

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



Análisis del uso del omega 3 como terapia coadyuvante en mujeres adultas con cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral de esta población

Autores:

González Badilla Alejandro

Valerio Vega Mariam

Tutor:

Dr. Lagos Sánchez Erick

San José

Mes, 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

El cáncer de mama es uno de los más comunes en las mujeres a nivel mundial, donde los investigadores a lo largo del tiempo buscan constantemente formas de prevenir y tratar esta enfermedad. El Omega-3 es un tipo de ácido graso esencial que el cuerpo no logra producirlo por sí mismo, por lo que se debe obtener a través de la dieta o suplementos, el cual se encuentra en los pescados grasos como el salmón, la caballa y las sardinas alimentos marinos consideradas como fuentes ricas en omega-3, aparte de las fuentes vegetales de omega-3 se incluyen semillas de lino, semillas de chía y nueces. Este nutriente se ha estudiado por sus beneficios en la salud humana desde su aporte en enfermedades cardiovasculares hasta en diversos procesos oncológicos, tanto en el cáncer de colon, próstata y mama, entre otros. Estudios sobre el omega-3 han informado la capacidad de reducir el riesgo de cáncer de mama y mejorar los resultados en los tratamientos oncológicos.

En esta investigación se explora el poder del omega-3 y sus posibles beneficios contra el cáncer de mama, se analiza su uso como terapia coadyuvante en mujeres adultas con cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral, se discutirá las fuentes alimenticias de omega-3, su eficacia para reducir el riesgo de cáncer de mama y la importancia de incorporarlo en una dieta saludable para la prevención del mismo.

En el presente trabajo con diseño investigativo se parte de la revisión bibliográfica, la cual se genera a partir de la información y evidencia científica, se basa en un enfoque cualitativo, nace esencialmente desde la teoría fundamentada que se encuentra con los antecedentes del omega 3 y su relación con el cáncer y en forma directa con el cáncer de mama. Los datos informativos se recolectaron mediante las revisiones de diversos tipos de estudios con modelos animales, estudios in vitro y poblacionales de mujeres que abarcan distintas publicaciones a nivel internacional.

Se concluye que según estudios el Omega-3 llega ser un nutriente potencial anticancerígeno en desarrollos neoplásicos, además se evidencia su participación en la prevención del cáncer de mama con su ingesta, su interacción en mecanismos como la angiogénesis y la proliferación tumoral, por lo cual se valora como tratamiento coadyuvante junto a tratamientos antineoplásicos.

En los estudios las mujeres con niveles más altos de omega-3 en la sangre tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama, además con el uso del omega-3 se ha observado, en algunos casos, como una ayuda para aumentar la eficacia de la quimioterapia mediante la apoptosis, inhibe la angiogénesis y la proliferación celular, asimismo en la reducción de los efectos secundarios de la terapia sistémica, al mismo tiempo que reduce la inflamación y el daño a las células no cancerígenas.

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers in women worldwide, with researchers constantly looking for ways to prevent and treat this disease. Omega-3 is a type of essential fatty acid that our body cannot produce on its own, so we must obtain it through our diet or supplements. Omega-3 is found in fatty fish such as salmon, mackerel, and sardines. Seafood is considered to be rich sources of omega-3, along with plant sources including flaxseeds, chia seeds, and walnuts. This nutrient has been studied for its benefits in human health from its contribution in cardiovascular diseases along with colon, prostate, and breast cancer, among others. Studies on omega-3 have reported the ability to reduce the risk of breast cancer and improve the results of cancer treatments.

In this study, the inclusion of omega-3 use and its possible benefits against breast cancer are explored, analyzing it as an adjuvant therapy in adult women with breast cancer to identify the best clinical practices related to the comprehensive medical approach. We will discuss the food sources of omega-3, its effectiveness in reducing the risk of breast cancer, and the importance of incorporating it into a healthy diet for breast cancer prevention.

The present work with investigative design starts from the bibliographic review generated from the information and scientific evidence, based on a qualitative approach, is born from essentially the grounded theory that meets the background of omega 3 and its relation to cancer, and directly to breast cancer. Informative data was collected through reviews with animal models, in vitro, and population studies of women spanning various publications internationally.

In conclusion, omega-3 appears to be a potential anticancer adjuvant nutrient in neoplastic developments. Additionally, its participation in the prevention of breast cancer with its intake and its interaction in mechanisms such as angiogenesis and tumor proliferation are evidenced to provide value as an adjuvant treatment with antineoplastic treatments.

Studies found that women with higher levels of omega-3 have a lower risk of developing breast cancer. The use of omega-3 also has been observed, in some cases, as an aid to increase the effectiveness of chemotherapy through apoptosis, inhibiting angiogenesis, and cell proliferation. Omega-3 use can also reduce the side effects of systemic therapy, while reducing inflammation and damage to non-cancerous cells.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	ii
Abstract.....	iv
II. Agradecimientos	¡Error! Marcador no definido.
III. Dedicatoria.....	¡Error! Marcador no definido.
Lista de abreviaturas	xi
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Introducción.....	2
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3 Objetivos de investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación.....	4
1.5 Antecedentes	6
1.5.1 Antecedentes históricos	6
1.5.2 Antecedentes internacionales	9
1.5.3 Antecedentes nacionales	12
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	14
Cáncer.....	15
Dimensión global del cáncer	16
Comportamiento global del cáncer de mama durante los últimos años	19
La glándula mamaria su estructura, composición y desarrollo	20
Anatomía descriptiva de la mama.....	20
Vascularización mamaria	21
Inervación mamaria	21
Drenaje linfático mamario.....	22
Localización anatómica en cuadrantes mamarios.....	23
Embriología.....	23
Histología.....	24
Unidades lobulillares del conducto terminal de la glándula mamaria	26
Regulación hormonal de la glándula mamaria	27
Cáncer de mama.....	28
Primeros indicios en la historia sobre el cáncer de mama.....	28
Variantes en la incidencia y mortalidad en el cáncer de mama	28
Factores de riesgo para cáncer de mama.....	29

Síntomas y signos del cáncer de mama.....	30
Tamizaje: método de detección temprana en el cáncer de mama	31
Métodos diagnósticos en cáncer de mama	32
Clasificación del cáncer de mama	35
Clasificación histopatológica	35
Clasificación mediante inmunohistoquímica	37
Clasificación en función según perfiles de expresión génica	38
Clasificación molecular	39
HER2 sobre expresado:	40
Triple negativo:	40
Clasificación TNM.....	42
Abordaje terapéutico	44
Tipos de tratamiento empleados en el cáncer de mama	45
Cirugía	46
Cirugía radical.....	46
Biopsia del ganglio centinela.....	47
Linfadenectomía axilar	47
Reconstrucción de la mama.....	47
Radioterapia	48
Terapia sistémica	48
Tratamiento hormonal	49
Tratamientos biológicos anticuerpos monoclonales	50
Tratamiento dirigido según el subtipo molecular	51
Factores pronósticos y predictivos	51
Microambiente tumoral.....	52
Importancia del microambiente tumoral para futuros tratamientos oncológicos.....	54
Nutrigenómica o genómica nutricional.....	55
Principio de la nutrigenómica.....	56
Eventos moleculares epigenéticos	56
Nutrición y su interacción en los procesos cancerígenos	57
Rol de los componentes de los nutrientes en la prevención contra el cáncer.....	58
Tipos de lípidos celulares	59
Membrana lipídica y su interacción celular.....	60
Rol de los lípidos en la reprogramación metabólica del cáncer.....	61
Ácidos grasos.....	62
Omega 3.....	63

Estructura química.....	64
Fuentes dietéticas del omega 3 / omega 6 y relación directa a la salud	64
Biodisponibilidad del omega 3	65
Mecanismo de acción del omega 3 a nivel celular en el cáncer	66
Efectos del Omega 3 en el cáncer de mama	68
Modificaciones de la estructura y función de la membrana celular.....	69
Modulación de vías de transducción de señales	70
Actividad antimetastásica y antiangiogénica	72
Regulación de la expresión de microARN	72
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	74
3.1 Marco metodológico.....	75
3.1.1 Tipo de investigación.....	75
3.1.2 Diseño de la investigación	75
3.1.3 Alcance de la investigación	75
3.2 Obtención de las fuentes de investigación	76
3.3 Criterios de búsqueda según objetivos	77
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	78
3.5 Análisis de la información	78
3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia	80
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	81
4.1 Resultados del primer objetivo específico	82
Tratamiento ante Carcinoma Ductal in situ.....	83
Tratamiento ante Carcinoma Lobulillar in situ	86
Abordaje terapéutico del cáncer de mama no metastásico y metastásico	88
Tratamiento Cáncer de mama en estadios metastásicos	93
4.2 Resultados del segundo objetivo específico	95
4.3 Resultados del tercer objetivo específico	103
Prácticas clínicas en el abordaje de pacientes con cáncer de mama.....	103
Buenas prácticas en el cáncer de mamá con el uso de omega 3.....	107
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	111
5.1 Conclusiones.....	112
5.2 Recomendaciones	115
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
Referencias bibliográficas	118
CAPÍTULO VII. ANEXOS	127

V. Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación BI-RADS.....	32
Tabla 2. Clasificación histopatológica y subtipos.....	36
Tabla 3. Subtipos de cáncer de mama según su expresión de receptores	39
Tabla 4. Clasificación TNM.....	42
Tabla 5. Estadios del cáncer de mama	44
Tabla 6. Tratamiento dirigido según subtipo molecular	51
Tabla 7. Criterios de búsqueda utilizados según objetivos de investigación	77
Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión	78
Tabla 9. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....	80
Tabla 10. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia	128

VI. Lista de Figuras

Figura 1. Disección superficial de la región pectoral femenina	20
Figura 2. Drenaje linfático y nódulos de la mama	22
Figura 3. Cuadrantes mamarios	23
Figura 4. Disección seccional de las estructuras de la mama femenina y de la pared torácica anterior	25
Figura 5. Representación de la unidad lobulillar del conducto terminal	27
Figura 6. Histopatología y subtipos de cáncer mama	41
Figura 7. Células que interactúan en la invasión, la proliferación celular cancerígena y metástasis en el microambiente tumoral	53
Figura 8. Mutágenos de la dieta que conducen al cáncer mediante la activación de oncogenes.....	57
Figura 9. Estructura química básica de los ácidos grasos	63
Figura 10. Estructura química con sus enlaces dobles de los ácidos grasos	64
Figura 11. Interacciones en la salud del omega 3 y omega 6 a través de la nutrición	65
Figura 12. Potenciales mecanismos de acción de los PUFA omega 3 y omega 6 en la tumorigénesis.....	69
Figura 13. Cuadro de análisis de la información.....	79

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Número estimado de incidentes a nivel mundial para ambos sexos.....	17
Gráfico 2. Incidencia de cáncer de mama a nivel mundial en mujeres	18

Lista de abreviaturas

ALA: ácido alfa-linolénico
EPA: ácido eicosapentaenoico
DHA: ácido docosahexaenoico
DPA: ácido docosapentaenoico
AGPI: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
AG: Ácido graso
PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados
MUFA: ácidos grasos monoinsaturados
NeoCT: neoadjuvant chemotherapy
 ω -3: omega 3
 ω -6: omega 6
 Ω -3: omega 3
n-3: omega 3
n-6: omega 6
ARA/ AA: ácido araquidónico
AR: ácido retinoico
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
PCR: proteína C reactiva
IgE: inmunoglobulina de tipo E
IMC: índice de masa corporal
LC: cadena larga
ADN: ácido desoxirribonucleico
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
OMS: Organización Mundial de la Salud
OMC: Observatorio Mundial del Cáncer
EU: Estados Unidos
LABC: cáncer de mama localmente avanzado
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
CAF: Nombre de una quimioterapia combinada que se usa sola o junto con otros tratamientos para el cáncer de mama.
DFS: Supervivencia libre de enfermedad
OS: supervivencia general
HDL: lipoproteínas no de alta densidad
GLOBOCAN: Global cancer observatory
ULCT: unidades lobulillares de conducto terminal
BRACA1: “BREast CAncer gene.”
BRACA2: “BREast CAncer gene.”
PALB2: Partner and localizer of BRCA2
CHEK2: Checkpoint kinase 2)
ATM: (ATM serine/threonine kinase)
TP53: es una proteína supresora de tumores

PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog
STK1: Ser/Thr protein kinase
CDH1: gene provides instructions for making a protein called epithelial cadherin or E-cadherin.
RM: Resonancia magnética
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina
HER2/neu: human epidermal growth factor receptor 2
IC: Intervalos de confianza
OR: razones de probabilidad
BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina
CEA: antígeno carcinoembrionario
CA 15-3: El antígeno carbohidrato 15-3
TAC: Tomografía computadorizada
PET: Tomografía por emisión de positrones
OMS: organización mundial de la salud
RE: receptores de estrógenos
RP/ PgR: receptores progesterona
HER2: factor de crecimiento epidérmico
EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico
Ki-67: antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal Ki-67
CKs: citoquinas
CMTN: Triple negativo
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
RPC: respuesta patológica completa
PD-L: ligando 1 de muerte programada
MSL: mesenquimal stem like
CDI: carcinoma ductal invasivo
UICC: Union Internacional Cancer Control
AJCC: American Joint Committee on Cancer
TNM: tumor, nódulo, metástasis
LCIS: Carcinoma in situ Carcinoma in situ lobular
DCIS: Carcinoma ductal in situ
acetil-CoA: acetilcoenzima A
TAG: triacilglicérols
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
RAS: Familia de genes que elaboran proteínas que participan en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación y destrucción de las células.
PI3K: fosfoinositida-3-quinasa
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene
MYC: familia de protooncogenes (c-Myc, N-Myc y L-Myc)
PGE2: prostaglandina E2
CPT-11: irinotecán. Tratamiento quimioterapéutico

MAPK: proteína activada por mitógeno quinasas
NF- κ B: El factor nuclear κ B
ROS: especies reactivas de oxígeno
PG: prostaglandinas
TX: tromboxano
LT: los leucotrienos
COX: La ciclooxigenasa
COX-2: ciclooxigenasa 2
PPAR: receptores activados por proliferadores
NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnología
NLM: Biblioteca Nacional de Medicina
APJCP: Asian Pacific journal of cancer prevention
ISSN: Revista Médica Sinergia
MDPI: Multidisciplinary Digital Publishing Institute
BMC: BioMed Central
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
TAM: tamoxifeno
CDK4/6 inhibitors are a class of medicines used to treat certain types of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer.
BC: breast cancer
EPEA: eicosapentaenoil-etanolamina
DHEA : docosahexaenoil-etanolamina
GC: grupo de control
GI: grupo de intervención
LDL: lipoproteínas de baja densidad
PG: grupo placebo
SFA: ácido grasos saturados

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En la presente revisión bibliográfica se examinará el uso del omega 3 como suplemento dietético en mujeres con cáncer de mama y en los procesos metabólicos en los cuales se involucra y en asociación a los beneficios sobre el cuerpo humano; con esto conocer el papel que cumple como antiinflamatorio en los procesos oxidativos que dan lugar al cáncer y el papel que juega como tratamiento coadyuvante.

A lo largo de la revisión se analizará si es beneficiosa su administración en conjunto con el tratamiento convencional para el cáncer de mamá, como lo son: cirugía, quimioterapia, radioterapia y los fármacos antineoplásicos. Asegurar con ello su administración de forma segura en conjunto.

Encontrar al mismo tiempo una posible sinergia que contribuya a potenciar los fármacos antineoplásicos y una mejoría a la respuesta inflamatoria sistémica que es propia de las neoplasias. Con lo anterior mejorar la calidad de vida de estas pacientes de manera integral y potenciar la respuesta a la enfermedad de manera favorable. Paralelo a esto la posibilidad de minimizar los efectos adversos que se producen por la administración de quimioterapia. Es importante conocer los principales tratamientos que se utilizan para el cáncer de mama para distinguir cuáles podrían presentar resultados favorables en conjunto con la administración de ácidos grasos esenciales como el omega 3; recomendar así el uso de estas terapias en conjunto si se evidencia una buena respuesta al tratamiento y adecuada mejoría clínica.

Se expondrá finalmente la evidencia recopilada sobre los efectos del omega 3 en el metabolismo humano y su interacción con células neoplásicas, su potencial como antiinflamatorio y su aporte en la mejoría y reducción del estado pro inflamatorio y estrés oxidativo que se desencadena con los procesos neoplásicos.

Dar con ello recomendaciones sobre cuáles son las opciones más apropiadas para la administración de omega 3 paralelo a las terapias convencionales para el tratamiento de cáncer de mamá o su uso de manera preventiva.

1.2. Planteamiento del problema

El cáncer de mama es conocido por su alta incidencia a nivel mundial, en mayor proporción en países desarrollados, donde la incidencia de obesidad se ve estrechamente asociada, su tratamiento suele ser agresivo y las pacientes que se someten a estos refieren malestar general, fatiga, náuseas, vómitos, entre otros. Por lo anterior se ve la necesidad de estudiar terapias alternativas coadyuvantes que podrían ser efectivas, tanto para favorecer la respuesta al tratamiento convencional como a los efectos y síntomas secundarios de la quimioterapia.

Los ácidos grasos omega 3 se pueden consumir de alimentos como: el pescado azul, linaza y suplementación, hay 3 tipos principales: ácido alfa-linolénico (ALA) en mayor cantidad en las dietas vegetales, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) se encuentra de forma abundante en los mariscos. Estos mismos tienen componentes importantes en la membrana estructural de la célula.

El omega 3 ha sido estudiado desde la década de los 70 por dos investigadores daneses, descubrieron que los esquimales que vivían en Groenlandia tenían los índices bajos de mortalidad en cardiopatías por su alto consumo de grasas provenientes de pescado como el omega 3. Gracias a estas investigaciones aumentó el interés por este tipo de ácidos grasos y se profundizaron sus estudios no solo cardiovasculares, sino como un tratamiento que podría beneficiar al cuerpo humano de manera preventiva hacia otras patologías incluyendo el cáncer.

A pesar de ser un ácido graso esencial importante para la dieta de los humanos, el uso del omega 3 no ha sido reportado de manera científica en revistas de salud nacionales, a nivel mundial existen revisiones de artículos, estudios experimentales in vitro, con animales y análisis de casos y controles en mujeres con cáncer de mama que se suplementaban con ácidos grasos omega 3.

Se desea reflejar con esto su utilización a nivel mundial, con el fin de valorar su uso como tratamiento coadyuvante en pacientes femeninas con cáncer de mama en la población costarricense.

1.3 Objetivos de investigación

1.3.1 Objetivo general

Analizar el uso del omega 3 como terapia coadyuvante en mujeres adultas con cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral de esta población.

1.3.2 Objetivos específicos

- A. Describir las principales formas de tratamiento convencional utilizado actualmente en el manejo de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama.
- B. Señalar los efectos del uso de omega 3 sobre la salud de mujeres adultas con cáncer de mama y la interacción de este con los tratamientos convencionales.
- C. Identificar las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral de mujeres adultas que utilizan el omega 3 como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama.

1.4 Justificación

De acuerdo con Serini et al.¹, varios estudios preclínicos (in vitro e in vivo) y algunos análisis experimentales en humanos han demostrado la capacidad de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 para disminuir la proliferación de células cancerosas, promover la muerte de células cancerosas e inhibir la neoangiogénesis en el cáncer. Curiosamente, estos efectos anticancerígenos son inducidos por el omega 3 sólo en células cancerosas y no en células normales. Entre los mecanismos involucrados en la acción antineoplásica están la modulación de la proliferación y supervivencia celular, el omega 3 está asociado con la capacidad de afectar la expresión y/o función de genes, proteínas (portadores y receptores de membrana, componentes intracelulares de vías de señalización) y mediadores lipídicos (oxilipinas) implicados en estos procesos biológicos.

