se encuentra la biopsia asistida por vacío.

Como se citó anteriormente, la esterotaxia es una técnica empleada para la toma de muestras en patología mamaria; sin embargo, se cita en el artículo que el ultrasonido suele ser la técnica preferida para realizar cualquier técnica intervencionista, siempre y cuando la lesión sea visible por este medio; no obstante, la esterotaxia sigue siendo utilizada para lesiones no visibles en ultrasonido. Es importante destacar que, acerca de la punción con aspiración con aguja fina, el autor menciona que en muchos artículos suele ser una técnica que obtiene material insuficiente, generando resultados erróneos.

Estadificación

La estadificación va a proporcionar información importante que habla de la esperanza de vida y posibles tratamientos. Como lo mencionan Herrera et al., en los estadios I y II la probabilidad de metástasis es baja, por lo que no suelen realizarse estudios de extensión a menos que el tumor sea mayor de 5cm, el paciente presente sintomatología o haya anomalías en los estudios de laboratorio. Si se tuviese un estadio III, el grupo de autores recomienda realizar búsqueda de metástasis mediante estudios de imagen de tórax, hígado y hueso.

Como bien lo describe el Comité Conjunto Americano del Cáncer, por sus siglas en inglés AJCC (American Joint Committee on Cancer), los estadios describen la severidad individual basada en la magnitud y la extensión. Para poder realizar el estadiaje, hay ciertos elementos de importancia a tener en cuenta: tamaño y extensión de tumor, si hay presencia de afectación de nódulos linfáticos y presencia de metástasis a distancia. Todos estos elementos se pueden detectar mediante estudios como estudios de imagen, laboratorio, reportes patológicos y reportes quirúrgicos. Cabe destacar que existen ciertos cánceres de mama que no entran dentro de esta clasificación, como lo son tumores filoides del seno, sarcoma en mama y linfomas en mama. (AJCC, 2018).

Según el manual de estadiaje de cáncer de mama de la AJCC (2018), en su última edición, explican que a lo largo del manual desarrollan tres tipos de tablas de estadiaje: la anatómica, la clínica y la patológica. La anatómica se basa solamente en la extensión anatómica, la cual se determina con la categoría TNM que se explicará más adelante; esta estadificación clínica está destinada a ser usada en lugares donde no existe posibilidad de realizar biomarcadores; si existiera la posibilidad de utilizarlos se debe ir a la estadificación

patológica. También se cuenta con la estadificación de pronóstico clínico, que es para ser usada en todos los pacientes con base en historia clínica, examen físico, estudios de imágenes previos y biopsias relevantes; este tipo de estadiaje se determina con la clasificación TNM, grado de tumor, evaluar presencia de receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), evaluar presencia de receptores de estrógeno (ER) y evaluar presencia de receptores de progesterona (PR). Por último, se cuenta con la tabla de estadiaje de pronóstico patológico, usada en pacientes que tienen la resección quirúrgica como tratamiento inicial, basada en información clínica, biomarcadores, hallazgos quirúrgicos y resección del tejido.

La American Joint Committee on Cancer (2018), en la última actualización del manual de estadiaje, realiza varios cambios; sin embargo, en el presente trabajo se destacarán solamente los cambios que son de importancia para la autora del trabajo investigativo. Entre los cambios, se cuenta con que el carcinoma lobulillar in situ, conocido en sus siglas en inglés como LCIS, se elimina como pTis de la categoría T (correspondiente del sistema de estadiaje TNM), debido a que se toma como una entidad benigna.

Otro cambio realizado es que los focos satélites microscópicos alrededor del tumor primario no alteran el volumen del tumor, y no son agregados para maximizar el tamaño del tumor primario en cuanto a la T del TNM se refiere.

Para el carcinoma ductal in situ, el grado asignado debe ser grado nuclear. En lo referente a la inclusión de perfiles genómicos, se menciona que los paneles multigénicos pueden proporcionar información de pronóstico y predicción de la terapia; no obstante, estos no se requieren para la estadificación. El panel de expertos en mama incluyó el panel multigénico en la estadificación del pronóstico patológico, pero otros pueden ser igualmente útiles para la toma de decisiones clínicas. La inclusión en el sistema de estadificación no implica la recomendación o respaldo de un panel multigénico sobre cualquier otro para su uso en la atención clínica. (AJCC, 2018).

Así mismo, otro dato de importancia para el autor, es mencionar que para los pacientes con tumores con receptores de hormonas positivos, que se encuentren dentro de T1 y T2, con HER2 negativos y ganglios linfáticos negativos, con un Oncotype Dx inferior a 11, colocan al tumor en la misma categoría de pronóstico que T1a-T1b N0 M0; dichos

cánceres se clasifican en la etapa 1^a, mediante la tabla etapa de pronóstico patológico (AJCC, 2018).

Para pacientes con receptor de hormona positivo con un T1-T2, HER2 negativo y ganglio linfático negativo, una prueba de índice de cáncer de mama con una puntuación de riesgo bajo, independientemente del tamaño de T, coloca al tumor en la misma categoría de pronóstico que T1a-T1b N0 M0. Lo mismo sucedería con una prueba de Endopredict, Mammaprint y el ensayo de firma genética de pronóstico de cáncer de mama Prosigna (anteriormente llamado prueba PAM50), todos los anteriores con resultado de bajo riesgo, y se coloca el tumor en la misma categoría de pronóstico que T1a-T1b N0 M0. (AJCC, 2018).

En el manual de estadios de cáncer de la AJCC (2018) se utiliza la siguiente terminología: con respecto al estadio clínico (c) es usada para determinar información identificada previa a la cirugía o terapia neoadyuvante. Para el estadiaje patológico (p) se utiliza para información definida en la cirugía; la estadificación patológica posterior a tratamiento neoadyuvante se designa “yp”.

Así mismo, un cambio importante, en esta nueva edición, es incluir biomarcadores y estudios genómicos como elementos para asignar el estadio, en conjunto con la información anatómica del tumor (T), nódulos (N) y metástasis (M). Los biomarcadores deben incluir grado histológico, receptor hormonal, HER-2, marcador de proliferación (Ki-67), panel genético (ya sea Oncotype Dx, Mammaprint, Edopredicto, PAM50, entre otros) si estuviese disponible; por lo tanto, anteriormente la estadificación TNM, basada únicamente en la extensión anatómica de la enfermedad, se ha utilizado como una guía de pronóstico para seleccionar si se aplica o no la terapia sistémica; sin embargo, con el avance de estos marcadores biológicos, se han vuelto iguales o más importantes que la extensión anatómica de la enfermedad para predecir pronóstico, seleccionar tratamientos sistémicos o locoregionales. (AJCC, 2018).

El uso de Mammaprint, para dirigir el uso de terapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo, fue aprobado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). También la ASCO recomendó que se realizara un segundo ensayo multigénico, que se basa en la expresión de 21 genes (Oncotype Dx) para determinar el pronóstico de pacientes con cáncer de mama ER positivo, y ganglios linfáticos no afectados. La llegada de estos paneles

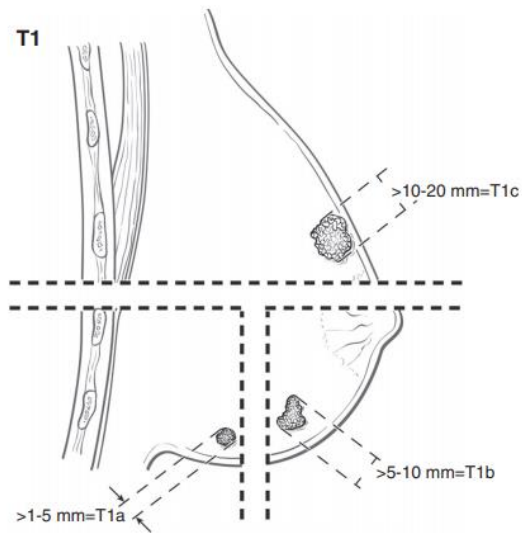
genómicos abrió las puertas para que se pueda abordar a las pacientes de distintas maneras. En el manual de la AJCC también detallan que se realizaron dos informes adicionales que confirmaron que el Oncotype Dx, logra identificar grupos de pacientes que pueden renunciar a la quimioterapia de manera segura, y aún así tener un pronóstico excelente. (AJCC, 2018).

Con lo referente a los estudios de imagen para estadificar el cáncer de mama, la AJCC menciona que las modalidades de imágenes, utilizadas con mayor frecuencia para ayudar a determinar las características T y N, son la mamografía y la ecografía; no se ha demostrado que el uso rutinario de la resonancia magnética de mama, en pacientes con cáncer recién diagnosticado, tenga un beneficio significativo en la obtención de márgenes quirúrgicos claros, y su efecto en la mejora de la recurrencia local y la supervivencia está en debate; empero, está indicada en pacientes que presentan metástasis de cáncer de mama axilar sin tumor de mama evidente en el examen clínico, mamográfico y ecográfico, presentando un cáncer primario de mama oculto, y puede ayudar a facilitar la terapia de conservación de la mama en este subgrupo de pacientes. (AJCC, 2018).

Clasificación Clínica

Como se ha estado mencionando, el más utilizado es el sistema de estadiaje de la AJCC, el TNM, T representando el tumor propiamente, N representa afectación en nódulos linfáticos y M habla de metástasis a distancia. La AJCC clasifica la categoría T de la siguiente manera: T está definido como un tumor de 20 mm o menos en la dimensión más grande, siendo T1mi un tumor de 1mm o menos. T1a es un tumor de 1mm, pero no más de 5 mm en la dimensión más grande, mientras que T1b está definido como un tumor de más de 5mm, pero no más de 10mm en la dimensión más grande, y T1c está definida como un tumor más de 10mm, pero no más de 20 mm. (AJCC, 2018).

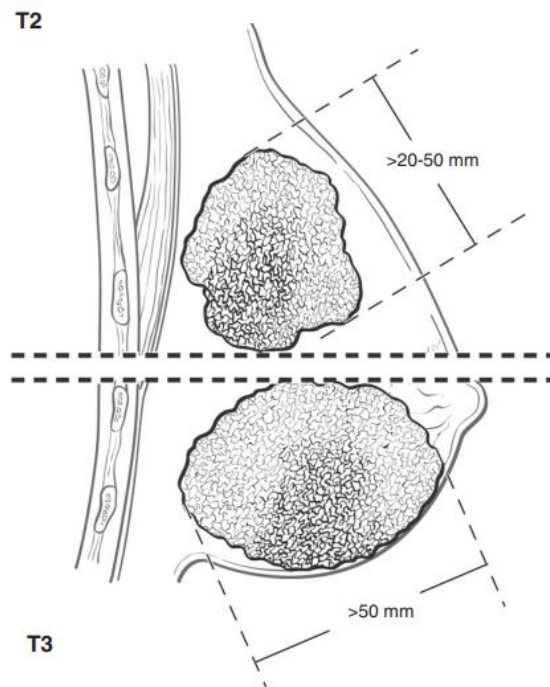
Figura 10. Clasificación T1



Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 600).

Con respecto a la categoría T2, es un tumor de más de 20 mm, pero no más de 50 mm. Así mismo, la categoría correspondiente a T3 es un tumor más de 50 mm. (AJCC, 2018).

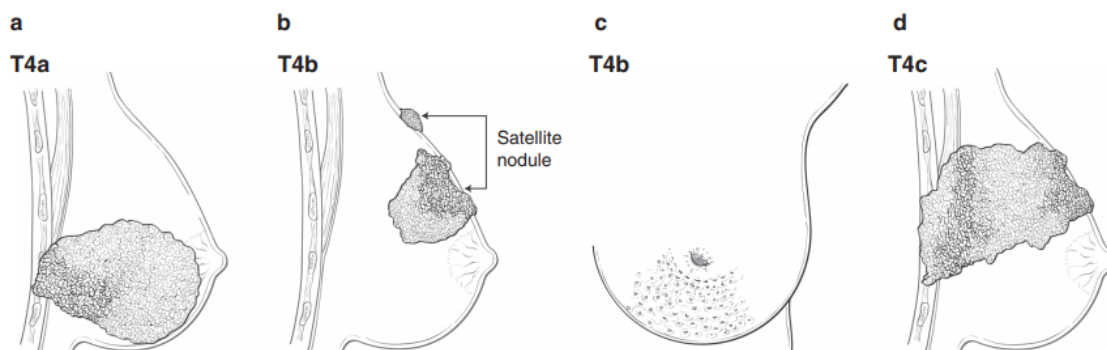
Figura 11. Clasificación T2 y T3



Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 600).

Un tumor T4 se considera un tumor de cualquier tamaño que tenga extensión hacia la pared torácica y/o afectación en la piel. Se subdivide en T4a, teniendo extensión a pared torácica; sin embargo, la AJCC destaca que la afectación a músculo pectoral no es una extensión de la pared torácica y no entra dentro de la categorización de T4. La siguiente subdivisión es con T4b, la cual presenta nódulos satélites en piel, edema, piel de naranja o ulceración a nivel cutáneo. T4c es definido como un T4a junto con un T4b. La T4d corresponde a un cáncer inflamatorio (AJCC, 2018).

Figura 12. Clasificación T4

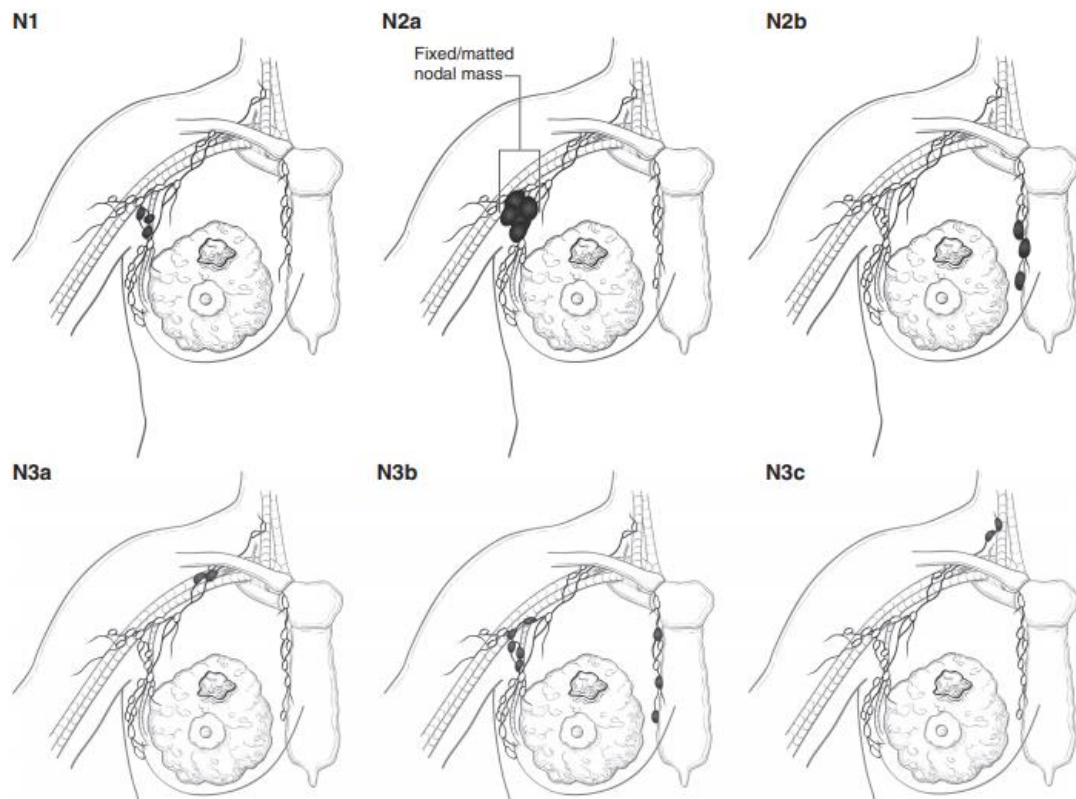


Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 600).

Con respecto a la letra N, representa los ganglios linfáticos afectados; sin embargo, la AJCC bien especifica que la clasificación patológica y clínica de los ganglios son diferentes. La clasificación clínica incluye ganglios detectados por imagen, exceptuando la linfogammagrafía, o por examen físico, teniendo características de alta sospecha de malignidad o presunta macrometástasis histológica basada en biopsia por aguja fina, aguja gruesa o biopsia de ganglio centinela. Al depender del método de confirmación de enfermedad metastásica, así se le coloca un sufijo a la N; si el método de confirmación es clínico se representa como c N; si el método de confirmación es por aspiración de aguja fina o aguja gruesa se representa como c N(f) y si, por el contrario, es mediante biopsia del ganglio centinela se representa como c N (sn). Para notificar ganglios negativos mediante examen físico se designa como c N0; aun cuando los ganglios linfáticos regionales se hayan removido previamente, se debe categorizar de esta manera. (AJCC, 2018).

Al describir propiamente la categoría de N, la AJCC (2018) hace mención de que el c N1 está definido como metástasis en ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I, II, mientras que c N2a corresponde a metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II fijados entre sí. La c N2b, definida como metástasis, se define en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente, y en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes. La c N3a es definida como metástasis ipsilateral infraclavicular con o sin ganglios positivos del nivel I y II. Por otra parte, la c N3b está definida como metástasis ipsilateral de los ganglios mamarios internos y ganglios axilares. Por último, la c N3c es definido como metástasis ipsilateral supraclavicular con o sin ganglios axilares o mamarios internos positivos. (AJCC, 2018).

Figura 13. Clasificación N



Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018 p. 602).

Posteriormente, se evalúa la letra M, representada por presencia o no de metástasis a distancia. Para detección clínica de enfermedad metastásica, como lo desarrolla la AJCC en su Manual de estadificación del cáncer, se menciona que no es necesario que el paciente cuente con evaluaciones radiológicas a sitios distantes para ser clasificado clínicamente como libre de enfermedad metastásica, siendo representada esta última como “c M0”. Las indicaciones para realizar evaluaciones radiológicas son variadas en pacientes T2 N; sin embargo, todas las guías mencionan que hallazgos sospechosos en la historia clínica y examen físico y/o elevación serológica en las pruebas hepáticas son indicativos para proceder a realizar estudios de imagen sistémicos. Retomando, la AJCC habla de una categoría M0 donde no hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia. Por otro parte, se cuenta con la categoría c M0(i+), la cual representa una ausencia de evidencia clínica o radiológica de metástasis en presencia de células tumorales o depósitos no más de 0.2mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en circulación sanguínea, médula ósea u otro tejido no regional en pacientes sin síntomas ni signos de metástasis. Por otra parte, cuando ya hay evidencia clínica y radiológica de metástasis a distancia se clasifica como c M1; mientras que si hay cualquier prueba histológica que confirme metástasis a órganos distantes o en ganglios no regionales, metástasis mayor a 0.2mm, se representa con p M1 (AJCC, 2018).

En pacientes con T1 o T2 N0 o N1, el uso de estudios de imágenes para detectar metástasis a distancia no está aprobado debido al riesgo de falsos positivos; sin embargo, para estadios clínicos I - IIB se pueden considerar solo si presenta dolor a nivel óseo o elevada fosfatasa alcalina, pruebas de función hepáticas alteradas, síntomas abdominales, examen físico alterado a nivel de abdomen o pelvis, así como presencia de síntomas pulmonares. Para los pacientes con estadios clínicos IIIA y enfermedad locoregional más alta pueden ser considerados los estudios en ausencia de síntomas y signos clínicos de metástasis a distancia. Se puede usar el 18-fluorodesoxiglucosa-PET en pacientes que tienen enfermedad local avanzada (estadio IIIB o más) como screening de enfermedad a distancia; si existieran hallazgos sospechosos en el estudio, se puede realizar una tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (RM). Para determinar la categoría M se debe basar en clínica e interpretación radiográfica, la confirmación patológica está recomendada; empero, la confirmación puede no ser posible por razones de viabilidad o seguridad en algunas

ocasiones; cuando se pueda realizar la biopsia del tejido también se debe realizar biomarcadores, porque diferencias entre el perfil de biomarcadores de la metástasis y el tumor primario suelen afectar el tratamiento, según lo cita la AJCC. (2018).

El tipo de biopsia en una lesión sospechosa debe guiarse por la ubicación de las metástasis sospechosas junto con la preferencia del paciente, la seguridad y la experiencia y el equipo disponible para el equipo de atención; sin embargo, la AJCC describe que la PAAF suele ser adecuada, especialmente en lesiones viscerales y con la disponibilidad de interpretación citopatológica experimentada; también se comenta que en ciertas ocasiones hay riesgo de obtener falsos negativos como en hueso, por lo que se puede repetir la biopsia o utilizar otra técnica. Se recalca, de manera importante, que ordenar marcadores tumorales para estadiaje no está indicado; se han generado muchos falsos positivos y no se ha demostrado que su uso mejore los resultados. (AJCC, 2018).

La T clínica posterior al tratamiento neoadyuvante se clasifica como ycT, y se determina por el tamaño y la extensión de la enfermedad en el examen físico y las imágenes, midiendo el foco individual más grande de tumor residual. Así mismo, se clasifica el estadio de los ganglios posterior al tratamiento neoadyuvante como ycN, definida por clínica y hallazgos radiológicos con o sin biopsia. Si se realiza una resección definitiva del tumor primario y/o los ganglios, la información patológica para esta categoría es ypN. (AJCC, 2018).

Clasificación Patológica

El estadio patológico incluye toda la información usada en el estadio clínico más la información recopilada de la cirugía y resección, así como examinación patológica del tumor primario, ganglios linfáticos regionales y sitios de metástasis. Esta clasificación debe incluir escisión del carcinoma primario sin tumor macroscópico en ningún margen de resección; por lo tanto, debe tener márgenes limpios. (AJCC, 2018).

En la evaluación de los nódulos axilares para la categorización patológica debe realizarse la resección quirúrgica de los mismos; acá entra el tema del ganglio centinela; el uso de biopsia en ganglio centinela se registra como “sn”. Así mismo, dentro de esta clasificación patológica, la AJCC indica que cuando los datos de T son suficientes para la estadificación patológica, es necesario tener un análisis microscópico de al menos un ganglio

linfático. Para clasificar patológicamente el ganglio linfático, se le puede asignar la categoría N patológica: si se examinan microscópicamente algunos ganglios linfáticos, al final se debe colocar el número de ganglios removidos, aunque solo se analice uno. (AJCC, 2018).

De tal forma, el manual de estadiaje anotado, con respecto a la parte patológica, menciona que se pueden asignar grupos de estadificación patológica si hay información patológica disponible para T y N, aun cuando solo se disponga M de categoría clínica; por ejemplo, pT pN cM0, y se utiliza la categoría patológica para M si las metástasis están comprobadas por biopsia, Si la cirugía ocurre después de que el paciente haya recibido quimioterapia neoadyuvante, terapia hormonal, inmuoterapia o radioterapia, se debe usar el prefijo "yp" dentro de la clasificación en la letra correspondiente. (AJCC, 2018).

Con lo referente a la clasificación patológica del primario, la AJCC 2018 inicia hablando de T, la determinación del tamaño del tumor, que por ser clasificación patológica debe designarse como p T. También menciona que el tamaño del tumor posterior al tratamiento neoadyuvante se designa como ypT, y debe estimarse con base en la mejor combinación de hallazgos histológicos microscópicos, macroscópicos y de imagen. El tamaño de algunos cánceres invasivos puede no ser evidente en ninguna modalidad; por lo tanto, en estos casos, el tamaño del cáncer invasivo puede estimarse midiendo cuidadosamente y registrando las posiciones relativas o las muestras de tejido enviadas para la evaluación microscópica, y determinando cuáles contienen cáncer invasivo. El carcinoma no invasivo, o carcinoma in situ, se clasifica como Tis. (AJCC, 2018).

En lo que respecta a la caracterización patológica de los ganglios linfáticos regionales (N), la AJCC (2018) comenta que la clasificación patológica (pN) se usa solo junto con una asignación T patológica (resección quirúrgica) (pT), e incluye la evaluación patológica de los ganglios extirpados de una biopsia de ganglio linfático centinela y/o disección de ganglio linfático. La clasificación basada únicamente en la biopsia de ganglio centinela con menos de seis ganglios evaluados, y sin disección de ganglio linfático axilar posterior, se designa (sn) para ganglio centinela; por ejemplo: pN0 (sn).

Definición T, N, M para estadificación

Por todo lo anteriormente mencionado, se procede a presentar las tablas de estadificación correspondientes a T, N y M según el Manual de estadificación de la American Joint Committee on Cancer, en su última edición.

Figura 14. Categorización del tumor primario (T) clínico y patológico

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement > 1.0 – 1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")

Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 624).

Figura 15. Categorización clínica de ganglios linfáticos regionales (c N)

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 624).

Figura 16. Continuación de la categorización clínica de ganglios linfáticos regionales (c N)

cN Category	cN Criteria
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 624).

Figura 17. Categorización patológica de ganglios linfáticos regionales (p N)

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)

Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 624).

Figura 18. Continuación de la Categorización patológica de ganglios linfáticos regionales (p N)

pN Category	pN Criteria
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 625).

Figura 19. Categorización de metástasis a distancia (M)

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 625).

Tablas de estadificación según la American Joint Committee on Cancer

La AJCC, en el Manual de estadiaje, comenta que existen tres tablas, el estadiaje anatómico, el clínico y el patológico; en Estados Unidos de América se debe reportar mediante las tablas clínicas y patológicas. A continuación, se presenta la Tabla de Estadificación Anatómica, en la cual la AJCC especifica que solo debe ser usada en casos donde no se encuentren los biomarcadores de rutina. En los Estados Unidos de América utilizan las tablas de grupos de estadio de pronóstico clínico y patológico, donde se espera venga reportado el grado, HER2, ER y PR en casos de cáncer invasivo; así mismo, la AJCC menciona que el estadio de pronóstico clínico debe ser reportado en todas las pacientes, mientras que el patológico debe ser reportado en todas las pacientes quienes tuvieron cirugía como tratamiento inicial y, por lo tanto, cuentan con la p T y la p N. Por otra parte, la tabla de estadio anatómico debe ser usada solo en casos donde los biomarcadores (HER2, ER y PR) no están disponibles.

Dentro de las acotaciones que se realizan en el manual de estadificación, se menciona que la T1 incluye T1mi, que los tumores T0 y T1 con micrometástasis a ganglios (N1mi) corresponden a estadio IB; también se menciona que los tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis a ganglios se estadifican utilizando N1. También destaca que, si una paciente presenta una enfermedad M1 antes del tratamiento neoadyuvante, la etapa será de IV y permanecerá en esta etapa independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Dentro de la guía también se menciona que la designación del estadio puede cambiar si los estudios de imagen posterior a la cirugía revelan presencia de metástasis a distancia siempre y cuando estos estudios se realicen dentro de los cuatro meses posteriores al diagnóstico sin progresión de la enfermedad, y siempre y cuando la paciente no haya recibido neoadyuvancia. (AJCC, 2018).

Figura 20. Tabla de estadificación anatómica

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Nota: Tomado de American Joint Committee on Cancer (2018, p. 625).

Como se menciona en el manual de estadificación, la estadificación pronóstica debe ser usada en países donde se encuentre disponible el análisis de biomarcadores. Así mismo, se destaca que el estadiaje pronóstico clínico y patológico deben asignarse de acuerdo con T, N, M y biomarcadores, como se indicará en las siguientes tablas, en independencia de que la paciente vaya a recibir tratamiento adyuvante. (AJCC, 2018).

El estadio de pronóstico clínico, se debe utilizar en todas las pacientes que cuenten con la información clínica de T, N y M, basada en historia clínica, examen físico, estudios de imagen y cualquier información obtenida en biopsias; en este apartado no es necesaria la información de estudios genéticos.

Figura 21. Sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
			Negative	Positive	IA
			Negative	Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
			Negative	Positive	IA
			Negative	Positive	IB
	G2	Positive	Positive	Positive	IA
			Negative	Positive	IA
			Negative	Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
			Negative	Negative	IA
			Negative	Positive	IB
	G3	Positive	Positive	Positive	IA
			Negative	Positive	IA
			Negative	Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
			Negative	Negative	IB
			Negative	Positive	IB
			Negative	Negative	IB

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer, (2018, p. 626).

Figura 22. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Positive	IIA
	G2	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Positive	IIB
	G3	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
			Negative	Negative	IIB

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018 p. 627).

Figura 23. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
	G2	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
	G3	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIB
			Negative	Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIB
			Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIB

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 627).

Figura 24. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
	G2	Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
	G3	Positive	Positive	Positive	IIB
			Negative	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
			Negative	Negative	IIIC

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 628).

Figura 25. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIB
			Positive	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
			Positive	Negative	IIIC
	G2	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIB
			Positive	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
			Positive	Negative	IIIC
G3	Positive	Positive	Positive	IIIB	
		Negative	Negative	IIIB	
		Positive	Positive	IIIB	
	Negative	Positive	Negative	IIIB	
		Negative	Negative	IIIC	
		Positive	Positive	IIIC	

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 628).

Figura 26. Continuación de sistema de estadificación pronóstica clínica

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 629).

Por otra parte, el manual de la octava edición para la estadificación del cáncer de mama de la AJCC, explica que la etapa de pronóstico patológico se aplica a pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía como tratamiento inicial. Incluye toda la información utilizada para la estadificación clínica más los hallazgos en la cirugía y los hallazgos patológicos de la resección quirúrgica. El estadio de pronóstico patológico no se aplica a los pacientes tratados con radiación o sistémica antes de la resección quirúrgica; o sea, a quienes se les aplicó terapia neoadyuvante. A continuación, se muestra la tabla correspondiente a la estadificación de pronóstico patológico. (AJCC, 2018).