La investigación acerca del omega 3 (EPA, DHA), su síntesis, metabolismo y biodisponibilidad proporciona un mejor entendimiento de los beneficios al cuerpo humano, es este un ácido graso esencial para varias funciones moleculares. Adicionalmente, como lo citan varios autores, por la experimentación ya sea in vitro o en ratones, el ácido graso omega 3 tiene propiedades antiinflamatorias y antitumorales.

Cabo et al.² mencionan que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) contienen a partir de 14 hasta 20 o más átomos de carbono con varios dobles enlaces. Estos AGPI son sintetizados principalmente a partir de los ácidos grasos esenciales. El ácido linolénico es el precursor de los ácidos grasos de la familia omega 6 y el ácido α -linolénico es el precursor de los ácidos grasos de la familia omega 3. En los últimos años, se han realizado muchos estudios que han puesto de manifiesto las propiedades antiinflamatorias de los AGPI, principalmente de los ácidos grasos omega 3, se postula por ello que podrían contribuir a la prevención de patologías con un componente inflamatorio, como el cáncer.

Existe una relevancia clínica porque el tratamiento coadyuvante con omega 3 daría mejor pronóstico a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y como tratamiento quimio profiláctico, esto se ha estudiado en diferentes tipos de cáncer de mama.

En la actualidad la comunidad médica científica avanza exponencialmente por lo que es un deber como futuros médicos estar actualizados sobre nuevas investigaciones, ensayos científicos cada vez más detallados y posibles nuevos tratamientos coadyuvantes para brindar calidad de vida a los pacientes para dar tratamientos integrales.

Para la población médica costarricense y pacientes que lo requieran, muestra ser un tratamiento coadyuvante prometedor, esto debido a que hay una incidencia considerable de cáncer de mama en Costa Rica. La utilización del omega 3 como tratamiento coadyuvante dará mejor pronóstico y calidad de vida.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Oliva et al. ³ en su ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, investigaron sobre el efecto con la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre la toxicidad secundaria a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Con una muestra de 53 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado donde se les administro aleatoriamente 2,4 g/día de PUFA Ω -3 (EPA 1,6 g y DHA 0,8 g) o placebo durante NeoCT con adriamicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel+/-trastuzumab. Como resultados no se encontraron diferencias significativas entre grupos en los parámetros de toxicidad hematológica y antropométrica. Dentro de la escala de Edmonton, la xerostomía presentó una mejoría significativa ($p = 0,032$) en los pacientes suplementados con PUFA Ω -3. Se puede concluir que para este estudio no se vieron resultados de importancia sobre la toxicidad, pero sí se encontró mejoría en la sequedad bucal de las pacientes (xerostomía), por otro lado, es importante destacar que la muestra era de una paciente con la enfermedad ya en etapa avanzada.

Otro grupo de investigadores utilizaron una muestra más grande, Hanson et al. ⁴ realizaron revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorios sobre los ácidos grasos omega 3, omega 6 y grasas poliinsaturadas sobre la incidencia de cáncer, donde se utilizó una muestra de 108 194 participantes. La revisión sistemática más extensa para evaluar los efectos del aumento de los AGPI sobre el riesgo de cáncer encontró que el aumento de los PUFA totales puede aumentar muy levemente el riesgo de cáncer, compensado por pequeños efectos protectores sobre las enfermedades cardiovasculares. Al mismo tiempo se señala que las dosis utilizadas fueron muy altas, por tanto, podría pensarse que existió sobredosificación por lo que los resultados no son certeros.

Giordano et al. ⁵ en su revisión sobre las amidas de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 como nuevas vías en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, realizaron un metaanálisis con 4597 de los cuales se incluyeron cuidadosamente 32 artículos científicos entre 1997 y 2020. En los cuales se incluían estudios in vitro que muestran los efectos y los mecanismos sugeridos de los derivados de ácidos grasos poliinsaturados en el cáncer de mama. Como resultados se encontró que los ácidos grasos omega 3 (n-3) ejercen efectos inmunomoduladores e inhibidores del crecimiento del cáncer de mama en modelos in vitro e in vivo actuando como moduladores de diferentes vías de señalización celular.

Lo más importante, la actividad citotóxica ejercida por el n-3 y sus derivados parecen ser selectivos contra las células cancerosas sin dañar las células normales, mientras que los quimioterapéuticos convencionales matan las células malignas, pero en combinación con otros fármacos tienen el potencial de aumentar la sensibilidad de las células tumorales a las terapias citotóxicas convencionales, especialmente en fenotipos más agresivos que son resistentes a los tratamientos. Así mismo al dar potencial a las nanotecnologías farmacéuticas se pueden aplicar a la formulación de fármacos anticancerosos basados en lípidos diseñados para proporcionar nuevas estrategias terapéuticas innovadoras.

Las consideraciones anteriores en general, alientan en gran medida una mayor investigación *in vitro* para comprender completamente el mecanismo de acción molecular de n-3 derivados de PUFA, la interacción con diferentes rutas bioquímicas y vías de señalización en el cáncer de mama. Dado que los conjugados de EPA y DHA poseen varias propiedades biológicas interesantes, se deben realizar estudios preclínicos y clínicos para evaluar el potencial de dichos compuestos desde una perspectiva farmacológica o nutricional como agentes antineoplásicos.

Wiggs et al. ⁶ realizaron una revisión acerca de los objetivos metabólicos de los nutrientes y nutraceuticos anticancerígenos en modelos preclínicos en cáncer de mama triple negativo. Esta búsqueda arrojó 915 estudios de los cuales se centraron en aquellos que incluían modelos de cáncer de mama triple negativo establecidos ya sea *in vivo* o *in vitro* que tuvieran mediciones claras de metabolitos después del tratamiento con nutrientes/compuestos dietéticos. Para su conclusión anotan: se ha demostrado que los nutrientes y los nutraceuticos tienen efectos anticancerígenos hacia tumores triple negativo y conducen estos efectos a través del metabolismo de las células cancerosas. En algunos casos, los efectos de estos compuestos muestran toxicidad selectiva hacia las células cancerosas, lo que indica el potencial de efectos secundarios menos graves en comparación con otros agentes anticancerígenos. La combinación de nutrientes/nutraceuticos en cócteles, junto con medicamentos contra el cáncer, proporcionaría una estrategia para abordar múltiples adaptaciones metabólicas simultáneamente, eleva potencialmente la eficacia mucho más allá de cada agente por sí solo. Muchos de estos compuestos pueden ayudar a reducir los efectos secundarios y hacen que los tratamientos sean más tolerables. Recalcan lo siguiente: es necesario realizar más investigación para comprender mejor cómo interactúan estos agentes con las terapias contra el cáncer establecidas y cualquier otro efecto secundario relevante.

El estado actual de la investigación de estos agentes aún se encuentra en las primeras etapas y es necesario realizar trabajo en sistemas modelo más traducibles para comprender mejor el potencial de estos compuestos solos y junto con otras terapias.

Shahidi F y Ambigaipalan P⁷ en su revisión sobre los beneficios que trae a la salud los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI ω -3) se dan a la tarea de resumir las características estructurales, las propiedades, las fuentes dietéticas, el metabolismo y la biodisponibilidad de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y sus efectos sobre las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la depresión, el desarrollo visual y neurológico y el desarrollo materno-infantil y en la salud de los niños. Aunque en la literatura se han informado muchos beneficios para la salud de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, también existen algunas controversias sobre su eficacia y ciertos beneficios para la salud humana. Como conclusión los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 ejercen innumerables beneficios para la salud en enfermedades cardiovasculares (fibrilación auricular, aterosclerosis, trombosis, inflamación y muerte cardíaca súbita), diabetes, cáncer, depresión y diversas enfermedades mentales, deterioro cognitivo relacionado con la edad, enfermedad periodontal y artritis reumatoide.

Los hallazgos de la investigación, sin embargo, revelan que continúan las controversias con respecto al efecto de los AGPI ω -3 en varios problemas de salud, como accidentes cerebrovasculares, diabetes, cáncer y desarrollo visual y neurológico/cerebral. Además, se han desarrollado varios fármacos terapéuticos que utilizan AGPI ω -3, pero algunos carecen de ensayos clínicos adecuados debido a limitaciones de financiación. Se necesita, por lo tanto, más investigación clínica. El efecto beneficioso de los AGPI ω -3 no siempre puede confirmarse o rechazarse de forma inequívoca. Además, el proceso patentado de combinación de ésteres de DHA mostró que detuvo de manera eficiente la tumorigénesis de colon en ratones; este hallazgo requiere más ensayos clínicos.⁷

Bermejo et al.⁸ en su revisión bibliográfica sobre los compuestos bioactivos del omega 3 como coadyuvantes para el tratamiento del cáncer de mama, obtuvieron como resultado que todos los compuestos analizados mostraron efectos antitumorales in vitro. Los lípidos marinos disminuyen la resorción ósea y la inflamación. Existen compuestos bioactivos con potencial terapéutico para mejorar la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama. La vitamina D y los lípidos marinos son los que presentan mayor evidencia.

Se necesitan, sin embargo, más ensayos clínicos controlados para confirmar una relación directa entre el empleo de estos compuestos y la evolución tumoral o la supervivencia en cáncer de mama.

Zárate et al. ⁹ en su revisión bibliográfica se centran en la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la salud humana donde dan a conocer un poco más su funcionamiento a nivel molecular. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la lipídica ha revitalizado el análisis de las alteraciones del perfil lipídico y la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes del metabolismo lipídico, junto con su implicación en la aparición de enfermedades humanas. De particular interés es el estudio de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 y omega 6, en particular el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico y el ácido araquidónico y su transformación en mediadores lipídicos bioactivos. En este sentido, se están investigando cada vez más nuevas familias de mediadores de lípidos derivados de AGPI, incluidas las resolvinas derivadas de EPA y DHA, y las proteínas y resinas derivadas de DHA, debido a su papel activo en el proceso de "retorno a la homeostasis" y la resolución de la inflamación. Los hallazgos recientes revisados en el presente estudio destacan que el ARA de ácidos grasos omega 6 parece estar aumentado, donde el EPA y el DHA del omega 3 disminuyen en la mayoría de los tejidos cancerosos en comparación con los normales, una mayor medida a omega 3 en relación con omega 6 se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama, próstata, colon y riñón. Junto con sus propiedades reductoras de lípidos, los AGPI omega-3 también ejercen funciones cardio protectoras, como reducir la agregación plaquetaria y la inflamación.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Zhu S, Lin G, Song C, Wu Y, Feng N, Chen W ¹⁰ realizaron estudios in vitro, para ver el papel que cumplen el ácido retinoico más los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 como tratamiento coadyuvante, activando la autofagia de células cancerosas. En este estudio se utilizaron tres líneas celulares de carcinoma de mama humano (MCF-7, SKBR-3 y MDA-MB-231) para determinar los efectos combinados con ácido retinoico. Las células se trataron con esta combinación durante un máximo de 3 días donde se proporcionó más cantidad de ácido retinoico (AR) que omega 3., EPA, DHA y ALA no tuvieron efectos inhibidores significativos; se demostró que estas células de cáncer de mama triple negativo son más agresivas que las otras líneas celulares y resistentes diferentes terapias.

Con base en estos resultados, se usaron más ácidos grasos poliinsaturados omega 3 que ácido retinoico en los tratamientos combinados, donde posterior el tratamiento combinado redujo significativamente los recuentos celulares y la viabilidad celular en todas las líneas celulares de cáncer de mama. Se logró una inhibición máxima del 80 %, en comparación con las células no tratadas, el día 3 en los grupos de tratamiento combinados con AR y DHA o EPA. En general, estos resultados indican que los AGPI ω -3 potenciaron la muerte celular inducida por la AR y aumentaron la sensibilidad a la AR.

Zick S, Colacino J, Cornellier M, Khabir T, Surnow K, Djuric Z ¹¹ en un ensayo piloto aleatorizado, realizado entre enero de 2014 y abril de 2015, para investigar si una dieta de 3 meses rica en frutas, verduras, cereales integrales y alimentos ricos en ácidos grasos omega 3, logró la reducción de la fatiga, mejorando el sueño en comparación con un control de atención, denominado plan de estudios de salud general. Se aleatorizaron 30 sobrevivientes de cáncer de mama en etapa 0 a III, que habían completado los tratamientos contra el cáncer. El resultado primario fue el cambio en la fatiga, los análisis secundarios fueron cambios en la calidad del sueño, carotenoides séricos y ácidos grasos. Por lo que llegaron a la conclusión de que la intervención mejoró la fatiga y el sueño en sobrevivientes de cáncer de mama en comparación con las que no lo tuvieron una dieta rica en ácidos grasos omega 3. Su alimentación podría proporcionar una estrategia de tratamiento no tóxico para la fatiga persistente en estas pacientes.

Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson M ¹² en su revisión bibliografía estudian los efectos de los ácidos grasos omega 3 en las células inmunitarias. Las alteraciones en el sistema inmunológico provocadas por los ácidos grasos omega 3 se describen desde hace 30 años, esta familia de ácidos grasos poliinsaturados ejerce importantes alteraciones en la activación de las células tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo, aunque los mecanismos de regulación son diversos. En primer lugar, como parte constitutiva de la membrana celular, los ácidos grasos omega 3 pueden regular las propiedades de la membrana celular, como la fluidez de la membrana o el ensamblaje complejo en balsas lipídicas. En los últimos años surge un nuevo papel para los ácidos grasos omega 3 y sus derivados como moléculas de señalización. En general, ALA, DHA y EPA ejercen un efecto inhibitor sobre la activación de las células inmunitarias tanto de la rama innata como de la adaptativa.

Los ácidos grasos omega-3 de la dieta curiosamente, promueven algunas funciones inmunitarias específicas en tipos específicos de células inmunitarias, es decir, la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos, lo que sugiere que los ácidos grasos omega 3 no actúan como inmunosupresores inespecíficos. Los ácidos grasos omega 3 mejoran los síntomas en varios modelos de enfermedades animales, como la sepsis o la hepatitis autoinmune y se han probado en ensayos clínicos con resultados positivos. Obtener un conocimiento detallado sobre los efectos directos particulares de los ácidos grasos omega 3 en las diferentes células del sistema inmunitario permitirá a los futuros investigadores y médicos optimizar e implementar aún más la suplementación con omega 3 para el tratamiento de múltiples enfermedades.

Según las observaciones de Khankari N, Bradshaw P, Steck S, He K, Olshan A, Shen J¹³ en un estudio experimental de casos y controles donde se observan las interacciones de ácidos grasos poliinsaturados y su incidencia en el cáncer de mama, basado en la población de Long Island, Nueva York, de 1463 casos de cáncer de mama y 1500 controles, se estimaron razones de probabilidad ajustadas multivariable (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95 % mediante regresión logística incondicional para examinar las interacciones entre omega 3 y la ingesta de omega 6. La reducción del riesgo de cáncer de mama puede ser posible para las mujeres estadounidenses con un consumo dietético de omega 3 más alto, que tiene propiedades antiinflamatorias, junto con un omega 6 más bajo, que induce inflamación. Se necesita la replicación de futuras investigaciones basadas en EE. UU.

Paixão E, Oliveira A, Pizato N, Muniz M, Magalhães K, Nakano¹⁴ en un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego evaluaron los efectos del aceite de pescado enriquecido con EPA y DHA en los marcadores nutricionales e inmunológicos de pacientes con cáncer de mama sin tratamiento previo. Se realizó con una muestra de 108 participantes de los cuales un grupo fue suplementado con 2 g/día de concentrado de aceite de pescado que contenía 1,8 g de ácidos grasos n-3 durante 30 días. El grupo placebo recibió 2 g/día de aceite mineral. Al inicio del estudio y después de la intervención, se evaluaron los niveles plasmáticos de ácidos grasos n-3, la ingesta dietética, el peso, la composición corporal y los marcadores bioquímicos e inmunológicos. Concluyeron lo siguiente: la suplementación de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado con 1,8 g de EPA y DHA durante 30 días provocó un cambio significativo en la composición de ácidos grasos plasmáticos, mantuvo el nivel de células T CD4+ y los niveles séricos de PCR, sugestivos de un efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico.

Los estudios que consideren los subtipos moleculares y la estadificación clínica de la enfermedad confirmarían aún más los resultados presentados.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Vargas D y Rodríguez D ¹⁵, en su artículo de revisión sobre la efectividad de la suplementación con omega 3 y vitamina D durante el periodo gestacional para la potencial reducción de alergias en lactantes, señalan de manera amplia que encuentran datos sobre los beneficios del omega-3 en lo referente a la respuesta inmune, sin embargo, clínicamente los efectos beneficiosos son conflictivos porque a pesar de que se conocen los beneficios del omega-3, los estudios en humanos son mínimos o de mala calidad; resaltan aquí la importancia de realizar estudios con calidad metodológica más rígida y en poblaciones más grandes, con el fin de valorar la eficacia real. Los mismos indican que las proporciones dietéticas de PUFA n-6 a n-3 han cambiado de un equilibrio igual de n-6: n-3 (1: 1) a casi 30: 1 (n-6: n-3) en algunas culturas occidentales, resaltan que este aumento de consumo de n-6 análogo a la creciente prevalencia de atopía (eczema atópico, rinoconjuntivitis mediada por IgE, asma alérgica mediada por IgE, etc), plantea la hipótesis de que lo mismo puede tener una relación causal porque cuando se consume n-3 y n-6 PUFA, ambos compiten por las mismas enzimas requeridas para la conversión en sus derivados de cadena larga (LC) 7 (LC-PUFA); por lo que dietas altas en n-6 PUFAs dan lugar a un predominio pro-inflamatorio.

Tras la valoración de la evidencia científica disponible con respecto a la efectividad de la suplementación con omega 3 y vitamina D, comparado con solo el uso de la vitamina D para la prevención de alergias, se concluye que los beneficios de la vitamina D y el omega 3 son múltiples en ambos casos, por lo que el uso de ambos en el embarazo, al mismo tiempo, podría significar una mejora no solo sobre la salud materna, sino también sobre el feto y lactante. Sin embargo, al no contar con estudios con resultados fiables, no se puede generalizar o recomendar en la práctica clínica.

Tapia ¹⁶ realiza una revisión bibliográfica sobre la depresión posparto y su relación con los ácidos grasos poliinsaturados omega 3. La revisión se desarrolla para dilucidar la relación que existe entre los ácidos grasos poliinsaturados sobre el desarrollo de la depresión post parto.

Se realizó la investigación con seis estudios empíricos, dentro de los cuales tres eran de carácter experimental en roedores que aportaron datos a nivel molecular sobre el efecto del consumo de PUFA sobre distintos aspectos funcionales de la corteza frontal, el hipocampo y el estriado. También se utilizaron dos estudios cohorte, dentro de los que se observó una relación entre el consumo de pescados en la dieta y la presencia de síntomas afectivos. Por último, se incluyó un ensayo a doble ciego, randomizado, dentro de un estudio cohorte que utilizó la suplementación de PUFA a través de cápsulas, pero fue el único estudio que encontró una relación muy pobre entre estos y la depresión, al tiempo que aportó un dato que podría ser de interés para futuras investigaciones porque encontró mayor disminución de los síntomas por ácidos grasos solo en las pacientes con episodios depresivos previos. En conclusión, existe una relación entre los PUFA y la fisiopatología de la depresión post parto, pero se requiere profundizar para puntualizar las partes del proceso fisiopatológico que se ven directamente afectadas por los PUFA.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

Cáncer

Según consta Hausman ¹⁷ remontándose a más de un millón de años, hace más de 200 millones de años existe evidencia entre los ancestros de los humanos modernos sobre la existencia del cáncer y su presencia entre los seres vivos pluricelulares. A diferencia de enfermedades infecciosas, parasitarias y demás enfermedades, el proceso cancerígeno puede ser influenciado por agentes externos, sin embargo, su desarrollo inicia como un proceso celular del propio organismo, donde las células en cierto punto desarrollan un proceso de proliferación celular anormal convirtiéndose en un organismo patológico o componentes básicos tumorales.

Se plantea ¿Qué es cáncer?, bajo la definición de un sustento teórico, se puede definir como un conjunto de enfermedades las cuales en general se le otorga al nombre del órgano o tejidos, en el cual inicia a nivel celular mutaciones o cambios en el ADN que afecta a genes responsables de la proliferación celular, pero además se debe tener en cuenta que los cánceres son enfermedades multifactoriales originarias de factores no solamente genéticos, sino también ambientales con los que el ser humano tiene relación. ¹⁸

El cáncer va más allá de ser una división celular anómala, su etiología primaria la contribuye desde factores genéticos, factores ambientales e implica hasta factores sociales dentro de las poblaciones que desarrollan un proceso cancerígeno determinado.

Con el conocimiento y la investigación de la historia natural de los tumores en humanos se han logrado descubrir diferentes dianas moleculares para obtener resultados con fines terapéuticos, donde se observa gran diversidad de mecanismos que generan las patologías oncológicas, es por esto que durante el tiempo se tratan de desarrollar medicamentos nuevos de forma diferente e individualizada para cada tipo de cáncer. ¹⁸

Se entiende el cáncer como el nombre que se le da a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales relacionadas según el órgano o tejido en que se desarrolla, existen diversos tipos según su origen, se indica que engloban a más de 100 tipos, los cuales tienen procesos con algunas similitudes, sin embargo, maneras diferentes de crecimiento y propagación entre cada tipo. ¹⁸

Se conoce actualmente una gran diversidad de tipos y variantes de procesos cancerígenos en el ser humano, se ha tratado a lo largo del tiempo, desarrollar conocimientos para lograr atender de la mejor manera estas patologías oncológicas y así lograr un mejor abordaje terapéutico a cada paciente.

Con la idea de lograr mejores resultados a la hora de tratar el cáncer y de conceptualizar una estrategia de abordaje adecuada se menciona en el artículo de revisión "Definición del cáncer: una controversia científica entre el paradigma ortodoxo y el crítico en oncología" de Tinoco García, la referencia de Mariano Barbacid el cual señala la idea de seguir apostando por la investigación para lograr mejores resultados, refiriéndose con las siguientes palabras:

El cáncer siempre estará con nosotros y además cada vez va a haber más, al ser una acumulación de errores en las divisiones celulares, que aumenta exponencialmente con la edad ... Lo que hay que hacer es no ayudarla, intentando no tener daños tisulares crónicos, porque es de esperar que cada vez haya mejores fármacos, mejores métodos de detección y de cirugía, en definitiva, un conjunto de estrategias para combatirlo ... Lo más importante es la detección temprana ... de ahí que sea primordial apostar por la investigación. ¹⁸

Dimensión global del cáncer

Según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer se determina como la principal causa de muerte en el mundo, donde en el 2020 se atribuyeron casi 10 millones de defunciones con una relación de casi una de cada seis de las que se registran, señalando el cáncer de mama, pulmón, colon y recto y próstata, como los tipos más comunes de cáncer. ¹⁹

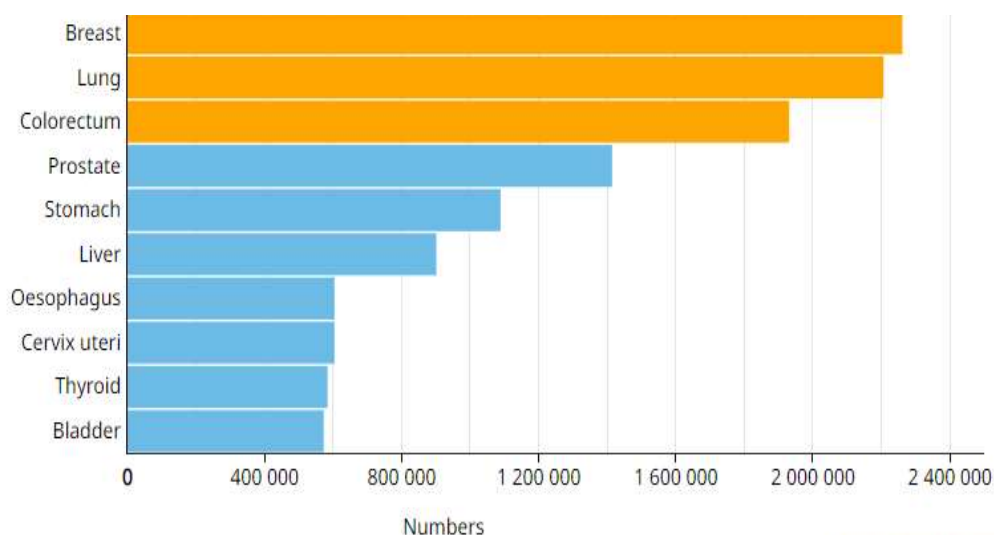
El Observatorio Mundial del Cáncer (OMC) es una plataforma interactiva que junto a grupos de vigilancia en el cáncer colaboran con la OMS para presentar estadísticas mundiales sobre el cáncer, con el fin de informar sobre su control de casos y asimismo la investigación de este. Es por esto que la plataforma se centra y brinda la visualización de varios indicadores de cáncer para ilustrar la escala cambiante durante el tiempo, el perfil epidemiológico mundialmente y específico para algunos países, logrando visualizar el impacto de esta enfermedad en todo el mundo a través de las estadísticas recopiladas. ²⁰

Para obtener un mejor panorama de la magnitud del cáncer de forma cuantitativa a nivel mundial, es que se hace referencia a la incidencia de casos nuevos por año, a lo que el OMC, define la incidencia del cáncer como:

El número de nuevos casos de cáncer que surgen en una población específica durante un período de tiempo determinado (típicamente 1 año). Puede expresarse como un número absoluto de casos dentro de toda la población por año o como una tasa por 100 000 personas por año. Los registros de cáncer recopilan rutinariamente información sobre la incidencia.²⁰

Con la ayuda que brinda los datos recopilados en "CANCER TODAY" se logra realizar gráficos que estiman la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer a nivel mundial para el 2020 (último año con recolección de datos estadísticos por GLOBOCAN), en 185 países o territorios, para 36 tipos de cáncer incluyendo a ambos sexos y grupos de edades.²¹

Gráfico 1. Número estimado de casos incidentes a nivel mundial para ambos sexos



Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023

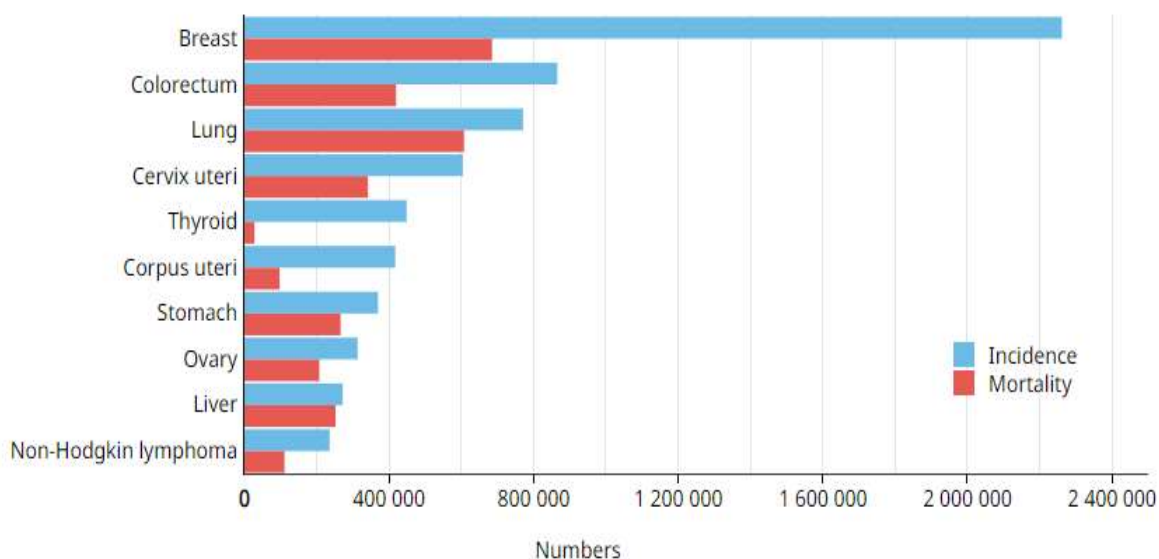
International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

Fuente: Observatorio Global del Cáncer, base de datos de GLOBOCAN, 2020.²¹

La anterior graficación de datos ilustra el número estimado de casos incidentes mundialmente para el 2020 para ambos sexos en edades mayores de 15 años, donde se observa una incidencia total de 2 261 419 casos de cáncer de mama, de segundo lugar se encuentra con un total de 2 206 771 casos de cáncer de pulmón y en tercer lugar el cáncer colorrectal con 1 931 590 de casos para dicho periodo.

El cáncer de mama como se evidenció anteriormente, ha logrado posicionarse como el más comúnmente diagnosticado, sobrepasa los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial, por lo cual, se hace referencia a la fuente de datos proporcionados para el 2020, la incidencia y mortalidad en casos de cáncer para mujeres mayores a 15 años a nivel mundial, se logra estimar mediante la siguiente representación gráfica.

Gráfico 2. Incidencia de cáncer de mama a nivel mundial en mujeres



Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2023

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Fuente: Observatorio Global del Cáncer, base de datos de GLOBOCAN, 2020. ²¹

En los datos graficados anteriormente, se logra determinar el cáncer de mama como el mayor en incidencia para esta población con un total de 2 261 359 casos, donde en segundo lugar se encuentra el cáncer colorrectal con una incidencia de 865 564 casos y en un tercer puesto se observa el cáncer de pulmón con una incidencia de 770 710 casos.

El gráfico, por otra parte, también integra la mortalidad en los casos de cáncer para la población de mujeres mayores de 15 años a nivel mundial, donde encabeza el cáncer de mama con una mortalidad de 684 969, superando la mortalidad del cáncer de colorrectal que se estimó en 419 516 de los casos, posterior el cáncer de pulmón con 607 411.

Comportamiento global del cáncer de mama durante los últimos años

En los diferentes estudios realizados, se ha determinado que el cáncer de mama es la quinta causa de muerte en el mundo, con 2.3 millones de casos diagnosticados y 685 000 muertes solamente para el año 2020. Estas muertes representan aproximadamente el 15,5 % de todas en el mundo debido al cáncer, pronostica que se mantenga una tendencia en el alza de casos, llega a estimarse hasta 4.4 millones para el 2070. ²²

El aumento de los casos de cáncer de mama ha crecido significativamente variando entre regiones y países, por lo cual se genera la pregunta, ¿Por qué hay un aumento en las tasas de incidencias de cáncer de mama durante los últimos años?, se puede responder a la pregunta tomando en cuenta las detecciones de mamografías oportunistas u organizadas, mayor prevalencia de factores de riesgo que llevan a generar los procesos oncológicos en la mama, además de un crecimiento y envejecimiento poblacional a nivel mundial. ²²

El incremento en las tasas de incidencia estandarizadas por edad entre países, ha mostrado una tendencia de aumento en el periodo comprendido del 2000 al 2012, especialmente en países altamente desarrollados, aun así, en ese periodo Estados Unidos (EU) demostró una disminución de casos entre los rangos de 50-59 años, con una continuación de aumento de casos del 2000 al 2015 en Asia. La tendencia a la baja en casos se ha visto en países como EU, Australia y Reino Unido, en este periodo la edad de casos disminuyó en grupos menores de 40 años. ²²

Si se analiza qué sucede con los países en desarrollo, por ejemplo, Irán, México, Camerún y Costa Rica, se refleja que en el periodo del 2020 mantuvieron tasas de incidencia más bajas en comparación a los resultados de casos a nivel mundial en países altamente desarrollados como Bélgica, Dinamarca, Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Italia. ²²

Referente a la incidencia del cáncer de mama específicamente por edad en mujeres, es relativamente baja para menores de 25 años en los países investigados de Asia, Europa, Oceanía y América en los datos estadísticos para el 2020, sin embargo, justamente se encuentra una tendencia al aumento drásticamente del cáncer de mama después de esta edad. ²²

Mientras tanto, las tasas de mortalidad, específicamente por edad en mujeres, en la población mundial durante el 2020, aumentaron en personas cuyas edades alcanzaban los 70 años o más. ²²

Según la fuente de datos que se obtuvieron de GLOBOCAN en el 2020, en Costa Rica la incidencia de casos de cáncer de mama en mujeres, fue de 1,624 dentro de los 2,261,419 casos registrados mundialmente en ese periodo, muy por debajo de la incidencia de casos por parte de otros países latinoamericanos como México quien registró 29, 929 casos y Argentina con 22,024. Los datos de defunciones en Costa Rica en relación con el cáncer de mama, fueron 433 de las 684,996 defunciones totales a nivel mundial, esto equivale apenas al 0.1 % de la mortalidad en la proporción del 100 % de los casos mundialmente. ²²

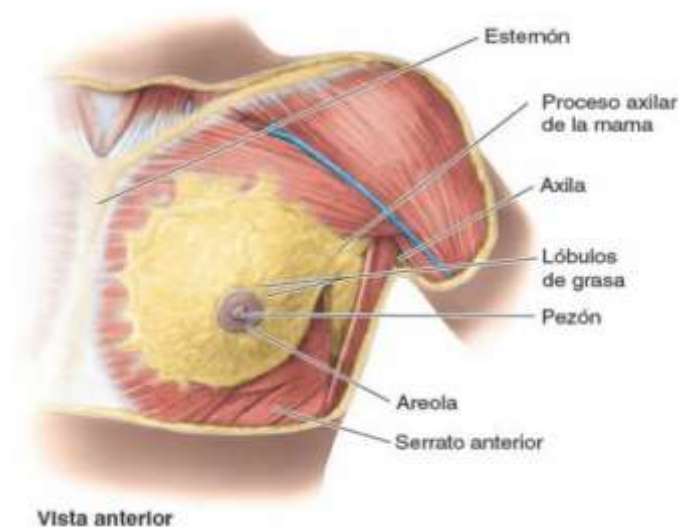
La glándula mamaria su estructura, composición y desarrollo

Para analizar de mejor manera el tema del cáncer de mama, es importante abarcar algunos conocimientos de la glándula mamaria que se utilizarán para comprender claramente un proceso oncológico en la mama.

Anatomía descriptiva de la mama

Respecto a la localización de las glándulas mamarias se presentan situadas sobre la fascia superficial, las cuales están ubicadas anterior a la musculatura pectoral y a la pared torácica anterior, el lecho mamario se extiende justo por debajo de la segunda costilla por la parte inferior hasta la sexta o séptima costilla. ²³

- **Figura 1.** Disección superficial de la región pectoral femenina



Fuente: Moore Anatomía con orientación clínica, 8ª Edición, 2017. ²⁴

En la figura 1 se muestra una ilustración donde la fascia pectoral se ha eliminado, muestra donde se sitúa profundamente el lecho mamario, se extiende desde la segunda a la sexta costilla, además muestra cómo el proceso axilar de la mama se extiende hacia la fosa axilar y poco más hasta su interior.²⁴

Las mamas femeninas se componen de tejido graso aproximadamente en un 80-85 %, que a su vez están unidas a la epidermis y al tejido subcutáneo mediante la ayuda de bandas fibrosas o aponeuróticas, a las que se les llama ligamentos de Cooper, estos ligamentos proporcionan sostén a la mama cuando se encuentra en una posición erguida sobre la pared torácica, además también existe un espacio el cual separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor, generando cierto movimiento sobre las estructuras que se encuentran subyacentes, a este se le denomina espacio retromamario.²⁵

Vascularización mamaria

La irrigación arterial que recibe la glándula mamaria se determina que procede de "la arteria torácica lateral y toracoacromial, arterias intercostales posteriores y de ramas mamarias mediales de las ramas perforantes y ramas intercostales anteriores de la arteria torácica interna"²⁴. Posteriormente estas ramas de los vasos arteriales siguen primordialmente el trayecto de los conductos alveolares.²⁵

En relación con el drenaje venoso, las venas siguen el mismo trayecto que las arterias para posterior estas drenar en las venas axilares y la arteria torácica interna.²⁵

Inervación mamaria

Los nervios que inervan la mama son las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales del segundo al sexto. Los nervios transportan fibras simpáticas y aferentes hacia la mama y desde ella, parte de su función generan impulsos aferentes asociados con la succión los cuales participan en una liberación refleja de hormonas a nivel hipofisario, liberando prolactina y oxitocina.²⁵

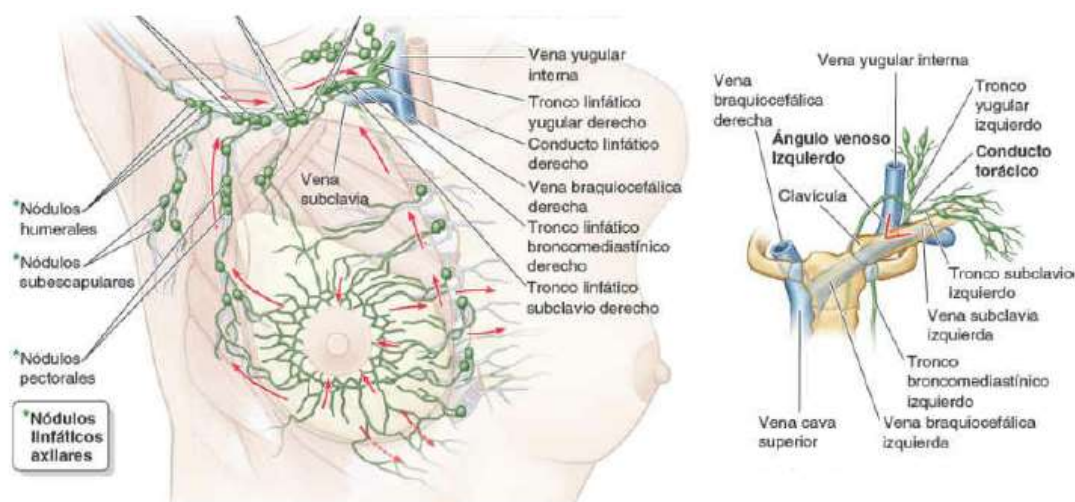
Drenaje linfático mamario

La linfa de la mama izquierda retorna al sistema venoso por medio del conducto torácico, con respecto al drenaje de la mama derecha esta entra en el sistema venoso por medio del conducto linfático derecho.²⁴

El recorrido de drenaje de la linfa en la glándula mamaria inicia desde el pezón, posterior la aréola hasta los lóbulos que van hacia el plexo linfático subareolar, ahí más del 75% de esta linfa drena hacia los nódulos linfáticos axilares, inicialmente en su mayoría a los nódulos pectorales o anteriores, esto especialmente la linfa de los cuadrantes laterales de las mamas, la otra parte de la linfa puede llegar a drenar directamente a otros nódulos axilares, o incluso otros nódulos cercanos a la regiones claviculares o cervicales.²⁴

El drenaje de los cuadrantes mamarios mediales, drena a los nódulos linfáticos paraesternales o hacia la mama opuesta, en relación con la linfa de los cuadrantes inferiores llega a drenar profundamente hacia nódulos linfáticos abdominales.²⁴

Figura 2. Drenaje linfático y nódulos de la mama



Fuente: Moore Anatomía con orientación clínica, 8ª Edición.²⁴

En la anterior ilustración, a la derecha se muestra como la mayor parte de la linfa de la mama izquierda retorna al sistema venoso por medio del conducto torácico, por otra parte, en la ilustración a la izquierda se señala con flechas el flujo linfático proveniente de la mama derecha, lográndose apreciar como gran parte de la linfa del cuadrante lateral superior drena en nódulos axilares.²⁴

Localización anatómica en cuadrantes mamarios

En la práctica clínica para localizar anatómicamente y describir hallazgos en la mama, se suele dividir la mama en cuatro cuadrantes, el cuadrante superior lateral que contiene el mayor porcentaje de glándula mamaria abarca el proceso axilar, el cuadrante inferior lateral, el cuadrante superior medial y el cuadrante inferior medial. Asimismo, se determina las manecillas del reloj como puntos para detallar la ubicación de algún hallazgo como quistes, nódulos o masas tumorales dentro de los cuadrantes, además se utiliza el pezón o la areola como punto para mencionar la distancia en la que se encuentra alguna lesión en la mama. ²⁴

En la siguiente imagen se ilustra la mama con la división en sus respectivos cuadrantes, la ilustración corresponde a la mama derecha.