Figura 27. Sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IA
		G2	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IB
	G3	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
				Negative	IB

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 629).

Figura 28. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
				Negative	IB
			Negative	Positive	IA
				Negative	IB
				Negative	IB
		G2	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
				Negative	IB
			Negative	Positive	IA
				Negative	IIA
				Negative	IIA
	G3	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IIA
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IB
				Negative	IIA
				Negative	IIA

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 630).

Figura 29. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
			Negative	Positive	IIB	
			Negative	Negative	IIB	
		Negative	Positive	Positive	IA	
			Negative	Negative	IIB	
			Negative	Positive	IIB	
	G2	Positive	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	Positive	IIB
		Negative	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	Positive	IIB
	G3	Positive	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	Positive	IIB
		Negative	Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	Negative	IIB
			Negative	Positive	Positive	IIB
			Negative	Negative	IIIA	

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 630).

Figura 30. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB	
			Negative	Negative	IIIA	
			Negative	Positive	IIIA	
		Negative	Positive	Positive	IB	
			Negative	Negative	IIIA	
			Negative	Positive	IIIA	
	G2	Positive	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	Positive	IIIA
	G3	Positive	Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Positive	Positive	IIB
			Negative	Negative	Negative	IIIA
			Negative	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIC	

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 631).

Figura 31. Continuación del sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
	G2	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIC
	G3	Positive	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Positive	IIIC
			Negative	Negative	IIIC

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 631).

Figura 32. Continuación del Sistema de estadificación pronóstico patológico

When TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 632).

Grado histológico

A todo cáncer invasivo de mama le debe ser asignado su grado histológico, bien lo dice el Comité Conjunto Americano de Cáncer. El grado del tumor es determinado por la morfología, donde se cuenta con tres factores: pleomorfismo nuclear, formación de glándulas o túbulos, y células en división o actividad mitótica; la evaluación de cada uno de estos recibe un puntaje de 1 a 3 (siendo 1 el más cercano a lo normal, o sea, favorable). El puntaje entre 3 y 5 está bien diferenciado o grado 1; si el puntaje es 6 o 7, es grado 2; por último, si el puntaje es 8 o 9 está pobremente diferenciado o grado 3. En pocas palabras, esto es cuán cerca o lejos del tejido mamario normal está un tumor (muy diferenciados o poco diferenciado). (AJCC, 2018).

Figura 33. Grado Histológico

G	G Definition
GX	Grade cannot be assessed
G1	Low combined histologic grade (favorable), SBR score of 3–5 points
G2	Intermediate combined histologic grade (moderately favorable); SBR score of 6–7 points
G3	High combined histologic grade (unfavorable); SBR score of 8–9 points

Nota: Tomado de American Join Committee on Cancer (2018, p. 633).

La Dra. Sanataballa, en una publicación realizada en la Sociedad Española de Oncología Médica (2020), explica los grados histológicos tumorales de la siguiente manera: “... el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Las que son más diferenciadas (grado I), son más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III)”. (párr. 35).

Clasificación histopatológica del cáncer de mama

Como lo describe Santaballa, en un artículo publicado en el 2020, en la Sociedad Española de Oncología Médica, el diagnóstico definitivo de dicha patología se hace mediante la examinación de la biopsia para así determinar puntos fundamentales para su diagnóstico exacto, si es invasivo o no, estos últimos llamados in situ, haciendo referencia a que no se han extendido más allá de los conductos (en el caso de ductales in situ) o lobulillos (lobulillares in situ).

En la siguiente clasificación no se incluye al carcinoma lobulillar in situ, conocido por sus siglas en inglés como CLIS, el cual es un área de crecimiento anómalo dentro de los lobulillos, como lo describe la Asociación Americana de Cáncer de Mama. In situ hace referencia a que el crecimiento anómalo se encuentra confinado en el lobulillo y no se propaga a tejidos adyacentes; sin embargo, las personas diagnosticadas con CLIS suelen tener más de un área afectada; asimismo aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama a futuro.

La AJCC, en el Manual de Estadificación de Cáncer, octava edición de su última revisión en el 2018, menciona que el carcinoma in situ se disemina a lo largo del sistema de conductos en el eje radial del lóbulo, siendo más probable que el carcinoma invasivo se

disemine en una orientación centrípeta en el estroma mamario desde el locus de invasión inicial; así también menciona que el tejido glandular es más abundante en la parte superior externa de la mama; como resultado, la mitad de todos los cánceres de mama ocurren en esta región. (p. 579).

La Asociación Americana de Cáncer de Mama menciona que es una afección poco común; sin embargo, por lo anteriormente mencionado, no se sabe con certeza cuántas personas lo padecen, debido a que no produce ninguna sintomatología y no suele tener rasgos radiológicos característicos, siendo su diagnóstico incidental por toma de biopsia.

Cuando una persona es diagnosticada con CLIS tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama invasivo durante toda su vida; el desarrollo del mismo ocurre en un plazo de 15 a 20 años, esto indica que detrás de un diagnóstico desconocido, puede ser que exista una alta incidencia de desarrollar cáncer de mama para muchas mujeres.

En el libro Principios de la Cirugía, Hutn, Robertson, y Bland hablan, en el apartado de carcinoma lobulillar in situ de dicho texto, que la edad promedio de diagnóstico es de 45 años, una edad mucho menor que el diagnóstico que se realiza en mujeres con cáncer de mama invasivo; también destacan que tiene una predilección racial en caucásicas. Los autores hacen mención sobre que un 35% de las mujeres con dicha patología desarrollan mama invasiva, un 5% de estas sin importar dónde se aloje el foco inicial del carcinoma lobulillar in situ.

En un estudio realizado por Candás, en el 2003, publicado en la Revista Argentina de Mastología, menciona que hasta finales de los setenta el tratamiento de carcinoma lobulillar in situ fue mastectomía radical o modificada homolateral; posterior a estudios se considera un marcador de riesgo en lugar de lesión premaligna, y el control periódico fue aceptado como tratamiento estándar.

Como se explica, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su última actualización de estadificación del cáncer de mama, uno de los cambios que realiza es que el carcinoma lobular in situ (LCIS) se ha eliminado del sistema de clasificación por etapas, y ya no se incluye en la categoría de tumor patológico in situ (pTis). El LCIS es tratado como una entidad benigna con un riesgo asociado de desarrollar carcinoma en el futuro, pero no

como una neoplasia maligna capaz de metástasis Hay un pequeño subconjunto de LCIS que tiene un alto grado de características nucleares y puede exhibir necrosis central. Por todo lo mencionado anteriormente, no entra a formar parte de carcinomas no invasivos.

Carcinomas In situ

Carcinoma Ductal In situ

Esta patología suele verse de manera predominante en mujeres; sin embargo, representa el 5% de los cánceres de mama que suelen presentar los varones. Como lo refuerzan los autores Hutn et al., el carcinoma ductal in situ, conocido por sus siglas en inglés como DCIS, genera una proliferación del epitelio que recubre los conductos, produciendo un crecimiento papilar en la luz del conducto, generando con el paso del tiempo que llenan por completo la luz del conducto. Estos mismos autores especifican que dicha patología no presenta ningún tipo de atipia o pleomorfosis, por lo que dificulta su diferenciación, en comparación con la hiperplasia benigna. El carcinoma ductal in situ conlleva un riesgo elevado a una progresión del cáncer invasivo.

El grupo de autores Fu, Gilmore y Jacobs, en el artículo titulado Ductal carcinoma in situ, en el 2018, mencionan que, el carcinoma ductal in situ, conocido por sus siglas en inglés como DCIS, se caracteriza por alteraciones del conducto de las células epiteliales que aún no han invadido a través de las células mioepiteliales la membrana basal ductal. También se explica en el artículo que ha aumentado su incidencia en las últimas décadas, lo cual se atribuye al uso de mamografías para un diagnóstico temprano. En mujeres mayores a 40 años la incidencia tiende a aumentar con la edad, alcanzando picos máximos en edades de 70 a 79 años; no obstante, los autores enfatizan que tiene un excelente pronóstico cuando se trata adecuadamente. Se considera esta patología como una lesión precursora no obligada de la enfermedad ductal invasiva. Con respecto a las líneas germinales de BRCA1 y 2, la mayoría de BRCA1 suele estar asociado a casos de carcinoma ductal in situ asociado a receptor triple negativo, mientras que la mayoría de los BRCA2 suelen estar asociados con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos.

El autor Cortés (s.f.) realiza una descripción muy definida y exacta en un artículo publicado en la Revista Colombiana de Ginecología, donde explica que el carcinoma ductal in situ es una patología que difiere en su apariencia, patrón de crecimiento y características,

por lo que existen diferentes subclasificaciones de la misma, destacando dos subtipos, los cuales son el tipo comedo y no comedo; este último no cuenta con necrosis y se subdivide en las variables. (Cortés. s.f.).

Por su parte, Bargallo, Robles, y Torres, en el texto de Manual de Oncología realizan la siguiente división del carcinoma ductal in situ:

El tipo comedón (38 al 70%) se caracteriza por la presencia de detritos necróticos en los espacios lumbinales y una atipia citológica marcada. Sus células se ordenan de manera periférica en forma de nidos sólidos o áreas pseudoglandulares; presentan mayor invasión y peor pronóstico. El grado de comedonecrosis es un predictor del riesgo de recurrencia ipsolateral posterior al tratamiento.

En la forma sólida (11 al 15%), las células neoplásicas rellenan la luz de los conductos. Este subtipo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local después del manejo conservador.

El tipo cribiforme (7 al 20%) se caracteriza por sus células pequeñas y uniformes que se agrupan en nidos con espacios glandulares a distancias regulares que rellenan o delimitan el espacio ductal.

El tipo micropapilar (11 al 14%) presenta células parecidas a las del cribiforme, pero se agrupan en forma de papilas dentro de la luz ductal. Los dos últimos subtipos pueden coexistir.

El tipo papilar (6 al 24%) presenta proyecciones intraluminales de células tumorales que, a diferencia del patrón micropapilar, contienen núcleos fibrovasculares que representan papilas verdaderas. (Bargallo et al., 2017). De igual manera, este tipo de patología oncológica también representa un riesgo aumentado para el desarrollo de cáncer invasivo de mama, como lo proyectan los siguientes autores:

El riesgo de cáncer invasivo de la mama es casi cinco veces más alto en mujeres con DCIS. Los cánceres invasivos se observan en la mama ipsolateral, por lo general en el mismo cuadrante que el DCIS que se detectó originalmente, lo que sugiere que el DCIS es un precursor anatómico del carcinoma ductal invasivo. (Hutn et al., 2015).

Enfermedad del pezón de Paget

Se define como un tipo de carcinoma ductal in situ, según lo mencionan Hoffman et al., que se presenta con exantema eccematoso focal del pezón. El grupo de autores menciona que las células del carcinoma ductal, que responden a los factores quimiotácticos secretados por células en la dermis, migran a la superficie del pezón, induciendo la ruptura de la piel.

Esta patología suele diagnosticarse mediante una biopsia en sacabocados o escisión en la punta del pezón, además de una exploración física cuidadosa, puesto que el 60% de los casos identifica una tumoración relacionada, como lo explican Hoffman et al. (2017).

Así mismo, se menciona que las pacientes que no muestran anomalías palpables suelen presentar densidades sospechosas en la mamografía o calcificaciones en un 21%; además, un carcinoma ductal in situ subyacente se identifica en casi dos tercios de los casos, y cáncer invasor en casi un tercio de los casos.

Carcinomas Invasivos

Referente a este apartado, el presente autor, se basó en la clasificación que dispone la AJCC en su última edición correspondiente para el 2018, para describir los distintos tipos de carcinomas invasivos. Así como lo explican Arias y Alvarado, en su texto Practical Atlas of Breast Pathology (2018), suele ser una enfermedad muy heterogénea que contiene una amplia gama de entidades morfológicas, los cuales incluyen tipos especiales que corresponden hasta un 25% de todos los cánceres de seno, recalcando la importancia del reconocimiento de los mismos, ya que esto permitirá una adecuada terapéutica.

Son distintos tipos histopatológicos los que se incluyen en el carcinoma invasivo, como lo describe la AJCC (2018), y se cuenta con: Ductal, Inflamatorio, Medular, Medular con estroma linfoide, Mucinosos, Papilar, Tubular, Lobular, Indiferenciado, células escamosas, adenoide quístico, Secretos, Cribiforme, entre otros. Sin embargo, en vista de que el presente trabajo investigativo se basa en cáncer de mama no metastásico, no es el fin del mismo detallar los carcinomas invasivos, por lo que solo se describirán algunos de ellos a continuación.

Carcinoma lobulillar infiltrante

El carcinoma lobular invasivo es el más frecuente dentro de los invasivos y representa el 15% de los carcinomas de mama de ese tipo. Suele presentarse como una masa palpable mal definida o nodularidad mamaria difusa, a una edad mayor. Suele tener una tendencia a presentarse bilateralmente, y a nivel de imagen suele presentarse como una masa con bordes irregulares, mientras que rara vez se observan microcalcificaciones. Sin embargo, Arias y Alvarado (2018) mencionan que la mamografía tiene una sensibilidad relativamente baja para el carcinoma lobular invasivo, con hasta un 30% de casos falsos negativos. Mientras que en el ultrasonido se detecta comúnmente como una masa hipoecoica irregular con bordes espiculados, se observa sombra acústica posterior. En ambos estudios de imagen suele subestimarse el tamaño del tumor, que, por lo contrario, la resonancia magnética da un tamaño más exacto del tumor.

Según los autores Arias y Alvarado (2018), el carcinoma lobular invasivo no suele interrumpir con la arquitectura normal del seno, sino que suele formar una distribución concéntrica alrededor de los conductos y lóbulos. Se reconoce una amplia gama de variantes del carcinoma lobular invasivo, que difieren de este en su morfología y comportamiento, e incluyen: el sólido, alveolar, trabecular, tubulolobular, sello anillo celular y variantes pleomórficas. Suelen encontrarse mezcladas con el carcinoma lobular invasivo clásico o entre otras variantes.

Carcinoma Ductal invasivo

El carcinoma ductal invasivo, por sus siglas en inglés IDC, es el tipo de cáncer de seno más común, según lo especifica la American Cancer Society, donde se habla que el cáncer inicia revistiendo los conductos de la mama, donde invade la pared de los mismos y se extiende a tejidos mamaros cercanos, y tiene la capacidad de realizar metástasis vía sistema linfático.

Carcinoma Tubular

Es un subtipo histológico poco frecuente, como lo describen Arias y Alvarado (2018), suele representar solamente el 1-4% de los carcinomas de mama invasivos. El mismo se asocia comúnmente con una masa palpable, y generalmente se detecta como incidental hallazgo en mamografía, donde aparecen como masas de forma irregular con densidades

centrales y márgenes espiculados, presentándose en el ultrasonido como hipoecoicos con márgenes irregulares y sombreado acústico posterior.

Este carcinoma está formado por túbulos revestidos por una sola capa de epitelio, con células cuboidales o columnares, con un mínimo pleomorfismo y núcleos redondos a ovales ubicados basalmente. Se debe contar con más de un 90% de las características anteriormente mencionadas para clasificarlo como carcinoma tubular puro; por el contrario, se estaría hablando de carcinomas mixtos tubulares. Suele ser clásicamente ER positivo y HER2 negativo, y tiene un fenotipo A luminal; también suele tener baja tasa de metástasis ganglionar, al igual que baja tasa de reincidencia, con una esperanza de vida cerca del normal.

Carcinoma Mucinoso

Arias y Alvarado (2018) hablan que este tipo representan aproximadamente el 1.5% de todos los carcinomas de mama. En los estudios de imagen, en la mamografía de los carcinomas mucinosos puros aparecen como masas ovales bien circunscritas, mientras que en mucinosas mixtas los carcinomas muestran características de imagen más agresivas. En lo que respecta al ultrasonido, los carcinomas mucinosos puros son isoecogénicos, y los mixtos son hipoecogénicos.

Según Arias y Alvarado (2018), citando a Capella et al., se distinguen dos subtipos morfológicos: Tipo A (caracterizado por abundante mucina extracelular) y tipo B (tiene menos mucina extracelular y muestra diferenciación neuroendocrina). Así mismo, se menciona que los tumores con morfología intermedia se clasifican como tipo AB. Por lo general, los carcinomas mucinosos muestran positividad para ER y PR; además, aunque los carcinomas mucinosos tipo A ocurren con más frecuencia en pacientes mayores, tienen un menor grado nuclear, y menores tasas de positividad HER2 y afectación ganglionar que los tumores tipo B. (Arias y Alvarado, 2018).

Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio es solo del 1 al 5% y suele presentarse con cambios en la piel, desde un rubor rojo pálido hasta un exantema rojo brillante, con cambio en piel de naranja. Se diferencia del cáncer de mama primario avanzado descuidado por la rápida

evolución de semanas. Se disemina con rapidez y produce una induración difusa, aumentando dos o tres veces su volumen original. (Hoffman et al., 2017).

Se cuenta con otros tipos de carcinomas invasivos de mama, como los cita la American Joint Committee on Cancer en su manual de estadificación, octava edición (2018); se cuenta con medular con estroma linfóide, enfermedad de Paget infiltrante, indiferenciados y carcinoma de células escamosas; sin embargo, la autora del presente trabajo investigativo se centra en los más comunes, dejando solo la citación de los mismos en este texto.

Clasificación molecular del cáncer de mama

Como se vio anteriormente en el apartado de estadificación, a nivel molecular se puede clasificar el cáncer según distintas categorías. que en esta sección se desarrollarán. Como lo explica Hoffman, B. (2017), citando a Harris, 2007:

... aparte de la etapa, las características del tumor primario que más influyen en el pronóstico y las decisiones terapéuticas son el estado de receptores hormonales, el grado nuclear y la expresión de Her-2/neu. Aproximadamente dos tercios de los cánceres de mama son positivos a los receptores de estrógenos y progesterona. (Hoffman, B., citando a Harris, 2007).

Según Santaballa, en una publicación realizada en la Sociedad Española de Oncología Médica, en el 2020, explica lo siguiente:

La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: Luminal A, luminal B, HER 2 y basal like. Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2 expresión de HER2 y los basal like o triple negativos no expresan ni receptores hormonales ni HER2. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico. (párr. 46).

La misma autora explica que se estudia el tumor si tiene receptores hormonales, ya sea receptores estrógeno positivo (ER+) o receptores de progesterona positivos (PR+), los cuales suelen tener un mejor pronóstico, pues, responden muy bien a la terapia hormonal. (Sanataballa, 2020).

Por otra parte, se cuenta con los que presentan receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Santaballa (2020) explica en el artículo que esta proteína favorece el crecimiento y que suele estar en células normales; sin embargo, en ciertas ocasiones suele estar presente en cáncer de mama en concentraciones muy elevadas, generando mayor agresividad. Así mismo, la autora explica sobre la proteína Ki 67, la cual suele determinar el grado de proliferación, cuando se cuenta con índices de proliferación altos, que la autora especifica suelen ser mayores al 14%, suelen tener peor pronóstico. (Santaballa, 2020).

Al seguir con el desarrollo del HER2, Hoffman, B. (2017), explica lo siguiente:

Her-2/neu es una tirosina cinasa de membrana que coopera con los receptores de la familia Her para generar proliferación y señales de supervivencia en las células del cáncer mamario. Cerca de 20% de los cánceres mamarios tiene expresión elevada de Her-2/neu. (Hoffmann, B., 2017).

De igual forma, Herrera, Ñanmendys y Meneses, en su Manual de Oncología (2016), explican la clasificación molecular del cáncer de mama dividiéndolo en dos grupos principales: el positivo a los receptores de estrógeno y el negativo a los receptores de estrógeno. El receptor de estrógeno positivo comprende los tumores luminales, los cuales se describen como aquellos que muestran patrones de expresión de las células luminales normales de la mama, los que cuando menos se pueden subdividir en dos subgrupos: luminal A y luminal B. Los carcinomas luminales A suelen ser de grado histológico bajo, con una alta expresión de receptores de estrógeno y de los genes vinculados, y se relacionan con un pronóstico excelente. En inmunohistoquímica, este grupo corresponde al *H-Score* receptor de estrógeno positivo mayor de 200 y un índice de proliferación bajo con *Ki-67*. Los carcinomas luminales B tienen un grado histológico más alto, un perfil de genes luminales, pero muestran una expresión baja a moderada de genes pertenecientes al grupo de los receptores de estrógeno positivo y un índice de proliferación más alto. Asimismo, su pronóstico es menos favorable, comparado con el de los luminales. (Herrera et al., 2016).

Figura 34. Subtipos de cáncer de mama

SURROGATE DEFINITIONS OF INTRINSIC SUBTYPES OF BREAST CANCER	
INTRINSIC SUBTYPE	CLINICOPATHOLOGIC SURROGATE DEFINITION
Luminal A	'Luminal A-like' ER-positive HER2-negative Ki67 low* PgR high† Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B	'Luminal B-like (HER2-negative)' ER-positive HER2-negative either Ki67 high or PgR low High-risk molecular signature (if available) 'Luminal B-like (HER2-positive)' ER-positive HER2-positive any Ki67 any PgR
HER2	'HER2-positive (non-luminal)' HER2-positive ER and PgR absent
'Basal-like'	'Triple-negative‡' ER and PgR absent† HER2-negative†

Nota: Tomado de ESMO Breast Cancer Pocket Guidelines sp. (2020).

Tratamiento

Tratamiento citotóxico

Dentro de los quimioterapéuticos utilizados, como lo comenta Kantzung, en el libro de Farmacología Básica y Clínica (2019), la ciclofosfamida, el metotrexano y el fluoruracilo conforman el protocolo CMF, el cual se usa como quimioterapia adyuvante sistémica con seis ciclos. También se cuenta con el fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida protocolo FAC. Las dos posibles combinaciones anteriores se utilizan como quimioterapéuticos en pacientes que presentan afectación en ganglios linfáticos, las cuales pueden tener un riesgo elevado de micrometástasis distante oculta. Los regímenes alternativos incluyen cuatro ciclos

de doxorrubicina y ciclofosfamida y seis ciclos de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC). (Kantzung, 2019).

Así mismo, Kantzung menciona que los cánceres de mama, donde los tumores expresan el receptor de superficie HER-2/neu, el trastuzumab es el fármaco de elección solo o en combinación con quimioterapia citotóxica. Además del trastuzumab, para estas pacientes que presentan HER2, otras posibles terapias son el pertuzumab (que suele usarse con trastuzumab y docetaxel para el cáncer HER2-positivo en pacientes que no han recibido anteriormente quimioterapia anti-HER con enfermedad metastásica), adotrastuzumab emtansina (para mujeres con cáncer de mama metastásico de HER2 positivo que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos) y lapatinib (se usa en combinación con la fluoropirimidina capecitabina oral para el cáncer de mama metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que han recibido terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab). Múltiples agentes anticancerígenos tienen efectividad en cáncer de mama con enfermedad metastásica asociada, incluidas las antraciclinas (doxorrubicina, mitoxantrona y epirubicina) y los taxanos (docetaxel, paclitaxel y paclitaxel unido a la albúmina), junto con el inhibidor de microtúbulos ixabepilona, navelbina, capecitabina, gemcitabina, ciclofosfamida, metotrexato y cisplatino. Las antraciclinas y los taxanos son los fármacos citotóxicos más utilizados. (Kantzung, 2019).

Una vez explicado los ciclos, se procederá a desarrollar cada uno de los fármacos que se utilizan:

Agentes alquilantes

Como lo menciona Kantzung, en el libro de Farmacología Básica y Clínica (2019), explica el mecanismo de acción de esta clase de fármacos de la siguiente manera:

...los agentes alquilantes ejercen sus efectos citotóxicos mediante la transferencia de sus grupos alquilo a diversos constituyentes celulares. La alquilación del DNA dentro del núcleo probablemente represente la principal interacción que conduce a la muerte celular... El sitio principal de alquilación dentro del DNA es la posición N7 de la guanina... puede dar como resultado una codificación errónea a través del emparejamiento anormal de bases con timina o en la depurinación mediante la escisión de residuos de guanina. (Kantzung, 2019).

La ciclofosfamida es uno de los fármacos citotóxicos utilizados en el cáncer de mama, como lo menciona Kantzung (2019) este fármaco suele formar enlaces cruzados del DNA, inhibiendo de la síntesis y función del ADN; así mismo, menciona efectos asociados a la toxicidad tardía, como lo son depresión del hemograma por depresión de médula ósea, pudiendo generar leucopenia, trombocitopenia y hemorragia; la alopecia y la cistitis hemorrágica pueden presentarse con el uso de ciclofosfamida. La ciclofosfamida puede administrarse tanto por vía intravenosa como por vía oral.

Análogos de platino

Dentro de los análogos de platino, se cuenta con tres fármacos que se usan en la práctica clínica, los cuales son: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Sin embargo, según la Sociedad Americana contra el Cáncer, tiene dentro de la lista de quimioterapéuticos utilizados para el cáncer de mama el carboplatino, el cual es un análogo de platino de segunda generación, que ha demostrado tener una mejor tolerancia, en comparación con el cisplatino.

Como lo explica Kantzung (2019), el mecanismo preciso de acción de estos fármacos no está claro; ejercen sus efectos citotóxicos al igual que los agentes alquilantes, los cuales destruyen las células en todas las etapas del ciclo celular y se unen al ADN, inhibiendo de la síntesis y la función del mismo.

Antimetabolitos.

Dentro de los antimetabolitos se cuenta con las Fluoropirimidinas, donde se tiene al 5-fluorouracilo, el cual, como lo explica Kantzung (2019), suele ser inactivo en su forma original, por lo que debe llevar una serie de reacciones enzimáticas. El 5-fluorouracilo se convierte en 5-fluorouridina-5'-trifosfato, donde se une al RNA e interfiere con el procesamiento del RNA y la traducción del RNAm; de igual manera, el 5-fluorouracilo se convierte en 5-fluorodesoxiuridina-5'-trifosfato; en este paso, suele incorporarse al ADN inhibiendo la síntesis y la función del mismo, por lo que el autor concluye que su citotoxicidad va dirigida tanto al ADN como al ARN. Dentro de las toxicidades por este fármaco se encuentran mielosupresión, toxicidad gastrointestinal en forma de mucositis y diarrea, toxicidad cutánea manifestada por el síndrome mano-pie y neurotoxicidad.

Por otra parte, dentro de esta misma familia de fármacos está la capecitabina. Este fármaco, como explica Kantsung (2019), se suele utilizar como tratamiento del cáncer de mama metastásico como agente único o en combinación con otros. Dentro de las principales toxicidades hay diarrea y el síndrome mano-pie. Con capecitabina también se observan mielosupresión, náuseas y vómitos, mucositis y alopecia; empero, su incidencia es menor que con 5-fluorouracilo.

Taxanes

Dentro de este grupo está el paclitaxel, que actúa a nivel del huso mitótico inhibiendo la mitosis y la división celular. Se metaboliza en el sistema hepático, por lo que se debe reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática, explica Kantsung (2019), quien de igual manera explica otro taxano utilizado como quimioterapéutico en el cáncer de mama, el docetaxel, un taxano semisintético, donde su mecanismo de acción, metabolismo y eliminación son idénticos a los del paclitaxel, siendo aprobado como terapia de segunda línea en cáncer de mama avanzado.

Antraciclinas

Dentro de estos hay fármacos utilizados en pacientes con cáncer de mama, como lo son la doxorubicina o epirubicina, la cual es un análogo de la antraciclina, cuyo mecanismo de acción es igual, aprobado su uso como un componente de la terapia adyuvante en el cáncer de mama con ganglios positivos en estadio temprano, y también en cáncer de mama metastásico. Como lo explica Kantsung (2019), los antibióticos de antraciclina, aislados de *Streptomyces peucetius* var *caesius*, se encuentran entre los fármacos citotóxicos. Existen dos antraciclinas originales, la doxorubicina y la daunorrubicina, los cuales, ejercen su acción citotóxica inhibiendo la topoisomerasa II, generando radicales libres de semiquinona y radicales libres de oxígeno, a través de un proceso reductor mediado por enzimas dependiente de hierro, bloqueando la síntesis de AND y RNA, y por último, alterando la unión a membranas celulares para alterar la fluidez y el transporte de iones.

Tratamiento antiestrogénico

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Como mencionan Brunton, Chabner y Knollmann, en el libro Goodman and Gilman, (2018), el tamoxifeno se encuentra dentro de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, el cual ejerce efectos antiestrogénicos en el tejido mamario; no obstante, también ejerce efectos agonistas estrogénicos en tejidos no mamarios; por lo tanto, el tamoxifeno es un inhibidor competitivo de los estrógenos, se une a los receptores de estrógeno y antagoniza la proliferación del cáncer de mama humano inducida por estrógeno. De igual forma, los autores explican que las diferencias en la distribución tisular de los subtipos de receptores de estrógeno, y la función y las diferentes proteínas correguladoras transcripcionales, probablemente explican la respuesta antagonista del tamoxifeno en el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, y las actividades agonistas parciales en los tejidos no cancerosos, como lo son el endometrio uterino, generando una hipertrofia endometrial, hemorragia vaginal y cáncer de endometrio, el sistema de coagulación, pudiendo generar tromboembolismo, el metabolismo óseo, aumento de la densidad mineral ósea, retrasando el desarrollo de la osteoporosis y el hígado, donde el tamoxifeno reduce el colesterol sérico total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas, y aumenta los niveles de apolipoproteína A-I.

Con lo referente a la administración, mencionan Brunton et al., el tamoxifeno se administra por vía oral una vez al día, usado para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores de estrógeno positivos, después de la escisión primaria de un tumor con receptores de estrógeno positivo como un tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas durante al menos cinco años.