Figura 3. Cuadrantes mamarios



Fuente: Moore Anatomía con orientación clínica, 8ª Edición. ²⁴

Embriología

González et al, en su revisión sobre las características y composición de glándula mamaria, mencionan el inicio embriológico de la mama durante la gestación, se encuentra de tal forma, un inicio de su desarrollo a las siete semanas en el embrión:

El primer indicio de las glándulas mamarias es un engrosamiento a manera de banda de la epidermis, la línea mamaria o cresta mamaria, en el embrión de siete semanas, se extiende a ambos lados del cuerpo desde la base de la extremidad superior hasta la región de la extremidad inferior. Hacia el final de la vida intrauterina, los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactóforos, mientras que los esbozos constituyen los conductos de menor calibre y los alvéolos de la glándula. ²³

Histología

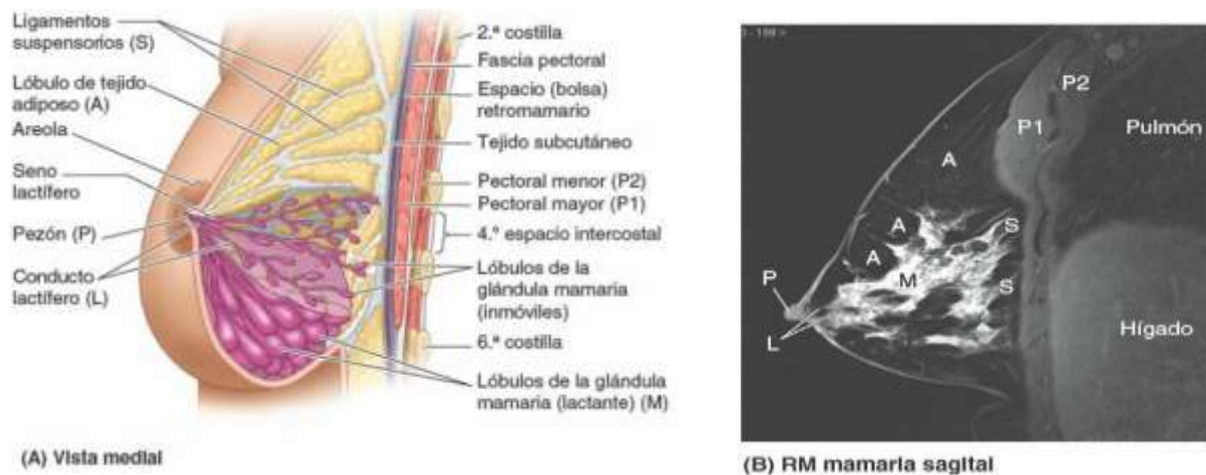
Acercas de las características que componen a la glándula mamaria, se constituye de un conjunto de glándulas, que se clasifican como glándulas tubuloalveolares, de tal forma estas glándulas consisten de 15 a 20 lóbulos, que posterior, irradian desde el pezón e internamente llegan a separarse entre sí, por tejido adiposo y conectivo. ²⁴ (ver Figura 4)

A lo largo del crecimiento humano las glándulas mamarias se desarrollan bajo la acción hormonal sexual. Tanto en mujeres y hombres, en la pubertad se llegan a desarrollar de un modo similar las glándulas mamarias, sin embargo, el efecto de la testosterona en los hombres actúa a nivel celular para inhibir el crecimiento adicional de las mamas. Por otra parte, durante la pubertad de las mujeres, el efecto hormonal de los estrógenos (en las células mesenquimatosas) y la progesterona estimulan el desarrollo glandular, estas hormonas femeninas producidas por el ovario en su proceso de maduración, aumentan el tamaño de las mamas, el cual especialmente sucede con la proliferación del tejido adiposo interlobulillar. ²⁵

Otras estructuras que componen las mamas, son las areolas y los pezones, que también tienen un crecimiento exponencial durante la pubertad (rango entre los 8-15 años). Se debe tener en cuenta que el tamaño de la mama femenina y su forma se llega a establecer parcialmente por factores genéticos, raciales y dietéticos de cada individuo. ²⁴

En la glándula mamaria existen conductos lactíferos, que dan lugar a yemas que posterior desarrolla aproximadamente a los 15-20 lóbulos, como se mencionó anteriormente, a esta composición se le constituye el parénquima mamario (tejido funcional). Cada lóbulo de la mama se encuentra drenado por un conducto lactífero donde todos llegan a converger para luego formar un conducto independiente. Esto sirviendo como conducto para llevar y acumular gotas de leche materna hacia el seno lactífero y posterior desembocar en el pezón, en caso de la madre lactante. ²⁵

Figura 4. Disección seccional de las estructuras de la mama femenina y de la pared torácica anterior



Fuente: Moore Anatomía con orientación clínica, 8ª Edición. ²⁴

En la figura 1, la imagen (A) muestra una ilustración anatómica de la mama femenina, se puede apreciar en los dos tercios superiores los ligamentos suspensorios y los alvéolos de la mama con lóbulos inmóviles en la glándula mamaria, mientras tanto, en la parte inferior muestra lóbulos lactantes de la glándula mamaria. A mano derecha en la imagen (B), se puede apreciar una resonancia magnética con un corte sagital mostrando la estructura interna de la mama y su relación con estructuras ilustradas en la imagen (A). ²⁴

Del mismo modo que otros órganos y tejidos del cuerpo humano, la mama cuenta con una celularidad específica en su composición, por lo cual se compone de diferentes epitelios, González y Ugalde mencionan sobre la celularidad de la mama refiriendo:

“El epitelio escamoso queratinizado de la piel supraadyacente se hunde en los orificios del pezón y después se transforman en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos. Los conductos y lobulillos están tapizados por dos tipos de células. Las mioepiteliales contráctiles con miofilamentos que se disponen como una malla sobre la membrana basal y las células epiteliales luminales que se superponen a las células mioepiteliales. Se postula que una célula madre comprometida en el conducto terminal puede dar lugar a las células tanto luminales como mioepiteliales.” ²³

Existe en la mama dos tipos de estroma mamario, primeramente, el estroma interlobulillar el cual corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. Finalmente se encuentra el estroma intralobulillar que rodea a los acinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal.²⁴

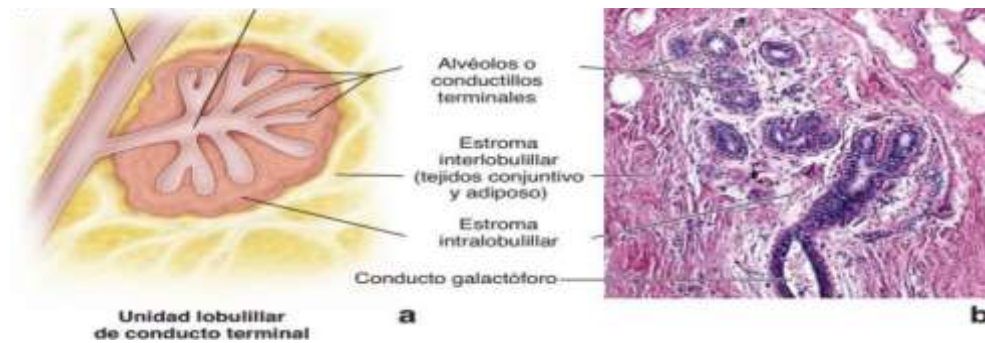
El crecimiento celular epitelial es controlado por las interacciones entre el epitelio y el tejido conjuntivo laxo del estroma especializado intralobulillar, el cual es sensible a las hormonas. Pero es hasta la edad adulta que la glándula mamaria llega a constituirse de una arquitectura canicular completa manteniéndose de cierta manera inactiva, no obstante, hasta que se inicia la gestación, es cuando la mama recibe una estimulación a nivel glandular, alcanza una maduración morfológica y funcional completa. Esta estimulación es dada por la respuesta hormonal en la mujer embarazada mediante los estrógenos y progesterona secretados en su momento por el cuerpo lúteo, más tardíamente por la placenta, además de la prolactina en la hipófisis, y los gonadocorticoides sintetizados por la corteza suprarrenal).²⁵

Unidades lobulillares del conducto terminal de la glándula mamaria

Como anteriormente, se mencionó sobre la composición de las mamas, principalmente su consistencia y volumen lo aporta el tejido adiposo, que además consta de estructuras llamadas lóbulos, con estructuras más pequeñas llamadas lobulillos. Los lóbulos y lobulillos se conectan a su vez por conductos galactóforos.

La mama en gran parte se compone de unidades lobulillares de conducto terminal (ULCT), estas se encuentran dentro del estroma extenso de tejido conjuntivo y el tejido adiposo, dicho estroma intralobulillar es hormonalmente sensible a niveles de estrógenos y progesterona. Las unidades ciertamente son aglomeraciones de pequeños alvéolos secretores en el caso de la mama lactante o activa, o de no ser una mujer gestante la composición de estas unidades simplemente conductillos terminales rodeados por estroma intralobulillar, es una mama inactiva, que durante el ciclo menstrual se producen leves modificaciones cíclicas durante la fase folicular y lútea del ciclo menstrual.²⁵

Figura 4. Representación de la unidad lobulillar del conducto terminal



Fuente: Histología: Texto y Atlas: Correlación con biología molecular y celular, 8ª Edición, 2020. ²⁵

Precedentemente se demuestra en la figura (a), la ilustración de lo que abarcaría la composición de la unidad lobulillar del conducto terminal de la mama, donde se observan los alvéolos o conductillos terminales dentro del estroma intralobulillar, el cual está rodeado de lo que sería el tejido adiposo y conjuntivo laxo. A su par en la figura (b) se aprecia, en una visión microscópica, una glándula inactiva de lo que corresponde a la ULCT. ²⁵

Cabe recalcar que la glándula mamaria en periodo no gestante (glándula inactiva), su componente glandular es más escaso en comparación a las glándulas mamarias que durante el embarazo experimenta una proliferación y desarrollo glandular. ²⁵

Regulación hormonal de la glándula mamaria

En la pubertad mediante la acción de los estrógenos y progesterona, debido al proceso de maduración que ocurre en el ovario. Posterior, por medio de la influencia hormonal en cada ciclo ovárico, el tejido glandular recibe modificaciones leves, tales como, proliferación de los componentes de los conductos galactóforos en la fase folicular del ciclo menstrual por la estimulación dada por los estrógenos, para después de la ovulación, en la fase lútea, la progesterona estimula el crecimiento de los alvéolos, es ahí donde el estroma intralobulillar se torna edematoso, por ende, las mujeres perciben mayor sensibilidad y se genera un aumento progresivo del volumen mamario. Otras hormonas se han considerado parte del desarrollo mamario en cierto momento de la gestación, como la prolactina sintetizada en la hipófisis, la hormona somatomatotropina coriónica humana sintetizada en la placenta y los glucocorticoides suprarrenales. ²⁵

Cáncer de mama

El cáncer de mama se define como una enfermedad heterogénea, la cual durante años se ha estudiado su comportamiento de desarrollo, tipos y variantes que permiten su clasificación, todo con el fin de obtener mejores conocimientos para llegar a abordar de una manera más integral los procesos tumorales originarios de la mama.

Yeo y Guan ²⁶ hacen referencia sobre el cancer de mama, de la siguiente manera:

Si bien es común estratificar y tratar los tumores de mama como una entidad única, los conocimientos de los estudios sobre la heterogeneidad intratumoral y las células madre del cáncer plantean la posibilidad de que múltiples subtipos de cáncer de mama puedan coexistir dentro de un tumor. Se propone un papel para la plasticidad en la conducción de conversiones dinámicas entre subtipos de cáncer de mama y las implicaciones clínicas serían una necesidad de estrategias terapéuticas combinatorias que tengan en cuenta las entidades de enfermedad discretas y su plasticidad.

Primeros indicios en la historia sobre el cáncer de mama

Sobre la historia del cáncer de mama, data información de 3000 – 2500 a.C., donde una copia en un libro egipcio de un papiro de Edwin Smith, cuenta con antecedentes del primer reporte de lo que sería un proceso tumoral en la glándula mamaria, en el cual se reportaron ocho casos de tumores ulcerados en la mama con características clínicas comunes. Posteriormente estos tumores fueron removidos por cauterización. En su momento esta enfermedad se pensaba que no había manera para tratarla. ²⁷

Variantes en la incidencia y mortalidad en el cáncer de mama

El cáncer de mama representa sin duda un problema de salud pública en Costa Rica y en el mundo, estadísticamente se ha observado un aumento de la incidencia de casos en los últimos años. Tal y como mencionan González y Ugalde ²³, el cáncer de mama se ha convertido en una de las neoplasias malignas más frecuentes en la mujer costarricense, presenta un mayor aumento de sus casos en comparación al cáncer de cérvix.

Existen en esta enfermedad factores que modifican su incidencia y mortalidad, López y Salamanca ²⁷ mencionan algunos de estos factores demográficos como la edad, raza-etnia, nivel socioeconómico y factores del tumor como su tamaño, el grado histológico, así como los receptores que presentaría el tumor.

Estos factores generan un impacto en las pacientes, esto debido a que mujeres con factores de bajo riesgo tienen determinados abordajes terapéuticos menos invasivos como lo sería la terapia hormonal en algunos casos, o lo opuesto mujeres que contienen factores de alto riesgo y agresividad en su cáncer por lo cual ocuparán de tratamiento como lo es la quimioterapia o eventualmente otros.

Se identifica que hay una mayor incidencia en mujeres postmenopáusicas, se genera un perfil elevado para mujeres hasta el inicio de la menopausia (alrededor de los 50 años) y luego con un aumento de una manera más pausada.²⁷

Aunque en los últimos años se ha visto un aumento de casos en menores de 40 años, en la mujer adulta el cáncer de mama llega a producirse a cualquier edad. Es por esto que nace el reto para manejar de una manera más oportuna a las pacientes menores de 40 años porque en estos casos por las características histopatológicas y moleculares que forman estos tumores suelen estar asociadas con un mal pronóstico.²⁷

Factores de riesgo para cáncer de mama

González y Ugalde²³ mencionan que los principales factores de riesgo son los hormonales y genéticos, mencionando estar probablemente relacionadas las mutaciones germinales con la exposición a hormonas en conjunto con el factor hereditario.

La edad es un factor de riesgo clásico en el cáncer de mama, aumenta el riesgo en mayores de 50 años siendo estos frecuentemente casos esporádicos, y en la mayoría de casos a edades más tempranas está presente la susceptibilidad genética.²⁸

Se han identificado, sin embargo, algunos otros de los factores que tienen relación, los cuales son contribuyentes y capaces de aumentar un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, entre estos Ramírez, Tristan, Landaverde y Arce²⁹ mencionan:

- Una mayor exposición a estrógenos, ejemplos en mujeres con menarca temprana, nulíparas o una menopausia tardía.
- Antecedentes hereditarios
- Mutaciones predisponentes en la mujer
- Obesidad
- Radiación
- Consumo de alcohol
- Alimentación con alto contenido de grasas

Se han identificado diversos genes que generan susceptibilidad para presentar mutaciones patogénicas, estos confieren mayor riesgo de un proceso oncológico en la mama como: BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, TP53, PTEN, STK1 y CDH1. Además, se han descrito variantes genéticas que incluyen los polimorfismos de nucleótido sencillo, que se han asociado con un mayor riesgo.²⁷

Dentro de la población femenina con cáncer de mama el 5-10 % se estima que en su historia familiar cuentan con un familiar de primer grado con cáncer de mama o el antecedente de haberlo padecido, se evidencia que las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado tienen mayor riesgo de desarrollarlo, genes como el BRCA1 y BRCA2 tienen una fuerte relación en los casos con antecedentes familiares confiriendo mayor riesgo.²⁸

Síntomas y signos del cáncer de mama

Los síntomas y signos en un inicio de la enfermedad llegan a ser sutiles y pasan por inapercibidos, Ramírez y colaboradores²⁹ refieren lo siguiente:

En las fases iniciales de la enfermedad, el cáncer de mama no acostumbra a presentar síntomas. Cuando es diagnosticado en estas fases, normalmente es porque la mujer está siguiendo un programa de prevención (tamizaje), porque se hace una mamografía por otra causa o porque la mujer practica el autoexamen.

Los síntomas más habituales son:

- Aparición de un nódulo (bulto o masa) en la mama, que antes no estaba.
- Aparición de un nódulo (bulto o masa) en la axila.
- Cambio de tamaño de alguna de las mamas.
- Irregularidades en el contorno de la mama.
- Alteraciones en la piel de la mama: cambios de color, piel de naranja, llagas.
- Cambios en el pezón: retracción, secreción de fluido.
- Menos movilidad en una de las mamas cuando se levantan los brazos simultáneamente.

Los cambios que sugieren una sospecha clínica de cáncer de mama específicamente, suelen ser masas con características de bordes irregulares, que a la exploración estos se encuentran adheridos a planos profundos en la mama o en la axila, secreciones en el pezón con ausencia de alguna masa, la cual secreción persistente y se reproducible espontáneamente al examen físico. En sospechas de cáncer de mama inflamatorio se encontrarán cambios como senos eritematosos, inflamados y calientes al tacto. Otros síntomas de sospecha serían la sensación de pesadez, ardor, dolor o sensibilidad.³⁰

Habría que conocer que estos síntomas también pueden ser causados por otros problemas de salud, por ende, se debe consultar al médico con el fin de hacer un diagnóstico oportuno y con la mayor anterioridad posible. Existen algunos mitos en relación con el cáncer de mama, por ejemplo, hay algunas personas que creen que “si la pelotita duele, entonces no es cáncer”, esto es un mito, no es la realidad. Ante la aparición de cualquier bulto o pelotita en las mamas, duelan o no, es necesario consultar con el médico.²⁹

Tamizaje: método de detección temprana en el cáncer de mama

El método utilizado para lo que se conoce como tamizaje o método de screening es mediante la mamografía que no solo se convierte en el método diagnóstico por imagen primordial en la patología mamaria, sino que también, se emplea en pacientes asintomáticas y sintomáticas para detecciones tumorales en la mama, se recomienda realizarse a partir de los 40 años. La mamografía permite contar con dos proyecciones (craneocaudal y oblicua externa a 60 grados) que logra observar de una manera más integral a la mama, hay características que podría sugerir signos de malignidad en las imágenes, algunos de estos hallazgos son un nódulo denso, espiculado, de contornos irregulares, microcalcificaciones agrupadas finas e irregulares en un número superior a seis y no diseminadas en su interior, desestructuración del tejido mamario con pérdida de su arquitectura normal.³⁰

Con respecto a los hallazgos en la mamografía se ha creado un sistema que se encuentra estandarizado, donde establece categorías que marcan pautas por realizar con las pacientes, este sistema es llamado Breast Imaging-Reporting and Data System, conocido por su acrónimo como BI-RADS.³⁰

En el caso de mujeres jóvenes a causa de contar con una menor densidad del tejido mamario la ecografía llega a ser útil, se cuenta con una mayor capacidad para diferenciar lesiones quísticas de sólidas, las características ultrasonográficas de nódulos malignos son hallazgos donde se visualizan nódulos irregulares, heterogéneos, lobulados y con sombra acústica, además incluye una exploración axilar esto para descartar una afectación glandular a este nivel.³⁰

Tabla 1. Clasificación BI-RADS

BI-RADS	Hallazgos ultrasonográficos	Riesgo de cáncer (%)
BI-RADS 1	Estudio Negativo	0 %
BI-RADS 2	-Ganglio linfático intramamario. -Fibroadenoma hialinizado. -Calcificaciones benignas.	0 %
BI-RADS 3	-Nódulos bien circunscritos. -Asimetrías focales. -Microcalcificaciones puntiformes o redondeadas.	< 2 %
BI-RADS 4	-Nódulos de contornos mal definidos. -Microcalcificaciones pleomórficas.	25- 90 %
BI-RADS 5	-Nódulos estrellados. -Microcalcificaciones vermiculares.	>90 %
BI-RADS 0	Estudio que es insuficiente para poder dar un diagnóstico.	