De igual manera, el tamoxifeno tiene asociados ciertos efectos secundarios, como mencionan Brunton et al., dentro de los cuales se mencionan síntomas vasomotores, irregularidades menstruales, hemorragia y secreciones vaginales y prurito de la vulva; así mismo, por su actividad agonista estrogénica en tejidos no mamarios, el tamoxifeno también aumenta la incidencia del cáncer de endometrio de dos a tres veces, particularmente en las mujeres posmenopáusicas, quienes reciben tamoxifeno por más de dos años; también, incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, por lo que suele suspenderse

temporalmente el tamoxifeno antes de la cirugía electiva. También se habla de que puede causar depósitos retinianos, disminución de la agudeza visual y cataratas.

Los mismos autores explican que se cuentan con nuevos antiestrogénicos análogos del tamoxifeno, como lo son el toremifeno, el droloxifeno y el idoxifeno.

Reguladores descendentes selectivos de receptores de estrógeno

Se cuenta con este grupo de fármacos, a los cuales Brunton et al. describen que, dentro de estos reguladores descendentes selectivos de receptores de estrógeno, se cuenta con el fulvestrant, el cual es el único de este tipo aprobado por la FDA, como agente único o en combinación con el palbociclib, un inhibidor de CDK4/6; esto para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos. A este tipo de fármacos también se les conoce como antiestrógenos puros, mencionan los autores, pues carecen de actividad agonista de estrógenos.

Este fármaco es un antiestrógeno esteroideo que se une al receptor de estrógeno con una afinidad 100 veces mayor que el tamoxifeno, mencionan Brunton et al.; así mismo, destacan que no solo inhibe la unión del estrógeno, sino que el fulvestrant reduce el número de moléculas del receptor de estrógeno en las células, por lo que anula la transcripción mediada por el receptor de estrógeno de genes dependientes de estrógenos. A diferencia del tamoxifeno, el fulvestrant se administra por vía intramuscular con una dosis de carga inicial quincenal en el primer mes, seguida de inyecciones una vez al mes. Suele indicarse en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptores de estrógeno positivo, posterior a una terapia antiestrógeno de primera línea, como lo son el tamoxifeno o los inhibidores de aromatasas.

Fármacos que disminuyen los niveles de estrógeno

Dentro de este grupo de fármacos se cuenta con los inhibidores de aromatasas. Como lo explican Brunton et al., la aromatasas es una enzima encargada de convertir los andrógenos en estrógenos, siendo en esta enzima donde actúan los inhibidores de aromatasas, que como su nombre lo dice, bloquea esta actividad enzimática inhibiendo la producción de estrógenos. Por esto anteriormente mencionado, son considerados como el tratamiento adyuvante de

mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, receptores de estrógeno positivo, ya sea como terapia inicial o posterior al tamoxifeno.

Así mismo, dicho autor resalta que la aromatasa es la responsable de convertir los andrógenos suprarrenales y de la androstenediona en estrona y testosterona en estradiol. En mujeres posmenopáusicas, esta conversión suele ocurrir en tejidos fuera del ovario, como lo son en grasa, músculo, cerebro, hígado, mama y tumores mamarios, siendo la principal fuente de estrógeno circulante, mientras que en las premenopáusicas el estrógeno se produce sobre todo en ovarios. Como lo mencionan Brunton et al., estos fármacos suelen aumentar la producción de gonadotropinas en escenarios premenopáusicos, por lo que reduce la capacidad de inhibir la producción de estrógenos ováricos, por lo que no suelen ser efectivos en mujeres premenopáusicas.

De igual forma, Brunton et al. describen los inhibidores de aromatasa (AI) de la siguiente manera:

Los AI se clasifican como de primera, segunda o tercera generación. Además, se clasifican a su vez como AI tipo 1 (esteroideo) o AI tipo 2 (no esteroideo) de acuerdo con su estructura y mecanismo de acción. Los inhibidores de tipo 1 son análogos esteroideos de la androstenediona, que se unen covalente e irreversiblemente al mismo sitio en la molécula de la aromatasa. Por tanto, de forma usual se conocen como inactivadores de la aromatasa. Los inhibidores de tipo 2 son no esteroideos y se unen de manera reversible al grupo hem de la enzima, produciendo inhibición reversible. (Brunton et al., 2019).

Los inhibidores de aromatasa de primera y segunda generación no son de uso para pacientes con cáncer de mama receptores de estrógeno positivo en la actualidad, debido a sus efectos secundarios, mencionan Brunton et al. Sin embargo, sí suelen utilizarse en gran manera los inhibidores de aromatasa de tercera generación, como lo son el exemestano, que es un agente esteroideo tipo 1, y anastrozol y letrozol, los cuales forman parte de agentes no esteroideos tipo 2.

Al introducir el tema del anastrozol, se dice que la utilización diaria del mismo reduce la aromatización de los andrógenos en más del 95% después del primer mes de tratamiento,

explican Brunton et al., y de igual forma también reduce la aromatización en tumores de mama grandes con receptores de estrógeno positivo.

Tratamiento neoadyuvante

Como lo menciona Santaballa (2020), este tratamiento suele ser el que se administra antes de cualquier procedimiento quirúrgico; anteriormente se realizaba con el fin de facilitar la cirugía buscando disminuir el tamaño del tumor; sin embargo, en la actualidad, los tratamientos neoadyuvantes tienen el objetivo de saber si el tumor es sensible o no a dicho tratamiento, y poder individualizar el abordaje correspondiente a la paciente conforme sea la respuesta obtenida. Así mismo, se recomienda marcar el tumor con algún material radiopaco para que, al momento de realizar el procedimiento quirúrgico, el cirujano pueda realizar la extirpación del tumor sin dificultad, independientemente de si este redujera de tamaño. La autora también menciona que los tratamientos sistémicos utilizados son básicamente los mismos que para la terapia adyuvante dependiendo del subtipo de cáncer de mama, hormonoterapia, quimioterapia, anti-HER2, y dependiendo de la respuesta obtenida en la neoadyuvancia, se indicará el tratamiento adyuvante. Así mismo, especifica que en los casos donde no se obtenga ninguna respuesta, la hormonoterapia será el tratamiento utilizado en tumores luminales, TDM 1 en los HER2 positivos y quimioterapia con capecitabina en los triples negativos (Santaballa, 2020).

Tratamiento adyuvante

Del tratamiento adyuvante, su objetivo, como lo plantea Santaballa (2020), es reducir el riesgo de recaída y muerte. Se debe valorar a las pacientes con un mayor riesgo de recaída postquirúrgica, mediante factores pronósticos, como lo son la afectación ganglionar, edad, tamaño del tumor, grado histológico, receptores hormonales y HER2. Así mismo, se menciona que existen distintos tratamientos adyuvantes, como lo son quimioterapia y hormonoterapia. La mayoría de tratamientos quimioterapéuticos adyuvantes son combinaciones entre antraciclinas y taxanos. El tratamiento adyuvante hormonal va en función de si el tumor posee receptores hormonales, donde su administración suele ser entre cinco a diez años. Para las premenopáusicas, el tratamiento a seguir es tamoxifeno; así mismo, se puede indicar suprimir la función ovárica durante un tiempo, mientras que en las postmenopáusicas los de elección son los inhibidores de aromatasa. Con respecto a tumores

con expresión aumentada de la proteína HER2, el trastuzumab es el que se utiliza, administrado durante un año; en algunos casos se puede valorar también la utilización de pertuzumab o neratinib.

Como bien lo mencionan los autores Méneses et al., el objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica; la indicación de la misma se basa en tamaño de tumor, grado de diferenciación, estado ganglionar, receptores hormonales, sobreexpresión o amplificación de HER-2 y Ki-67, así como factores relacionados con la paciente como lo son la edad, comorbilidades y estado funcional. Los autores mencionan que un metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group demostró que la poliquimioterapia disminuye la recurrencia y mortalidad, así como el beneficio de la quimioterapia es independiente de la terapia endocrina adyuvante, estado de receptores hormonales, estado ganglionar y edad; además, la adición de taxanos a los esquemas basados en antraciclinas mejora los desenlaces con reducción de la recurrencia en el 5% absoluto y en el 3% de mortalidad.

Cabe destacar que, a los taxanos, el Instituto Nacional de Cáncer los define como fármacos antineoplásicos que impiden el crecimiento celular al detener la mitosis, suelen interferir con los microtúbulos, por lo que se consideran inhibidores mitóticos y un tipo de antimicrotúbulo. Así mismo, las antraciclinas las definen como antibióticos que suele usarse como antineoplásicos, porque dañan el ADN de las células cancerosas, provocándoles la muerte; ejemplos de estos fármacos son: daunorrubicina, doxorrubicina y epirubicina.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, al cual el Instituto Nacional del Cáncer lo define como un anticuerpo producido en el laboratorio, mediante combinación de anticuerpo humano y anticuerpo monoclonal animal, donde esta porción del anticuerpo, que suele ser de ratón, se une al antígeno objetivo; al tener un anticuerpo humano, también hace menos probable su destrucción dentro del cuerpo humano.

Ablación ovárica

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, la ablación ovárica reduce la recurrencia y mortalidad. Méneses et al. mencionan que se puede obtener mediante cirugía, radiación o agonistas de la hormona liberadora de

gonadotropinas (GnRH), por lo que suele ser considerado dentro del abordaje de este subtipo de pacientes.

Radioterapia

Como parte del tratamiento de cáncer de mama, se cuenta con la radioterapia, que como bien lo explican Herrera, Namendys y Meneses (2016), existe un beneficio demostrado de la radioterapia como parte de la terapia preservadora, por lo que la radioterapia adyuvante es estándar de tratamiento en patología mamaria desde las pasadas tres décadas. La radioterapia adyuvante consiste en dosis de 45 a 50 Grays (medición para determinar la dosis absorbida de radiaciones ionizantes por el tejido) divididas en 25 fracciones + BOOST (radioterapia adicional del lecho tumoral), que se administran en un tiempo promedio de seis semanas. Los autores mencionan que una de las razones para no optar por el tratamiento preservador de mama se debe a las implicaciones de la radioterapia adyuvante, como la larga distancia desde el domicilio a hospitales o los elevados costos de la radioterapia.

Los autores anteriormente mencionados, también se refieren a la irradiación acelerada a mama parcial (IPAM) que reduce dosis en órganos adyacentes, como piel, pulmón y sobre todo corazón.

El National Cancer Institute explica que existen tres enfoques comunes de la IPAM: el haz externo, donde la radiación es dirigida al tejido de interés, la braquiterapia, que es la inserción de recursos radioactivos en la mama, y la radiación intraoperatoria.

Los autores Hunt, Robertson y Bland (2018) mencionan que la radioterapia debe ser usada en todos los estadios de cáncer de mama. Las mujeres que se tratan con mastectomía y presentan márgenes quirúrgicos tienen un riesgo alto de recurrencia local del cáncer, por lo que el empleo de radioterapia está justificado, tanto en pared torácica como en ganglios linfáticos. El texto también menciona que las mujeres con enfermedad metastásica, que incluye cuatro o más ganglios linfáticos axilares, y las premenopáusicas con enfermedad metastásica, que solo afecta tres ganglios linfáticos, también tienen mayor riesgo de recurrencia, y son candidatas para radioterapia; así mismo las pacientes con cáncer de mama local y regional avanzado (estadio IIIA o IIIB) tienen un riesgo alto de enfermedad recurrente después del tratamiento quirúrgico.

Técnicas quirúrgicas del cáncer de mama

Cuadrantectomía

Dentro de este apartado de debe hacer mención al pionero del procedimiento quirúrgico, el doctor Umberto Veronesi, quien recalca que se deben evitar recurrencia del cáncer, y la cirugía debe ser tan completa como sea posible, como lo describen los autores Racandi et al. (2019). Así mismo, los autores comentan, en su artículo, que el doctor Veronesi llevó a cabo un estudio entre 1973 y 1980, en el que se compararon los resultados de mastectomías radicales, con los de una cuadrantectomía con linfadenectomía y radioterapia, donde participaron 701 pacientes, de las cuales 349 fueron tratadas con mastectomía de Halsted y 352 con cuadrantectomía, linfadenectomía y radioterapia. Según los resultados obtenidos, tres pacientes de las tratadas con mastectomía de Halset tuvieron reincidencia, mientras que solo hubo una reiniciencia dentro de las tratadas con cuadrantectomía. De esto nace el realizar cirugías conservadoras de mama con márgenes de resección.

Mastectomía

La mastectomía se define, según Wyld, Markopoulus, Leidenius y Senkus (2018), en su libro *Breast Cancer management for surgeons*, como la extirpación de la glándula mamaria en su totalidad. Los autores también mencionan que algunas de las indicaciones para realizar una mastectomía son una enfermedad extensa, invasiva o in situ de múltiples sitios no candidata de cirugía conservadora de seno, un segundo evento ipsilateral en el seno, ya sea una recurrencia o segundo cáncer primario después de la conservación previa de la mama, cirugía y radioterapia, elección del paciente, cirugía profiláctica en pacientes con alto riesgo familiar de cáncer de mama, cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado, aunque suele ser una indicación relativa y un cáncer de mama inflamatorio, la cual suele ser una indicación absoluta.

Mastectomía Radical

Como lo menciona Cruz y Morales, en su artículo sobre la Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama (2014), explican que el mayor aporte histórico sobre el desarrollo y la expansión del uso de la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama lo realizaron Halsted y Meyer, ya que en 1890 introdujeron

la mastectomía radical como intervención, con unas bases científicas para el tratamiento del cáncer de mama.

William Steward Halsted, consideraba que la pieza debía extirparse rápido y en su totalidad, incluyendo el pectoral, era partidario de extender la intervención a la fosa supraclavicular y en 3 ocasiones explorar mediastino. Fue el primero que se apoyó en un fundamento científico y finalmente desarrolló la técnica que sería utilizada durante 100 años, la cual se basaba en: una amplia escisión de piel, extirpación del pectoral mayor, disección axilar y extirpación en bloque de todos los tejidos, con un amplio margen. Así entonces, la mastectomía radical que consistía en retirar la mayor cantidad de tejido posible, fue la cirugía que predominó para tratar al cáncer de mama (Cruz y Morales, 2014).

La mastectomía radical, según Wyld et al., mencionan que se trata de una técnica quirúrgica que remueve la totalidad de la glándula mamaria, piel suprayacente, complejo pezón areola, pectoral mayor y ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.

Mastectomía Radical Modificada

La mastectomía radical modificada, como lo mencionan Wyld et al., suele ser una técnica que se define como la extirpación de la totalidad del tejido glandular mamario, piel suprayacente, complejo pezón areola y nivel concurrente I-II de disección de ganglios linfáticos axilares, los cuales representan nivel I la axila baja donde están los ganglios laterales en el borde lateral del pectoral menor, así como nivel II, que es la axila media, donde se ubican los ganglios situados entre el borde lateral y medial del pectoral menor, ganglios intrapectores de Rotter. En otras palabras, la mastectomía radical modificada es una mastectomía junto con la extirpación de ganglios axilares.

Mastectomía Simple

Según lo establecido por la American Cancer Society, define la mastectomía simple como el procedimiento donde se extirpa todo el seno, incluyendo pezón, areola y piel. La mayoría de mujeres, si son hospitalizadas, suelen darse de alta al día siguiente.

Mastectomía con Conservación de piel

La mastectomía con conservación de la piel, Wyld et al. la definen como la extirpación de la totalidad de la glándula del tejido mamario, extirpación del complejo de pezón-aréola, preservación de la piel que recubre la glándula mamaria, seguida de una reconstrucción inmediata.

Mastectomía subcutánea

Otro tipo de mastectomía, la cual, es motivo de investigación de la presente autora, es la mastectomía subcutánea, como se explica a continuación:

La extirpación del tejido glandular mamario por debajo de la piel, conservando el complejo areola-pezón, ha recibido distintas denominaciones: mastectomía subcutánea, glandulectomía subcutánea, adenomastectomía. A principios de siglo, Bartlet propuso esta técnica quirúrgica para el tratamiento de la llamada mastopatía fibroquística, como medida profiláctica frente al cáncer de mama. En las últimas décadas se han publicado numerosas series, en las que sigue justificándose el empleo de la misma como terapéutica profiláctica; no obstante, ha sido y sigue siendo una técnica motivo de controversia (Yestea et al 2001).

Los primeros relatos de la mastectomía subcutánea describen dejar una placa de tejido mamario de hasta 1 cm debajo de la areola. Las técnicas modernas incluyen una muestra de biopsia subareolar y dejar una cantidad mínima de tejido en el pezón, según Wyld et al. (2018), en su libro *Breast Cancer Management For Surgeons*.

La American Cancer Society menciona que es una cirugía que permite la conservación del pezón, además de la piel; posteriormente, se puede realizar una reconstrucción de seno. Durante la misma el cirujano debe observar si debajo del pezón y la areola contiene invasión neoplásica; si fuese así, debe ser extirpado el pezón también. Suele ser un procedimiento que se le ofrece a las mujeres que padecen de un tumor pequeño en etapas tempranas.

En un artículo realizado por Mota et al. (2010), se explica que Freeman (1962) informó por primera vez sobre la técnica de mastectomía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad benigna de la mama, en mujeres con antecedentes familiares importantes de

cáncer de mama. En 1980, Gentil propuso la mastectomía con conservación del pezón (NSM) para la mastectomía contralateral profiláctica y para tratar el cáncer de mama. El método tradicional de mastectomía consiste en la extirpación de la piel que recubre la mama, incluido el complejo pezón-areola. En la actualidad, la NSM se usa comúnmente para las mujeres que se consideran de alto riesgo, y que se someten a cirugía como prevención primaria del cáncer de mama.

Mastectomía doble o bilateral

La American Cancer Society menciona este tipo de mastectomía, la cual se realiza de manera bilateral, para reducir el riesgo en mujeres con un peligro elevado, como en mutación del gen BRCA; sin embargo, existen circunstancias en las que se podría hacer una mastectomía doble como parte del tratamiento en casos específicos. Suelen ser simples; no obstante, en algunas podrían preservar el pezón.

Oncoplástica

Como lo detallan los autores Garcés et al. (2016), a pesar de que existe una evidente mejoría con la tumorectomía versus mastectomía radical propuesta por Halsted, con la tumorectomía los resultados cosméticos pueden ser impredecibles y muchas veces no satisfactorios, por lo que el interés en este campo empieza a aumentar, introduciendo un nuevo término, la cirugía oncoplástica, que surge de la fusión de la cirugía oncológica de la mama con la cirugía cosmética.

En vista de que el presente trabajo investigativo no abarca la oncoplástica dentro de su investigación, solo se realizarán unas acotaciones para generar un conocimiento generalizado para el lector en este campo.

Como lo menciona Vásquez (2016), en su artículo Cirugía del cáncer de mama. Técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación, define la oncoplastica como lo siguiente:

La cirugía oncoplástica es un conjunto de soluciones quirúrgicas que permiten la restitución estética de la mama tras una mastectomía o cirugía conservadora, así como la corrección de las secuelas de otros tratamientos. Por tanto, este concepto incluye

diversas técnicas de mamoplastia, estrumoplastias, reconstrucciones mamarias y la cirugía de la prevención. (Vásquez, 2016).

Guías de tratamiento para el cáncer de mama

Existen diversas guías de tratamiento para abordar el cáncer de mama, las cuales son realizadas por un panel de expertos, para generar posibles recomendaciones en la forma de abordar el tratamiento. A continuación, se exponen las dos principales guías internacionales en sus ediciones más actuales, las del 2020, las cuales corresponden a las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que son las formuladas por este comité estadounidense, y las guías europeas, que corresponden a la European Society for Medical Oncology (ESMO). Posterior a esto, se colocarán las guías correspondientes de Costa Rica, las cuales, cabe destacar, son de los años 2012 y 2014.

Cabe destacar que la presente autora, desarrollará las guías de tratamiento específicamente de los estadios que involucran el trabajo investigativo, por lo que se excluyen los estadios que tengan invasión a ganglios o metástasis a distancia.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)

Carcinoma Ductal in Situ (DCIS) TisN0M0

El abordaje para este tipo de pacientes, según la NCCN, se muestra a continuación:

- Historia clínica y examen físico.
- Diagnóstico con mamografía bilateral.
- Valoración patológica.
- Determinación del estado de receptor de estrógeno.
- Asesoramiento genético si la paciente tiene riesgo de cáncer de mama hereditario. (Véanse los anexos 10 y 11).
- Resonancia magnética en mama si estuviese indicado. (Véase el anexo 12).

Posterior al abordaje inicial, se procede a desarrollar los posibles tratamientos para este subgrupo de pacientes, dentro de los cuales, la NCCN sugiere las siguientes recomendaciones:

- Lumpectomía sin resección de nódulos linfáticos + radioterapia en toda la mama con o sin sobreimpresión del lecho tumoral.
- Mastectomía total con o sin biopsia del ganglio centinela + reconstrucción (opcional).
- Lumpectomía con o sin disección de ganglios + irradiación parcial acelerada de las mamas (APBI).
- Lumpectomía sin disección de ganglios linfáticos sin radioterapia (categoría 2B).

Dentro de la terapia adyuvante posterior a los abordajes mostrados anteriormente, se encuentran las siguientes opciones:

- Terapia de reducción de riesgo ipsilateral posterior a cirugía:
 - o Considerar terapia endocrina por 5 años en:
 1. Pacientes con conservación de mama (lumpectomía y radioterapia) (Categoría 1), especialmente los ER+.
 2. Los beneficios de la terapia endocrina en pacientes con ER- es incierta.
 3. Pacientes tratados con excisión local sola.
 - o Terapia endocrina:
 1. Tamoxifeno en pacientes premenopáusicas.
 2. Tamoxifeno o inhibidores de aromatasas (IA) en pacientes posmenopáusicas con alguna ventaja de IA en más de 60 años o riesgo de tromboembolismo.
 - o Terapia de reducción de riesgo de mama contralateral.
 1. Asesoramiento sobre reducción de riesgos.

Seguimiento:

- Historia clínica y examen físico cada 6 a 12 meses por 5 años y después de manera anual.
- Mamografías cada 12 meses (primera mamografía dentro de los 6 a 12 meses, después de terapia de conservación de mama, categoría 2B).

T1-T3, N0-1, M0

El abordaje para este subgrupo de pacientes corresponde al siguiente:

Si no está considerando terapia sistémica preoperatoria:

- Historia clínica y examen físico.
- Estudios de imagen:
 - o Diagnóstico con mamografía bilateral.
 - o Ultrasonido si fuese necesario.
 - o Resonancia magnética (opcional), con especial consideración para tumores mamográficamente ocultos.
- Revisión patológica.
- Determinación del estado de receptores de estrógeno y progesterona, así como HER2.
- Asesoramiento genético en pacientes de alto riesgo para cáncer de mama hereditario (Véanse los anexos 10 y 11).
- Prueba de embarazo en toda mujer con potencial de procrear.
- Evaluación de la angustia.

Considerar estudios adicionales, que son en caso de signos y síntomas de enfermedad metastásica:

- Hemograma completo.
- Panel metabólico, incluidas pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina.
- Indicar radiografía si se localiza un dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada.
- Tomografía computarizada con contraste abdominal y/o pélvica o resonancia magnética con contraste indicado en elevación de fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática anormal, síntomas abdominales o examen físico anormal de abdomen o pelvis.
- Tomografía computarizada de pecho con contraste (si presenta síntomas pulmonares).

Tratamiento locorregional:

- Lumpectomía con estadificación quirúrgica de ganglios linfáticos:
 - o Negativos: radiación en toda la mama con o sin sobreimpresión del lecho tumoral, y considerar irradiación de la región ganglionar con la exclusión de

dissección de porción axilar en pacientes con tumores centrales o de >2cm con otros aspectos de alto riesgo (jóvenes o invasión linfovascular extensiva).

- Considerar irradiación parcial acelerada de las mamas (APBI) en pacientes de bajo riesgo.
- Mastectomía total con estadificación quirúrgica de ganglios con o sin reconstrucción:
 - Ganglios negativos y tumor ≤ 5 cm y márgenes negativos, pero < 1 mm: considerar radiación a pared torácica con o sin radiación regional de ganglios en pacientes con tumor central/medial o >2cm con otros aspectos de alto riesgo.
 - Ganglios negativos y tumor ≤ 5 cm y márgenes ≥ 1 mm: No radioterapia.
 - Márgenes positivos: se prefiere la reescisión hasta los márgenes negativos. Si no es factible, entonces considerar seriamente la radioterapia a la pared torácica y/o región infraclavicular y/o regiones supraclaviculares y/o ganglios mamarios internos y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Es común que la radioterapia siga a la quimioterapia cuando se indica quimioterapia.
 - Nódulos negativos y tumor más de >5cm: considerar radioterapia en la pared torácica con o sin área supraclavicular, con o sin radiación en ganglios mamarios internos, y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Es común que la radioterapia siga a la quimioterapia cuando se indica quimioterapia.

Con respecto a la terapia adyuvante:

- Ductal, lobular, Mixto, Micropapilar, Metaplásico: ER positivo (p T1, p T2 o p T3 y p N0):
 - Tumor $\leq 0,5$ cm: adyuvancia endocrina.
 - Tumor $\geq 0,5$ cm: considerar seriamente el ensayo de RT-PCR de 21 genes: no realizado (TE o quimioterapia adyuvante seguido de TE), score < 26 (adyuvancia endocrina), score 26-30 (adyuvancia endocrina y/o quimioterapia) y score ≥ 31 (adyuvancia quimioterapia seguido de TE).
- Tipo histológico favorable: tubular puro, mucinoso puro, cribiforme puro, encapsulado o carcinoma papilar sólido u otra forma, ER positivo: considerar adyuvancia endocrina.

Seguimiento:

- Historia clínica, examen físico una a 4 veces por año, por 5 años, después de manera anual.
- Estudio genético.
- Estudios periódicos por cambios en los antecedentes familiares, y las indicaciones de las pruebas genéticas, y derivación a asesoramiento genético según se indique.
- Mamografías cada 12 meses.
- Evaluar y fomentar la adherencia a la terapia endocrina adyuvante.
- Mujeres con IA deben ser monitoreadas para la determinación de la densidad mineral ósea, al inicio y periódicamente a partir de entonces.
- La evidencia sugiere que un estilo de vida activo, dieta saludable, consumo limitado de alcohol, mantener un peso adecuado, pueden llevar a un resultado óptimo.
- Fomentar la coordinación de la atención entre el proveedor de atención primaria y el especialista. Además, se recomienda un resumen de tratamiento personalizado de la posible toxicidad a largo plazo, y recomendaciones claras de seguimiento.
- Los pacientes con frecuencia requieren un estímulo de seguimiento para mejorar la adherencia a la detección continua y la adherencia a los medicamentos.

Principales seguimientos de la reconstrucción de mama

Tanto en carcinoma in situ como en carcinoma invasivo:

- Lumpectomía:
 - No se requiere reconstrucción si la relación entre el volumen del tumor y el seno es pequeña, y se producirá una deformidad estética mínima.
 - Considerar la reducción oncoplástica, procedimiento simultáneo.
 - Considerar la reducción de senos bilateral si los síntomas justifican la reducción de senos.
 - Reordenamiento tisular local, colgajo regional.

Así mismo, las guías mencionan que el fumado se ha visto relacionado con un mayor riesgo de necrosis del pezón, infecciones y retrasa la curación de la herida, por lo que las guías recomiendan animar a cesar el fumado antes de los procedimientos de reconstrucción.

La guía de NCCN menciona que, históricamente, el CAP se ha sacrificado con la mastectomía con conservación de la piel para la terapia del cáncer. Sin embargo, los procedimientos de conservación del CAP pueden ser una opción en pacientes con cáncer, que son cuidadosamente seleccionados por equipos multidisciplinarios experimentados. Los datos retrospectivos apoyan el uso de procedimientos que conservan el CAP para el cáncer de mama en estadio temprano, el carcinoma ductal in situ, los procedimientos de reducción del riesgo y algunos cánceres invasivos localmente avanzados (es decir, con quimioterapia preoperatoria de respuesta clínica completa y sin compromiso del pezón con el cáncer). La evidencia clínica o radiográfica preoperatoria de afectación del pezón, incluida la enfermedad de Paget, secreción sanguinolenta del pezón asociada con malignidad, cáncer de mama inflamatorio o hallazgos de imagen que sugieran una afectación maligna del pezón o tejidos subareolares, contraindica dicho procedimiento. La evaluación del margen del pezón (idealmente intraoperatoriamente) también debe considerarse en la decisión de realizar una mastectomía con conservación del CAP. Los pacientes con un volumen mamario pequeño o moderado con una buena posición del pezón son candidatos ideales. En pacientes con mamas más grandes o significativamente ptósicas, las mastectomías con conservación del CAP pueden ofrecerse en casos seleccionados mediante el uso de varios patrones de reducción o técnicas para aumentar la perfusión del CAP, que también debe guiar la decisión de preservar el CAP o eliminarlo. Se debe asesorar a los pacientes sobre el riesgo del retraso en la cicatrización, necrosis del pezón, pérdida de pigmentación, pérdida de sensibilidad y necesidad de una posterior extracción del CAP.