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia.³⁰

Métodos diagnósticos en cáncer de mama

Normalmente, como Ramírez y colaboradores mencionan²⁹ se manejan diversas pruebas que ayudan al diagnóstico de cáncer y la determinación sobre la posibilidad de metástasis (grado de extensión del cáncer a otros órganos). Estas pruebas se realizan dependiendo de la necesidad individual del paciente, contemplando factores como la edad, el estado de salud, el tipo de cáncer, la gravedad de los síntomas y los resultados de pruebas anteriores realizadas. En el caso del cáncer de mama se pueden plantear las siguientes pruebas:

- a) Antecedentes médicos y exploración física: el médico puede preguntar sobre los antecedentes médicos propios y familiares. Después hará una exploración física de las mamas para evaluar la presencia o ausencia de nódulos (bulto o masa), el estado de la piel, el pezón y determinar si hay ganglios en la axila y posteriormente hará una exploración física general.

- b) Mamografía de diagnóstico: la mamografía de diagnóstico es similar a la de tamizaje, pero recoge más imágenes y se pueden detallar más, especialmente sobre la zona que se ha detectado como anormal. La mamografía es una prueba que utiliza rayos X para hacer las imágenes. Es una prueba sencilla.
- c) Ecografía: esta prueba se hace mediante ultrasonidos, que son ondas de sonido que generan un eco que es recogido por una computadora, que lo reproduce en forma de imágenes. La ecografía permite distinguir entre una masa sólida y una de contenido líquido. Es una prueba complementaria a la mamografía, es muy sencilla y no es dolorosa.
- d) Resonancia magnética (RM): para generar las imágenes utiliza campos magnéticos, de ahí su nombre. Es la prueba que tiene más capacidad para diferenciar las estructuras del cuerpo, especialmente los tejidos blandos, como el cerebro. La indicación la hará el médico para casos concretos.
- e) Punción-aspiración con aguja fina (PAAF): consiste en la introducción de una aguja fina hasta el nódulo o bulto, con ayuda de la palpación o la ecografía. La aguja está conectada a una jeringa y se aspira una pequeña cantidad de líquido con el fin de analizarlo. Esta prueba se hace ambulatoriamente. Puede ser un poco molesta.
- f) Biopsia: es una prueba que permite dar un diagnóstico definitivo. Consiste en extraer una pequeña cantidad de tejido para un análisis con microscopio (instrumento que permite observar muchas ampliaciones). Eso permite conocer el tipo de células y las características del tumor. Estos datos son muy importantes para determinar el pronóstico y decidir el tipo de tratamiento más adecuado. La biopsia se puede obtener de diferentes formas:
- Biopsia estereotáxica: también se hace una punción con aguja, pero el nódulo o bulto se localiza a través del mamógrafo. Se realiza ambulatoriamente.
 - Biopsia quirúrgica: se trata de una operación menor. Se extrae una cierta cantidad de tejido del nódulo o bulto (biopsia por incisión) o se extrae el nódulo entero (biopsia por escisión).

- g) Determinación de receptores hormonales: cuando se analiza el tejido, se hace una prueba para detectar si éste tiene receptores de estrógenos y progesterona (hormonas sexuales de la mujer). Las células del cáncer que tienen estos receptores necesitan las hormonas para poder crecer. La determinación de estos receptores hormonales, permite determinar el pronóstico y la respuesta al tratamiento específico que bloquea estos receptores.
- h) Determinación de los receptores del gen HER2/neu: estos también se analizan a partir del tejido. El gen HER2/neu genera una proteína específica que participa en la regulación del crecimiento celular. Entre el 15 % y el 20 % de los cánceres de mama presentan esta proteína. Su presencia elevada indica un crecimiento más rápido de las células tumorales, también más probabilidad de que el cáncer reaparezca después del tratamiento. Actualmente hay tratamientos específicos con la función de bloquear la acción de este gen.
- i) Análisis de sangre: se realiza un análisis completo de sangre para valorar el estado general y determinar si hay actividad tumoral, ejemplos de estos:
 - a. Marcadores tumorales: se puede determinar la presencia de unas proteínas denominadas marcadores tumorales que, para el cáncer de mama, son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno CA 15-3. La presencia de un marcador tumoral con niveles más altos o más bajos que lo normal puede indicar un proceso anormal en el cuerpo, que puede ser debido al cáncer o a otra enfermedad. Estos marcadores se pueden tomar como referencia para el seguimiento del tratamiento. Estas pruebas no son exclusivas para el cáncer de mama.
- j) Tomografía computadorizada (TAC): se trata de una prueba que utiliza rayos X y que permite visualizar de manera tridimensional las partes internas del cuerpo. Esto es posible porque se toman muchas imágenes que se combinan entre sí para reproducir la imagen tridimensional final. A veces se inyecta intravenoso una sustancia denominada contraste, similar a una tinción o tinte especial, para poder visualizar algunos detalles específicos.
- k) Gammagrafía ósea: esta prueba se utiliza especialmente para saber si el cáncer se ha diseminado a los huesos del cuerpo. Para su realización es necesario administrar por vía venosa una sustancia que contiene radioisótopos, que es captado por las células del órgano o tejido que se quiere estudiar. Después de la administración se espera un tiempo determinado para que se produzca esta absorción y luego una cámara especial recoge la radiación gamma que emiten los huesos y la reproduce en imágenes, en las que se pueden ver las partes sanas y las afectadas.

- 1) Tomografía por emisión de positrones (PET): consiste en inyectar intravenoso una sustancia con elementos radiactivos. Luego la máquina del PET capta imágenes de cómo las células utilizan esta sustancia, es decir, identifica la actividad metabólica de las células. Las células malignas se acostumbra a identificar en las imágenes como áreas de alta actividad. Es una prueba que sirve para complementar la información obtenida con otras pruebas.

Clasificación del cáncer de mama

Habitualmente, se ha clasificado según las características histopatológicas, grado, subtipo histológico, tamaño tumoral, estado ganglionar e invasión linfovascular, entre otros factores. Mediante el conocimiento reciente de la biología molecular y la secuenciación del genoma se ha permitido conocer la heterogeneidad de esta enfermedad tan compleja diferenciando subgrupos con características biológicas, clínicas y pronósticas totalmente distintas entre los tumores.³¹

Clasificación histopatológica

Desde el punto histológico, se alcanza establecer dos grupos según la afección o no de la membrana basal, clasificando se en carcinomas no invasivos (in situ) o invasivos³⁰. Esta clasificación se basa en la ubicación y características celulares, siendo el cáncer ductal infiltrante o invasivo el tipo histológico de cáncer de mama más común comprendiendo del 70% al 80% de todos los casos.³²

Tabla 2. Clasificación histopatológica y subtipos

Localización		Subtipo histológico
Carcinoma invasivo	Ductal	<ul style="list-style-type: none"> · Mucinoso (coloide) · Papilar · Tubular · Escirro · Comedo · Inflamatorio · Invasivo con componente predominante · Invasivo · Medular con infiltrado linfocitario · Otro
	Lobulillar	<ul style="list-style-type: none"> · Invasivo · Invasivo con componente predominante in situ
Carcinoma in situ	Carcinoma intraductal in situ Carcinoma lobulillar in situ	
Pezón		<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad de Paget · Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal · Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo
Otros	Carcinoma indiferenciado Metaplástico Neuroendocrino	

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia.^{30,32}

El carcinoma invasivo es aquel que sobrepasa la membrana basal y logra invadir más allá de la membrana llegando a introducirse en el estroma mamario, posterior podría invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia.³⁰

Según la clasificación del Cáncer de Mama de la OMS; existen más de 21 subtipos de carcinomas invasivos²⁸. Entre los principales subtipos histológicos y sus respectivos porcentajes, se posiciona como el principal el carcinoma ductal (79 %), el lobulillar (10 %), el tubular (6 %), el mucinoso (2 %) medular (2 %), el papilar (1 %) y el metaplástico (1 %).²³

Clasificación mediante inmunohistoquímica

Otra manera de clasificar el carcinoma de mama es mediante la utilización de la inmunohistoquímica, que permite detectar proteínas en las células, logra categorizar los carcinomas de mama según la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores progesterona (RP) y de los receptores HER2 (factor de crecimiento epidérmico).³⁰

Biomarcadores

Madrigal y Mora²⁸ mencionan la definición de biomarcadores como una característica tumoral que se puede medir cuantitativamente, es un indicador del proceso biológico normal, proceso patogénico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

Entre la variedad de biomarcadores en el cáncer de mama, los que se usan hoy son RE, RP y HER2, estos se han encontrado relevantes en relación con el abordaje terapéutico, determina un tratamiento adyuvante o neoadyuvante en la paciente.²⁸

La expresión de RE, RP y HER2 actualmente junto a variables clínico patológicas, como la afectación nodular, tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral y márgenes tumorales, no solo son usados únicamente para dirigir un tratamiento específico contra el tumor, sino que son ayuda como predictores en el pronóstico de la enfermedad.²⁸

El RE se encuentra un 80 % positivo y cuenta con dos receptores, RE-a y RE-b, mediante estos dos receptores el estrógeno actúa. El RE-a, se ve influenciado por factores de crecimiento como el HER-2. Por lo tanto, en el cáncer de mama, se cuenta con fármacos antagonistas (terapia anti estrogénica) que modulan la actividad del RE, son estos antagonistas al receptor, ejemplo son el tamoxifeno, otros fármacos que actúan en estos receptores son los inhibidores de la aromatasas que disminuyen la producción de estrógenos.²⁸

En relación con el RP, el gen que lo modula es regulado por los estrógenos, estos receptores son indicadores de la función e integridad de la vida de paso de RE-a. En el 40 % de los casos se encuentra negativo, aunque se menciona que en los tumores con receptores RE-a positivo y RP negativo se encuentran tumores aberrantes, que tienden a pasar una falla terapéutica con el tamoxifeno, por lo que su negatividad es clínicamente relevante a la hora de pensar en el abordaje terapéutico.²⁸

Se encuentra, por último, el HER2, está presente positivo en el 12-13 % del cáncer invasivo de mama y > 50 % cuando hay RE-a/RP negativo, la amplificación del gen o sobreexpresión del gen para HER2 es un indicador de mal pronóstico para el cáncer de mama y un predictor de respuesta al tratamiento sistémico con anti-HER2 (trastuzumab, herceptin).

28

Madrigal y Mora²⁸ indican que en los tumorales mamarios en el 10-20 % se encuentran receptores RE-a, RP y HER2 negativos, se le denomina como cáncer de mama triple negativo. Este tiene el peor pronóstico, producto de no contar con receptores no se cuenta terapia dirigida o tratamiento sistémico específico. Estos tumores tienen características diferentes, tanto morfológico, comportamiento, crecimiento y desenlace final. Los cánceres triples negativos son modulados por el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y expresan citoquinas (CKs) de alto peso molecular, como CKs 5/6 y 14. Además estos cuentan con un espectro amplio que incluye los BRCA1 positivos. Otros biomarcadores que se podrían determinar específicamente son RE-a, el receptor de andrógeno (RA) y el Ki-67.

Clasificación en función según perfiles de expresión génica

Por muchos años, el cáncer de mama se clasificaba acorde con sus características histopatológicas únicamente, ahora mediante el uso de técnicas en análisis de expresión génica se clasifica molecularmente a los tumores mamarios.²⁸

En el 2000 el Dr. Charles M. Perou publica en la revista Nature su estudio, el cual posteriormente es material sustancial para definir la novedosa clasificación del cáncer de mama que se utiliza en la actualidad. Se basa en el estado de los receptores hormonales, positivo/negativo (+/-), la amplificación o sobreexpresión de HER2, además del marcador de proliferación Ki-67. Esta clasificación ayuda a discriminar el comportamiento tumoral, diferenciando la agresividad entre ellos y permitiendo plantear el beneficio entre de una terapia u otra.³¹

Se definen, por tanto, cuatro subtipos intrínsecos de cáncer de mama en función de los perfiles de expresión génica, con características distintas entre ellos: 1) Luminal A, 2) Luminal B, 3) HER2 positivo y 4) Triple negativo (CMTN).³¹

Tabla 3. Subtipos de cáncer de mama según su expresión de receptores

Luminal A	Luminal B	HER2 sobre expresado	Triple negativo
<ul style="list-style-type: none"> • RE: +++ • RP: +++ ≥ 20 % • HER2: (-) • Ki-67: ≤ 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • RE: ++ • RP + / - • HER2: (+/-) • Ki-67: > 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • RE: (-) • RP: (-) • HER2: +++ 	<ul style="list-style-type: none"> • RE: (-) • RP: (-) • HER2: (-)

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia. ³¹

Clasificación molecular

Gracias al perfil molecular existe esta clasificación, la cual Alcaide, Rodríguez, de Reyes, Gallart, Sánchez, García y Torné ³¹ hacen referencia de la siguiente manera en orden ascendente según su agresividad:

Luminal:

Es el más frecuente, alrededor del 75-80 % de los tumores de mama. Son tumores que expresan receptores de estrógeno. Tienen una alta expresión de genes asociados a las células epiteliales luminales del ducto mamario como la citoqueratina 8 y 18. Dentro de este grupo se diferencian dos subtipos con pronóstico diferente. ³¹

Luminal A:

Constituye el 50- 60 % de los luminales. Es el subtipo de mejor pronóstico, con menos incidencia de recaídas y mayor índice de supervivencia. Presenta una alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y un beneficio más limitado a la quimioterapia. Por lo que en este grupo se recomienda según las Guías de ESMO y NCCN la utilización de plataformas genéticas para establecer qué pacientes se beneficiarían de tratamiento quimioterápico adyuvante en función del riesgo de progresión. La recaída es más frecuente a nivel óseo, con menor tasa de recaídas viscerales y sistema nervioso central (SNC). Asimismo, presentan mayor supervivencia en caso de recaída. ³¹

Luminal B:

Constituye el 10-20 % de los tumores luminales. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Representa el grupo de tumores luminales de peor pronóstico. Se benefician de la hormonoterapia y en mayor porcentaje de la quimioterapia si se compara con el grupo anterior. Aunque la recidiva ósea es frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales y la supervivencia desde el diagnóstico de la recaída es inferior.³¹

HER2 sobre expresado:

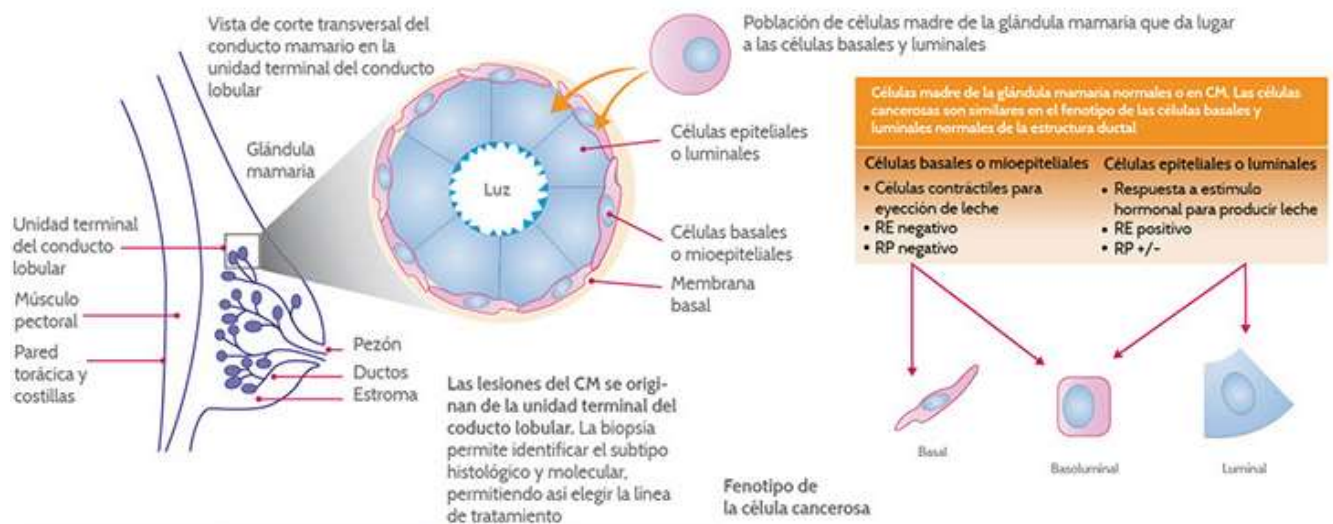
Tiene peor pronóstico en comparación con los luminales y son tributarios de tratamiento dirigido anti HER2, que incluye el trastuzumab, trastuzumab combinado con emtasina (T-DM1), pertuzumab, y los inhibidores de la tirosina quinasa como lapatinib y neratinib, entre otros. Tienen alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia. La localización ósea es la más habitual para la enfermedad diseminada, es también más frecuente en este subtipo las recaídas viscerales si se compara con el grupo anterior. Además, es el grupo que más frecuentemente afecta al sistema nervioso central en las recaídas.³¹

Triple negativo:

Constituye el 10-15 %, son tumores que expresan < 1% de RE y RP por inmunohistoquímica (IHQ), y el HER2 no amplificado. Su comportamiento es agresivo con altas tasas de recurrencia metastásicas. La población afectada suele ser más joven. En enfermedad localizada la quimioterapia es el único tratamiento disponible. Los esquemas con antraciclinas y taxanos son de primera elección en enfermedad avanzada, con la salvedad de las pacientes con mutación patogénica en BRCA que se prefiere tratamiento con sales de platino. En cuanto a la inmunoterapia, la adición de atezolizumab al tratamiento quimioterápico ha aumentado el porcentaje de la tasa de respuesta patológica completa (RPC) en CMTN estadios avanzados (localmente avanzado irresecable o metastásico) cuya expresión de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) sea ≥ 1 %, siempre que sea en primera línea de tratamiento, que ha sido recientemente aprobada en ficha técnica para estas pacientes.³¹

Cabe mencionar, como lo hace Alcaide y colaboradores³¹ el término triple negativo y basal like como dos identidades iguales, sin embargo, estos dos términos no son sinónimos porque mediante estudios recientes se ha concluido que no todos los tumores triples negativo son basal like, aunque sí en su mayoría, ni todos los basal like son triples negativos.

Figura 5. Histopatología y subtipos de cáncer mama



Fuente: Adaptación realizada por Synaptic en base a la referencia.³³

Existen lesiones muy heterogéneas entre sí dentro de este grupo de tumores triple negativo con características y agresividad muy diferentes que comparten un abordaje similar al día de hoy. Es por esto que en el año 2011 se examina una base de datos de expresión génica y logra clasificar los CMTN en 6 subtipos: basal-like1, basal-like2, mesenquimal, MSL (mesenquimal stem like), inmunoenriquecido, y receptor de andrógeno luminal, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia.³¹

Respecto a la relación histológica con cada tipo de proceso tumoral, en tumores Luminal A usualmente se ven en carcinoma ductal invasivo (CDI), carcinoma lobular clásico, neuroendocrino, entre otros, en tumores Luminal B se pueden ver en CDI y micropapilar, tumores HER2 en CID, apocrino o pleomórfico lobular y respecto a los tumores triple negativo se presentan en CID, medular, metaplásico, etc.²⁸

Clasificación TNM

El cirujano francés, Pierre Denoix en 1940 propone un sistema de estadificación de la patología tumoral que toma en cuenta en el tamaño tumoral, la afectación metastásica de los ganglios linfáticos regionales y la existencia de metástasis a otros órganos, ni fue hasta que en 1968 se realiza una adaptación por la Unión Internacional Cáncer Control (UICC) y posterior la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977 publicó el primer sistema de estadificación, basado en el concepto de tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis (TNM).³¹

Como lo refiere Alcaide y colaboradores³¹, la estratificación por TNM (tumor, nódulo, metástasis) se crearon como un sistema de clasificación estandarizado, donde la rápida evolución de la biología del cáncer cuestiona la utilidad de la TNM con un enfoque clínico individualizado. Actualmente la evaluación de los RE, RP, HER2 y Ki67, conjunto a la combinación de la clasificación histológica con la molecular permite clasificar a las pacientes de una forma más individualizada en función del riesgo, define un manejo personalizado que se basa en factores pronósticos del riesgo de recidiva y factores predictivos a la respuesta a la terapéutica.

Tabla 4. Clasificación TNM

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor desconocido
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2cm o menos en su diámetro mayor
T1mic	Microinvasor de menos 0,1 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor de 0,5 cm o menos
T1b	Tumor mayor de 0,5 y hasta 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm
T2	Tumor mayor de 2cm y hasta 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama
T4c	Suma de a+ b
T4d	Cáncer inflamatorio
Nódulos linfáticos (N)	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares fijos del lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis
N3	Metástasis en ganglios infra o supraclaviculares
Metástasis (M)	
MX	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia.³⁰

Estadios de la enfermedad

El estadio en el cáncer de mama se determina mediante la clasificación TNM, Ramírez y colaboradores²⁹ mencionan detalladamente las características que determinan a cada estadio, refieren:

- **Estadio 0:**

Carcinoma in situ Carcinoma in situ lobular (LCIS), las células cancerosas se encuentran dentro del conducto del lóbulo. Raramente es un tumor invasivo, pero su presencia incrementa el riesgo de cáncer en las dos mamas.

Carcinoma ductal in situ (DCIS), también denominado carcinoma intraductal. Las células cancerosas se encuentran dentro del conducto. En este estadio no invade las estructuras próximas, pero podría crecer y pasar a carcinoma invasivo si no se trata.

- **Estadio I:**

Es el estadio inicial del cáncer invasivo de mama. El tumor afecta a las estructuras próximas, pero no se ha extendido fuera de la mama. Tiene un tamaño aproximado no superior a 2 cm y los ganglios no están afectados.

- **Estadio II:**

Se puede presentar en diversas situaciones:

El tumor no es superior a 2 cm y se extiende a los ganglios linfáticos de la axila. El tumor tiene un tamaño de 2 a 5 cm y puede estar diseminado o extendido y/o no en los ganglios de la axila. El tumor es superior a 5 cm, pero no se ha diseminado o extendido a los ganglios de la axila.

- **Estadio III:**

El tumor puede ser grande y estar diseminado o extendido en la misma mama y en los ganglios de la axila. También se le conoce como cáncer localmente avanzado.

El estadio III se subdivide en estadio IIIA, estadio IIIB y estadio IIIC, los cuales se explican a continuación:

- **Estadio III A:**

El tumor es inferior a 5 cm y está diseminado o extendido en los ganglios de la axila, que están adheridos a estructuras cercanas. El tumor es superior a 5 cm y está diseminado o extendido en los ganglios de la axila.

- **Estadio III B:**

El cáncer ha crecido y se ha extendido a la piel o a la pared torácica. El cáncer se ha diseminado a los ganglios de la axila de forma masiva, se ha diseminado o extendido a los ganglios linfáticos mamarios internos o de la pared torácica. El cáncer inflamatorio de mama es un tipo muy poco frecuente de estadio III B. Se caracteriza por un enrojecimiento e inflamación de la mama, causados porque las células cancerosas obstruyen los vasos linfáticos de la mama.

- **Estadio III C:**

Se trata de un tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado o extendido por diferentes vías a los ganglios de la pared torácica y la axila, a los ganglios supra e infraclaviculares. (es decir, los ganglios que están por encima y por debajo de la clavícula).

- **Estadio IV:**

Es el tipo de cáncer que tiene metástasis a distancia, o sea, el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Tabla 5. Estadios del cáncer de mama

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	Todos T	N1	M0
III C	Todos T	N3	M0
IV	Todos T	Todo N	M1

Fuente: elaboración propia con base en la referencia. ^{28,30}

Abordaje terapéutico

Como anteriormente se ha mencionado, el tratamiento actualmente hacia el cáncer de mama se individualiza según las condiciones de cada paciente y las características que se identifican en cada tumor.

Posterior al diagnóstico, el tratamiento depende del estadio clínico, la clasificación molecular e incluso la expresión génica tumoral, con el fin de contar con la posibilidad de impactar positivamente en el pronóstico de las pacientes al recibir un tratamiento más preciso y dirigido. No obstante, hay ocasiones donde no hay una respuesta adecuada, sucede recurrencia tumoral y reduce la supervivencia de las pacientes, por este motivo actualmente hay estudios con biomarcadores que podrían permitir tomas de decisiones terapéuticas o el desarrollo de nuevos fármacos. ²⁷

Es importante mencionar que durante el diagnóstico del cáncer de mama o posterior, existen otras afectaciones sobre la salud de los pacientes, por ejemplo, la salud mental de las mujeres se afecta desarrollando depresión y ansiedad, entre otras afectaciones como el dolor crónico postquirúrgico o linfedema, por lo cual es importante contemplar dichas afectaciones en las mujeres porque mantienen la misma relevancia para dar un abordaje integral, con el fin de establecer una mejor calidad de vida. ²⁷

Tipos de tratamiento empleados en el cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado drásticamente a lo largo de los siglos, pasa de procedimientos muy agresivos como la mastectomía radical clásica que existía como única opción de tratamiento, a una cirugía cada vez más conservadora sin efectos deletéreos en cuanto a supervivencia y recurrencia. ³⁰

No es hasta que sucede un cambio terapéutico en el siglo XX impulsado por la implementación de la radioterapia y la apuesta por la terapia neoadyuvante como puente a la cirugía. Se menciona que hasta hace unas décadas casi todos los tumores eran tratados mediante cirugía de inicio seguido por el tratamiento adyuvante correspondiente, se reserva el tratamiento neoadyuvante para aquellos tumores que eran inabarcables quirúrgicamente de entrada. ³⁰

El tratamiento en el cáncer de mama es multidisciplinario que combina terapias e intervenciones de los profesionales de la salud en la oncología médica, cirugía oncológica, quimioterapia, radioterapia, profesionales en enfermería, nutrición y psicología. El abordaje es dependiente de características como el tipo biológico del tumor que incluye el grado de diferenciación celular, receptores hormonales y expresión de HER2, el tamaño tumoral, la estadificación, incluso en qué estado de salud se encuentra la persona por tratar. ²⁹

Algunas de las opciones terapéuticas que se cuentan para abordar el cáncer de mamá son:

Cirugía

Con una visión muy general, se menciona que cuanto más pequeño es el tumor más opciones quirúrgicas se pueden brindar, que en contexto a una intervención quirúrgica (operación) es uno de los tratamientos más frecuentes en el cáncer de mama. En cirugía a la mama hay diferentes tipos que se pueden realizar, la cirugía que lleva su nombre porque busca “conservar” en su mayor parte posible la mama, por lo tanto, en este tipo de cirugías no se remueve en su totalidad la mama.²⁷

Dos de los tipos de cirugía que se realizan²⁷:

- Tumorectomía: consiste en quitar el nódulo o el bulto y de un pequeño margen de tejido sin cáncer a su alrededor.
- Mastectomía parcial o segmental: una mastectomía parcial o segmental consiste en la extirpación (quitar o remover) de un cuarto o segmento de la mama, que incluye el tumor.

En estos casos después de la intervención quirúrgica se aplica radioterapia sobre la zona afectada, esta combinación de brindar cirugía y radioterapia recibe el nombre de tratamiento conservador. Si hubiese que aplicar quimioterapia, la radioterapia se tiene que posponer para el final.²⁷

Cirugía radical

Con respecto a la cirugía radical, deja de lado el conservar la mama y se extirpa (remueve) en su totalidad de la glándula mamaria, existen varios tipos, los cuales se mencionan como²⁷:

- Mastectomía radical simple: consiste en la extirpación de toda la mama incluido el pezón, pero no los ganglios linfáticos.
- Mastectomía radical modificada: se extirpa la mama y también los ganglios linfáticos de la axila.

La mastectomía radical modificada se realiza con disección de niveles de ganglios axilares 1 y 2 con o sin reconstrucción mamaria, la cirugía se menciona que es el tratamiento pilar en el cáncer de mama, la cual se realiza desde estadios I, II, IIIA al IIIC.²⁸

Biopsia del ganglio centinela

La utilidad de este tipo de procedimiento consiste en identificar la afectación en el primer ganglio sobre el cual drena la mama, si ese primer ganglio está afectado por el tumor es necesario revisar el resto de ganglios axilares y eliminarlos, por otra parte, si este no llegara a estar afectado, traduce muy probable que el resto de los ganglios tampoco van a estar afectados y se puede evitar la extirpación de los ganglios y los efectos que se pueden derivar.²⁷

La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento estándar y no reemplazable por otros estudios de imágenes, con el objetivo de encontrarse con el primer ganglio donde podría encontrarse metástasis nodal proveniente del tumor primario, ha venido a reemplazar la disección nodal axilar de rutina, con esto disminuir la morbilidad que esto conlleva y sus efectos como son el edema del miembro superior o neuropatías. La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento estándar y no puede ser reemplazado por estudios de imágenes como resonancia magnética o tomografía computarizada.²⁷

Linfadenectomía axilar

Independientemente de la técnica quirúrgica utilizada, la linfadenectomía axilar consiste en la extirpación de los ganglios axilares, con el fin de analizarlos y determinar si hay células cancerosas. La cantidad de ganglios eliminados puede variar, pero cumplen su objetivo para analizar si se encuentran afectados y evitar dejar células que puedan llevar a una recaída.

27

Reconstrucción de la mama

Dentro de las cirugías en el abordaje de mama, esta no se encuentra dirigida precisamente como tratamiento contra el cáncer de mama, sino que cumple el objetivo una vez realizado una mastectomía para eliminar el tumor de la glándula. Esta intervención se puede hacer en el mismo momento en que se practica la extirpación de la mama (reconstrucción inmediata) o posteriormente en otra operación (reconstrucción diferida). La reconstrucción se puede llevar a cabo con tejidos de otra parte del cuerpo (injertos) o con implantes sintéticos (prótesis internas). También es posible no hacer la reconstrucción y utilizar prótesis externas.

27

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento que utiliza radiación de alta energía para eliminar las células cancerosas. En el cáncer de mama es habitual aplicar radioterapia después de la cirugía, con el objetivo de destruir posibles restos de células tumorales. Existen dos tipos de radioterapia a brindar ²⁷:

- Radioterapia externa: la radiación proviene de una máquina externa al cuerpo y está dirigida específicamente sobre el sitio donde se quiere aplicar el tratamiento. Se aplica diariamente, cinco días a la semana y acostumbra a tardar varias semanas. El momento de la aplicación del tratamiento en la máquina es muy corto, de pocos minutos.
- Braquiterapia o radioterapia interna: consiste en la implantación de unos tubos de plástico estrechos. La aplicación es a través de estos tubos, de una sustancia radiactiva directamente en el lugar o cerca de donde se ha quitado el tumor.

El uso de radioterapia postquirúrgico radica en conservar la mama porque la recurrencia tumoral se estima en $> 20\%$ o en los casos de cáncer con alto riesgo de recurrencia local, por lo cual se utiliza con el propósito de erradicar enfermedad residual. Se demuestra que habría mayor beneficio irradiar toda la mama porque se disminuirá la recurrencia que por sí solo se realizase una cirugía conservadora de mama. Algunos de los efectos adversos con la radioterapia son la neumonitis por radiación, linfedema del miembro superior, neuropatía braquial, cáncer de mama contralateral. ²⁸

Terapia sistémica

La terapia sistémica es el segundo pilar en el cáncer de mama para disminuir su mortalidad, la elección va a depender de la histología y biología molecular del tumor. Entre las terapias sistémicas se divide en la quimioterapia y terapia anti hormonal. ²⁸

Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia se refiere al uso de medicamentos específicos que tienen como objetivo destruir las células cancerosas, donde la vía de administración de los medicamentos es sanguínea. La quimioterapia se puede administrar de las siguientes maneras ²⁷.

- Quimioterapia complementaria o posquirúrgica: se administra después de la cirugía donde se eliminó el tumor y/o los ganglios. Se usa para evitar recaídas y diseminación (extensión).
- Quimioterapia prequirúrgica: se administra como primer tratamiento, antes de la cirugía, para reducir el tamaño del tumor y evitar la diseminación (extensión).

Quimioterapia paliativa

Se aplica en los casos de enfermedad extendida con la finalidad de prolongar la supervivencia y tratar los síntomas. La quimioterapia que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama puede ser administrada por vía oral (la persona se toma el medicamento) o por vía endovenosa (se da el medicamento a través de las venas), según los medicamentos que se utilicen. Generalmente la aplicación de estos tratamientos no requiere internarse en el hospital y se desarrolla ambulatoriamente.²⁷

Tratamiento hormonal

Algunos tumores de mama son hormono dependientes, esto quiere decir que ocupan hormonas para desarrollarse y crecer. El tratamiento hormonal es útil para controlar y tratar los tumores que dan resultados positivos en los análisis de receptores de estrógenos y progesterona. Este tratamiento consiste en administrar hormonas, generalmente por vía oral, que bloquean la acción de los estrógenos sobre las células malignas del cáncer de mama o su formación. Con esta acción impiden el crecimiento y el tumor puede disminuir e incluso desaparecer. El tratamiento hormonal se puede administrar solo o combinado con quimioterapia.²⁷

En relación con la clasificación molecular, se refiere que los tumores con ER positivos, PR negativos/positivos se ven beneficiados de la terapia anti hormonal porque el estrógeno es el principal mitógeno de las células cancerígenas. Depende de algunos factores en las pacientes, por ejemplo, la edad reproductiva, perimenopáusicas se ven beneficiadas aún más con fármacos como el tamoxifeno el cual es un antagonista de receptor de estrógenos. En mujeres menopáusicas o post-menopáusicas se ven más beneficiadas de un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol porque la mayor fuente de estrógenos es periférico y no ovárico, como sucede en mujeres antes de la menopausia, en casos de tumores con Ki-67 alto se benefician de quimioterapia.²⁸

En tumores triple negativos o basal like, se identifica como un cáncer de mal pronóstico porque no cuenta con un tratamiento específico, en estos tumores se combinan diferentes agentes terapéuticos, como paclitaxel, doxorubicina.²⁸

Tratamientos biológicos anticuerpos monoclonales

Estas terapias biológicas consisten en dar sustancias que actúan ayudando al sistema inmunitario (el sistema de las defensas del cuerpo) a luchar contra el cáncer. Sólo actúan contra las células malignas del cáncer y no sobre las sanas, por lo tanto, los efectos secundarios son menores, generalmente, bien tolerados. Se indica este tratamiento cuando la persona tiene altos los niveles del gen HER2/neu que participa en el crecimiento celular. El fármaco utilizado se llama trastuzumab y se puede aplicar solo o con quimioterapia. El medicamento actúa bloqueando este gen, que lo hace más lento o incluso detiene el crecimiento de las células malignas, este es administrado de forma intravenosa.²⁷

En tumores que poseen HER2 positivo, con o sin ER, se benefician del trastuzumab. Es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 porque las células cancerígenas dependen del factor de crecimiento HER2, estos tumores también se benefician de quimioterapia resultado de que cuentan con otros factores de crecimiento que influyen en el cáncer de mama.²⁸

Cabe recalcar que el tratamiento dependerá de qué tan desarrollado esté el proceso tumoral en la mama, de una forma básica se puede dividir en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica, se logra describir a continuación el tratamiento en cada caso.

En los casos de enfermedad temprana el tratamiento está enfocado en el objetivo de curación, la mayoría de los tumores son abordados quirúrgicamente, posteriormente con los resultados anatomopatológicos (TNM, grado histológico, invasión a vasos linfáticos y vasculares, sobre expresión de HER-2, índice de proliferación Ki67) se planifica un tratamiento adyuvante con quimioterapia. Inicialmente en la enfermedad localmente avanzada se da una terapia de medicamentos quimioterapéuticos neoadyuvante, con la intención de reducir el volumen tumoral, aumentar las posibilidades de resección, seguida de una intervención quirúrgica. Por último, en los casos de enfermedad metastásica todos los esfuerzos están enfocados en el objetivo de la paliación, (Medicina Paliativa) esto con la intención de lograr un aumento en su probabilidad de supervivencia, disminuir los síntomas asociados al tumor y mejorar la calidad de vida.²⁷

Tratamiento dirigido según el subtipo molecular

Con la nueva clasificación del cáncer de mama la cual se basa en el subtipo molecular, ha influido de forma indispensable en el esquema terapéutico. Se determina el subtipo molecular, se logra identificar cuáles tienen más riesgo y se establecen criterios más estrictos en los tumores de peor pronóstico.³¹

Como anteriormente se mencionó en la clasificación molecular, las características bioquímicas que cuenta cada tumor, permiten regir con más claridad si el tumor va a tratarse con terapia endocrina, quimioterapia o tratamiento antiHER2.³¹

Tabla 6. Tratamiento dirigido según subtipo molecular

Subtipo molecular	Terapia a utilizar
Luminal A	Terapia endocrina (Quimioterapia sólo en casos específicos)
Luminal B (HER2 negativo)	Terapia endocrina +/- Quimioterapia
Luminal B (HER2 positivo)	Terapia endocrina + Quimioterapia + antiHER2
HER-2 junto RE negativo	Quimioterapia + antiHER2
Triple negativo	Quimioterapia

Fuente: elaboración propia con base a la referencia.³¹

Factores pronósticos y predictivos

Como ya se reflejó anteriormente el cáncer de mama tiene un abordaje con varias combinaciones entre cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal dependientes de las características del tumor, de igual manera que la selección terapéutica, el pronóstico está influenciado por características clínicas y patológicas basadas en la histología y la inmunohistoquímica de cada tumor.³²

Algunas de las características que se contemplan en el pronóstico es la etapa en la que se encuentra la enfermedad, el estado menopáusico de la paciente, el grado del tumor primario, sus receptores de estrógeno y/o de progesterona, la sobreexpresión y/o amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2, la histología del tumor tiene importancia pronóstica tipos como carcinomas mucinosos, medulares y tubulares son más favorables a un buen desenlace. Existen pruebas de perfiles genéticos que ayudan a determinar mejor el tumor de la paciente y determinar su pronóstico, están pruebas se realizan mediante ensayo de micromatrices o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa por ejemplo MammaPrint o Oncotype DX.³²

Es importante conocer patológicamente al cáncer de mama como una enfermedad multicéntrica, sin dejar de lado que puede presentarse bilateral en la otra mama. La enfermedad bilateral es algo más común en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante, a los 10 años del diagnóstico estas pacientes cuentan con un riesgo entre 3 a 10 % de presentar en la mama contralateral cáncer de mama, aunque la terapia endocrina en estos casos reduce este riesgo mencionado. La aparición de un cáncer de mama contralateral se relaciona con un mayor riesgo de recurrencia a distancia, sin embargo, se debe mencionar que portadoras con la mutación en los genes BRCA1/BRCA2 diagnosticadas antes de los 40 años cuentan con un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral, aproximadamente un 50 % en los 25 años siguientes.³²