Igualmente, el panel de la NCCN menciona, dentro de su guía, que los procedimientos de mastectomía con preservación de la piel son apropiados para algunas pacientes, e implican la extirpación del parénquima mamario, así como el complejo areola pezón, mientras se conserva la mayor parte de la envoltura cutánea original, y son seguidos por una reconstrucción inmediata con tejido autógeno, un implante protésico o un compuesto de tejido autógeno y un implante. Así mismo, los integrantes del panel aclaran que la mastectomía con preservación de la piel, junto con la preservación del complejo areola-pezón, se ha convertido en un tema de mayor atención. Las posibles ventajas de este procedimiento incluyen mejoras en la cosmética mamaria, la imagen corporal y la sensación del pezón después de la mastectomía, aunque el impacto de este procedimiento en estos

problemas de calidad de vida no ha sido bien estudiado, según citan los autores de las guías americanas.

Hay datos limitados de series quirúrgicas, con un seguimiento corto, que sugieren que la realización de mastectomía con conservación del CAP, en pacientes seleccionadas, se asocia con tasas bajas de afectación oculta del CAP con cáncer de mama y recurrencia de la enfermedad local. El procedimiento de preservación del CAP puede ser una opción en las pacientes que son cuidadosamente seleccionadas por equipos multidisciplinarios experimentados. Según el Panel de la NCCN, al considerar un procedimiento de conservación del CAP, la evaluación de los márgenes del pezón es obligatoria.

Se menciona, dentro de la guía, que los datos retrospectivos apoyan el uso del procedimiento de conservación del CAP para pacientes con cáncer de mama con tasas bajas de afectación del pezón, y tasas bajas de recurrencia local, debido a estadios tempranos, biológicamente favorables (es decir, nódulos negativos, HER2- negativo, sin invasión linfovascular), cánceres invasivos y/o carcinoma ductal in situ, que se localizan preferentemente en la mama (a más de 2 cm del pezón).

De igual forma, la guía detalla ventajas de un procedimiento de mastectomía con preservación de la piel, las cuales incluyen un resultado cosmético mejorado, que da como resultado una reducción en el tamaño de la cicatriz de la mastectomía y una forma más natural del seno. Aunque no se ha realizado ningún estudio aleatorio, los resultados de varios estudios, en su mayoría retrospectivos, han indicado que el riesgo de recurrencia local no se incrementa en los pacientes con conservación del CAP, en comparación con los procedimientos sin conservación de piel. Sin embargo, es casi seguro que existen fuertes sesgos de selección al identificar de pacientes apropiados para los procedimientos de conservar la piel.

Al igual que con cualquier mastectomía, existe el riesgo de recurrencia del cáncer locorregional, y la evidencia sugiere que la mastectomía con conservación de piel, o con conservación de piel y pezón, es probablemente equivalente a la mastectomía estándar en este sentido. La radioterapia posmastectomía aún debe aplicarse en los casos tratados con mastectomía con preservación de la piel, siguiendo los mismos criterios de selección que para la mastectomía estándar.

Con respecto a la mastectomía bilateral, la única recomendación que realiza la guía es en pacientes con mutación de genes.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Tumor \leq 2 cm y / o cirugía óptima factible

- Inducción de tratamiento sistémico:
 - Respuesta satisfactoria: cirugía conservadora.
 - No respuesta: mastectomía con o sin reconstrucción.
- Cirugía conservadora de mama.

La cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia de mama completa o la mastectomía total son opciones de tratamiento aceptables para el carcinoma ductal in situ (DCIS).

Tumor $>$ 2 cm o una cirugía óptima no factible

Tumor $>$ 2 cm o una cirugía óptima no factible y el deseo de conservación de la mama y la conservación de la mama es potencialmente factible después de la reducción del estadio Tumores positivos para TNBC / HER2 $>$ 2 cm y / o con axila positiva independientemente de la viabilidad de la cirugía óptima.

- Introducción de tratamiento sistémico:
 - Respuesta satisfactoria: cirugía conservadora.
 - No respuesta: mastectomía con o sin reconstrucción.

Ningún deseo de conservación de la mama o la conservación de la mama no es posible

- Mastectomía con o sin reconstrucción.
- Inducción de tratamiento sistémico:
 - Respuesta satisfactoria: cirugía conservadora.
 - No respuesta: mastectomía con o sin reconstrucción.

Adyuvancia para todos los escenarios anteriores:

- Quimioterapia (no concomitante con TE).
- Radioterapia (mandatorio en cirugía conservadora).

- Terapia endocrina (TE): si se utiliza un IA, exige una OFS eficaz, con un control bioquímico regular de los niveles de estrógeno.
- Para las mujeres posmenopáusicas, los IA (tanto esteroides como no esteroides) y tamoxifeno son tratamientos estándar.
- Los IA pueden usarse por adelantado, después de 2 a 3 años de tamoxifeno o como terapia adyuvante prolongada, después de 5 años de tamoxifeno (letrozol y anastrozol).
- La TE (terapia endocrina) adyuvante prolongada debe discutirse con todos los pacientes con un riesgo de recaída mayor; aunque la duración y el régimen óptimos son desconocido, solo hay un beneficio mínimo por el uso de IA durante más de 5 años.

El tratamiento sistémico adyuvante debe comenzar preferiblemente dentro de las 3 a 6 semanas posteriores a la cirugía.

Adyuvancia ER:

ER positivo y HER.2 negativo:

- Luminal A: terapia endocrina, quimioterapia solo en alta carga de enfermedad.
- Luminal B: terapia endocrina con o sin quimioterapia.

Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama 2012

Carcinoma Ductal in situ

Se recomienda en mujeres con carcinoma in situ extenso (más de 4 cm) y/o de alto grado; considerar el estudio de la axila mediante ganglio centinela.

No disección ganglionar.

Opción de cirugía ± radioterapia, dependiendo del tipo de cirugía realizada, seguida de tamoxifeno por 5 años, en caso de tener receptores hormonales positivos, ya que el tamoxifeno disminuye la recidiva local y la aparición de un cáncer contralateral.

Adyuvancia:

Se recomienda en mujeres con carcinoma ductal in situ realizar la resección de la lesión, \pm radioterapia en caso de cirugía conservadora, ya que es efectiva en reducir el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral. Considerar la utilización de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos.

Carcinoma Infiltrante

Se recomienda en mujeres con carcinoma infiltrante la cirugía conservadora (con márgenes no afectados), la biopsia de ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar y la radioterapia, ya que su efectividad es similar en cuanto a la disminución del riesgo anual de recurrencia, en comparación con la mastectomía radical modificada.

En los casos en que no se pueda realizar un tratamiento conservador convencional, se valorará la oportunidad de conservar la mama con ayuda de técnicas de oncoplasticas. Estas técnicas comprenden patrones de reducción mamaria, remodelación de la mama, colgajo del músculo dorsal o del recto abdominal. Posteriormente, se deberá administrar radioterapia a la mama restante, siguiendo las mismas indicaciones del tratamiento conservador.

Mastectomía: cuando se opte por la mastectomía, se puede plantear la reconstrucción inmediata, con el objetivo de disminuir el impacto psicológico, situaciones representadas por tumores que comprometen mucha mama, ser multicéntricos, compromiso CAP o piel.

Adyuvancia:

Se recomienda en mujeres con tumores con receptores hormonales positivos el tratamiento adyuvante de hormonoterapia exclusiva, o después de la quimioterapia, ya que es efectivo en mejorar la sobrevida a 5 años.

Se recomienda tratamiento con radioterapia adyuvante en las mujeres que se les realizó cirugía conservadora por su cáncer de mama, o en mujeres con intervención quirúrgica radical, con estadios localmente avanzados, ya que parece disminuir la tasa de recurrencia local y aumento de sobrevida.

Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica 2014

Carcinoma Ductal in situ

El manejo quirúrgico varía desde la cirugía conservadora (resección amplia) hasta la mastectomía.

- Ninguna disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio linfático centinela están indicadas de rutina.
- En los casos de alto riesgo de enfermedad invasiva, y en los casos en los que se realiza mastectomía, se debe realizar disección axilar del primer nivel, o en su lugar, biopsia del ganglio centinela. Si se documentan ganglios positivos en cualquiera de los 2 procedimientos, se debe hacer disección axilar completa (3 niveles).
- No hay indicación para la quimioterapia.
- La recurrencia local después de cirugía conservadora de la mama y radioterapia son
- generalmente tratadas con Mastectomía.

Carcinoma infiltrante estadio I, IIA, IIB

- Cirugía conservadora + Disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares).
- o
- Mastectomía + Disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares).

Si T2 - T3 y con todos los criterios para cirugía conservadora excepto por tamaño, o sea, que el volumen tumoral es mayor de 3 cm o la relación mama/tumor no permite cirugía conservadora, debe intentarse citorreducción con quimioterapia (neoadyuvante), previa explicación detallada a la paciente y con su consentimiento como un intento de realizar tratamiento conservador posteriormente.

El ganglio centinela está indicado para pacientes con tumores menores o iguales a 3 cm y con ganglios axilares no palpables.

Adyuvancia:

Se adjunta el abordaje adyuvante para los dos subgrupos anteriormente mencionados:

- La radioterapia no está indicada después de la mastectomía.
- En la cirugía conservadora se administra en forma rutinaria para reducir el riesgo de recurrencia ipsilateral.
- Hormonoterapia a base de Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años después de cirugía conservadora, y radioterapia para reducir el riesgo de recurrencia ipsilateral y enfermedad contralateral.
- Radioterapia adyuvante, que se usa en cáncer de mama en:
 - Todas las pacientes a las cuales se le hace cirugía conservadora.
 - 4 ganglios (+): debe irradiarse mama total + “boost” a sitio tumoral. El “boost” podrá hacerse con fotones, electrones o braquiterapia. Hay considerable controversia sobre si deben irradiarse sistemáticamente área supraclavicular y de la cadena mamaria interna.
 - Las pacientes con tumores con 1-3 ganglios (+) o sin ganglios (+) también deben ser irradiadas.
- Tratamiento adyuvante hormonal: los tratamientos adyuvantes hormonales podrán usarse en el caso de receptores hormonales (+).
 - Tamoxifeno por 5 años en premenopáusicas o postmenopáusicas.
 - Tamoxifeno por 5 años, seguido de Letrozole por 5 años en posmenopáusicas o premenopáusicas en transición a postmenopausia.
 - Anastrozole por 5 años en postmenopáusicas.
 - Tamoxifeno por 2 a 3 años, seguido por Exemestane por 2 a 3 años en posmenopáusicas.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque investigativo

El autor Roberto Hernández-Sampieri (2014), explica que los distintos enfoques investigativos son elecciones para poder solventar y dar respuesta a la futura investigación. Así mismo, señala que es la mejor forma diseñada hasta el momento para la investigación y producción de conocimientos.

La presente investigación tiene un enfoque mixto, debido a que se deben realizar análisis de los datos obtenidos en revisiones bibliográficas, con el fin de valorar los diferentes factores a estudiar sobre cada tipo de tratamiento en el cáncer de mama no metastásico con receptores de estrógeno positivo, así como las características que cada uno de los tratamientos analizados en esta investigación poseen sobre las pacientes, con porcentaje de recurrencia, efectividad, entre otros, la cual sería la parte cualitativa.

Diseño investigativo

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), los diseños metodológicos son los “planes o estrategias que se desarrollan para obtener la información que se requiere en una investigación y responder al planteamiento” (p. 128). Existen varias categorías para clasificarlos; por ejemplo, en métodos de tipo transversal o longitudinal, descriptivos o analíticos, experimentales o no experimentales. Con base en esta clasificación, este estudio corresponde a un diseño de tipo transversal, analítico y no experimental (observacional).

Transversal, porque, como lo afirman Hernández, Fernández y Baptista (2014): “su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado” (p. 154). Como se observa, esta definición es aplicable al estudio, en el sentido que se hará uso de datos recopilados, correspondientes a un determinado período.

La presente investigación, una vez dicho esto, corresponde a una investigación descriptiva y transversal, porque es en un tiempo determinado, el cual pretende abarcar múltiples datos informativos, tanto de revisiones bibliográficas como de opiniones de expertos en el tema.

Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mujeres	Pacientes hombres
Estado posmenopáusico	Mujeres en etapa reproductiva
No metastásico	Metastásico
Receptores de estrógeno positivos	Otros subgrupos no asociados a receptores de estrógeno positivos
Artículos de no más de 10 años de vigencia	Artículos de más de 10 años de vigencia

Nota: Elaboración propia (2020).

Unidad de Análisis

Tabla 2. Operacionalización de las Variables

Variables (cuantitativas) y categorías (cualitativas)	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Instrumento
Múltiples factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa y/o el tratamiento quirúrgico.	Elementos, los cuales poseen características relevantes para la escogencia de un tratamiento o el otro.	Edad.		Entrevista a profesionales del campo y análisis bibliográfico.
		Biológicos.		
		Calidad de vida.		

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 3. Continuación de operacionalización de las Variables

Variables (cuantitativas) y categorías (cualitativas)	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Instrumento
Beneficios y riesgos que podría tener la mastectomía subcutánea profiláctica, así como el tratamiento adyuvante farmacológico.	Variables que abarcan desde el cumplimiento del abordaje, donde abarque tanto la adherencia al tratamiento como la finalización del procedimiento de manera exitosa, al igual que la evaluación de efectos y las tasas de recurrencias en cada uno de los tratamientos, lo cual genera una mejor comprensión de los abordajes.	Éxito.		Entrevista a profesionales del campo y análisis bibliográfico.
		Físico.		
		Recurrencia.		

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 4. Continuación de Operacionalización de las Variables

Variables (cuantitativas) y categorías (cualitativas)	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Instrumento
Comparación de las guías de tratamiento del cáncer de mama, con guías utilizadas a nivel internacional para definir si las diferencias pueden generar cambios importantes en los objetivos del mismo.	Relación de las guías para	Organización.		Análisis bibliográfico,
	generar el resultado deseado, así	Abordaje.		
	como diferencias entre las mismas y el papel de los elementos a estudiar, como lo son los inhibidores de aromatasa y mastectomías subcutáneas bilaterales, en las distintas guías de tratamiento.	Adyuvancia,		

Nota: Elaboración propia (2020).

Matriz general para el diseño de instrumentos

Tabla 5. Matriz general para el diseño de instrumentos

Técnica	Instrumento	Sujetos y fuentes de información
Entrevista	Entrevista	Profesionales en el campo de oncología médica, ginecología oncológica y cirugía oncológica.

Nota: Elaboración propia (2020).

Descripción del instrumento

El instrumento a utilizar para la obtención de datos es la entrevista, donde se procede a realizarle un conjunto de preguntas previamente formuladas por el autor del presente trabajo a especialistas en el campo de la oncología, a fin de conocer y generar respuesta a los objetivos previamente planteados en el trabajo investigativo.

Se define como una reunión para conversar e intercambiar información entre una persona (el entrevistador) y otra (el entrevistado) u otras (entrevistados). En el último caso podría ser tal vez una pareja o un grupo pequeño como una familia o un equipo de manufactura. En la entrevista, a través de las preguntas y respuestas se logra una comunicación y la construcción conjunta de significados respecto a un tema. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, citando a Janesick, 1998).

Así mismo, se realiza una revisión bibliográfica de artículos científicos, que incluya los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos por la presente autora, para generar un desarrollo del trabajo investigativo más enriquecedor, generando resultados basados en estudios previamente realizados.

Fuentes de información

Se utilizarán artículos científicos, los cuales abordan datos estadísticos de incidencia de cáncer de mama posterior a un tratamiento adyuvante con inhibidores de aromataasa, así como mastectomías subcutáneas bilaterales.

De igual manera se les realizarán entrevistas a diversos especialistas en el campo, con la finalidad de llegar a una conclusión, generando un resultado con múltiples recursos bibliográficos con no menos de diez años de antigüedad, y conocimiento de médicos especialistas en la rama de oncología de mama.

En este apartado se tomarán en cuenta 36 artículos científicos seleccionados y publicados entre el 2010 al 2020, los cuales brindan tanto datos de selección de pacientes, ya sea por mecanismo de acción farmacológica o de criterios médicos para el procedimiento quirúrgico a evaluar, así como datos porcentales, que permitan evaluar los riesgos y beneficios de ambos tratamientos de estudio.

Los entrevistados son especialistas en el campo de oncología médica, ginecología oncológica, así como cirugía oncológica. Se cuenta con el aporte de la doctora Marisel Aguilar Herrera, entrevistado 1 (E1), quien es especialista en el campo de oncología quirúrgica, con una subespecialidad en senología, así como el doctor Erick Ernesto Lagos Sánchez, entrevistado 2 (E2), quien es residente de oncología médica en el Hospital Calderón Guardia; de igual forma se contactó a personal que forma parte del panel de las guías de la NCCN, como el doctor Antony Elias, entrevistado 3 (E3), oncólogo en Diane O'Connor Thompson Breast Center, que es el centro oncológico de la Universidad de Colorado, también miembro del panel de la elaboración de las guías de la NCCN. Así mismo, se obtuvo la colaboración del oncólogo Hatem Soliman, entrevistado 4 (E4), director médico de la oficina de ensayos clínicos del Moffit Cancer Center.

Posteriormente se contactó a dos especialistas de cirugía oncológica, al doctor Álvaro Peña Jiménez, entrevistado 5 (E5), especialista en senología y al doctor Todd Tuttle, entrevistado 6 (E6), quien es cirujano oncólogo, profesor del departamento de cirugía de la Universidad de Minnesota.

Tabla 6. Fuentes de información de la recopilación de los artículos del 2010 al 2020

Artículo	Resumen
<p>“Drug repurposing for breast cancer therapy: old weapon for new battle, seminars in cancer biology.” (Aggarwal, S., Verma, S., Aggarwal, S. y Chandra, S., 2019), India.</p>	<p>Los autores realizan artículo donde explican el mecanismo de acción de los IA y, por ende, a qué población va enfocado.</p>
<p>“Highlights of the 16th. St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer.” (Morgini, C., 2019), Italia.</p>	<p>El autor en el artículo detalla en que pacientes pueden ser utilizados los inhibidores de aromatasa.</p>
<p>“Breast cancer treatment a review.” (Waks, A. y Winer, E., 2019), Estados Unidos.</p>	<p>Los autores realizan una revisión de los tratamientos del cáncer de mama, enfatizando la población a la que se dirigen los IA.</p>
<p>“Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects.” (Pistelli, M., Mora, D., Ballatore, Z. y Berardi, R., 2018), Canada.</p>	<p>El artículo explica qué población se ve más beneficiada del tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa.</p>
<p>“Breast cancer.” (Harbeck, N. y Gnant, M., 2016), Alemania.</p>	<p>Los autores explican la terapia adecuada en este subgrupo de pacientes con alto riesgo de recaída.</p>
<p>“Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer.” (Van Hellemond, I., Geurts, S. y Tjan-Heijnen, V., 2018), Holanda.</p>	<p>Los autores del artículo mencionan los IA están contraindicados en mujeres premenopáusicas. Cabe destacar que los IA también están contraindicados en mujeres con insuficiencia de la función ovárica</p>

	<p>inducida por la quimioterapia, debido a la posibilidad de recuperación de la función ovárica, por lo que delimitan aún más la población en la que se utilizan.</p>
<p>“Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR).” (González, I., Villarreal, C., Juárez, O., Álvarez, L., Cruz, J. y Téllez, E., 2015), México.</p>	<p>El artículo explica el beneficio que han tenido los inhibidores de aromatasa frente al tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas. Así mismo, describe los ensayos ATAC y Breast International Group (BIG), que han explorado el papel de dos diferentes IA, anastrozol y letrozol, respectivamente.</p>
<p>“Long term follow-up of the Intergroup Exemestane Study (IES).” (Morden, J. et al., 2017), Inglaterra.</p>	<p>El artículo realiza un análisis del estudio IES donde las pacientes elegibles eran mujeres posmenopáusicas con ER + / cáncer de mama primario invasivo desconocido, que permanecieron libres de enfermedad y en tratamiento después de 2-3 años de tamoxifeno. En la asignación al azar, las mujeres fueron asignadas para continuar con tamoxifeno, o para cambiar a exemestano durante el resto del período de tratamiento endocrino de cinco años.</p>
<p>“Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.” (Meershoek-klein, E. et al., 2017), Holanda.</p>	<p>El artículo realiza una revisión del ensayo TEAM, un ensayo de fase 3 multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado; incluyó a pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, con receptor hormonal positivo en estadio temprano de nueve países, los cuales incluyeron cinco años de monoterapia oral con exemestano vs. un esquema secuencial</p>

	de tamoxifeno oral seguido de exemestano por cinco años. Al final, se observan dos variables en la escogencia de IA.
“Plos Computational Biology.” (Ruffalo, M., Thomas, R., Chen, J., Lee, A., Oesterreich, S., Bar, Z., y Leslie, C., 2019), Estados Unidos.	El artículo menciona sobre las mutaciones de TP53 que se asociaron con una respuesta deficiente en tumores tratados con IA. Otros genes importantes incluyen CDH1, que participa en la progresión del cáncer y la metástasis, JUN, un factor de transcripción implicado en la proliferación celular y la angiogénesis en el cáncer de mama invasivo.
“Impact of mutational profiles on response of primary oestrogen receptor-positive breast cancers to oestrogen deprivation.” (Geller, P. et al., 2016), Inglaterra.	El artículo menciona diversas mutaciones y la interacción de los mismos con los IA.
“Personalizing aromatase inhibitor therapy in patients with breast cancer.” (Hamadeh, I., Patel, J., Rusin, S. y Tan, A. 2018), Estados Unidos.	Los autores explican la mutacion del ESR1 y su respuesta con los IA.
“Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer.” (Cejalvo, J., Pascual, T., Fernández. A., Perou, C., Muñoz, M. y Prat, A., 2018), España.	Los autores explican la implicacion de los subtipos de cáncer, como lo es el no luminal y la respuesta que tiene con los inhibidores de aromatasa. En un estudio, 112 mujeres posmenopáusicas con estadios I-IIIB RE + BC temprano fueron tratadas con anastrozol neoadyuvante. Ki67, y se evaluó antes y después de dos semanas de tratamiento.

<p>“Overview of indications for nipple sparing mastectomy.” (Tousimis, E. y Haslinger, M., 2018), Estados Unidos.</p>	<p>El autor especifica ciertas características físicas, las cuales hay que tomar en consideración a la hora de realizar una mastectomía subcutánea, donde se conservan piel y CAP.</p>
<p>“Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy.” (Grobmyer, S. et al., 2019), Estados Unidos.</p>	<p>Se realiza un seguimiento de 272 mastectomías con conservación de pezón, en 136 pacientes; su edad promedio fue de 41 años. El número de mastectomía con conservación de CAP bilaterales realizadas aumentó con el tiempo. Los autores realizan las anotaciones de las indicaciones más sobresalientes para dicho procedimiento.</p>
<p>“Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama.” (Martínez, E. et al., 2017), España.</p>	<p>Se estudió a 28 pacientes BRCA1, BRCA2, en quienes se realiza un estudio del subtipo de cáncer, donde un porcentaje importante se realiza cirugía reductora de riesgo.</p>
<p>“Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications.” (Galimberti, V. et al., 2017), Italia.</p>	<p>Los autores describen las indicaciones para la realización de la mastectomía con conservación de CAP y piel, de manera bilateral.</p>
<p>“Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer.” (Mota, B. et al., 2016), Brasil.</p>	<p>El artículo realiza un análisis de diversos estudios; en total, los estudios incluyeron a 6502 participantes con 7018 procedimientos, ya que 516 participantes se sometieron a cirugía bilateral. De estos, 2529 participantes se sometieron a mastectomía con conservación del pezón (NSM), 818 participantes se sometieron a mastectomía con conservación de piel</p>

	<p>(SSM) y 3 671 se sometieron a una mastectomía radical modificada (MRM).</p> <p>Se describen las indicaciones de las pacientes sometidas a dicho procedimiento quirúrgico.</p>
<p>“Patient adherence to aromatase inhibitor treatment in the adjuvant setting.” (Verma, S. et al., 2011), Canada.</p>	<p>El grupo de autores examina un conjunto de ensayos para evaluar la adherencia a los inhibidores de aromatasa.</p> <p>Uno de los estudios analizados muestra 50 mujeres con anastrozol, según las prescripciones dispensadas a lo largo de 16 meses.</p>
<p>“Aging perceptions and non-adherence to aromatase inhibitors among breast cancer survivors.” (Brier, M., Chambless, D., Chen, J. y Mao, J. 2019), Estados Unidos.</p>	<p>Se realiza un estudio de cohorte prospectivo entre mujeres con cáncer de mama en estadio I-III, que tomaban un inhibidor de la aromatasa para medir su adherencia.</p>
<p>“Perceived barriers to treatment predict breast cancer survivors’ adherence to aromatase inhibitors.” (Brier, M., Chambless, D., Gross, R., Chen, J. y Mao, J., 2017), Estados Unidos.</p>	<p>Los autores del presente artículo analizan a 437 participantes, para medir la adherencia de los inhibidores de aromatasa.</p>
<p>“Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer.” (Hershman, D., Shao, T., Kushi, L., Buono, D., Tsai, W., Fehrenbacher, L., Kwan, M. Gómez, M. y Neugut, A. 2011), Estados Unidos.</p>	<p>Se realiza estudio dentro de los pacientes tratados con inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante, que fue un total de 2313; se mide la adherencia del mismo.</p>

<p>“Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer.” (Sedjo, R. y Devine, S. 2011), Estados Unidos.</p>	<p>Se analiza una base de datos con reclamo de inhibidores de aromatasa en el 2006, para un total de 13 593, donde se estudió el cumplimiento del tratamiento posteriormente.</p>
<p>“Polypharmacy and adherence to adjuvant endocrine therapy for breast cancer.” (Calip, G., Xing, S., Jun, D., Lee, W., Hoskins, K. y Ko. N., 2017), Estados Unidos.</p>	<p>Se realiza estudio, donde 16 916 pacientes eran tratadas con Anastrozol, 6 186 eran tratadas con Letrozole y 1 331 tratadas con Exemestane, para medir la adherencia de las mismas.</p>
<p>“Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.” (Bernala, E., Flores, O., Méndez, R., Zalapa, T., Aguilar, V. y López, P. 2016), México.</p>	<p>Realizan estudio, encuestando a 86 pacientes tratadas con IA, para medir la prevalencia de artralgias y mialgias en esta población.</p>
<p>“Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study.” (Laroche, F. et al., 2013), Francia.</p>	<p>En un estudio de corte multicentrico, se analizan 135 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y sin dolor al inicio del tratamiento con IA, para medir la relación con dolores asociados al tratamiento adyuvante.</p>
<p>“Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years.” (Goss, P. et al., 2016), Estados Unidos.</p>	<p>Se realiza estudio de 1 918 mujeres, para medir los efectos tóxicos con mayor diferencia en comparación con el placebo. El mismo estudio se utiliza para analizar las variables de recurrencia posterior al tratamiento con IA, en el ensayo doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto de la extensión con el uso de letrozol</p>

	durante cinco años más. El criterio de valoración principal fue libre de enfermedad y supervivencia después de una mediana de seguimiento de 6,3 años.
“Managing the toxicities of the aromatase inhibitors.” (Mortimer, J., 2010), Estados Unidos.	Los autores del artículo detallan diversos estudios realizados en pacientes con tratamiento con IA, para poder medir los efectos secundarios presentados, como lo son ATAC, IES y MA-17.
“Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized austrian breast and colorectal cancer study group trial 6a”. (Jakesz, R. et al., 2015), Austria.	El ensayo ABCSG 6a incluyó a 856 pacientes con una mediana de seguimiento de 62,3 meses, para medir recurrencias en las mujeres que recibieron anastrozol versus las que recibieron placebo.
“Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial.” (Tjan-Heijnen, V. et al., 2017), Canada.	Estudio DATA: 827 pacientes fueron seleccionados en el grupo de 6 años y 833 en el grupo de 3 años, para evaluar la supervivencia en ambos grupos.
“Breast cancer involvement of the nipple-areola complex and implications for nipple-sparing mastectomies: a retrospective observational study in 137 patients.” (Faisal, M., et al., 2019), Egipto.	Se mide la incidencia de afectación de CAP entre pacientes con carcinoma de mama, que se sometieron a mastectomía, donde se asocia con ciertos factores importantes.
“Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction.” (Boneti, C. et al. 2010), Estados Unidos.	Se evalúa a 156 pacientes para controlar el porcentaje donde el CAP estuvo involucrado por malignidad en el intraoperatorio.
“Introducing the SKIN score: a validated scoring system to assess severity of	Se realiza análisis donde las 175 mamas operadas; se mide la frecuencia de cualquier necrosis del colgajo cutáneo, y el porcentaje

<p>mastectomy skin flap necrosis.” (Lemaine, V. et al., 2015), Estados Unidos.</p>	<p>que requirió reintervención por necrosis del colgajo cutáneo.</p>
<p>“Comparison of breast cancer patients who underwent partial mastectomy (PM) with mini latissimus dorsi flap (MLDF) and subcutaneous mastectomy with implant (M + I) regarding quality of life (QOL), cosmetic outcome and survival rates.” (Ozmen et al., 2020), Turquía.</p>	<p>Se analiza a 75 pacientes a las que se le realiza mastectomía subcutánea; el 85,3% presentaba ER+.</p> <p>Se analizan las tasas de complicaciones mayores y menores, así como a las pacientes que requirieron cirugía secundaria, porcentaje a las que se les tuvo que retirar la prótesis, así como recurrencias locales a cinco años.</p> <p>También se evalúa la calidad de vida con la escala de la EORTC QLQ-C30, mientras que con el Japanese Breast Cancer Society Cosmetic Evaluation Scale (JBSC) se evalúan los términos de estética quirúrgicos.</p>
<p>“Local recurrence of breast cancer in reconstructed breasts using TRAM flap after skin-sparing mastectomy: clinical and imaging features.” (Yoo, H. et al., 2014), Korea.</p>	<p>Se analizan 964 pacientes, donde se analiza recidiva local del cáncer. El período de seguimiento medio hasta la detección fue de 31,1 meses.</p>

Nota: Elaboración propia (2020).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se procederá a analizar la información recolectada de distintos estudios y resultados de estos mismos, en relación con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente.