Microambiente tumoral

El microambiente tumoral y su interacción con el proceso tumoral se reconocen como factores contribuyentes clave para estudiar la progresión del cáncer y la resistencia a medicamentos que se han diseñado para tratarlo.³⁴

El microambiente tumoral consiste en el entorno celular en que se encuentra el tumor en el sistema humano, incluye ciertos componentes a su alrededor como vasos sanguíneos, matriz extracelular, señalizaciones celulares tumorales con células como fibroblastos, células inmunitarias, linfocitos y células inflamatorias que derivan de la médula ósea.³⁴

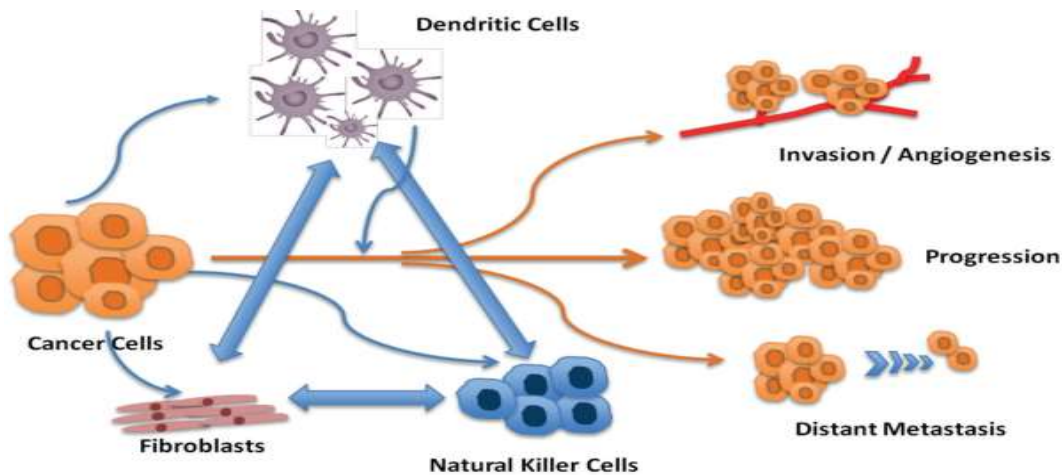
El tumor coexiste en un ambiente que interactúa con el microambiente circulante el cual se beneficia y genera diferentes efectos, esto sucede mediante la comunicación y liberación extracelular que puede ocasionar cambios celulares, ejemplo de esto es la angiogénesis tumoral, la cual puede promover la formación de nuevos vasos sanguíneos al tumor y verse beneficiado con esta formación nueva de vasos sanguíneos en proceso tumoral, otros cambios como la posibilidad del tumor para inducir tolerancia a la inmunidad periférica, además de las células inmunes en el microambiente del tumor que influyen en el crecimiento y evolución de las células cancerígenas.³⁴

Las interacciones que suceden célula-célula en el microambiente contribuyen a la formación de más células cancerosas para lograr una progresión, invasión y metástasis tumoral, con el fin de progresar y convertirse en una entidad que amenaza la vida.

Los tumores tienen que desarrollar cuatro rasgos característicos para esta progresión, como la capacidad para desarrollarse y desplazarse a otros sitios, además debe contar con capacidad para degradar la matriz extracelular, capacidad para sobrevivir a nivel del sistema sanguíneo y por último capacidad de establecerse en un nuevo tejido. ³⁴

Se ha demostrado, por tanto, que las células cancerígenas cuentan con una celularidad diferente a los tejidos sanos, lo cual le permite desarrollar y adaptarse de una manera más dinámica a un ambiente que le permitirá con mayor facilidad desarrollarse. Por lo tanto, el conocer sobre esta función dinámica dentro del microambiente tumoral ha permitido identificar las condiciones metabólicas del tumor y su biología, para así contemplar diagnósticos y planificar tratamientos para los procesos de carcinogénesis. La celularidad que se asocia y ayuda al crecimiento tumoral en los sitios primarios son fibroblastos, macrófagos, células inmunosupresoras, la celularidad vascular que desarrolla son algunas de los componentes que apoyan el microambiente tumoral. ³⁴

Figura 6. Células que interactúan en la invasión, la proliferación celular cancerígena y metástasis en el microambiente tumoral.



Fuente: Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments, 2018. ³⁴

Es importante recalcar que la mayoría de los procesos cancerígenos son carcinomas o cánceres que crecen comúnmente en los tejidos epiteliales que son no vascularizados, las estructuras vasculares de los tumores tienen fugas y logran dirigirse al torrente sanguíneo. Los microambientes tumorales son generalmente hipóxicos porque la masa tumoral aumenta y crece más lejos de los vasos sanguíneos dando lugar a cierta "discapacidad genética", la falta de oxígeno (hipoxia) puede inducir la mayor migración celular in-vivo e in-vitro. Este también puede conducir a la degradación de la matriz extracelular. ³⁴

Los tejidos conectivos ubicados debajo de la lámina basal, como los fibroblastos, la matriz extra celular, las células responsables de la inmunidad y otras moléculas son células reactivas del estroma de un carcinoma. Este estroma tumoral que rodea el tumor a menudo reacciona a la intrusión a través de la inflamación porque la inflamación puede mejorar la angiogénesis y drásticamente aumentar el ciclo celular y prevenir la muerte celular y aumentar así el crecimiento tumoral.³⁴

Importancia del microambiente tumoral para futuros tratamientos oncológicos

Los tratamientos convencionales actualmente en el abordaje contra el cáncer son efectivos para las células cancerosas, pero indirectamente tienen un impacto contralateral causado por el daño a los tejidos y células sanas adyacentes al tumor. Los nuevos métodos terapéuticos deben dirigirse de una manera práctica para los mecanismos moleculares que se originan en un ambiente tumoral, los cuales están bien caracterizados en los procesos de cancerogénesis.³⁴

El crecimiento lento o rápido de las células tumorales es el resultado de la capacidad de los vasos sanguíneos para proporcionar oxigenación y nutrientes a la celularidad tumoral. Conocer el microambiente tumoral permitirá investigar en pruebas con ensayos clínicos diferentes tipos de tratamiento, como nuevos medicamentos, nuevos enfoques en el método de abordaje terapéutico convencional mediante cirugía o una radioterapia o generar nuevas combinaciones de tratamientos.³⁴

Debido a inconvenientes con las terapias convencionales, el microambiente tumoral se ha convertido necesario para contemplar un método terapéutico eficaz para el pronóstico y el tratamiento en el abordaje del cáncer, debido a esto las investigaciones actuales sobre tratamientos tumorales se centran en el microambiente porque la eficacia del tratamiento de las terapias contra el cáncer difiere significativamente en comparación con lo que se desarrolla en el entorno celular, es por esto que ahora se centralizan investigaciones en el microambiente tumoral como una entidad separada, asociada al cáncer, que puede ser un objetivo para un mejor resultado terapéutico.³⁴

Nutrigenómica o genómica nutricional

No es duda que la revolución genética ha puesto mérito al papel de la dieta en la salud y el bienestar, el conocimiento sobre los genes ha mejorado el diagnóstico de salud y mejorado la comprensión de la medicina genómica dándole sentido al papel vital para determinar las relaciones mutuas entre nutrientes y enfermedades.³⁴

A causa de ciertos cambios en el estilo de vida y los hábitos alimentarios, los seres humanos son propenso a estar más en riesgo de enfermedades crónicas y ciertos sarcomas o cánceres, tiene la dieta un impacto significativo en numerosas etapas de cáncer. Varios factores nutricionales influyen en el proceso de carcinogénesis, algunos de ellos habitan y otros son responsables de la estimulación de este proceso.³⁴

La medicina genómica ha generado el camino a nuevas terapias para hacer frente a condiciones emergentes comunes relacionadas con la salud y nutrición, así tales investigaciones en nutrición han pasado de las facetas fisiológicas y epidemiológicas a los aspectos genéticos y de biología molecular, así como nutrigenómica.³⁴

Nutrigenómica se define como la influencia de los componentes dietéticos en la genética, variaciones y efecto de los nutrientes, alimentos bioactivos ingredientes en la expresión génica por separado, la nutrigenómica incluye la epigenética, la transcriptómica. La nutrigenómica combinada con otras ramas de la genómica, por ejemplo, metabolómica (estudio de los metabolitos presentes en las células y tejidos) y de la proteómica (estudio de la estructura y la función de las proteínas y su interacción intracelular) evidencian y representan la gran fluctuación en el riesgo de tumores entre personas con preferencias dietéticas comparables.³⁴

Durante mucho tiempo se ha reconocido que los humanos responden de manera diferente a los alimentos que consumen, resultado de diversos estudios generados desde la rama de la genómica se ha demostrado en la dieta un comportamiento que reduce o aumenta el riesgo de carcinogénesis, ejemplos son los estudios múltiples de constituyentes alimentarios, incluidos fitoquímicos, nutrientes esenciales y productos químicos obtenido de bacterias, químicos de zoológicos y químicos de hongos.³⁴

Los componentes de los alimentos no solo afectan la salud, pero también el metabolismo, las células y los órganos, la nutrigenómica se basa en dos observaciones, primero el efecto de nutrientes en la expresión génica, segundo el metabolismo de los nutrientes puede diferir entre los genotipos de los individuos, por lo tanto, afectan la salud diferentemente. Por lo tanto, la nutrigenómica incluye los genes y el entorno nutricional, así como los genotipos individuales en la personalización de los alimentos y la nutrición junto con la prevención de enfermedades.³⁴

Esta disciplina se ha enfocado en ver la utilidad para el tratamiento y cura, así como la prevención de los numerosos tipos de cáncer junto con enfermedades crónicas, con base en un conocimiento multidisciplinario del efecto de los alimentos en los genes y la respuesta de genes individuales hacia los nutrientes absorbidos a través de varios alimentos.

Principio de la nutrigenómica

Como ya se mencionó, la genómica nutricional se compone de los siguientes principios. Incluye metabolómica, transcriptómica, proteómica y epigenética, asocia la relación molecular entre los genes y los nutrientes en el cuerpo (nutrigenética) y su influencia que efectúa cambios en el perfil de transcripción (transcriptómica), metabolitos (metabolómica) y proteómica; resulta en la influencia directa en las condiciones de salud de los individuos y la susceptibilidad a la enfermedad al definir la respuesta metabólica y la expresión génica del individuo.³⁴

Se debe considerar, por lo tanto, la dieta como un factor importante para varias enfermedades bajo una condición particular, la cual es su papel lograr cambiar el genoma humano alterando la estructura del gen o la expresión del gen.

Eventos moleculares epigenéticos

La palabra epigenética se refiere a los continuos cambios en configuración del ADN sin mutaciones en la secuencia, mediante los mecanismos epigenéticos más comunes como la metilación del ADN y la remodelación de la cromatina. Estas modificaciones epigenéticas pueden desempeñar un papel importante en la aparición y patogenia de enfermedades, incluido el cáncer.³⁴

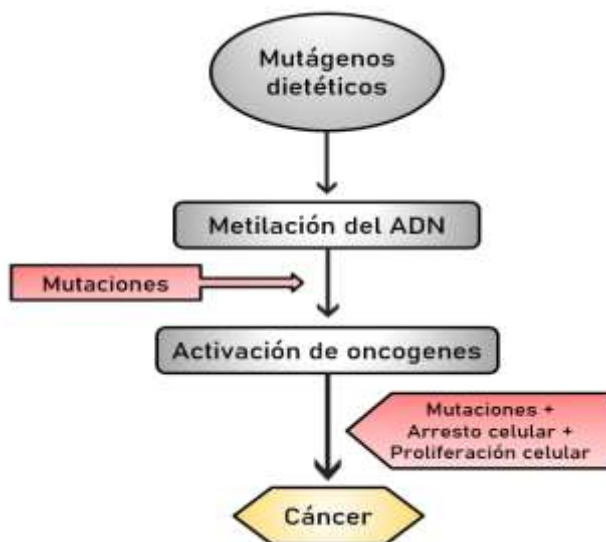
Las desregulaciones transcripcionales y modificaciones en el genoma pueden resultar en una desafortunada expresión de genes y puede activar expresiones para oncogenes y conducir al desarrollo del cáncer.

Según diferentes estudios en el genoma, irregularidades como hiper o hipometilación, regulación a la baja del ARNm y desacetilación de histonas, se observan en células cancerosas.

34

Así como ciertos ingredientes alimentarios bioactivos, los micronutrientes normalmente están involucrados en la metilación del ADN, expresiones génicas, modificaciones de histonas, vías reguladoras biológicas y metabólicas.³⁴

Figura 7. Mutágenos de la dieta que conducen al cáncer mediante la activación de oncogenes



Fuente: elaboración propia con base a la referencia.³⁴

Nutrición y su interacción en los procesos cancerígenos

Los regímenes basados en la dieta y los componentes de la dieta tienen un efecto preventivo contra el cáncer, estos factores dietéticos son cofactores en vías metabólicas del ADN e interacciones de reparación, ciertos compuestos alimentarios bioactivos tienen papel comprobado en la prevención del cáncer a través de la modificación genética del mecanismo epigenético y las interacciones entre nutrientes y genes, previenen el daño celular por el estrés oxidativo. Algunos componentes alimentarios específicos afectan a los genes, ejemplo las sustancias fitoquímicas de plantas como los ácidos poliinsaturados (Omega 6 y Omega 3) tienen papel probado en la relación de dieta y cáncer, no solo estos componentes tienen una relación con procesos oncológicos, sino también las vitaminas y los minerales tienen una parte importante en estos.³⁴

Para mencionar algunos de los componentes dietéticos que se ha identificado con características de aportar cierta protección contra los procesos cancerígenos son el licopeno en los tomates, resveratrol de uvas y bayas, ácido numérico de canela, hesperidina de cítricos, carotenoides de verduras y frutas rojas, tipos de fibras solubles, ácidos grasos poliinsaturados de animales marinos, además de minerales y vitaminas de la dieta también se implican en los procesos de regulación enzimática procesos, es importante contemplar que se evidencia que la deficiencia de estos micronutrientes conduce a anomalías celulares.³⁴

Estos compuestos dietéticos tienen un papel probado en la epigenética con diferentes maneras de interacción a nivel celular, estos pueden interactuar con genes distintos de la reparación del ADN y metilación, otros con un papel protector contra el estrés oxidativo, mientras que algunos inhiben la proliferación celular modificando el proceso inflamatorio.³⁴

Rol de los componentes de los nutrientes en la prevención contra el cáncer

Gracias a la evidencia científica, se ha demostrado notablemente el efecto de componentes dietéticos en la prevención del cáncer, como se menciona anteriormente, una lista de regímenes alimenticios, componentes de alimentos, minerales y vitaminas están involucrados en la relación con procesos patológicos incluidos el cáncer.

Desde el punto de la nutrigenética y nutrigenómica, los nutrientes interactúan con genes implicados en la génesis del cáncer, mientras que el papel epigenético incluye nutrientes específicamente dirigidas a la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. La relación preventiva de los nutrientes viene del efecto potencial de la interacción con genes distintos de la metilación del ADN y modificaciones del mismo. Entre la lista de componentes nutricionales los ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3, es el mejor ejemplo dentro de los nutrientes en la interacción génica con el ADN.³⁴

Entre tantos componentes nutricionales que tienen una acción preventiva e interacciones en los procesos cancerígenos, esta revisión se centra en conocer de los ácidos grasos poliinsaturados, específicamente del omega 3. Posterior es importante conocer conceptos que brindan la manera en la que este componente interactúa a nivel celular.

Tipos de lípidos celulares

Los lípidos se pueden dividir en diferentes clases, donde se encuentran ³⁵:

- 1) Ácidos grasos: que sirven principalmente como intermediarios en la biosíntesis de lípidos y sus metabolitos oxigenados, por ejemplo, los eicosanoides.
- 2) Esteroles libres: el colesterol es vital como parte de los componentes estructurales en las membranas celulares.
- 3) Ésteres de esteroles: formados a partir de ácidos grasos y esteroles, los cuales sirven como compuestos de almacenamiento de lípidos, principalmente como cuerpos lipídicos.
- 4) Triacilgliceroles: formados a partir de glicerol y ácidos grasos que sirven como almacenamiento de lípidos, principalmente en cuerpos lipídicos.
- 5) Fosfolípidos/fosfoglicéridos: formados a partir de ácidos grasos, glicerol y un resto de alcohol, por ejemplo, inositol, serina, colina o etanolamina, que sirven como componentes estructurales de las membranas, sirven como componentes estructurales en la superficie celular, así como funciones clave de señalización, por ejemplo, regulación de endocitosis, proteólisis dependiente de ubiquitina y control del ciclo celular.
- 6) Esfingolípidos: con estructuras de esfingosina y un ácido graso de cadena muy larga.

A pesar de la gran variedad química de lípidos, todos tienen el mismo precursor de carbono clave, a saber, acetil-CoA y todos los pasos iniciales de la biosíntesis de lípidos/colesterol ocurren en el citosol, la biosíntesis de lípidos involucra básicamente dos ramas de acetil-CoA, una que conduce a los esteroles y la otra a los ácidos grasos que sirven como componentes básicos para la biosíntesis de TAG, fosfolípidos, ésteres de esteroles y esfingolípidos. ³⁵

Membrana lipídica y su interacción celular

Como bien menciona Fuentes N, Kim E, Fan Y y Chapkin R ¹⁵ las células eucariotas contienen diferentes tipos de membranas, incluidas las membranas plasmáticas, endosomal, nuclear y mitocondrial, la composición específica de los lípidos de estas membranas influye en la función celular debido a sus variadas funciones por su composición que es extremadamente diversa.

La composición de la membrana lipídica es muy heterogénea, esto resultado de la síntesis de lípidos de novo y la disponibilidad del sustrato exógeno, a diferencia de las proteínas las cuales están directamente codificadas en el genoma. El resultado de la influencia indirecta de las enzimas biosintéticas y la disponibilidad de sustratos exógenos es el resultado de la composición lipídica. ³⁵

La mezcla heterogénea de la membrana plasmática está compuesta por lípidos/colesterol y proteínas cuya organización distinta mantiene transducción de señales, las balsas lipídicas enriquecidas en esfingolípidos, colesterol y proteínas asociadas son microdominios especiales de la membrana plasmática con un orden estructural aumentado que desempeñan un papel fundamental como plataformas de clasificación para muchas proteínas asociadas a la membrana. ³⁵

El colesterol favorece la formación de dominios rígidos altamente empaquetados y ordenados, un término común utilizado para los dominios ordenados es "balsas de lípidos", desde una visión celular más funcional, la composición de colesterol/fosfolípidos de las membranas celulares influye en la formación de balsas lipídicas y con esto la capacidad de los receptores de la membrana plasmática/proteínas de señalización para una adecuada funcionalidad de las células. ³⁵

Después de conocer actualmente las interacciones en la membrana lipídica, se han estudiado las interacciones proteína-proteína, lípido-lípido y proteína-lípido en la membrana, se observa como la composición y la interacción celular lipídica llegan a mediar procesos de señalización críticos, incluida la integración de señales y la comunicación cruzada con la transducción de oncogenes, como RAS y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que regulan diversas vías. ³⁵

Se ha visto emergentemente el uso de medicamentos y los componentes dietéticos activos selectivos de la membrana, que se denominan bioactivos dietéticos los cuales se dirigen a la membrana y pueden intervenir en RAS y EGFR como el caso del ácido graso omega 3. Además, otras interacciones que suceden son la interrupción de la agrupación/dimerización de las proteínas asociadas a la membrana, que puede conducir a interaccionar y mitigar con la señalización oncogénica y la supresión del crecimiento tumoral.³⁵

Aproximadamente el 90 % del colesterol celular reside en la membrana plasmática y los aumentos en el colesterol promueven la modificación de la membrana plasmática, esto es significativo porque las balsas lipídicas altamente ordenadas/rígidas aumentan en muchos tipos de cáncer y algunos cánceres multirresistentes, el término "rigidez" se refiere al empaquetamiento de los lípidos en la membrana y el colesterol favorece la producción de dominios "rígidos" más compactos, este aumento de la rigidez asociado con el aumento de las balsas de lípidos normalmente facilita la señalización celular eficiente, por lo cual las células multirresistentes han remodelado su membrana para estar en un estado más rígido, por lo tanto, ser más receptivas a la activación e interacciones para su beneficio.³⁴

Se cuenta con evidencia que sugiere que la interrupción de las balsas lipídicas en el cáncer puede conducir a una mayor capacidad de respuesta a las terapias contra el cáncer, asimismo algunos medicamentos contra el cáncer tienen efectos beneficiosos a través de la alteración del contenido de proteínas de las balsas lipídicas.³⁴

Rol de los lípidos en la reprogramación metabólica del cáncer

Las células cancerosas con frecuencia presentan alteraciones específicas en su actividad metabólica, como refiere Fuentes N et al³⁴ la anomalía metabólica más conocida relacionada con la biología de las células cancerosas es el efecto Warburg donde se presenta aumento del flujo glucolítico, disminución del flujo del ciclo del ácido tricarboxílico y aumento de la utilización de glutamina para las vías anabólicas.