I Objetivo. Factores de escogencia sobre Inhibidores de aromatasa y mastectomía subcutánea profiláctica

El primero objetivo de esta investigación es analizar los factores que llevan a la escogencia del tratamiento adyuvante, como lo son los inhibidores de aromatasa, como lo es en este caso, y por otra parte, establecer qué factores influyen en la escogencia de un procedimiento quirúrgico, como lo es la mastectomía subcutánea bilateral.

En este apartado se desarrollarán los datos obtenidos por parte de especialistas en el campo de oncología médica, cirugía oncológica y ginecología oncológica, que cumplan con los criterios establecidos para su selección, a quienes se les aplica la entrevista, y posterior a esto, se realiza la traducción a prosa de cada entrevista incluida en la sección de anexos.

Así mismo, debido a la importancia del objetivo, se procede a generar datos conforme a artículos científicos relacionados con los inhibidores de aromatasa y mastectomías subcutáneas bilaterales.

Tabla 7. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante

Autor	Artículo	Factor
Aggarwal, S. et al.	Posmenopáusicas para tratar ER +	Posmenopáusicas.
Morgini. C.	Inhibidor de aromatasa (AI) y la supresión de la función ovárica (OFS) son eficaces para reducir la recaída a distancia a los 8 años.	Premenopáusicas con supresión de la función ovárica.
Waks, A. y Winer, E.	Según estado de la menopausia. Los inhibidores de la aromatasa son eficaces solo en mujeres posmenopáusicas.	Posmenopáusicas.
Pistelli, M., Mora, D., Ballatore, Z. y Berardi, R.	En mujeres posmenopáusicas.	Posmenopáusicas.
Harbeck, N. y Gnant, M.	En pacientes posmenopáusicas.	Posmenopáusicas.
Van Hellemond, I., Geurts, S. y Tjan-Heijnen, V.	Los IA están contraindicados en mujeres premenopáusicas.	Posmenopáusicas.
González, I., Villarreal, C., Juárez, O., Álvarez, L., Cruz, J. y Téllez, E.	Los IA tratamiento endocrino adyuvante de pacientes posmenopáusicas.	Posmenopáusicas.
Morden, J. et al.	Mujeres posmenopáusicas con ER+.	Posmenopáusicas.
Meershoek-klein, E. et al.	Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo.	Posmenopáusicas.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 8. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante

Autores	Artículo	Variable
Ruffalo, M. et al.	Mutaciones de TP53 se asociaron con una respuesta deficiente en tumores tratados con IA.	Características biológicas: mutaciones.
Geller, P. et al.	Mutaciones de TP53 están asociadas con una respuesta deficiente de IA.	Características biológicas: mutaciones.
Hamadeh, I. et al.	Mutaciones en los receptores ESR1 se han identificado como el mecanismo subyacente de resistencia a los inhibidores de la aromatasa.	Característica biológica: mutaciones.
Cejalvo, J. et al.	Los tumores luminales A y B obtuvieron un beneficio similar del tratamiento, medido por la caída proporcional del marcador de proliferación Ki67 tras el tratamiento, a diferencia de los no luminales.	Característica biológica: luminal.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 9. Factores que llevan a la escogencia de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante

Autores	Artículo	Variable
Meershoek-klein, E. et al.	Ensayo TEAM sugiere que la oportunidad de individualizar la estrategia endocrina adyuvante en función de las preferencias del paciente, las comorbilidades y la tolerabilidad podría ser posible.	Calidad de vida: Tolerancia.
Morigini. C.	Para algunos de estos pacientes de alto riesgo, pero con bajo cumplimiento, la administración intermitente de IA podría ser factible con una mejor calidad de vida.	Calidad de vida: Tolerancia.

Nota: Elaboración propia (2020).

Como se muestra anteriormente, los inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante deben ser utilizados en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, o bien, como lo menciona Morigini, pueden ser pacientes premenopáusicas, pero que se deben someter a una supresión de la función ovárica.

De igual forma múltiples autores enfatizan en el uso de inhibidores de aromatasa exclusivo en pacientes posmenopáusicas, debido al mecanismo de acción del mismo; autores como Aggarwal et al., Waks y Winer, Harbeck y Gnant.

Tanto Pistelli et al. como Morigini mencionan que, si la paciente se encuentra en periodo premenopáusico, se puede realizar una supresión ovárica; sin embargo, Pistelli et al. destacan el estudio de Gnant et al. en el 2009, donde los resultados arrojaron que el uso de

AIS combinada con la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas suele ser limitado. Al apoyar esta premisa, Van Hellemond et al. mencionan que los IA están contraindicados en mujeres premenopáusicas, y desaconsejan el uso de IA en mujeres con insuficiencia de la función ovárica inducida por quimioterapia, y lanzan la recomendación de generar precaución, incluso cuando se usan en combinación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Así mismo, González, I. et al. analizan ensayos de importancia internacional, como lo son el ATAC y Breast International Group (BIG) 1-98, donde se pone en evidencia la importancia del papel de los inhibidores de aromatasa en este tipo de pacientes, teniendo una marcada respuesta en supervivencia libre de enfermedad. Al igual que otro grupo de autores como lo son, Mordenet al., donde analizan el estudio Intergroup Exemestane Study (IES) donde 4 724 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, ha demostrado previamente que cambiar la terapia endocrina adyuvante después de 2-3 años de tamoxifeno por exemestano se asocia con mejoras clínicamente relevantes en la eficacia. De igual forma se cuenta con los autores Meershoek-klein et al., analizando el ensayo clínico The Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter trial (TEAM), donde, si bien es cierto, siempre se ha utilizado tratamiento adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, todos estos estudios demuestran el impacto que han tenido los inhibidores de aromatasa sobre este tipo de pacientes.

Por todo lo desarrollado anteriormente, se determina que la indicación de los inhibidores de aromatasa no está dada tanto con base en la edad, sino en el estado menopáusico de la paciente, siendo esto un criterio de elegibilidad para su uso.

Otra de las variables con las que cuenta la autora del presente trabajo investigativo, para este apartado de factores de escogencia, es la de factores biológicos. Como se muestra en la tabla 8, se analiza que puede presentar la presencia de genes resistentes a los inhibidores de aromatasa; como lo mencionan Ruffalo et al. y Geller et al., existen mutaciones en diversos genes que generan una resistencia a los inhibidores de aromatasa, a pesar de que el tumor tenga receptores de estrógeno positivos, como lo son PIK3CA, TP53, CDH1, MLL3, ABCA13 y FLG, siendo la TP53 una de las más comunes asociadas con una respuesta deficiente, donde el estudio concluyó que las biopsias múltiples son esenciales para un perfil

mutacional del cáncer de mama ER + y que las mutaciones en el gen TP53 suele tener una resistencia a la terapia de privación de estrógenos.

Sin embargo, Hamadeh et al., quienes también realizan un estudio acerca de las mutaciones que generan resistencia a los IA, que en este caso fueron mutaciones adquiridas en los receptores ESR1, especifican que se necesitan estudios prospectivos de intervención para comprender la aplicación de la genómica, con el fin de personalizar la terapia con inhibidores de la aromatasas en pacientes con cáncer de mama, por lo que, a pesar de ser una variable importante como factor de escogencia de los inhibidores de aromatasas, en la práctica clínica no se suele realizar un estudio genómico para analizar la resistencia del tratamiento.

Otra variable biológica importante, la que se discute en el presente trabajo investigativo, es el subtipo de cáncer, como lo mencionan Cejalvo et al. en un estudio que analizaron, se evaluó el porcentaje de células positivas para ER, PR y Ki67 en los subtipos del estudio PAM50 en 517 pacientes con enfermedad HR + / HER2 negativa. Los resultados revelaron que los tumores no luminales tienden a tener menor positividad para RE y PR, y mayor positividad para Ki67. Se analizaron 112 mujeres posmenopáusicas con estadios I-III B RE + BC temprano, fueron tratadas con anastrozol neoadyuvante, donde el Ki67 se evaluó antes y después de dos semanas de tratamiento. Los tumores luminales A y B obtuvieron un beneficio similar del tratamiento, medido por la caída proporcional del marcador de proliferación Ki67 tras el tratamiento. Los tumores clasificados como basales y HER2-E mostraron reducciones deficientes en Ki67 tras el tratamiento. A pesar de ser un estudio con tratamiento neoadyuvante, los autores se basan en sus resultados para predecir la poca respuesta de los inhibidores de aromatasas frente a tumores no luminales. Sin embargo, en el estudio analizado por Cejalvo et al. se menciona que la tinción de Ki67 residual después de dos semanas permaneció más alta en el grupo Luminal B, lo que sugiere que, a corto plazo, los tumores Luminal A y B pueden obtener un beneficio similar de un AI, pero que el mayor nivel de Ki67 residual observado en Luminal B es indicativo de un peor resultado a largo plazo.

Por el desarrollo del factor biológico, se logra obtener respuesta a que efectivamente la variable biológica es un factor importante en la escogencia de esta terapia endocrina adyuvante, donde los subtipos no luminales no se ven beneficiados de este tipo de terapia, y

que la variable de mutaciones debe ser considerada como tratamiento de escogencia en estas pacientes.

Por último, se analiza la variable calidad de vida como factor de escogencia de IA, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, donde Meershoek-klein, et al., analizando el ensayo TEAM, sugieren la oportunidad de individualizar la estrategia endocrina adyuvante en razón de la tolerancia del mismo. Al añadir a la variable de calidad de vida, Morigini explica que, en pacientes de alto riesgo, pero con bajo cumplimiento, la administración intermitente de IA podría ser factible con una mejor calidad de vida, colocando la variable calidad de vida con variable importante.

Tabla 10. Variable edad para mastectomía subcutánea bilateral

¿Considera la edad un factor importante para ofrecer este tipo de procedimiento quirúrgico? Si fuese así, ¿qué rangos de edad lo limitarían a realizar una mastectomía subcutánea bilateral?	
Factores pronósticos de la paciente.	Salud general de la paciente, no recomiendo este procedimiento para pacientes mayores de 70 años.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 11. Factores que llevan a la escogencia de la mastectomía subcutánea bilateral

Autor	Artículo	Variable
Tousimis, E. y Haslinger, M.	Tamaño de mama de copa A o B, IMC <30 kg / m ² , ptosis mínima o nula, y que no fuman activamente.	Comorbilidades y características físicas de la mama.

Nota: Elaboración propia (2020).

En la tabla 10 se les consultó a los expertos en cirugía oncológica sobre la variable edad en cuanto a factor de elegibilidad para realizar mastectomías subcutáneas profilácticas; sin embargo, ambos acordaron que el factor edad por sí solo no es una variable a considerar, sino el estado en que se encuentre la paciente. Por ejemplo, uno de los expertos entrevistados brinda el ejemplo de que puede ser una paciente de 70 años que, si se encuentra con una buena calidad de vida y sin factores de riesgo asociados o compensados, podría ser una candidata, contrario a una paciente de menor edad, pero con múltiples factores de riesgo a generar una cirugía sin éxito.

Al reforzar lo dicho por los expertos entrevistados, Tousimis y Haslinger, en su artículo, mencionan ciertos criterios importantes antes de ofrecer este procedimiento quirúrgico, los cuales tienen que ver con los factores de riesgo que se comentaban anteriormente, como lo son fumadores activos y un índice de masa corporal mayor de 30, los cuales son factores de riesgo para posibles complicaciones quirúrgicas y posquirúrgicas. Además, los autores agregan características físicas de la mama como posibles predictores de éxito quirúrgico, como lo es ausencia de ptosis y una mama pequeña. De igual forma, Rimareix et al. enfatizan, en su publicación, que para pensar en una mastectomía con conservación del CAP se deben considerar los factores anteriormente mencionados, comorbilidades de las pacientes, así como anatomía de la mama; por lo que se ponen en evidencia variables importantes a la hora de la escogencia de dicho procedimiento quirúrgico, excluyendo variables que el presente trabajo investigativo había establecido como objeto de investigación.

Tabla 12. Factores que llevan a la escogencia de mastectomías subcutáneas bilaterales

Autor	Artículo	Factor
Grobmyer, S. et al.	Estudio de 272 mastectomías con conservación de pezón, en 136 pacientes. Indicaciones: mutación en genes asociados al cáncer de mama (104 pacientes, 76,5%), antecedentes familiares de cáncer de mama (19 pacientes, 14 · 0%), carcinoma lobulillar in situ (10 · 4%) y antecedentes de irradiación del manto (3 · 2%).	Biológico: mutaciones, antecedentes familiares de cáncer y carcinoma lobulillar in situ.
Martínez, E. et al.	Se estudió a 28 pacientes BRCA1, BRCA2 (11 luminal B, 9 triple negativo, 7 luminal A, 1 HER2).	Mutaciones.
Galimberti, V. et al.	Las indicaciones son carcinoma o DCIS que requieren mastectomía (incluso después de quimioterapia neoadyuvante).	Carcinomas, reducción de riesgo.
Mota, B. et al.	2529 participantes se sometieron a mastectomía con conservación del pezón. 99,2% para el carcinoma de mama invasivo o carcinoma ductal in situ y 0,8% para la profilaxis.	99,2% carcinoma de mama invasivo o carcinoma ductal in situ. 0,8% para la profilaxis.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 13. Planteamiento de mastectomía subcutánea bilateral

¿Ha planteado a sus pacientes en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral como procedimiento quirúrgico donde se suele conservar la piel y pezón de las pacientes siempre y cuando el escenario lo permita?				
Historia familiar fuerte o documentación de genes de riesgo como lo es el BRCA.	Si ese tratamiento hace que su tranquilidad sí se vea afectada en esos casos sí vale la pena porque la parte emocional en cáncer es muy importante y sobre todo porque es una enfermedad crónica.	Paciente que tenga mutación de los genes de susceptibilidad para cáncer de mama y ovario.	Portadores de mutaciones genéticas y si también tienen tumores que cumplen con los criterios para la cirugía de preservación de la piel y preservación del pezón.	En mujeres con genes heredados o en situaciones en las que la repetición de imágenes o la preocupación interfieren con la calidad de vida.

Nota: Elaboración propia (2020).

Según lo planteado en la tabla 13, se les consulta a los especialistas en oncología y ginecología oncológica si han planteado la mastectomía subcutánea bilateral en algún momento a pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo; todos los entrevistados concuerdan en que la recomendación suele darse cuando se ha documentado que tiene genes de riesgo. De los datos obtenidos, se puede observar que la variable biológica por mutación acá es un factor de importancia, así como tumores de alta recurrencia.

Lo anterior es apoyado por un conjunto de artículos desarrollados en la tabla 12, donde se estudia la indicación en este tipo de procedimiento quirúrgico, como lo es en el caso de Grobmyer et al. donde realizaron 272 mastectomías con conservación de pezón, en 136 pacientes; su edad promedio fue de 41 años. La indicación de la mayoría de pacientes fue mutación de genes; otras indicaciones fueron antecedentes familiares de cáncer de mama, presencia de carcinoma lobulillar in situ y antecedentes de irradiación. Acá también se denota

como factor una lesión preneoplásica, como lo es el carcinoma lobulillar in situ, la cual presenta un riesgo aumentado de cáncer de mama a futuro.

De igual forma, se analiza el estudio de Martínez et al., donde analizan a 28 pacientes que presentaban mutación de genes BRCA 1 y 2, siendo 18 de estos del subtipo luminal. De estas, 18 pacientes optaron por realizarse mastectomía bilateral, por lo que se denota que en su mayoría la variable biológica mutación genética es la que suele encabezar la indicación del procedimiento.

Galimberti et al. detallan, en su artículo, que otros factores para escoger mastectomía subcutánea pueden ser carcinomas que requieran mastectomía, pacientes que quieran someterse a cirugías para reducción de riesgo; así mismo, se espera que sean pacientes no fumadoras, que no tengan obesidad y presenten márgenes limpios en pezón.

La próxima variable a definir dentro de los factores para la escogencia de una mastectomía subcutánea bilateral, es la variable calidad de vida, donde dos de los entrevistados hacen mención de que está justificada la misma en situaciones en las que la repetición de imágenes o la preocupación interfieren con la calidad de vida, mencionando que la parte emocional en cáncer es muy importante, y sobre todo porque es una enfermedad crónica.

Por otro lado, una revisión de estudios realizados por Mota et al. (2016), destacan la gran cantidad de pacientes que optaron por mastectomías, tanto subcutáneas bilaterales como radicales, por diagnósticos previos tanto de carcinoma de mama invasivo como in situ, siendo un total del 99.2% de las pacientes.

Por todo lo desarrollado anteriormente, se observa que la variable edad no suele ser factor para la escogencia de mastectomías subcutáneas bilaterales profilácticas, sino más bien, se deben considerar las comorbilidades que presente el paciente antes de tomar en cuenta dicho procedimiento, puesto que van de la mano con buenas respuestas a la cirugía. Así mismo, la variable biología es de las variables con mayor peso, puesto que la mayoría de estudios y respuestas a entrevistados sugirió como primer factor el de las mutaciones genéticas asociadas; nno obstante, también se mencionan riesgo de recurrencia del cáncer, lesión premaligna y aspectos físicos importantes, como lo son que no tenga compromiso del complejo areola pezón con márgenes limpios, personas no obesas y que no sean fumadoras.

Por otra parte, para la variable calidad de vida, como se mencionó anteriormente, los especialistas recalcaron la importancia del factor calidad de vida, donde muchas de estas pacientes quedan con un menor grado de preocupación posterior al procedimiento quirúrgico.

II Objetivo. Beneficios y riesgos que podría tener la mastectomía subcutánea profiláctica, así como el tratamiento adyuvante farmacológico

El segundo objetivo desarrolla los beneficios y riesgos que pueden presentar tanto los inhibidores de aromatasa como la mastectomía subcutánea bilateral en pacientes con cáncer de mama, tales como lo son el éxito de la culminación del tratamiento, como en el caso de los inhibidores de aromatasa, la finalización de todo el tratamiento de manera exitosa, donde, en este caso, se estudia si existe falta de adherencia del mismo; por otra parte, dentro de esta misma variable de éxito, con lo referente a la mastectomía subcutánea bilateral, se suele medir por que el procedimiento transcurra con éxito hasta la finalización del mismo. Otra variable importante a analizar en este apartado de beneficios y riesgos es la de los efectos secundarios asociados tanto a los inhibidores de aromatasa como al procedimiento quirúrgico, complicaciones presentadas posteriormente al abordaje quirúrgico. Por otra parte, se analizará la recurrencia posterior a la finalización, ya sea del tratamiento farmacológico adyuvante o posterior a la mastectomía subcutánea bilateral.

Este mismo objetivo se desarrolla de igual forma con las entrevistas aplicadas a los distintos especialistas en el campo, tanto a la parte de cirugía oncológica, ginecología oncológica, como oncología médica, para obtener los puntos de vista en la práctica clínica diaria de cada especialista, así como a la consulta de artículos científicos, que generan estudios y resultados acerca de todas las variables anteriormente mencionadas, con el fin de complementar la información de ambas partes, y generar resultados más enriquecedores para el presente trabajo investigativo.

Tabla 14. Riesgos y beneficios de la escogencia de inhibidores de aromataasa

Autor	Artículo	Variable
Verma, S. et al.	50 pacientes, se adhirió el 69% según prescripciones dispensadas a lo largo de 16 meses.	31% falta de adherencia.
Brier, M. et al.	Entre 509 participantes, 144 (28,3%) no se adhirieron.	28% falta de adherencia.
Brier, M. et al.	Entre 437 participantes, 93 (21,3%) no fueron adherentes.	21,3% Falta de adherencia.
Hershman, D. et al.	2313 pacientes recibieron inhibidores de aromataasa, 651 descontinuaron el tratamiento; de las restantes, 475 no fueron adherentes.	48% Falta de adherencia.
Sedjo, R. y Devine, S.	Base de datos con reclamo de inhibidores de aromataasa de 13 593, el 23% no cumplió con su terapia durante un periodo de un año.	23% falta de adherencia.
Calip, G. et al.	16 916 pacientes eran tratadas con Anastrozole, 3 689 no se adhirieron, 6 186 eran tratadas con Letrozole, 1 691 no adherente y 1 331 con Exemestane, donde 457 no se adhirieron.	23,8% falta de adherencia.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 15. Aherencia al tratamiento

¿Lleva un control directo para conocer si los pacientes completan el tratamiento o si hay abandono del mismo? Si existe abandono del tratamiento: ¿Qué porcentaje suele abandonar el tratamiento por sus efectos secundarios?				
Sí, regularmente. La literatura sugiere que 10% nunca comienza y 10% abandona cada año.	vigilo La	La tasa se estima en más del 40% de abandono, y los pacientes tampoco siempre son veraces sobre su cumplimiento.	Las pacientes son las que actualmente toman el control del manejo de su enfermedad.	Por lo menos una vez al año se ve, se lleva un registro de cuántos meses lleva tomándose el tratamiento.

Nota: Elaboración propia (2020).

Primeramente, se evalúa la adherencia y cumplimiento del tratamiento adyuvante, como lo son en este caso los inhibidores de aromatasa, donde diversos artículos (entre esos se cita a Verma et al.) analizan un conjunto de estudios, entre los cuales uno de los estudios analizados muestra 50 mujeres con anastrozol, donde el 31% presentó falta de adherencia al tratamiento, donde el grupo de autores explica que los factores relacionados con el paciente (como olvidar tomar el tratamiento, depresión, uso de antidepresivos, mastectomía, poco conocimiento del beneficio terapéutico o dificultad para tragar pastillas), con la terapia (efectos secundarios) o con el sistema de atención de la salud (que no se enfatice la importancia de la adherencia, que no se analicen las posibles dificultades de la adherencia a largo plazo, falta de apoyo al paciente para hacer frente a los efectos secundarios, o que el paciente no esté satisfecho con el proveedor de atención médica).

Por otra parte, Bier et al. realizan un estudio de cohorte prospectivo entre mujeres con cáncer de mama en estadio I-III que tomaban un inhibidor de la aromatasa. Entre 509 participantes, 144 (28,3%) no se adhirieron. Las percepciones del envejecimiento relacionadas con la artralgia y los síntomas depresivos fueron los factores más importantes asociados a la falta de adherencia. Así mismo, otro artículo, realizado por los mismos autores mencionados anteriormente, evalúa 437 participantes, donde 93 de ellas (21,3%) no fueron adherentes. Aquellos que percibieron mayores barreras para su tratamiento con IA fueron

más propensos a mostrar comportamientos de no adherencia a la IA al final de su período de tratamiento que aquellos que informaron menos barreras a la terapia con IA.

Otro artículo de importancia para análisis es el realizado por Hershman et. al., donde se desarrolla un estudio con terapia hormonal adyuvante para medir la adherencia del tratamiento en este tipo de pacientes; sin embargo, la autora del presente trabajo investigativo rescata solo la información relacionada con las pacientes tratadas con inhibidores de aromatasas, donde, dentro de un total de 2 313 que recibieron inhibidores de aromatasas, 651 discontinuaron el tratamiento, de las restantes 475 no fueron adherentes, por lo que se sugiere un 48% de falta de adherencia al tratamiento.

Se cuenta con el estudio realizado por Sedjo et al., donde se analizan 13 593 participantes, en los cuales el 23% no cumplió con su terapia de IA durante un período de un año. El estudio muestra la relación del incumplimiento con pacientes de menor edad, así como el tipo de inhibidor de aromatasas, donde el anastrozol muestra una no adherencia del 20.1%, letrozol del 25.3% y exemestano del 30.6%.

En otro artículo analizado, Calip et al. desarrollan un estudio donde miden a las pacientes durante su primer año de tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasas, generando los siguientes resultados: 16 916 pacientes eran tratadas con Anastrozol, de estas 3 689 no se adhirieron al tratamiento, 6 186 eran tratadas con Letrozol siendo 1 691 no adherente al tratamiento, y por último 1 331 tratadas con Exemestano, donde se observó una falta de adherencia en 457, representando una falta de adherencia global a inhibidores de aromatasas del 23,8%.

Por los artículos anteriormente estudiados, se pueden observar múltiples estudios, que apoyan la preocupante existencia de los inhibidores de aromatasas. De igual forma, como se desarrolla en la tabla 15, se les consulta a los especialistas en oncología sobre el abandono del tratamiento conforme a la experiencia clínica de cada uno, que, como se observa, dos de ellos sí mencionaron estar de acuerdo con que existe un abandono importante del tratamiento; sin embargo, la mayoría suele llevar un control sobre los pacientes para verificar el cumplimiento del mismo.

Tabla 16. Riesgos y beneficios del uso de inhibidores de aromatasa

Autores	Artículo	Variable
Bernala, E. et al.	Total 86: 58 pacientes con artralgias y mialgias (67%).	67% artralgias y mialgias.
Laroche, F. et al.	Total 135: 77 (57%) desarrollan dolor: dolor articular (36%), dolor difuso (22%), tendinitis (22%), dolor neuropático (9%) y dolores mixtos (11%).	57% dolor asociado.
Goss, P. et al.	Total 1 918: dolor óseo 18% con IA, frente al 14% con placebo y fracturas óseas, 14% con IA frente al 9% con placebo.	18% dolor óseo. 14% fracturas óseas.
Mortimer, J.	<p>Sofocos: 35,7% anastrozol, ATAC. 42,5% exemestano, IES.</p> <p>Artralgias: 27,8% ATAC. 20,8% IES.</p> <p>21, 3% letrozol, MA-17.</p> <p>Síndrome del túnel carpiano: 3% anastrozol, ATAC. 2,8% exemestano, IES.</p> <p>Fracturas: 2,93% anastrozol, ATAC. 7% exemestanos, IES.</p>	<p>Sofocos: 35,7% anastrozol, ATAC. 42,5% exemestano, IES.</p> <p>Artralgias: 27,8% ATAC. 20,8% IES.</p> <p>21, 3% letrozol, MA-17.</p> <p>Síndrome del túnel carpiano: 3% anastrozol, ATAC. 2,8% exemestano, IES.</p> <p>Fracturas: 2,93% anastrozol, ATAC. 7% exemestanos, IES.</p>

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 17. Efectos secundarios IA

Acerca del cáncer de mama no metastásico con ER positivo en mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa se utilizan como tratamiento adyuvante; ¿Cuáles son las quejas más frecuentes con respecto a los efectos secundarios que estos provocan y cuáles son las recomendaciones que les da respecto a estos efectos secundarios?			
Dolor, sequedad vaginal y una leve pérdida de densidad ósea.	Sofocos, rigidez de las articulaciones, sequedad vaginal, problemas de libido.	Cansancio y dolor articular y muscular.	Dolores articulares.

Nota: Elaboración propia (2020).

Otra de las variables a analizar es la parte física de los pacientes, lo cual abarca todas las afectaciones físicas que estos puedan presentar relacionadas con el tratamiento, para lo que se analizan diversos artículos que realizan estudios sobre pacientes con tratamiento con IA, para observar efectos secundarios que los mismos presenten, como es el caso de Bernala et al., donde realizan una encuesta a 86 pacientes, de las cuales 58 reportaron haber presentado dolor articular con el consumo de IA.

Por otra parte, Laroche et al. realizan estudio de corte multicentrico, analizan 135 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y sin dolor al inicio del tratamiento con IA. Durante un año de seguimiento, 77 mujeres (57%) desarrollaron dolor, lo que llevó a la suspensión de la IA en 12 casos. Se identificaron cinco síndromes de dolor: dolor articular (36%), dolor difuso (22%), tendinitis (22%), dolor neuropático (9%) y dolores mixtos (11%), que en su mayoría son persistentes (57%), siendo los dolores difusos y articulares los más intensos.

Goss et al. realizan ensayo doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto del uso prolongado de letrozol durante cinco años más, donde se inscribe a 1 918 mujeres. Dentro de los efectos tóxicos con mayor diferencia en comparación con el placebo se muestran: dolor óseo 18% con IA frente al 14% con placebo y fracturas óseas 14% con IA frente al 9% con placebo.

Por último, se incluye un estudio realizado por Mortimer, quien analiza grandes estudios a lo largo de los años, donde suele poner en evidencia la gran gama de efectos secundarios ocasionados por los inhibidores de aromatasa. Se evalúa el estudio ATAC, en el que se estudian pacientes con anastrozol, generando resultados, donde un 35,7% presentó sofocos y el estudio IES respectivo para exemestano, generando resultados de un 42,5% de pacientes con sofocos, relacionados con su uso. Para el análisis de las artralgias se observa en el estudio ATAC una relación con anastrozol del 27,8%; en el estudio IES muestra una relación del 20,8% con el exemestano, y el estudio MA-17 menciona que con letrozol la relación es de un 21,3%. El síndrome del túnel carpiano se presentó en un 3% de las pacientes tratadas con anastrozol, según el estudio ATAC, y el 2,8% con exemestano en el estudio IES. Las fracturas representaron un 2,93% en pacientes tratadas con anastrozol según ATAC, y 7% de las pacientes tratadas con exemestano en el estudio IES.

En la tabla 17 se muestran las respuestas dadas por los especialistas con respecto a efectos secundarios más comunes, y las recomendaciones que brindan frente a estos. La mayoría concordó en que el dolor articular es el efecto secundario con mayor frecuencia, y suele ser motivo de abandono en muchos casos. Otros efectos secundarios mencionados son sequedad vaginal, disminución de la densidad ósea, sofocos, rigidez articular, problemas de la libido y cansancio. Así mismo, sugieren para el dolor el ejercicio, la acupuntura, antiinflamatorios, y en algunos casos suele ser tan grave que se sugiere realizar cambio de tratamiento. Para la sequedad y disfunción sexual, recomiendan lubricantes o la administración de hormonas intravaginales tópicas. Para los sofocos, el uso de ISRS o gabapentina, y para la densidad ósea, si es necesario, agentes para fortalecer los huesos.

Tabla 18. Riesgos y beneficios de los inhibidores de aromatasa

Autor	Artículo	Variable
Jakesz, R. et al.	ABC SG6a: 7,8% recurrencias con IA vs. 12.2% recurrencias placebo.	7,8% recurrencias con IA.
Goss, P. et al.	MA.17R: 6,9% recurrencias con letrozol vs 10,21% placebo.	6,9% recurrencias con letrozol.
Tjan-Heijnen, V. et al.	DATA: 16,9% recurrencias seis años de anastrozol vs. 20,6% recurrencia tres años anastrozol.	16,9% recurrencias seis años de anastrozol. 20,6% recurrencia tres años anastrozol.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 19. Recurrencia posterior a IA.

¿Cuántas recurrencias de cáncer de mama después del tratamiento con inhibidores de la aromatasa ha manejado?			
Miles.	Alrededor de cien.	Es muy difícil decirte cuántos pacientes inclusive han muerto por cáncer de mama que tengo bastantes, estas recurrencias se dan a largo plazo la mayoría.	No he visto ninguna recurrencia de las pacientes que yo he tratado, simplemente porque no ha dado chance, pero sí regresan.

Nota: Elaboración propia (2020).

En la tabla 18 se analizan diversos artículos para medir la próxima variable sobre los beneficios y riesgos que presentan los inhibidores de aromatasa, dentro de los cuales se

analiza la recurrencia de la enfermedad posterior al tratamiento. Como se observa en el artículo de Jakesz et al., analizan el ensayo ABCSG 6^a, donde participan 856 pacientes con una mediana de seguimiento de 62,3 meses, se compara anastrozol con un placebo, resultando en un 7,8% de recurrencias con el inhibidor de aromatasa versus un 12.2% de recurrencias con el placebo.

Como se observa en el artículo de Goss et al., el estudio MA.17r, abarca 1 918 mujeres, en las que se realiza una media de seguimiento de 6,3 años, donde se describen 165 eventos relacionados con la recurrencia o aparición de cancer en mama contra lateral; de esos 165 eventos, 67 de ellos corresponden a pacientes tratadas con letrozol. La tasa de incidencia anual de cáncer de mama contralateral en el grupo de letrozol fue del 0,21%.

Por último, se analiza el artículo publicado por Tjan-Heijnen, et al., en el cual se presenta el estudio DATA, donde 860 pacientes fueron elegibles; se dividen en dos grupos, 631 en el grupo de 6 años y 929 en el grupo de 3 años. Mil seiscientos sesenta estaban libres de enfermedad tres años después de la asignación al azar. La supervivencia fue de 83,1% en el grupo de 6 años y 79,4% en el grupo de 3 años, generando un 14% de recurrencias con 6 años de anastrozol y el 17,4% de recurrencia con 3 años de anastrozol.

En la tabla 19 se les consulta a los especialistas sobre las recurrencias que han abordado a lo largo de su experiencia en el campo de la oncología, donde uno de ellos suele mencionar que ha visto miles de recurrencias de este tipo de cáncer posterior al tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa, y otro doctor menciona que alrededor de cien recurrencias. Los dos especialistas restantes mencionan que es el tipo de cáncer de mama que tiene la tasa más alta de recurrencia, y que en la mayoría de casos recurre, por lo que se observa una alta recurrencia en este subgrupo de pacientes, donde uno de los entrevistados menciona que este tipo de cáncer, receptor de estrógeno positivo, suele ser el subtipo de cáncer de mama que más recurrencias suele presentar, siendo un punto de importancia a la hora de abordar a este tipo de pacientes, pudiendo individualizar cada caso para generar un mejor asesoramiento, y lograr una disminución de la recurrencia a mediano o largo plazo.

Tabla 20. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral

Autor	Artículo	Variable
Faisal, M. et al.	Los pacientes con ER-tenían un mayor riesgo de afectación de CAP. Total 137: el CAP se vio afectado en 12 (11,40%).	Sin éxito 11,40%: Afectación del CAP.
Boneti, C. et al.	En el 2,5% de los pacientes (4 de 156) el CAP estuvo involucrado por malignidad en el intraoperatorio.	Sin éxito 2,5%. Afectación del CAP.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 21. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral

Autores	Artículo	Variable
Lemaine, V. et al.	175 mamas operadas: necrosis del colgajo cutáneo 39%.	Físico: Necrosis 39%.
Ozmen et al.	A 75 pacientes se les realizó mastectomía subcutánea, el 85,3% presentaba ER+. Las tasas de complicaciones eran mayores y menores del 23%. Se retiró la prótesis en tres pacientes (4%) por infección o necrosis del colgajo cutáneo.	Físico: 23% complicaciones secundarias a cirugía. 4% retiro de prótesis por complicaciones.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 22. Riesgos y beneficios de la mastectomía subcutánea bilateral

Autores	Artículo	Variable
Ozmen et al.	Se analizó a 75 pacientes a las que se le realizó mastectomía subcutánea; el 85,3% presentaba ER+. Hubo dos recurrencias locales a cinco años.	Recurrencia: 2 recurrencias de 75 pacientes.
Yoo H. et. al.	De los 964 pacientes, 16 (1,7%) tuvieron recidiva local del cáncer. El período de seguimiento medio hasta la detección fue de 31,1 meses.	Recurrencia: 1,7%.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 23. Recurrencias posteriores a mastectomía subcutánea bilateral

Con respecto a las pacientes que les ha realizado mastectomía subcutánea bilateral, ¿ha visto recurrencias del cáncer de mama posterior a este procedimiento quirúrgico?	
Que yo me haya dado cuenta no, pero sí se han reportado casos.	Sí he visto recurrencias, pero muy raramente.

Nota: Elaboración propia (2020).

Como se desarrolla en las tablas anteriores, en los riesgos y beneficios que tiene la mastectomía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, no hay estudios realizados específicamente sobre pacientes con receptores de estrógeno positivos y este procedimiento quirúrgico; la mayoría de estudios abarcan pacientes con cáncer de mama de distintos subtipos y distintos estadios; sin embargo, se aclara la cantidad de pacientes que presentaron receptores de estrógeno positivos sometidas al estudio.

Con respecto a la variable de éxito, expuesta en la tabla 20, se pretende medir el éxito que se tuvo durante la operación y el éxito en la finalización de la misma. Como se observa en lo citado por Faisal et al., en un estudio realizado, se muestra un 11,40%, donde no se pudo proceder con cirugía con conservación del CAP por afectación del mismo. Así mismo, se hace la aclaratoria de que el riesgo de afectación del CAP en los pacientes ER- era mayor que los pacientes con ER +. Por otra parte, Boneti et al. también realizan un estudio donde analizan 156 pacientes, de los cuales 4 de ellos (2,5%) se vieron con afectación del CAP por malignidad observada en el intraoperatorio, lo cual comprometió el objetivo del procedimiento.

Otra de las variables a medir es la afectación física que puedan presentar los pacientes, relacionada con el procedimiento quirúrgico, tabla 21, Como se observa en el artículo de Lemaine et al., se analizan 175 mamas operadas, donde un 39% presentó necrosis del colgajo cutáneo.

Otra afectación posterior al procedimiento quirúrgico suele ser aumento de seroma, hematoma, infección o dehiscencia de la herida y equimosis, que, como lo detallan Ozmen et al., en 75 pacientes a las que se le realizó mastectomía subcutánea (de las cuales el 85,3% presentaba ER+) un 23% presentó complicaciones de las mencionadas anteriormente, mientras que al 4% se le tuvo que retirar la prótesis por complicaciones.

Los autores anteriormente mencionados, de igual manera, se citan para la variable de recurrencia, expuesta en la tabla 22, donde el estudio detalla que en un 2,6% se presentó recurrencias. Así mismo, Yoo et al. realizan un estudio donde, de 964 pacientes, 16 (1,7%) tuvieron recidiva local del cáncer, en un seguimiento medio de 31,1 meses. Catorce pacientes tuvieron recurrencia en la piel o en la grasa subcutánea. Es importante destacar que ocho lesiones imitaban lesiones benignas, y las otras ocho manifestaron varios grados de sospecha de malignidad.

En la tabla 23 se muestra información importante para complementar con las variables de recurrencia, donde los cirujanos especialistas explican sobre las recurrencias de cáncer en mastectomías subcutáneas bilaterales en cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo; uno de ellos menciona que nunca ha visto; empero, solo ha realizado cinco mastectomías

subcutáneas a este subgrupo de pacientes. El otro especialista comenta que sí ha visto recurrencias dentro de este escenario; sin embargo, son raras.

Por lo desarrollado anteriormente, se observa que el éxito del procedimiento suele depender de la afectación del tejido que se quiera preservar, donde muchas veces suele estar afectado el CAP. La afectación física suele ser una variable de importancia, pues se demostró la alta incidencia de complicaciones posterior a la cirugía. Por otra parte, dentro de los estudios encontrados sobre las recurrencias en este subgrupo de pacientes, no suelen ser altas según la literatura; no obstante, los estudios son escasos.

III Objetivo. Comparación de las guías de tratamiento del cáncer de mama con guías utilizadas a nivel internacional

El último objetivo de esta investigación trata de comparar las distintas guías de manejo de pacientes con cáncer de mama, dentro de las cuales las de mayor peso, a nivel mundial, son las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que son las correspondientes a las guías formuladas por este comité estadounidense, y las guías europeas, que corresponden a las European Society for Medical Oncology (ESMO); estas dos guías son de las que parten la mayoría de países a lo largo del mundo para generar sus propios ejemplares. Por ende, se realizará el cuadro comparativo de las guías utilizadas en Costa Rica con estas guías internacionales, para comparar los distintos abordajes, y conocer qué papel tienen los inhibidores de aromatasa y mastectomías subcutáneas dentro de estos abordajes.

Cabe aclarar que se contacta a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), a la Caja Costarricense del Seguro Social y al Ministerio de Salud, para conocer sobre las guías de tratamiento del cáncer de mama que maneja Costa Rica. En el Ministerio de Salud, en la Jefatura de Unidad de Armonización de los Servicios de Salud, se indica que ese ministerio deja de encargarse de guías de tratamiento y abarca solo temas de prevención, promoción y recuperación. Por eso, se contacta posteriormente a la Caja Costarricense del Seguro Social, en conjunto con el BINASSS, donde ambas entidades facilitan la misma Guía de Tratamiento del Cáncer de Mama del 2012 y el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer de Mama, que son las únicas con la que cuentan dichas entidades.

Tabla 24. National Comprehensive Cancer Network Guideline

Guía	Estadio	Tratamiento	Ayuvancia
National Comprehensive Cancer Network.	Carcinoma Ductal in situ (DCIS). TisN0M0.	- Lumpectomía. - Mastectomía total.	Tamoxifeno o IA por 5 años en pacientes posmenopáusicas, ventaja de IA en más de 60 años o riesgo de tromboembolismo.
National Comprehensive Cancer Network.	T1-T3, N0-1, M0.	Lumpectomía o mastectomía total.	Ductal, lobular, mixto, micropapilar, metaplásico: ER positivo: tumor $\leq 0,5$ cm: adyuvancia endocrina. Tumor ≥ 0.5 cm: considerar ensayo de RT-PCR de 21 genes. Tipo histológico favorable: adyuvancia endocrina.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 25. European Society for Medical Oncology Guideline

Guía	Estadio	Tratamiento	Adyuvancia
European Society for Medical Oncology (ESMO).	Tumor ≤ 2 cm y / o cirugía óptima factible.	Inducción de tratamiento sistémico. Cirugía conservadora de mama. Mastectomía total.	Posmenopáusicas, los IA y tamoxifeno son tratamientos estándar. IA pueden usarse después de 2 a 3 años
European Society for Medical Oncology (ESMO).	Tumor > 2 cm o una cirugía óptima no factible y el deseo de conservación de la mama.	Inducción de tratamiento sistémico depende de respuesta: cirugía conservadora o mastectomía.	de tamoxifeno o como terapia adyuvante prolongada, después de 5 años de tamoxifeno. Iniciar dentro de las 3
European Society for Medical Oncology (ESMO).	Ningún deseo de conservación de la mama o la conservación de la mama no es posible.	Mastectomía con o sin reconstrucción. Inducción de tratamiento sistémico.	a 6 semanas postcirugía. Luminal A: terapia endocrina, quimioterapia solo en alta carga de enfermedad. Luminal B: terapia endocrina con o sin quimioterapia.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 26. Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama 2012

Guía	Estadio	Tratamiento	Ayuvancia
Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama (2012).	Carcinoma Ductal in situ.	Opción de cirugía ± radioterapia (en cirugía conservadora).	Considerar la utilización de tamoxifeno por 5 años en pacientes con receptores hormonales positivos.
Guía práctica clínica del tratamiento de cáncer de mama (2012).	Carcinoma infiltrante.	Cirugía conservadora. Si no se puede, valorar conservar la mama con ayuda de oncoplasticas. Mastectomía reconstrucción inmediata.	Adyuvancia de hormonoterapia exclusiva o después de la quimioterapia. Radioterapia adyuvante en cirugía conservadora.

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 27. Manual de normas para el tratamiento de cáncer de mama en Costa Rica 2014

Guía	Estadio	Tratamiento	Adyuvancia
Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica 2014.	Carcinoma Ductal In situ.	El manejo quirúrgico varía desde la cirugía conservadora (resección amplia) hasta la mastectomía.	Tratamiento adyuvante hormonal: -Tamoxifeno por 5 años en premenopáusicas o postmenopáusicas. -Tamoxifeno por 5 años, seguido de Letrozole por
Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica 2014.	Carcinoma infiltrante estadios I, IIA, IIB.	Cirugía conservadora o mastectomía. Si no es posible cirugía conservadora, debe intentarse citorreducción con quimioterapia (neoadyuvante).	5 años en posmenopáusicas o premenopáusicas en transición a postmenopausia. -Anastrozole por 5 años en postmenopáusicas. -Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido por Exemestane por 2 a 3 años en posmenopáusicas.

Nota: Elaboración propia (2020).

Como se muestra tanto en las tablas 24, 25, 26 y 27 como en las guías americanas, europeas y costarricenses, respectivamente, se desarrollan todos los abordajes en cáncer de mama con receptores hormonales sin enfermedad metastásica asociada. Como se logra observar, el manual, con el que se cuenta en Costa Rica, suele tener ciertas diferencias con respecto a las guías internacionales, siendo la diferencia de año lo que podría explicarlo, puesto que la NCCN y ESMO son actualizaciones del 2020, mientras que la de Costa Rica

no suele actualizarse desde el 2012 y 2014. Las diferencias radican en las subdivisiones del cáncer para su abordaje, suele ser más minucioso; por ejemplo, las guías NCCN se dividen por tipos de cáncer, e incluyen el ensayo de RT-PCR de 21 genes para valorar la posibilidad de recurrencia; por su parte, las guías de ESMO también subdividen más los tipos, como lo son luminal A y luminal B; sin embargo, a pesar de ciertas diferencias, el resultado del abordaje suele ser similar, tratándose con inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante en cáncer de mama con receptores hormonales positivos en pacientes posmenopáusicas, e incluyendo procedimientos quirúrgicos, como cirugía conservadora más radioterapia y mastectomía radical. Se debe rescatar que las guías costarricenses sí mencionan los procedimientos de oncoplastica, como se observa en las guías del 2012, al igual que las guías de la NCCN; estas últimas son las únicas que mencionan la mastectomía con preservación de piel y CAP de manera detallada. Aunque no se encuentran dentro de los algoritmos, suelen detallarse posteriormente en el desarrollo de los procedimientos quirúrgicos, siendo una opción viable en cierto grupo de pacientes. Ninguna guía menciona la mastectomía subcutánea bilateral profiláctica en este subgrupo de pacientes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentan las conclusiones y recomendaciones del presente trabajo investigativo, las cuales se elaboraron con los resultados obtenidos en artículos de estudios sobre el tema de interés, así como entrevistas dirigidas a profesionales del campo, con el fin de integrar toda la información, y generar conclusiones para cada tema a investigar.

Conclusiones

Gracias al presente trabajo investigativo, se ha logrado obtener una visión más amplia en lo que respecta a este subgrupo de pacientes, donde se logró determinar que el uso de los inhibidores de aromatasa, como tratamiento adyuvante en cáncer de mamá, está estrictamente ligado al estado posmenopáusico de la paciente, independientemente de su edad. Por otra parte, la mastectomía subcutánea bilateral se planteará según las comorbilidades que presente la paciente, individualizando cada caso, por lo que en ninguno de los casos anteriores la edad es un factor determinante para la escogencia de los mismos.

Están claramente delimitados los inhibidores de aromatasa para un subgrupo de cáncer de mama, como lo son los luminales, que poseen receptores de estrógeno positivos; sin embargo, diversos estudios mostraron la relación de las mutaciones genéticas, como es el caso de la mutación del TP53, asociado a una resistencia con la terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa, factor de importancia a considerar en esta población.

Por otra parte, las mastectomías subcutáneas bilaterales suelen tener factores de escogencia más amplios, siendo lo mas común la mutación en genes; no obstante, existen otras variables de escogencia, como lo son antecedentes familiares de importancia, carcinomas o un riesgo elevado para cáncer de mama, como lo es haber tenido un cáncer de mama previamente.

La calidad de vida es un factor a considerar en ambas terapias; en el caso de los inhibidores de aromatasa, aunque suele ser la terapia más apropiada en este subgrupo de pacientes, la poca tolerancia puede descartar esta opción, debido a los efectos tóxicos que puedan producir, así como la mastectomía subcutánea bilateral, que no suele estar indicada; siempre podría considerarse si la preocupación afecta la calidad de vida de la paciente.

La evidencia demuestra que existe un porcentaje preocupante en la falta de adherencia de los inhibidores de aromatasa, el cual puede estar ligado a recurrencias por falta de cumplimiento. Con respecto al desarrollo del procedimiento quirúrgico, tiene una tasa alta de éxito, mientras que estudios realizados demostraron que la afectación del complejo areola-pezones suele tener menos afectación en las pacientes con receptores de estrógeno positivo, en comparación con los otros subgrupos de pacientes.

Los inhibidores de aromatasa presentan efectos secundarios importantes; los más frecuentes son sofocos, artralgias y mialgias, así como fracturas en cierto porcentaje de pacientes, lo cual es de importancia clínica, debido a que podría explicar la falta de adherencia del mismo. Por otro lado, en la mastectomía subcutánea, la complicación más frecuente fue necrosis de pezón en un número importante de pacientes; empero, son pocos los estudios, por lo que el resultado no suele ser concluyente.

Existe un porcentaje alto de recurrencia posterior al tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa; se concuerda con que es el subtipo de cáncer de mama que más recurrencia presenta; varios de los especialistas acordaron con que es un cáncer que en algún momento tendrá una recurrencia. Por otra parte, la cantidad de estudios con mastectomías subcutáneas bilaterales es sumamente escasa, por lo cual ningún resultado es suficientemente concluyente para determinar un análisis de recurrencia real posterior al procedimiento.

En lo que respecta a las guías de tratamiento, estas se dividen por los mismos estadios; solamente ESMO realiza un abordaje directamente pensando en la posibilidad de las pacientes que no quieren conservar la mama; sin embargo, todas las guías en algún momento mencionan esa opción dentro de su desarrollo.

Ninguna guía de tratamiento del cáncer de mama, tanto nacional como internacional, tiene incluida la mastectomía subcutánea bilateral dentro de las opciones de su abordaje para este subgrupo de pacientes; solo realizan la recomendación de la misma en pacientes con mutación en genes como BRCA 1 y 2. No obstante, la NCCN menciona la mastectomía subcutánea, donde se conserva CAP, como posible opción en pacientes con cáncer que son cuidadosamente seleccionados por equipos multidisciplinarios experimentados, destacando que existen datos retrospectivos que apoyan dicho procedimiento quirúrgico. Esto es contrario a diversos artículos, donde mencionan ciertas características anatómicas que debe

tener la mama para realizar mastectomía con CAP. La guía NCCN destaca que en pacientes con mamas más grandes o ptósicas, las mastectomías con conservación del CAP pueden ofrecerse en casos seleccionados, mediante el uso de varios patrones de reducción o técnicas para aumentar la perfusión del CAP; no obstante, los mismos panelistas mencionan que la mastectomía con preservación de la piel, junto con la preservación del complejo areola-pepón, se han convertido en temas de mayor atención. por las ventajas de este procedimiento en cuanto a cosmética mamaria, pero también enfatizan que el impacto de este procedimiento con respecto a problemas de calidad de vida no ha sido bien estudiado. Con el apoyo a esta tendencia, la guía de tratamiento de cáncer de mama 2012 de Costa Rica menciona la oncoplastica dentro de sus abordajes.

La adyuvancia suele ser la misma en todas las guías; empero, la NCCN suele individualizar aún más su tratamiento, recomendando estudio de genes y dividiendo el tratamiento según la histología de la neoplasia, mientras que ESMO detalla la adyuvancia según el subtipo de cáncer de mama, donde las guías nacionales no mencionan dichos abordajes; sin embargo, la terapia endocrina se da en todos los casos; las diferencias radican en terapias adyuvantes complementarias junto con IA.

Por lo tanto, la evidencia demuestra que ambos tratamientos son complementarios, y podrían conllevar a un posible aumento de años libres de la enfermedad. Los inhibidores de aromatasa son los del tratamiento farmacológico adyuvante más eficaz en este subgrupo de pacientes; sin embargo, por teoría se sabe que el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos tiene una alta recurrencia, a pesar de su adyuvancia. Aunque tiene una alta eficacia, suele tener múltiples efectos secundarios, que tienen repercusiones de importancia en la calidad de vida de las pacientes, donde muchas veces se ve afectada su adherencia, debido a esto. Existen estudios sobre mastectomías subcutáneas bilaterales, no obstante, no hay estudios que se delimiten a este subgrupo de pacientes; si bien es cierto, se han realizado estudios comparando las múltiples técnicas quirúrgicas con las que se puede abordar el cáncer de mama, no suele clasificarse según su subtipo, donde se conoce que el cáncer de mama no se puede agrupar como uno solo. Gracias a los avances en este campo, hoy en día se conoce de la existencia de distintos subtipos moleculares, los cuales responden, actúan y evolucionan de manera distinta.

Recomendaciones

Los especialistas deben considerar la mastectomía subcutánea bilateral individualizando cada paciente, viendo las comorbilidades que presente la paciente y no relacionándolo con su edad; así mismo, valorar al paciente como un todo para verificar si efectivamente este procedimiento quirúrgico podría ser el abordaje más adecuado, considerando calidad de vida, estado físico del paciente, estilo de vida y tipo de cáncer.

Así mismo, tanto los especialistas en el campo, como los panelistas que desarrollan las distintas guías de tratamiento, deben considerar el realizar un perfil mutacional del cáncer de mama ER +, debido a la resistencia que muchas de estas mutaciones presentan frente a los inhibidores de aromatasa, que cabe destacar, suele estar presente en muchos estos pacientes.

El personal médico debe brindar un acompañamiento personalizado, enfocado en la educación, sobre la importancia de adherirse de manera adecuada al tratamiento; así mismo, se les recomienda, a los especialistas de cirugía oncológica, desarrollar estudios de control sobre el porcentaje de afectación del CAP en pacientes sometidas a mastectomías subcutáneas.

Se debe educar e instruir a las pacientes sobre las opciones con que se cuenta para poder manejar los efectos secundarios generados por los inhibidores de aromatasa, evitando el abandono del mismo; así mismo dependiendo de la intolerancia, dar otras opciones terapéuticas para poder generar un abordaje exitoso con dicho tratamiento.

Una vigilancia rigurosa sobre pacientes con cáncer de mama ER, para controlar los abandonos, discutir la posibilidad de extender la terapia con inhibidores de aromatasa, ya que se ha demostrado la eficacia terapéutica del mismo, siempre y cuando la paciente lo tolere, individualizando cada caso.

A los investigadores, se les recomienda generar estudios de mastectomías subcutáneas bilaterales, junto con su abordaje adyuvante con inhibidores de aromatasa en este subgrupo de pacientes, siendo los que más recurrencias presentan para determinar resultados concluyentes, sin incluir a todos los pacientes de cáncer de mama como uno solo, debido a que estos resultados no generan datos concluyentes, y así poder visualizar la respuesta de estos tratamientos, en conjunto en este subgrupo.

A las entidades de Salud correspondientes, se les recomienda actualizar las guías de tratamiento del cáncer de mama de Costa Rica, donde se puntualicen los abordajes según subtipos de cáncer de mama, así como incluir posibles estudios genéticos para garantizar un porcentaje de mayor éxito en el abordaje de los mismos.

Por otra parte, los futuros investigadores deben lograr realizar estudios observacionales directamente con pacientes de manera analítica, para poder determinar si evidentemente existe una disminución de la recurrencia en este subgrupo de pacientes, con los inhibidores de aromatasa junto con la mastectomía bilateral subcutánea.

REFERENCIAS

- Aggarwal, S., Verma, S., Aggarwal, S. y Chandra, S. (2019). Drug repurposing for breast cancer therapy: old weapon for new battle. *Seminars in Cancer Biology*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.012>
- American Society of Breast Surgeons (2011). perceptions of contralateral breast cancer: an overestimation of risk. *Annals of Surgical Oncology*, 26 (319). Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-011-1914-x>
- Bernala, E. Flores, O., Méndez, R., Zalapa, T., Aguilar, V. y López, P. (2016). Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. *Gaceta Mexicana de Oncología* 15(3): pp. 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.003>
- Boneti, C., Yuen, J., Santiago, C., Díaz, Z., Robertson, Y., Korourian, S., Westbrook, K., Henry-Tillman, R. y Klimberg, M.D.S. (2010). Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *Journal of the American College of Surgeons* 212, (4): pp.686-693 doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.039
- Brier, M., Chambless, D., Chen, J. y Mao, J. (2019). Aging perceptions and non-adherence to aromatase inhibitors among breast cancer survivors. *European Journal of Cancer* 91: pp.145-152 doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.006
- Brier, M., Chambless, D., Gross, R., Chen, J. y Mao, J. (2017). Perceived barriers to treatment predict breast cancer survivors' adherence to aromatase inhibitors. *ASC Journals* 123(1): pp.169-176 doi: 10.1002/cncr.30318
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2012). Guía de práctica clínica del tratamiento del cáncer de mama.
- Calip, G., Xing, S., Jun, D., Lee, W., Hoskins, K. y Ko, N. (2017). Polypharmacy and adherence to adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *American Society of Clinical Oncology* 13(5): pp. 325-461 DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.018317>

- Camacho, C. y Espíndola, V. (2018). Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. *Anales de Radiología México*. 17:100-8 Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2018/arm182d.pdf>
- Candás, G. (2003). Carcinoma lobulillar in situ. *Revista Argentina de Mastología*. 22(74):34-42. Recuperado de: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2003_v22_n74/n74_04.pdf
- Cejalvo, J., Pascual, T., Fernández, A., Perou, C., Muñoz, M. y Prat, A. (2018). Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treatment Review*. 67: pp. 63-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.015>
- Chirinos, L., Valencia, F. y Gómez, H. (2018). Síndrome músculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo. *Revista de Investigación Oncológica Carcinomas*, 8 (2), p. 88. Recuperado de: <https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/revista-carcinomas-volumen-8-numero-2-final.pdf>
- Clínica Universitaria Pamplona, España (2001). Mastectomía subcutánea: indicaciones y resultados. *Revista Senológica y de Patología Mamaria*, 14 (2), pp. 78-79. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-pdf-13014477>
- Cruz, L. y Morales, E. (2014). Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 13(2): pp.124-133
- D'Orsi, C.J., Sickles, E.A., Mendelson, E.B., Morris, E.A. et al. (2013). ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system. American College of Radiology.
- DeCherney, A.H., Nathan, L., Laufer, N. y Roman, A. (2014). Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. McGraw-Hill.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 386(10001): pp. 1341-1352. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
- Española de Senología y Patología Mamaria, España. (2018). Mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezones con reconstrucción inmediata: una técnica en auge en el tratamiento del cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 31 (3), p.97. Recuperado

de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-pdf-S0214158218300197>

Estadística de cáncer -Registro Nacional de Tumores 2012-2013-. (2013). Ministerio de Salud de Costa Rica. [Archivo de PDF]. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>

European Society for Medical Oncology (2020). Breast cancer pocket guideline 2020. Recuperado de: <http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaId=8&loadPdf=1>

Faisal, M., Fathy, H., Gomaa, A., Abd-Elzaher, H., Ahmed, M. y Sayed, M. (2019). Breast cancer involvement of the nipple-areola complex and implications for nipple-sparing mastectomies: a retrospective observational study in 137 patients. *Patient Safety in Surgery*. 13(15): (sp) doi: 10.1186/s13037-019-0191-7

Fu, F., Gilmore, R. y Jacobs, L. (2018), Ductal carcinoma in situ. *Surgical Clinics of North America*. 98(04): pp 725-745. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.007>

Galimberti, V., Vicini, E., Corso, G., Morigi, C., Fontana, S., Sacchini, V. y Veronesi, P. (2017). Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *HHS Public Access* 34(1): pp.82-84 doi: 10.1016/j.breast.2017.06.034

Garcés, M., Falla, M., Mendoza, Z., Cotrina, J. y Ruíz, M. (2016). La cirugía oncoplástica de la mama: una técnica quirúrgica que mejora la calidad de vida de las pacientes. *Revista Médica Herediana*. 27(4). <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v27i4.2997>

Garreau, J., Delemelena, T., Walts, D. et al. (2006). Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patient's perspective. *Am. J. Surg.*, 496-8. Recuperado de: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(06\)00433-8/fulltext](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(06)00433-8/fulltext)

Geller, P., Segal, C., Gao, Q., López, E., Martin, L., Dodson, A., Li, T., Miller, C., Lu, C., Mardis, E., Gillman, A., Morden, J., Graf, M., Sidhu, K., Evas, A., Shere, M., Holcombe, C., McIntosh, S., Bundred, N., Skene, A., Maxwell, W., Robertson, J., Bliss, J., Smith, I. y

Dowsett, M. POETIC trial management group and trialists. (2016). Impact of mutational profiles on response of primary oestrogen receptor-positive breast cancers to oestrogen deprivation. *Nature Communications* 7:13294 doi: 10.1038/ncomms13294.

González, J. y Ugalde C. (2012). La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. LXIX, (602), pp. 317-320. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2012/rmc123z.pdf>

González, I., Villarreal, C., Juárez, O., Álvarez, L., Cruz, J. y Téllez, E. (2015). Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). *Gaceta Mexicana de Oncología* 14(5): pp. 277-292 DOI: 10.1016/j.gamo.2015.11.001

Goss, P., Ingle, J., Pritchard, K., Robert, N., Muss, H., Gralow, J., Gelmon, K., Whelan, T., Strasser-Weippl, K., Rubin, S., Sturtz, K., Wolff, A., Winer, E., Hudis, C., Stopeck, A., Beck, J., Kaur, J., Whelan, K., Tu, D. y Parulekar, W. (2016). Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *The New England Journal of Medicine* 375(3): pp. 209–219 doi: 10.1056/NEJMoa1604700

Grobmyer, S. Pederson, H., Valente, A., Hilli, Z., Radford, D., Djohan, R., Yetman, R., Eng, C. y Crowe, P. (2019). Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy. *BJS Open* 26;3(2):169-173. doi: 10.1002/bjs5.50117.

Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama. (2012). Caja Costarricense del Seguro Social, Gerencia Médica. [Archivo de PDF]. Recuperado de: <https://www.ccss.sa.cr/cancer?v=35>

Hamadeh, I., Patel, J., Rusin, S. y Tan, A. (2018) Personalizing aromatase inhibitor therapy in patients with breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* *Cancer Treatment Reviews*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.014>

Harbeck, N. y Gnant, M. (2016). Breast Cancer. *The Lancet* 6736(389): pp. 1134-50. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

- Harrison, L. (2020). Seguimiento de 10 años del anastrozol en la prevención del cáncer de mama. Mc Graw-Hill.
- He, Y., Tan, E., Wong, A., Tan, C., Wong P., Lee S. y Tai, B. (2018). Improving medication adherence with adjuvant aromatase inhibitor in women with breast cancer: study protocol of a randomised controlled trial to evaluate the effect of short message service (SMS) reminder. *BMC Cancer*, 18 (727), pp. 2-9. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4660-7>
- Herrera, A., Namendys, S. y Meneses, A. (2016), Manual de oncología y procedimientos médicos. México: Mc Graw-Hill.
- Hershman, D., Shao, T., Kushi, L., Buono, D., Tsai, W., Fehrenbacher, L., Kwan, M. Gomez, M y Neugut, A. (2011). Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 126(2): pp. 529–537 doi: 10.1007/s10549-010-1132-4
- Hoffman, B., Schorge, J., Bradshaw, K., Halvorson, L., Schaffer, J. y Corton, M. (2017). Williams Ginecología. McGraw-Hill.
- Jakesz, R., Greil, R., M. Gnant., Schmid, M., Kwasny, W., Kubista, E., Mlineritsch, B., Tausch, C., Stierer, M., Hofbauer, F., Renner, K., Dadak, C., Rücklinger, E. y Samonigg, H. (2015). Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized austrian breast and colorectal cancer study Group Trial. *6a Journal of the National Cancer Institute* 2007(99): pp. 1845-53 doi:10.1093/jnci/djm246
- Kantzung, B. (2019). Farmacología básica y clínica. McGraw-Hill.
- Laroche, F., Coste, Medkour, T., Cottu, P., Pierga, X.J., Lotz, J., Beerblock, K., Tournigand, C., Decleves, X., Cremoux, P., Bouhassira, D. y Perrotz, S. (2013). Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *The Journal of Pain* 15(3): pp. 293-303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.11.004>
- Lemaine, V., Hoskin, T., Farley, D., Grant, C., Boughey, J., Torstenson, T., Jacobson, S., Jakub, J. y Degnim, A. (2015). Introducing the SKIN score: a validated scoring system to assess

severity of mastectomy skin flap necrosis. *Annals of Surgical Oncology* 22: pp. 2925-2932
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4409-3>

Magnani, L., Frige, G., Gadaleta, R., Corleone, G., Fabris, S., Kempe, M., Verschure, P., Barozzi, I., Vircillo, V., Hong, S., Perone, Y., Saini, M., Trumpp, A., Viale, G., Neri, A., Ali, S., Colleoni, M., Pruneri, G. y Municci, S. (2017) Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer. *Nat Genet* 49(3):444-450. doi: 10.1038/ng.3773

Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica. (2014). (Recurso electrónico). Costa Rica: Imprenta Nacional, 2014.

Martínez, E., Arnanz, F., Cano, A., Garrido, N., Zapico, A. y Lluca, A. (2017). Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 30(4): pp. 155-161 DOI: 10.1016/j.senol.2017.11.001

Meershoek-klein, E., Liefers, G., Putterm P., Kroep, J., Real, D., Hasenburg, A., Markopoulos, C., Paridaens, R., Dirix, L. y Van de Velde, C. (2017). Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 18(9): pp. 1211-1220 doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30419-9

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2019). Análisis de la situación salud 2018. Recuperado de: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf

Morden, J., Álvarez, I., Bertelli, G., Coates, A., Coleman, R., Fallowfield, L., Jassem, J., Jones, S., Kilburn, L., Lønning, P., Ortamann, O., Snowden, C., Van de Velde, C., Andersen, J., Del Mastro, L., Dodwell, D., Holmberg, S., Nicholas, H., Paridaens, R., Bliss, J. y Coombes, C. (2017). *Europe PMC Funders Group* 35(22): pp. 2507–2514 doi: 10.1200/JCO.2016.70.5640

Morgini, C. (2019) Highlights of the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer. *Ecancer*, 13:924 doi: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.924>

- Mortimer, J. (2010) Managing the toxicities of the aromatase inhibitors. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 22: pp. 56–60 DOI:10.1097/GCO.0b013e328334e44e
- Mota, B., Riera, R., Ricci, M., Barrett, J., de Castria, T., Atallah, Á. y Bevilacqua, J. (2016). Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD008932. DOI: 10.1002/14651858.CD008932.pub3.
- National Cancer Institute website. Radiation therapy and you: support for people who have cancer. (octubre del 2016). Recuperado de: www.cancer.gov/publications/patient-education/radiationtherapy.pdf.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2020). Breast cancer. Version 6.2020. Recuperado de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Nogués, I. y Solán, X. (2006). Inhibidores de aromatasa y osteoporosis. *OSTEOMAIL*, 15 (3), pp. 55-56. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13089014>
- Oliva, M. (2016). Resonancia magnética mamaria: bi-rads (Breast Imaging Report and Data System). *Revista Argentina de Mastología*. 127(36): pp.53-74. Recuperado de: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n127/revista-SAMAS-127-53-74.pdf
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Cáncer de mama: prevención y control. Recuperado de: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
- Ozmen, V., Ilgun, S., Ozden, B., Ozturk, A., Aktepe, F., Agacayak, F., Elbuken, F., Alco, G., Ordu, G., Iyigun, Z., Emre, H., Pilanci, K., Soybir, G. y Ozmen. T. (2020). Comparison of breast cancer patients who underwent partial mastectomy (PM) with mini latissimus dorsi flap (MLDF) and subcutaneous mastectomy with implant (M + I) regarding quality of life (QOL), cosmetic outcome and survival rates. *World Journal of Surgical Oncology* 18(87): (sp) doi: 10.1186/s12957-020-01858-z
- Papadakis, M., McPhee, S. y Rabow, M. (2017), *Diagnóstico clínico y tratamiento*. México: McGraw-Hill.

- Pina, L. (2018). Intervencionismo mamario guiado por imagen: ¿dónde estamos? *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 31(4): 121-122 Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-pdf-S0214158218300884>
- Pinto, A., Gómez, C. y González, M. (sf) Evaluación de la calidad de vida en el tratamiento de los pacientes oncológicos con patología neurológica tumoral severa. *Guía de servicios de oncología médica del Hospital Universitario La Paz, España*. p. 197.
- Pistelli, M., Mora, D., Ballatore, Z. y Berardi, R. (2018). Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. *Current Oncology* 25(2): pp. 168-175. doi: 10.3747/co.25.3735
- R. Tan. (2016). Cutaneous manifestations of breast cancer. *Seminars in Oncology*. 43(03):331-334 Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.030>
- Ruffalo, M., Thomas, R., Chen, J., Lee, A., Oesterreich, S., Bar, Z. y Leslie, C. (2019). *PLOS Computational Biology*. 15(2) doi: 10.1371/journal.pcbi.1006730
- Sánchez, C.R., Schneider, B.E., Martínez, R.G. y Fonfach Z.C. (2018). Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuadernos De Cirugía*, 22(1), pp. 55-63. Recuperado de: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2506>
- Sánchez, C., Valenzuela, Y., Pérez-Sepúlveda, A., Villarroel, A., Medina, L., Camus, M. y Acevedo, F. (2018). Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: manejo sistémico actual. *Revista Chilena de Cirugía*. 70(5):464-473 Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v70n5/0718-4026-rchcir-70-05-0464.pdf>
- Santaballa, A. (2020). Cáncer de mama. *Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
- Sedjo, R. y Devine, S. (2011). Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 125: pp. 191–200 DOI 10.1007/s10549-010-0952-6
- Téllez, E., Falcón, O., Méndez, R., Zalapa, R., Aguilar, J. y Mendoza, A. (2016). Prevalencia de artralgias y mialgia en pacientes con cáncer de mama tratados con inhibidores de aromatasas.

Gaceta Mexicana de Oncología, 15(4), p. 260. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300268>

Tjan-Heijnen, V., Van Hellemond, I., Peer, P., Swinkels, A., Smorenburg, C., Van der Sangen, M., Kroep, J., De Graaf, H., Honkoop, A., Erdkamp, F., Van den Berkmortel, F., De Boer, M., De Roos, W., Linn, S., Imholz, A. y Seynaeve, M. (2017). Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18(11): pp. 1431-1433 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30787-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30787-8)

Tousimis, E. y Haslinger, M. (2018). Overview of indications for nipple sparing mastectomy. *Gland Surgery* 7(3): pp.288–300. doi: 10.21037/gs.2017.11.11

Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, Cuba (2019). Factores pronósticos de recidiva en mujeres con cáncer de mama. Hospital “José Ramón López Tabranes”. Matanzas. 2010-2015. *Revista Médica Electrónica*, 41 (2), pp. 1-8. Recuperado de: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3078/pdf_603

Van Hellemond, I., Geurts, S. y Tjan-Heijnen, V. (2018). Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. *Current Treatment Option Oncology* 19(5): p 26. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937869/>

Vásquez, C. (2016). Cirugía del cáncer de mama. Técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación. *Medicina y seguridad del trabajo*. pp. 116-124. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v62sextra/ponencias12.pdf>

Verma, S., Madarnas, Y., Sehdey, S., Martin, G. y Bajcar, J. (2011). Patient adherence to aromatase inhibitor treatment in the adjuvant setting. *Current Oncology* 18(1): pp. 3-9. doi: 10.3747/co.v18i0.899

Waks, A. y Winer, E. (2019). Breast cancer treatment a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323

Wyld, L., Markopoulos, C., Leidenius, C. y Senkus, E. (2018). *Breast Cancer Management for Surgeons*. Springer International.

- Yestea, L., Bazán, A., Regueira, F., Zornoza, A., Spiteri, N. y Zornoza, G. (2001). Mastectomía subcutánea: indicaciones y resultados. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 14(2): pp.78-82.
- Yoo, H., Kim, B., Kim, H., Cha, J., Shin, H., y Lee, T. (2014). Local recurrence of breast cancer in reconstructed breasts using TRAM flap after skin-sparing mastectomy: clinical and imaging features. *European Radiology* 24: pp.2220–2226 DOI 10.1007/s00330-014-3214-x

ANEXOS

Anexo 1. Entrevista sobre inhibidores de aromatasa y mastectomía subcutánea biltareal en pacientes con cáncer de mama.

La entrevista realizada por la estudiante Cristina Coto Fallas forma parte del proceso investigativo para optar por la Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad Internacional de Las Américas, con la finalidad de conocer el punto de vista que tienen los especialistas en oncología médica y ginecología oncológica para poder enriquecer aún más el presente trabajo investigativo.

La entrevista será grabada, con el objetivo de facilitar la posterior traducción de esta. Toda la información consignada en esta entrevista será utilizada únicamente con fines investigativos, y los resultados se presentarán de forma general.

GUÍA DE PREGUNTAS

1. A lo largo de su ejercicio como médico especialista, con respecto a los tumores de mama, ¿se presentan con más frecuencia aquellos con receptores de estrógeno positivos?
2. Con respecto a los carcinomas no metastásicos con receptores de estrógeno positivos en mujeres posmenopáusicas, como tratamiento adyuvante se utilizan los Inhibidores de Aromatasa. ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes que aquejan a las pacientes y qué recomendación suele realizar para los mismos?

3. ¿Controla directamente si esos pacientes completan los tratamientos o si alguno de ellos abandona? Si existe abandono del tratamiento: ¿Qué porcentaje suele abandonar el tratamiento por sus efectos secundarios?

4. ¿Cuántas recurrencias posteriores al tratamiento ha tenido que abordar, tomando en cuenta que son tumores sin enfermedad metastásica asociada?

5. ¿Ha planteado a sus pacientes en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral profiláctica como tratamiento quirúrgico, donde se suele conservar la piel y pezón de las pacientes siempre y cuando el escenario lo permite (recordar que se trata de pacientes sin metástasis)?

- Si la respuesta fue NO: ¿Podría explicar por qué no lo ha sugerido?
- Si la respuesta fue SÍ: ¿En qué casos sugiere este tratamiento quirúrgico y suelen las pacientes aceptar este tipo de abordaje?

6. ¿Cuál es su opinión con respecto al manejo de neoplasia mamaria, en el caso de tener receptores de estrógeno positivo sin metástasis, con el abordaje de mastectomía subcutánea bilateral junto con su respectiva reconstrucción más inhibidores de aromatasa basado en lo siguiente: “Aunque puede existir algún grado de recurrencia, al realizar la mastectomía subcutánea habrá menor posibilidad de la misma debido a la casi nula cantidad de tejido mamario en comparación con la cantidad de tejido que podría quedar tras una cuadrantectomía o tumorectomía, agregándole que ya es una paciente de riesgo por haber tenido un cáncer previo”?

Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 1 (E1)

A lo largo de su ejercicio como médico especialista, con respecto a los tumores de mama, ¿se presentan con más frecuencia aquellos con receptores de estrógeno positivos?

“Sí, el tumor más frecuente a nivel mundial es el hormono sensible y es de buen pronóstico la mayoría de casos; el único problema que tiene es que si tiene riesgo de recurrencia y es a largo plazo 15 a 20 años.”

Con respecto a los carcinomas NO metastásicos con receptores de estrógeno positivos en mujeres postmenopáusicas, como tratamiento adyuvante se utilizan los Inhibidores de Aromatasa. ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes que aquejan las pacientes y qué recomendación suele realizar para los mismos?

“La mayoría de pacientes se quejan de cansancio y dolor articular y muscular; eso es lo que más le molesta y de hecho esa es la razón por la que dejan el tratamiento. Hay otros tipos de efectos pero son menores porque da sequedad vaginal y otras cosas pero esas no son tan importantes como el dolor articular porque prácticamente es como si tuviesen artritis reumatoidea; la ventaja es que cuando suspenden el tratamiento se les quita de inmediato pero muchas señoras no lo toleran, entonces muchas veces uno tiene que devolverse a tamoxifeno por ejemplo y a veces sencillamente se suspende porque se suspende, se ha hablado inclusive en estudios que el 60% de las pacientes no terminan el tratamiento por los cinco años por los efectos secundarios. Actualmente yo le doy IA a los pacientes hasta por diez años, dependiendo del tipo de tumor o dependiendo del tipo de paciente y sobre todo si están tolerando el tratamiento, si están tolerando el tratamiento. Se ha visto que 7 años es mejor que 5 y 10 años es mejor que 7, pero la gran mayoría del tiempo yo trato de llegar al máximo que se pueda; yo no tengo el porcentaje exacto del abandono del tratamiento, pero las ticas son más de seguir el tratamiento, pero después de cinco años no te toman más.”

¿Controla directamente si esos pacientes completan los tratamientos o si alguno de ellos abandona? Si existe abandono del tratamiento: ¿Qué porcentaje suele abandonar el tratamiento por sus efectos secundarios?

“Las pacientes son las que actualmente toman el control del manejo de su enfermedad, ellas son las que deciden, uno les plantea las diferentes fórmulas por ejemplo en tumores únicos que se puede hacer cirugía conservadora con radioterapia, se puede hacer mastectomía con reconstrucción inmediata o mastectomía radical, y ellas escogen explicándoles muy bien ellas escogen el tratamiento, uno es un guía, no es un dictador.”

¿Cuántas recurrencias posteriores al tratamiento ha tenido que abordar, tomando en cuenta que son tumores sin enfermedad metastásica asociada?

“Yo tengo más de diez mil casos a lo largo de mi carrera; entonces es muy difícil decirte cuántos pacientes inclusive han muerto por cáncer de mama que tengo bastantes también, lamentablemente, lo que sí, es que si existe la posibilidad, pero estas recurrencias se dan a largo plazo la mayoría, o sea, uno casi nunca ve una recurrencia en un paciente en menos de cinco años en pacientes que son hormonosensibles, a menos de que no tomen el tratamiento que se les indica que eso sí pasa, entonces al año pueden tener recurrencias que tengo unas pacientes de esas, a pesar de las mastectomías profilácticas como me estabas preguntando, tengo el caso de una paciente ahorita que no quiso tomarse el tratamiento de mastectomía profiláctica con reconstrucción y esta con una recurrencia a prácticamente dos años de la cirugía.”

¿Ha planteado a sus pacientes en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral profiláctica como tratamiento quirúrgico, donde se suele conservar la piel y pezón de las pacientes siempre y cuando el escenario lo permite (recordar que se trata de pacientes sin metástasis)?

- **Si la respuesta fue NO: ¿Podría explicar por qué no lo ha sugerido?**
- **Si la respuesta fue SÍ: ¿En qué casos sugiere este tratamiento quirúrgico y suelen las pacientes aceptar este tipo de abordaje?**

“Sí, prácticamente todas las mastectomías que yo hago, hago conservación de piel, complejo areola pezón y piel a menos que haya invasión a nivel del complejo areola-pezón, lo que pasa es que esta es una cx que se le propone o a un paciente mayor de 50, pero con un tumor que es multifocal o en pacientes menores de 40 que sí se ha visto que el riesgo de recurrencia es hasta el 40% entonces estas pacientes sí se ven beneficiadas con esto, sin embargo, esto es a 30 años, no es que mañana se les va a hacer las hormonosensibles.”

¿Cuál es su opinión con respecto al manejo de neoplasia mamaria, en el caso de tener receptores de estrógeno positivo sin metástasis, con el abordaje de mastectomía subcutánea bilateral junto con su respectiva reconstrucción más inhibidores de aromatasa basado en lo siguiente: “Aunque puede existir algún grado de recurrencia, al realizar la mastectomía subcutánea habrá menor posibilidad de la misma debido a la casi nula cantidad de tejido mamario en comparación con la cantidad de tejido que

podría quedar tras una cuadrantectomía o tumorectomía, agregándole que ya es una paciente de riesgo por haber tenido un cáncer previo”?

“ Lo más importante en esto es que, la recurrencia local no cambia el pronóstico de la enfermedad y por eso el hecho de hacer una cx más grande en personas con más edad no tiene ningún sentido a menos que para el paciente lo tenga, porque la radioterapia también tiene sus efectos secundarios y muchas mujeres no se las quieren dar y prefieren una mastectomía, pero para que más o menos tenga una idea con respecto a esto, el hecho de ser cirugías más grandes no cambia el pronóstico de la enfermedad y el pronóstico de la enfermedad es lo más importante, no la recurrencia. O sea, la recurrencia a uno como paciente le puede dar estrés el hecho de que tenga otra vez el diagnóstico de cáncer de mama, pero eso no va a cambiar el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, en el estudio de Veroneci él demostró en un estudio solo con cuadrantectomía y cuadrantectomía con radioterapia, aquellas pacientes que no se les dio radioterapia tenían muchísimo más riesgo de tener una recurrencia, pero no tenían más mortalidad, ¿qué significa? Que yo vuelvo a tener el tumor en ese caso ya quito, hago la radioterapia y esas pacientes no se me van a morir porque hicieron otra vez otro tumor, entonces tomando en cuenta esa premisa la hizo tanto Fischer como Veronesi, no tiene ningún sentido ofrecer un tratamiento muy agresivo, porque ese tratamiento muy agresivo no me va a cambiar pronóstico final de la enfermedad. Ahora bien, si ese tratamiento hace que su tranquilidad sí se vea afectada, por ejemplo, si usted se va a levantar todos los días pensando que no hacerse una mastectomía le va a afectar el riesgo de no tener cáncer y no va a dormir tranquila, se va a enfermar por su estrés y no por su enfermedad inicial, entonces en esos casos sí vale la pena porque la parte emocional en cáncer es muy importante y sobre todo porque es una enfermedad crónica, eso quiere decir que puedo tener 20 a 25 años que la vuelvo a tener que eso es en muchas pacientes que sucede sobre todo en pacientes que tuvieron cáncer de jóvenes y por eso es que estamos ahí otra vez, las mastectomías profilácticas en mujeres jóvenes donde usted sabe que tienen una vida de más de 20, 25 o 30 años, esas pacientes sí se ven beneficiadas con el uso de mastectomías profilácticas, ahí sí, porque el riesgo de ellas es mayor a largo plazo que una señora de 60 y sobre todo si tiene enfermedades de fondo, entonces si yo puedo ofrecer el mismo pronóstico con un tratamiento menos agresivo no vale la pena someterla a

un riesgo quirúrgico y además sabiendo que tiene más complicaciones que una cirugía mínimamente invasiva que es así como se llaman actualmente las cx de mama.”

Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 2 (E2)

A lo largo de su ejercicio como médico especialista, con respecto a los tumores de mama, ¿se presentan con más frecuencia aquellos con receptores de estrógeno positivos?

“Los hormonosensibles que son HER 2 son un 20-30% digamos, entonces solo receptores hormonales positivos es un 40-60%, más el 20% de HER 2, yo diría que es por lo menos entre un 70 a 80% son hormonosensibles, casi no se ve triple negativo casi siempre es como un 10 o 20% máximo, máximo.”

Con respecto a los carcinomas NO metastásicos con receptores de estrógeno positivos en mujeres postmenopáusicas, como tratamiento adyuvante se utilizan los Inhibidores de Aromatasa; ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes que aquejan las pacientes y que recomendación suele realizar para los mismos?

“Esa es una pregunta larga dependiendo de quién te la responda, en general tenemos varias tendencias diría yo, y esas tendencias están dadas de acuerdo al tipo de medicamento, y eso depende del tipo de medicamento que se le ofrece a la paciente, vos me preguntaste específicamente por los inhibidores de aromatasa, solo con esos medicamentos hay como dos modalidades, los medicamentos de marca y los genéricos, todos inhibidores de aromatasa. En general la CCSS tiene dos inhibidores de aromatasa, tiene un letrozol, un femara y tiene el arimidex que es el anastrozol de marca. La Caja tuvo mucho problema no hace ni seis meses, estuvo administrando Letrozol genérico y el Letrozol genérico dio muchísimo, muchísimo muchísimo problema al punto que todas las semanas teníamos que hacer reportes de efectos adversos por intolerancias graves, cambios en el estilo de vida, o sea, deterioro en la calidad de vida, asociados a la exposición del medicamento; las pacientes se quejaban de rigidez articular, de mialgias, artralgias generalizadas, cefaleas, cansancio muy marcado, peor que la quimioterapia decían muchas pacientes, mareos, dolores de cabeza, dolores lumbares y reacciones alérgicas tipo brotes eritematosos o maculopapulares, globales hasta reacciones alérgicas severas importantes solo con el letrozol genérico. En esos casos lo que se hizo por mucho tiempo fue pedir, la Caja digamos,

es una historia larga pero este es un medicamento caro, si vos vas a la farmacia el Arimidex de marca cuesta como 90mil o 120mil colones por un mes y la mayoría de pacientes lo toman por un año, entonces la Caja ha buscado cómo ahorrarse esa plata, entonces hace un tiempo hubo arimidex genérico, o sea, anastrozol genérico y con el anastrozol genérico fue exactamente lo mismo, la gente presentó mucha intolerancia dolores articulares, malestares, fatiga, rigidez; como la Caja lo obliga a uno a hay que reportar el proceso, como el cáncer de mama metastásico a hueso da dolores óseos entonces hay que investigar que no sea una metastásis, entonces hacer estudios de la paciente tomándose las pastillas, gamma óseo, TAC, desintometrías, estudios de sangre, de aquí para allá para darse cuenta que no, que es el medicamento. Entonces en ese momento se cambió de Anastrozol genérico a Arimidex de marca eso fue como calculo yo que hace como siete años más o menos. Después encontraron que les ofrecieron un letrozol genérico, la prescripción en la Caja cuando uno se mete en el EDUS que es un sistema digitalizado de prescripción, la prescripción del inhibidor de aromataasa en el EDUS y de acuerdo a la farmacia es Anastrozol o Letrozol, lo que tenga la Caja, entonces la Caja un día de tantos que fue como a finales del 2018, un día de tantos dijo “se agotó el Arimidex, vamos a hacer una compra por un letrozol genérico”. Ese año fue una parida literalmente con todas las pacientes porque todas las pacientes que estuvieron expuestas a Arimidex en algún momento y se les pasó a Letrozol, muchas notificaron un cambio muy significativo con un deterioro muy marcado en su exposición de vida, dolores, rigidez, dedo en gatillo, dedo engatillado digamos, cefaleas, brotes, mareos, debilidad y toda la cosa; empezamos a analizar y ese proceso de análisis generó muchísimo estudio gammas, TAC, buscando dónde estaba la metástasis y resulta que no tenían metástasis, lo que tenían era una intolerancia al medicamento. Se monta la compra para un cambio de medicamento que esos medicamentos se compran con una eh así que se saca el que se tenía antes, cuando uno pide un cambio hay que pedirlo por una compran que es un medicamento que no es de la lista oficial de medicamentos. Así que se monta la compra ya la Caja dice “no, el letrozol genérico nos esta dando mucho problema, vamos a traer el femara que el femara es el letrozol de marca, con el Femara nos ha ido mucho mejor, pero este es un caso muy muy claro que los genéricos son significativamente inferiores en términos de tolerancia, al menos en términos de tolerancia si es muchísimo más marcada la intolerancia los genéricos, los dos genéricos que ha tenido la Caja en comparación a los dos medicamentos en comparación

a los medicamentos de marca. Ahora, pasa lo siguiente también, hubo un periodo donde solo había arimidex que es el Anastrozol de marca, en ese momento cuando había intolerancia con el anastrozol de marca lo que se hacía era pasar a Femara que es el Letrozol de marca, entonces mucha gente no toleraba el anastrozol de marca, se pasaban a femara y les iba mejor, un poco de pacientes diría yo que no toleraba ni el Femara ni el Arimidex, en esos pacientes hay dos opciones: 1. Es pasarlos a exemestano y la otra 2. Es pasarlas a tamoxifen; se supone que el tamoxifeno no es una mala opción pero no tiene estudios tan recientes como para demostrarlo, entonces podría ser que estemos dejando a las pacientes en cierta desventaja, pero en teoría la Caja lo obliga a uno a probar con ese medicamento; entonces siempre ha habido opciones de cambiar el medicamento uno por otro dentro de la misma familia o por otras familias, toda la cosa, pero sí son medicamentos, incluso en formas de marca, han presentado intolerancias marcadas y las pacientes se quejan de eso que te decía, dolores articulares, dolores musculares, rigidez matutina, dificultad para levantarse de la silla por rigidez, dolores de cabeza, brotes en la piel, dedo en gatillo, la fatiga puede ser marcada así puede ser terrible la gente no quiere ni levantarse. Actualmente la CCSS trabaja Femara y Arimidex solo por compra, Arimidex estuvo por muchos años, luego lo discontinuaron y trajeron el medicamento nuevo, cuando se dieron cuenta que el nuevo les estaba dando mucho problema que era un genérico de letrozol decidieron de una vez mandar a traer el Femara de marca que es lo que están dando ahorita de rutina, ahorita vos prescribís un inhibidor de aromataza y lo que te dan es Femara, hace dos años te daban Arimidex y hace 7 u 8 años tal vez te daban Anastrozol genérico y hace 6 meses, 8 meses o un año te daban Letrozol genérico. Entonces ha habido mucho cambio, pero eso nos ha dado la oportunidad de hacer escuela y descubrir ciertas cosas de los medicamentos, pero por lo general los dolores articulares son un efecto secundario de clase, estos pacientes se quejan de dolores articulares, esto está clarísimo y en algunos casos los dolores articulares son leves y se alivian con antiinflamatorios y en algunos casos generan una intolerancia tal que hay que cambiar el medicamento.”

¿Controla directamente si esos pacientes completan los tratamientos o si alguno de ellos abandona? Si existe abandono del tratamiento: ¿Qué porcentaje suele abandonar el tratamiento por sus efectos secundarios?

“Todos los pacientes con cáncer, todos todos tienen un seguimiento en alguna de las ramas oncológicas o alguna de las ramas especializadas, eso quiere decir que, si es un paciente de otorrino, digamos si es un paciente con cáncer de lengua casi siempre lo va a ver el otorrino, si es un paciente que tiene cáncer de próstata casi siempre lo va a ver el urólogo, si es un paciente con cáncer de cérvix casi siempre lo va a ver el ginecólogo oncólogo de por vida. Y ocasionalmente los pacientes que no ve nadie más por ejemplo los cánceres de testículo, nosotros los vemos de por vida oncología médica, algunos cánceres muy raros como por ejemplo los sarcomas de Ewing nosotros los vemos, no los ve ortopedista y el cáncer de mama los ve el ginecólogo y oncoquirúrgica de por vida, entonces es inconcebible que una paciente de cáncer no tenga citas de control, siempre tienen citas de control y por lo menos una vez al año se ve, las pacientes con cáncer de mama esas citas son: laboratorios, US mamas y mamografía parejo haya tenido cáncer de mama hace 20 o 10 años, por lo menos una o dos veces al año que son muy mayores ya, pero siempre van a tener un control. Todos estos pacientes que están con inhibidores de aromatasa o con tamoxifeno o con lo que sea que estén, si es una adyuvancia, es decir, si es una enfermedad curable y están terminando el tratamiento la mayoría se ve una o dos veces al año como mínimo, o sea, cada seis meses, y se lleva un registro de cuantos meses lleva tomándose el tratamiento, entonces en la siguiente cita vas a ver que lleva cuatro años, en la siguiente cuatro años y medio y en la que sigue cinco años de tratamiento, dependiendo del caso, si era de cinco años de tratamiento a los cinco años se pone una nota que ya terminó el tratamiento. El problema es que, digamos, esto no es como el Hospital de Niños, que en el Hospital de Niños un paciente con un cáncer que no va a las citas lo van a buscar a la casa, estas pacientes no, estas pacientes si no van a las citas hasta ahí llego, verdad, nadie las va a ir a buscar, nadie, porque son adultos, son responsables de sus enfermedades se supone, entonces si no van a la cita, hasta ahí se perdió el control, pero casi siempre en algún momento reponen la cita, o así.”

¿Cuántas recurrencias posteriores al tratamiento ha tenido que abordar, tomando en cuenta que son tumores sin enfermedad metastásica asociada?

“Espérate para pensar; mirá sinceramente yo pensaría que ninguna, la razón de eso es porque, o sea, yo tengo cuatro años de ejercer es muy probable que ninguna de las que

haya tratado haya tenido la oportunidad de recurrir todavía, me atrevería a decir que es por eso. La recurrencia de cáncer de mama hormonosensible que es una de las que más recurre, recurre a 10, 15 o 20 años, nosotros hemos visto recurrencias a 24 años después, son tumores de lento crecimiento, que regresan pero que regresan muy tardíamente. Entonces yo me atrevería a pensar que no he visto ninguna recurrencia de las pacientes que yo he tratado, simplemente porque no ha dado chance, pero si regresan, te aseguro que regresan, muchas se curan, pero otras regresan a largo plazo verdad, la mayoría de veces es a muy largo plazo, sí regresan, pero a mí no me ha tocado.”

¿Ha planteado a sus pacientes en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral como tratamiento quirúrgico donde se suele conservar la piel y pezón de las pacientes siempre y cuando el escenario lo permite (recordar que se trata de pacientes sin metástasis)?

- **Si la respuesta fue NO: ¿Podría explicar por qué no lo ha sugerido?**
- **Si la respuesta fue SÍ: ¿En qué casos sugiere este tratamiento quirúrgico y suelen las pacientes aceptar este tipo de abordaje?**

“Sí, nosotros como onco medica lo hemos planteado en algún momento probablemente nunca, si nos preguntan con frecuencia qué opinamos, no sé si ya habrás hablado con los cirujanos, pero por lo general la tendencia, o sea, el criterio global que se maneja es que no hay recomendación para hacer mastectomía contralateral profiláctica o bilateral, excepto que sea una paciente que se haya documentado que sea paciente que tenga mutación de los genes de susceptibilidad para cáncer de mama y ovario, y hasta el momento hasta donde yo sé la Caja no tiene una normativa clara de qué hacer con esas pacientes, pero sí nos han preguntado qué opinamos de las mastectomía contralaterales profilácticas subcutáneas o no, y en general la respuesta es no se las recomendamos a nadie porque no hay evidencia de que sea necesaria o indispensable. Si vos me preguntás a mí ¿qué hacen los seguros médicos que los seguros médicos se basan mucho del dinero que le retribuyen a las personas por aseguramiento digamos en caso de que algo salga más y que la persona pide una mastectomía profiláctica, digamos si pides dos mastectomías y la mama derecha es la que está enferma y la izquierda es la que querés hacer profiláctica el seguro médico te va a decir, o sea, el seguro privado no la Caja verdad, o sea, en Estados Unidos le dicen “le

pago la mastectomía en la mama afectada y la otra va por cuenta suya” así se lo dicen a los pacientes; entonces muchas podrían optar por no hacerse la cirugía porque sale muy caro hacerse una mastectomía subcutánea y más que tiene muchos riesgos. Lo que quiero decirte con eso es que eso no se recomienda y como no está avalado por ninguna sociedad oncológica del planeta, entonces no está cubierto por ningún seguro médico, excepto que sea una paciente con un alto riesgo quirúrgico, con un alto riesgo de recurrencia pero demasiado alto y generalmente ese riesgo está dado por mutaciones conocidas y documentadas, con un historial familiar muy muy important;, entonces no se le hace a cualquiera una mastectomía profiláctica, no se le hace a cualquiera.”

Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 3 (E3)

Throughout your practice as a specialist; are hormone receptor-positive tumors the most frequently seen?

“Yes, about 72% are ER positive.”

About the non-metastatic breast cancer with ER positive in postmenopausal women, Aromatase Inhibitors are used as adjuvant treatment; What are the most frequent complaints regarding the side effects that these causes and what are the recommendations that you give to them regarding these side effects?

“Aromatase inhibitors cause achiness, vaginal dryness, and mild loss of bone density, as the main side effects. For achiness, we recommend exercise. Can try acupuncture in addition. For vaginal dryness, vaginal moisturizers and if really bothersome, vaginal estrogen. For bone density, exercise, optimize vitamin D levels, and if needed bone strengthening agents.”

Do you directly monitor whether those patients complete the treatments or if any of them drop out? If treatment abandonment exists: What percentage usually abandon treatment due to its side effects?

“Yes, I monitor regularly. 3-6 months in first 2 years, 6 months out to 5 years, then yearly out to 10 years. The literature suggests 10% never start, and 10% drop out each year. My numbers are probably a bit less.”

How many breast cancer post-treatment with aromatase inhibitors recurrence have you handled?

“Hundreds.”

Have you ever proposed or talked about bilateral subcutaneous mastectomy to your patients as a surgical treatment, where the skin that covers the breast as well as the nipple is usually preserved when circumstances allow it?

1. If the answer is NO: Could you explain why not?

2. If the answer is YES: In which cases do you suggest this surgical treatment?

Have the patients accepted this surgical treatment?

“Yes, in cases of very strong family history or documented mutated gene risk such as BRCA. Most accept this. Usually, it is the patient who wants the bilateral mastectomy. If so, I make sure that they understand that the contralateral mastectomy only reduces the risk of getting a new breast cancer in the future, but does not mitigate the risk of this breast cancer.”

What is your opinion about breast cancer without metastatic disease ER positive if the management was bilateral subcutaneous mastectomy with its respective reconstruction plus aromatase inhibitors based on the following: “Although there may be some grade of recurrence, when performing the subcutaneous mastectomy there will be less probability of it due to the almost zero amount of mammary gland tissue compared to the amount of tissue that could remain after a quadrantectomy or lumpectomy, adding that the patient is already at risk for having had a previous breast cancer.”

“There are basically 3 risks to account for if a patient develops breast cancer: metastatic risk, local regional recurrence, and new breast cancers.

Metastatic risk is not different if lumpectomy and radiotherapy, mastectomy, or bilateral mastectomy. Local/regional recurrence risk is highest with lumpectomy alone 20-30% over 15 years, quite low with lumpectomy and radiotherapy 10%, and very low with unilateral mastectomy 2%. Bilateral mastectomy does not change this either. New breast cancers are lowest with bilateral mastectomy probably reduce the risk by 95%. Aromatase

inhibitors reduce each of these risks by about 50%. Subcutaneous mastectomies are adequate, but there can be substantial heterogeneity between surgeons with regard to the thickness of the flap, the amount of residual breast tissue.”

Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 4 (E4)

Throughout your practice as a specialist; are hormone receptor-positive tumors the most frequently seen?

“Yes, they are about 65% of our cases.”

About the non-metastatic breast cancer with ER positive in postmenopausal women, Aromatase Inhibitors are used as adjuvant treatment; What are the most frequent complaints regarding the side effects that these causes and what are the recommendations that you give to them regarding these side effects?

“Hot flashes, joint stiffness, vaginal dryness/libido issues. For joint symptoms I advise regular exercise, turmeric supplements, and anti-inflammatories. Hot flashes I use SSRIs or gabapentin. For sexual dysfunction I advise lubricants and if severe we do intravaginal/topical hormone as needed to relieve symptoms.”

Do you directly monitor whether those patients complete the treatments or if any of them drop out? If treatment abandonment exists: What percentage usually abandon treatment due to its side effects?

“We discuss compliance with patients at each visit. The rate is estimated at over 40% abandonment and patients are not always truthful about their compliance either.”

How many breast cancer post-treatment with aromatase inhibitors recurrence have you handled?

“Over a thousand.”

Have you ever proposed or talked about bilateral subcutaneous mastectomy to your patients as a surgical treatment, where the skin that covers the breast as well as the nipple is usually preserved when circumstances allow it?

1. If the answer is NO: Could you explain why not?

**2. If the answer is YES: In which cases do you suggest this surgical treatment?
Have the patients accepted this surgical treatment?**

“Yes, I have discussed this in gene mutation carriers and if they also have tumors that meet criteria for skin sparing/nipple sparing surgery but typically this is in conjunction with the surgeon. Some of them do but some of them are opposed to this and they want to do breast conservation.”

What is your opinion about breast cancer without metastatic disease ER positive if the management was bilateral subcutaneous mastectomy with its respective reconstruction plus aromatase inhibitors based on the following: “Although there may be some grade of recurrence, when performing the subcutaneous mastectomy there will be less probability of it due to the almost zero amount of mammary gland tissue compared to the amount of tissue that could remain after a quadrantectomy or lumpectomy, adding that the patient is already at risk for having had a previous breast cancer.”

“There is a numerically lower risk of local recurrence/new primary in patients who do mastectomy compared to lumpectomy and radiotherapy even in non-genetic carriers. But this does not affect overall survival between the groups. It also doesn’t significantly affect the distant metastatic events from the primary cancer as even some early stage breast tumors can disseminate prior to diagnosis and cause distant relapse irrespective of the type of local therapy administered. So, on the whole most international consensus guidelines feel that doing prophylactic bilateral mastectomies in all women irrespective of their genetic risk or clinicopathologic factors is not warranted and can increase the morbidity of patients given that there is a higher complication rate due to the increased complexity of the surgery.”

Anexo 5. Entrevista sobre mastectomía subcutánea bilateral profiláctica en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo posmenopáusicas

En el siguiente apartado se adjunta la entrevista realizada por la estudiante Cristina Coto Fallas, quien forma parte del proceso investigativo para optar por la Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad Internacional de las Américas; sin embargo, esta entrevista va enfocada a especialistas de cirugía oncológica o ginecología oncológica, con la finalidad de conocer el punto de vista que tienen los especialistas.

La entrevista será grabada con el objetivo de facilitar la posterior traducción de esta. Toda la información consignada en esta entrevista será utilizada únicamente con fines investigativos, y los resultados se presentarán de forma general. Para mantener el principio ético de confidencialidad de los participantes de esta actividad, por lo que no serán identificados por sus nombres sino por un código para dar garantía de que su participación es anónima.

GUÍA DE PREGUNTAS

¿Ha planteado en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral en pacientes con cáncer de mama sin enfermedad metastásica asociada, donde se suele conservar la piel y pezón siempre y cuando el escenario lo permita?

- Si la respuesta fue NO: ¿Podría explicar por qué no lo ha sugerido?
- Si la respuesta fue SÍ: ¿En qué casos sugiere este procedimiento quirúrgico y suelen las pacientes aceptar este tipo de abordaje?

¿Ha visto recurrencias del cáncer de mama posterior a este procedimiento quirúrgico? Si la respuesta fuese afirmativa, ¿podría indicar si se trata de la minoría o la mayoría de pacientes sometidas a este tipo de cirugía?

¿Considera la edad un factor importante para ofrecer este tipo de procedimientos quirúrgicos? Si fuese así, ¿qué rangos de edad lo limitarían a realizar una mastectomía subcutánea bilateral?

¿Cuál es su opinión con respecto a que la mastectomía subcutánea bilateral ahorradora de piel y el complejo areola pezón (CAP) junto con su respectiva reconstrucción y tratamiento sistémico correspondiente, sea parte de las guías de tratamiento en este tipo de pacientes basados en lo siguiente: “Aunque puede existir algún grado de recurrencia, al realizar la mastectomía subcutánea habrá menor cantidad de tejido mamario en comparación con la cantidad de tejido que podría quedar tras una cuadrantectomía o tumorectomía, por lo

cual, podría disminuir la recurrencia del mismo, agregándole que ya es una paciente de riesgo por haber tenido un cáncer previo”?

Anexo 6. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 5 (E5)

¿Ha planteado en algún momento la mastectomía subcutánea bilateral en pacientes con cáncer de mama sin enfermedad metastásica asociada, donde se suele conservar la piel y pezón siempre y cuando el escenario lo permita?

- **Si la respuesta fue NO: ¿Podría explicar por qué no lo ha sugerido?**
- **Si la respuesta fue SÍ: ¿En qué casos sugiere este procedimiento quirúrgico y suelen las pacientes aceptar este tipo de abordaje?**

“No es como que la mastectomía subcutánea bilateral sea como una opción terapéutica, a ver, si la paciente se la quiere hacer y ella lo solicita y después de analizar el caso el caso podría existir la opción, uno lo ofrece, pero de entrada no, o sea, como que ofrecérselo de entrada a todas las pacientes con receptores hormonales positivos sin enfermedad metastásica no.

Si la he realizado, pero porque la paciente lo solicita, no porque yo se lo ofrezca como primera opción terapéutica en este subgrupo de pacientes. Si estuviésemos hablando de las triple negativas, sobre todo las BCRA positivas ahí sería otra historia. Pero en este subgrupo de pacientes no y más que estás hablando de pacientes mayores, todavía si fueran pacientes menores uno pensaría más. A ver, hay que individualizar cada caso como te digo, pero de primera entrada no, porque como te digo si es una paciente de escasos recursos, que el seguimiento posterior si le haces lumpectomía para radioterapia o si le haces si es una paciente de Los Chiles o de allá para dentro de Costa Rica, di habría que ver si de repente se beneficiaría de una mastectomía, pero probablemente no conservadora de piel y pezón por todo el posoperatorio que amerita, yo soy muy pro cirugía oncológica y cirugía plástica en la mayoría de pacientes, pero como te digo, habría que individualizar cada caso.”

¿Ha visto recurrencias del cáncer de mama posterior a este procedimiento quirúrgico? Si la respuesta fuese afirmativa, ¿podría indicar si se trata de la minoría o la mayoría de pacientes sometidas a este tipo de cirugía?

“Que yo me haya dado cuenta no, pero sí se han reportado casos por supuesto, no tengo ningún estudio clínico ahorita en mente reciente específicamente de mastectomía conservadora de piel y pezón para pacientes con receptores hormonales positivos sin enfermedad metastásica mayores de 50 años, pero por el momento no, al menos en mi experiencia en este subgrupo de pacientes específico que me estás diciendo no, y te puedo decir que si acaso yo en este subgrupo de pacientes lo he hecho en toda mi vida si acaso he hecho si acaso unas cinco en toda mi vida como cirujano de cáncer de mama en este subgrupo específico de pacientes, a diferencia de pacientes más jóvenes, como te digo con receptores negativos, HER2 negativo, BCRA positivo, ahí si es otra historia, porque ahí en ese otro subgrupo uno lo ofrece de entrada verdad.”

¿Considera la edad un factor importante para ofrecer este tipo de procedimientos quirúrgicos? Si fuese así, ¿qué rangos de edad lo limitarían a realizar una mastectomía subcutánea bilateral?

“Esto depende de la comorbilidad de la paciente, porque si por ejemplo, por arriba de 50 años puede ser una paciente de 60-70 años, diay, si por ejemplo es hipertensa, diabética, las tabaquistas, que por ejemplo se ha visto que el éxito quirúrgico de esas pacientes con estas comorbilidades que te mencioné es menor, o sea, el riesgo de complicación ya sea por necrosis del colgajo o bien de necrosis de la areola y del pezón es mayor, entonces depende mucho de la comorbilidad que tenga la paciente asociada a su edad, porque usualmente los pacientes mayores di, tienen más cosas, eso no quiere decir que yo no se lo hago si ella lo solicita, o bien, si es una paciente de esa edad pero vos la ves muy bien, este, ¿por qué te digo esto? Porque no es solo, yo creo que la parte más fácil de la cirugía es quitar el pecho, o sea, realizar la mastectomía, pero a veces el posoperatorio de estas pacientes, a ver, en la mayoría de los casos todo va bien, pero di, a veces se complican entonces tiene que ser un seguimiento muy estrecho, muy responsable la paciente, que la paciente tenga su red de apoyo social importante, pero que yo te diga que la edad per se es un factor que yo tome en cuenta para realizar o no este tipo de cirugías podría ser, podría ser, pero no tanto eso si no los factores pronósticos de la paciente porque si te digo que es una paciente con 70 años con buena calidad de vida o bien diabética pero compensada, hipertensa compensada y me solicita eso, pues yo por los factores pronóstico de la paciente

llegue a la conclusión que la mejor opción terapéutica quirúrgica es la mastectomía conservadora de piel y pezón, pues podría ser.”

¿Cuál es su opinión con respecto a que la mastectomía subcutánea bilateral ahorradora de piel y el complejo areola pezón (CAP) junto con su respectiva reconstrucción y tratamiento sistémico correspondiente, sea parte de las guías de tratamiento en este tipo de pacientes basados en lo siguiente: “Aunque puede existir algún grado de recurrencia, al realizar la mastectomía subcutánea habrá menor cantidad de tejido mamario en comparación con la cantidad de tejido que podría quedar tras una cuadrantectomía o tumorectomía, por lo cual, podría disminuir la recurrencia del mismo, agregándole que ya es una paciente de riesgo por haber tenido un cáncer previo”?

“A ver, yo creo que esto debería incluirse en todas las guías de práctica clínica inclusive las de la Caja, que yo me acuerdo que yo ayudé cuando se redactaron, ya deben estar viejas porque no creo que eso lo hayan actualizado, lo que pasa es que en Costa Rica no todos los cirujanos hacemos senología o cáncer de mama, no todos están capacitados para hacer este tipo de cirugías, es más, de hecho somos muy pocos y puntualmente con la pregunta que me hicistes igual si vos haces lumpectomía o una cirugía oncoplastica o cuadrantectomía o como lo querás llamar, la paciente igual va a radioterapia, entonces eso sí ya es comprobado que si a la paciente se le hace este tipo de cirugía conservadora con radioterapia tiene los mismos efectos que hacerle mastectomía, entonces en cuanto efecto terapéutico yo diría que eso se sabe, se compara, y de repente los resultados estéticos podrían ser mejores en las pacientes que se les hace cirugía oncoplástica como tal, lo que pasa es que le estás preguntando a la persona, a ver si le preguntas quizá a Mejdí Yodeiri quizá te responde parecido, porque nosotros hacemos mucho el mismo tipo de cirugía, porque somos pro oncoplástica; si le preguntas a algun otro cirujano de mama que solo hace tumorectomía, di es solo quitar el tumor sin tomar en cuenta la parte plástica como tal, di la verdad es que yo he visto muy buenos resultados; entonces tal vez por eso no me inclino en ofrecerle de entrada eso a las pacientes y como te digo, en estas pacientes con receptores hormonales positivos yo no lo tengo como primera opción, pero a ver, estamos hablando de la mama, recordá que la mama te define, no te define no, te identifica como

mujer, vamos a ver, no es lo mismo quitar un ovario o quitar un útero que igual son órganos femeninos pero que no se ven, la mama es diferente, esa es la diferencia de los nuevos cirujanos de mama de cáncer, bueno ya no somos tan nuevos, que nos hemos dedicado a la mama, que tenemos conciencia de ese tipo de opción terapéutica pero el terrenos de hormonosensibles o receptores hormonales positivos es diferente porque son cánceres en general de buen pronóstico.”

Anexo 7. Respuestas de la entrevista realizada al especialista No. 6 (E6)

1. Have you ever considered bilateral subcutaneous mastectomy in patients with breast cancer without associated metastatic disease, where the skin and nipple of patients are usually kept as long as the scenario allows?

- **If the answer is NO: Could you explain why you have not suggested it?**

- **If the answer is YES: In which cases do you suggest this surgical treatment and have the patients accepted this type of approach?**

“Surgeons perform skin sparing mastectomies sacrifice the nipple or nipple-sparing mastectomies with reconstruction. I recommend either skin or nipple sparing bilateral mastectomy for patients with known deleterious germline mutations such as BRCA1 or 2. Such patients are very acceptable of this approach.”

2. Have you seen recurrences of breast cancer after this surgical procedure? If the answer is affirmative, could you indicate if it is the minority or the majority of patients undergoing this type of surgery?

“Yes, I have seen recurrences, very rare.”

3. Do you consider age an important factor when offering this type of surgical procedure? If yes, what age ranges would limit you to perform a bilateral subcutaneous mastectomy?

“Age is important, but more important is overall health. I usually don’t recommend this procedure for patients older than 70 years old.”

4. What is your opinion on bilateral subcutaneous mastectomy together with its respective reconstruction and corresponding systemic treatment, to be part of the

treatment guidelines in this type of patients based on the following: “Although there may be some degree of recurrence, when performing the subcutaneous mastectomy there will be less possibility of it due to the almost zero amount of breast tissue compared to the amount of tissue that might remain after a quadrantectomy or lumpectomy, considering the patient is already a risk patient for having had cancer in the past”?

“I disagree with this statement that there is “almost zero amount” of breast tissue after subcutaneous mastectomy.”

Anexo 8. Criterios para realizar asesamiento genético, NCCN



National
Comprehensive
Cancer
Network®

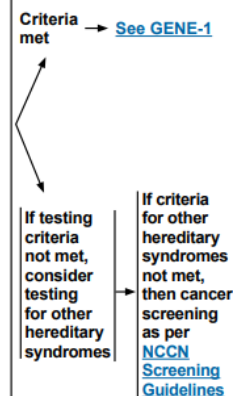
NCCN Guidelines Version 1.2021 Hereditary Cancer Testing Criteria

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE BREAST AND/OR OVARIAN CANCER SUSCEPTIBILITY GENES
(This can include *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, and *TP53* among others. See [GENE-A](#) for a more complete list.)^{a,b,c,d}

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- Individuals with any blood relative with a known pathogenic/likely pathogenic variant in a cancer susceptibility gene
- Individuals meeting the criteria below but tested negative with previous limited testing (eg, single gene and/or absent deletion duplication analysis) interested in pursuing multi-gene testing
- Personal history of cancer**
 - Breast cancer with at least one of the following:
 - Diagnosed at age ≤45 y; or
 - Diagnosed at age 46–50 y with:
 - Unknown or limited family history;^e or
 - A second breast cancer diagnosed at any age; or
 - ≥1 close blood relative^f with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
 - Diagnosed at age ≤60 y with triple-negative breast cancer;
 - Diagnosed at any age with:
 - Ashkenazi Jewish ancestry; or
 - ≥1 close blood relative^f with breast cancer at age ≤50 y or ovarian, pancreatic, metastatic,^g intraductal/ciribriform histology, or high- or very-high risk group (see [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#)) prostate cancer at any age; or
 - ≥3 total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives^f
 - Diagnosed at any age with male breast cancer
 - Epithelial ovarian cancer^h (including fallopian tube cancer or peritoneal cancer) at any age
 - Exocrine pancreatic cancer at any age (See [CRIT-3](#))
 - Prostate cancer at any age with:
 - Metastatic,^g intraductal/ciribriform histology, or high- or very-high-risk group (see [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#));
 - Any NCCN risk group (see [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#)) with the following family history:
 - Ashkenazi Jewish ancestry; or
 - ≥1 close relative^f with breast cancer at age ≤50 y or ovarian, pancreatic, metastatic,^g or intraductal/ciribriform prostate cancer at any age; or
 - ≥2 close relatives^f with either breast or prostate cancer (any grade) at any age
 - A mutation identified on tumor genomic testing that has clinical implications if also identified in the germline
 - Individual who meets Li-Fraumeni syndrome (LFS) testing criteria (see [CRIT-4](#)) or Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome testing criteria (see [CRIT-5](#))
 - To aid in systemic therapy decision-making, such as for HER2-negative metastatic breast cancer^l



[Footnotes on CRIT-2A](#)

Nota: Tomado de National Comprehensive Cancer Network (2020).

Anexo 9. Continuación de criterios para realizar asesoramiento genético

NCCN



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021 Hereditary Cancer Testing Criteria

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE BREAST AND/OR OVARIAN CANCER SUSCEPTIBILITY GENES
(This can include *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, and *TP53* among others. See [GENE-A](#) for a more complete list.)^{a,b,c,d}

Testing is clinically indicated in the following scenarios (continued):

4. Family history of cancer

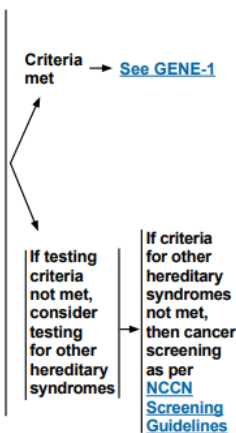
- An affected or unaffected individual with a first- or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except individuals who meet criteria only for systemic therapy decision-making).¹
- If the affected relative has pancreatic cancer or prostate cancer (metastatic, intraductal/cirbriform, or [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#) - High- or Very-High-Risk Group), only first-degree relatives should be offered testing unless indicated for other relatives based on additional family history.
- An affected or unaffected individual who otherwise does not meet the criteria above but has a probability >5% of a *BRCA1/2* pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)^k

Testing may be considered in the following scenarios (with appropriate pre-test education and access to post-test management):

1. Multiple primary breast cancers, first diagnosed between the ages of 50 and 65 y
2. An Ashkenazi Jewish individual^l
3. An affected or unaffected individual who otherwise does not meet any of the above criteria but with a 2.5%–5% probability of *BRCA1/2* pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)⁵

There is a low probability (<2.5%) that testing will have findings of documented clinical utility in the following scenarios:

1. Women diagnosed with breast cancer at age >65 y, with no close relative^f with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer
2. Men diagnosed with localized prostate cancer with Gleason Score <7 and no close relative^f with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer



Nota: Tomado de National Comprehensive Cancer Network (2020).

Anexo 10. Principales indicaciones para resonancia magnética en mama



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2020 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF DEDICATED BREAST MRI TESTING

See [NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis](#) for indications for screening MRI in women at increased breast cancer risk.

Personnel, Facility, and Equipment

- Breast MRI examinations are performed with IV contrast and should be performed and interpreted by an expert breast imaging team working in concert with the multidisciplinary treatment team.
- Breast MRI examinations require a dedicated breast coil and breast imaging radiologists familiar with the optimal timing sequences and other technical details for image interpretation. The imaging center should have the ability to perform MRI-guided needle sampling and/or image-guided localization of MRI-detected findings.

Clinical Indications and Applications

- May be used for staging evaluation to define extent of cancer or presence of multifocal or multicentric cancer in the ipsilateral breast, or as screening of the contralateral breast cancer at time of initial diagnosis (category 2B). There are no high-level data to demonstrate that the use of MRI to facilitate local therapy decision-making improves local recurrence or survival.¹
- May be helpful for breast cancer evaluation before and after preoperative systemic therapy to define extent of disease, response to treatment, and potential for breast-conserving therapy.
- May be useful for identifying primary cancer in women with axillary nodal adenocarcinoma and occult (or unidentified) primary cancer, with Paget's disease, or with invasive lobular carcinoma poorly (or inadequately) defined on mammography, ultrasound, or physical examination.
- False-positive findings on breast MRI are common. Surgical decisions should not be based solely on the MRI findings. Additional tissue sampling of areas of concern identified by breast MRI is recommended.
- The utility of MRI in follow-up screening of women with prior breast cancer is undefined. It should generally be considered only in those whose lifetime risk of a second primary breast cancer is greater than 20% based on models largely dependent on family history, such as in those with the risk associated with inherited susceptibility to breast cancer.

Nota: Tomado de National Comprehensive Cancer Network (2020).