La reprogramación metabólica es una característica distintiva del cáncer a través de la alteración en la biosíntesis de lípidos y la síntesis del colesterol, esta reprogramación metabólica ayuda el aumento de la producción de intermediarios metabólicos para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos para contribuir a la rápida proliferación de las células cancerosas.³⁵

Muchas de las mutaciones predominantes en el cáncer generan controlar el metabolismo de las células tumorales, por lo cual lleva a la teoría de que las vías supresoras de oncogenes y tumores median el cambio metabólico en el cáncer.³⁵

Las mutaciones en los principales oncogenes, por ejemplo, fosfoinositida-3-quinasa (PI3K)/AKT, KRAS y MYC, median los cambios metabólicos en las células cancerosas y activan la síntesis de ácidos grasos, lo que logra que estos oncogenes modulen los cambios metabólicos que implican la síntesis de ácidos grasos de novo, dichos ácidos grasos de novo se encuentran estrechamente asociados con las propiedades de la membrana plasmática. Estas observaciones respaldan el vínculo del cáncer entre la reprogramación metabólica, la síntesis de novo de ácido grasos/colesterol y las alteraciones en las vías de señalización mediadas por la membrana plasmática.³⁵

Las células cancerosas transformadas por oncogenes requieren niveles elevados de colesterol para respaldar su rápido crecimiento, regulado por la actividad de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).³⁵

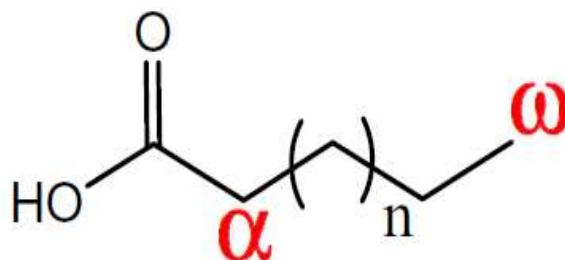
Las células cancerosas altamente proliferativas satisfacen las necesidades de lípidos/colesterol ya sea aumentando la absorción de lípidos y lipoproteínas exógenos o aumentando crónicamente sus vías biosintéticas endógenas. Una gran cantidad de estudios han confirmado la importancia de la biosíntesis de ácidos grasos como una característica que contribuye al desarrollo del cáncer en etapas tempranas.³⁵

Ácidos grasos

Los ácidos grasos (AG) se pueden clasificar dependiendo de su estructura química, en presencia del número de enlaces dobles, mediante esto logra clasificar en ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Los ácidos grasos saturados no poseen doble enlace en su estructura alguna, de estos son el ácido butírico, láurico, los ácidos mirístico, palmítico y esteárico, los ácidos monoinsaturados tienen un doble enlace como el ácido oleico, mientras que aquellos los ácidos grasos con más de un doble enlace se denominan ácidos grasos poliinsaturados (AGPI o PUFA). En los ácidos grasos poliinsaturados se incluye el omega 6 y el omega 3, donde el omega 3 de cadena larga incluye el ácido eicosapentaenoico y ácido docosapentaenoico, además del ácido alfa-linolénico el cual es un omega 3 de cadena más corta, respecto al omega 6 este incluye ácido linoleico.³⁶

Como lo menciona Nabavi SF, Bilotto S, Russo G, Orhan I, Habtemariam S, Daglia M, Devi K, Loizzo M, Tundis R y Nabavi SM ³⁶, los ácidos grasos son el grupo principal de metabolitos primarios que se sintetizan a partir de un precursor de dos carbonos, el acetil coenzima A. La característica común de todos los AG es que poseen un grupo de ácido carboxílico hidrofílico en un extremo y una larga cadena de hidrocarburo hidrofóbico que termina con un grupo metilo. En su nomenclatura, el carbono de metileno junto al carboxilo se denomina carbono alfa (α) mientras que el metilo el extremo de la cola se llama omega (ω) o n-carbono.

Figura 8. Estructura química básica de los ácidos grasos



Fuente: Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials, 2015. ³⁶

Los mecanismos potenciales de los PUFA en la etiología del cáncer incluyen ser precursores de los mediadores lipídicos que regulan las vías metabólicas y las respuestas inflamatorias, el estrés oxidativo y cambios en la composición de la membrana que podrían afectar las vías de señalización celular. ³⁷

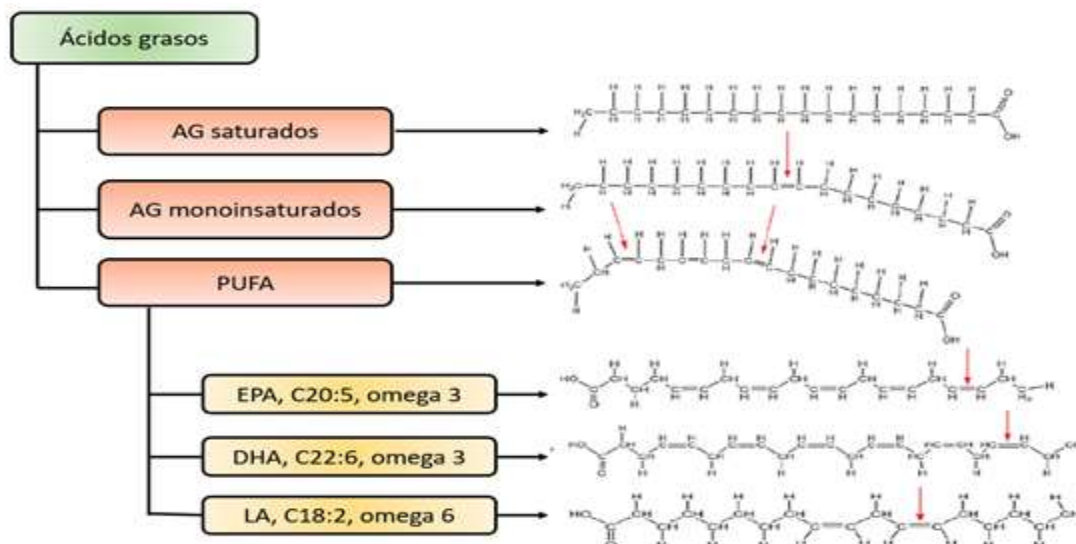
Omega 3

El término omega 3 lo componen varios ácidos grasos, se refiere a un grupo de ácidos grasos poliinsaturados que contienen un doble enlace carbono-carbono en el tercer átomo de carbono (posición n-3) desde el extremo metilo de la cadena de carbono. Los ácidos que componen el omega 3 son el ácido alfa-linolénico (ALA 18 carbonos, obtenido de fuentes vegetales), ácido eicosapentaenoico (EPA, ácido graso de 20 carbonos obtenido de fuentes marinas) y ácido docosahexaenoico (DHA), los cuales cuentan con un papel importante en la fisiología humana, pero a pesar de calar su importancia en el sistema humano, el organismo se limita la capacidad de formar EPA y DHA, esta poca capacidad de formación se ha visto aún más disminuida con mayor edad, por lo tanto, los ácidos grasos omega 3 deben obtenerse principalmente de fuentes dietéticas. ³⁶

Estructura química

La diferencia de los tipos de ácidos grasos mencionados con énfasis en la clase principal de los ácidos grasos poliinsaturado, es determinada por la presencia de dobles enlaces, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico se caracterizan por el doble enlace en tres posiciones, también conocido como omega 3 PUFA, mientras que el ácido linoleico (LA) tiene el primer doble enlace en la posición 6, también conocido como omega 6 PUFA.³⁶

Figura 9. Estructura química con sus enlaces dobles de los ácidos grasos



Fuente: Elaboración propia con base a la referencia.³⁷

Fuentes dietéticas del omega 3 / omega 6 y relación directa a la salud

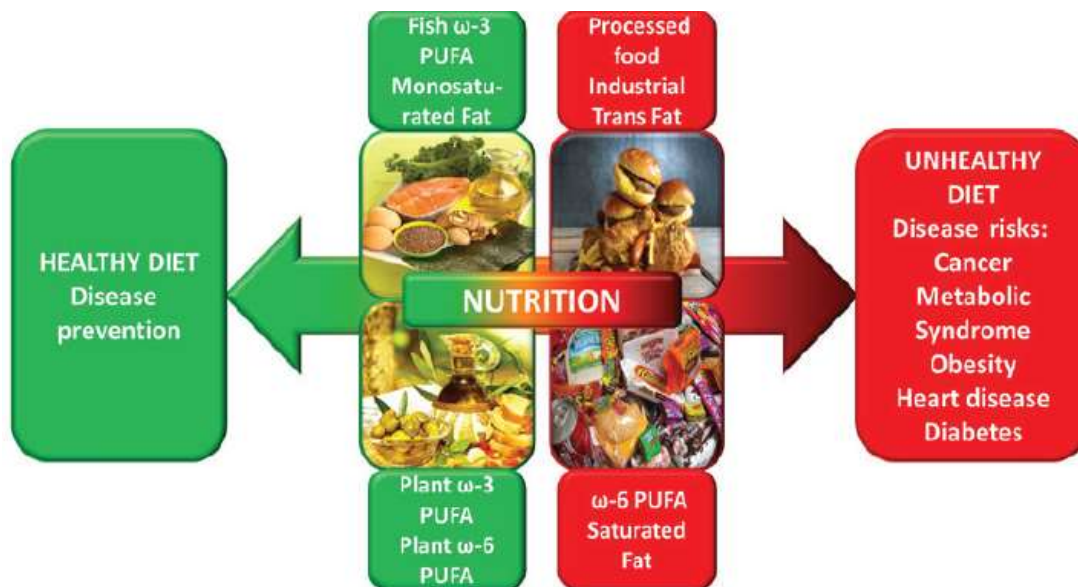
Como se menciona anteriormente el cuerpo humano no puede sintetizar los PUFA omega 6 y omega 3, estos componentes solo se pueden obtener a partir de una dieta equilibrada. Las cantidades y el equilibrio de PUFA en la dieta son importantes para mantener y mejorar la salud debido a su papel en las funciones del cuerpo, incluidas las respuestas inmunitarias e inflamatorias, los niveles lipídicos en la sangre, la presión arterial y la coagulación de la sangre.

³⁷

A través de la dieta humana, los ácidos grasos omega 3 se unen comúnmente a la grasa que se encuentran como triglicéridos, estos triglicéridos contienen una estructura de glicerol de tres carbonos esterificados con tres cadenas largas, los aceites vegetales y el pescado son conocidas como las principales fuentes de ácidos grasos omega 3 en la naturaleza, los aceites vegetales son muy ricos fuentes de ALA, mientras que los peces son conocidos como fuentes de EPA y DHA. Entre los aceites vegetales, el aceite de soja, aceite de canola y aceite de cáñamo se conocen como las principales fuentes herbales de ALA.³⁶

Aparte de los alimentos mencionados anteriormente donde se obtiene omega 3, existen otros que contienen menores cantidades de omega 3, como nueces, semillas, verduras y frutas, yema de huevo, carnes blancas y rojas.³⁶

Figura 10. Interacciones en la salud del omega 3 y omega 6 a través de la nutrición



Fuente: Implications of dietary ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer, 2018.³⁷

El consumo excesivo de grasas saturadas con PUFA omega 6 en relación con menor medida al consumo de omega 3 conducen a la activación de mecanismos patogénicos para una amplia gama de patologías, incluidas las enfermedades cardiovasculares, patologías metabólicas o inmunitarias y cáncer, tienen relación un mayor consumo de ácidos grasos omega 3 con una reducción de riesgo para patologías como el cáncer.³⁷

Biodisponibilidad del omega 3

Respecto a la biodisponibilidad del omega 3 algunos estudios clínicos y en animales después del consumo de pescado y aceites vegetales, han evidenciado que consumir directamente el pescado puede aumentar significativamente los niveles séricos de EPA y DHA en humanos en comparación con la suplementación con aceite de pescado. Algunos estudios examinaron la biodisponibilidad y la incorporación de EPA y DHA en los lípidos del tejido adiposo, así como fosfolípidos cerebrales.³⁶

El consumo dietético de aceite de pescado, que contiene EPA y DHA, también pueden aumentar la incorporación de ácidos grasos en lípidos plasmáticos, se evidencia que luego de un mes de consumo, la cantidad medida de ácidos grasos omega 3 en los lípidos plasmáticos alcanza niveles altos para luego mantener un estado estacionario.³⁶

Mecanismo de acción del omega 3 a nivel celular en el cáncer

Mediante estudios realizados se ha evidenciado la eficacia del omega-3 en la terapia contra el cáncer, principalmente si se administra en combinación con tratamientos tradicionales además de la capacidad de prevención de los ácidos grasos omega 3 de inhibir significativamente la aparición de algunos tipos de cáncer. La proporción de las dos clases de ácidos grasos es importante porque el omega 3 y omega 6 comparten las mismas rutas bioquímicas y pueden competir entre ellos para generar desequilibrios a nivel celular, el precursor del omega-3 representa una molécula clave vinculada a respuesta antiinflamatoria, lo contrario al precursor de los ácidos grasos omega 6 que se asocia a una respuesta proinflamatoria. Entre otras relaciones del omega 3 y el omega 6 con el cáncer, es la capacidad que influir en la progresión tumoral. Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 compiten a nivel de la actividad enzimática que promueven la formación procesos cancerígenos. El omega 3 sensibiliza las células cancerígenas a la acción de los radicales libres especialmente cuando las membranas de las células tumorales son más ricas en ácidos grasos insaturados y más bajo en ácidos grasos saturados, porque lo que hace que la membrana sea menos rígido y más vulnerable.³⁶

Mientras que el omega 6 promueve más la supervivencia de las células tumorales previniendo su muerte, los ácidos grasos omega 3 promueven la autodestrucción de las células tumorales (apoptosis), limitan así la expansión del cáncer. El efecto supresor del omega 3 a nivel tumoral sobre la producción de la prostaglandina E2 (derivada de PGE2 AA) se ha implicado en la respuesta inmune a la inflamación, proliferación celular, diferenciación apoptosis, angiogénesis y metástasis en los procesos tumorales.³⁶

Dentro del omega 3 especialmente, EPA y DHA, afectan la replicación de las células cancerosas a nivel del ciclo celular y la apoptosis, estudios in vitro e in vivo han demostrado que los ácidos grasos omega 3 sensibilizan las células tumorales a los medicamentos contra el cáncer, algunos de los cánceres que se ha demostrado tener una interacción son los de próstata, pulmón, colon y el cáncer de mama. Al mismo tiempo los ácidos grasos omega-3 demuestran ser moléculas seguras y por esta razón se utilizan como coadyuvantes en la terapia contra el cáncer.³⁶

Las balsas lipídicas de membrana son microdominios lipídicos principalmente de esfingomielina, colesterol y glicerofosfolípidos que contienen muchas proteínas de señalización. Estos microdominios están involucrados varias funciones celulares, como la transducción de señales, el tráfico de membranas, diferenciación neuronal, entrada de patógenos y toxinas.³⁶

En los últimos años, está surgiendo la modulación de las balsas lipídicas por los ácidos grasos omega-3 como un nuevo campo para comprender mejor el mecanismo de acción de los PUFA como agentes quimiopreventivos en el cáncer terapia, en particular EPA el cual este ácido cambia la composición de lípidos en balsas lipídicas que dan como resultado un efecto inhibitorio sobre la proliferación de varios tipos de células cancerosas.³⁶

Una estrategia para reforzar la eficacia de los medicamentos de quimioterapia es aumentar su absorción celular uniéndose como portadores lipofílicos, con este objetivo, la suplementación dietética con ácidos grasos omega 3 a los pacientes afectados diversos tipos de cánceres permitirá mejorar la eficacia de los medicamentos de quimioterapia, como la doxorubicina, epirubicina, CPT-11, 5-fluorouracilo y tamoxifeno y hasta casos en radioterapia.³⁶

Los mecanismos potenciales planteados en las principales vías implicadas en la respuesta en los ácidos grasos omega 3 en la terapia del cáncer son³⁶:

- 1) Alteración de transducción de señales asociada a la membrana, como la modificación de la composición lipídica de las balsas de membrana: es decir, alteración en la señalización de EGFR.

- 2) Aumento de peroxidación lipídica que causa daño celular irreversible, mejora de la sensibilidad a los fármacos e inducción de la apoptosis o la modulación de la expresión génica involucrada en múltiples vías de señalización, incluido NF- κ B y proteína activada por mitógeno quinasas (MAPK).
- 3) Complementos dietéticos enriquecidos en ácidos grasos omega-3 también se han probado en ensayos clínicos donde se han analizado sus propiedades inmunomoduladoras como una posible explicación del anticancerígeno efectos debido a la capacidad de reducir la infección y la inflamación.

Efectos del Omega 3 en el cáncer de mama

La información de los estudios en humanos es limitada. Las investigaciones de cultivos celulares in vitro o los modelos animales in vivo han demostrado el papel supresor de tumores del EPA y DHA, sin embargo, el papel inhibidor de los PUFA ω -3 en el cáncer aún no se ha dilucidado por completo y requiere aún más investigación.³⁷

Al adaptar la composición de ácidos grasos de las células, se pueden controlar una amplia gama de aspectos relacionados con el metabolismo celular. Los ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3 tienen un papel destacado en la modulación de procesos celulares y moleculares clave, debido a que son precursores esenciales de la membrana celular e interfieren con otros mediadores de la respuesta inflamatoria.³⁷

Los ácidos grasos de la omega 3 específicamente provenientes del pescado tienen un papel importante como factor protector en el cáncer de mama, asocian una reducción del 14 % en el riesgo de desarrollar malignidad tumoral. Al comparar el tejido tumoral y el tejido mamario normal en términos de su contenido de ácidos grasos se observó niveles más altos de omega 6 en los tejidos malignos.³⁶

Los estudios preclínicos han ofrecido una mayor comprensión de los efectos de los PUFA, particularmente en la etiología del cáncer de mama, han intentado explicar la actividad preventiva de los ácidos grasos poliinsaturados en relación con el cáncer, la asociación entre efectos procarcinogénicos del omega 6 en las neoplasias malignas de mama, los que llevan a la alteración del gen patrones de expresión, así como desregulaciones de secuencias de microARN.³⁷

Los efectos del omega 3 que se generan en el cáncer de mama suceden mediante las modificaciones de la estructura y función de la membrana celular, la modulación de las vías de transducción de señales, sus mecanismos de actividad anti metastásica y antiangiogénica y la regulación de la expresión de microARN, los cuales se detallaran a continuación.³⁷

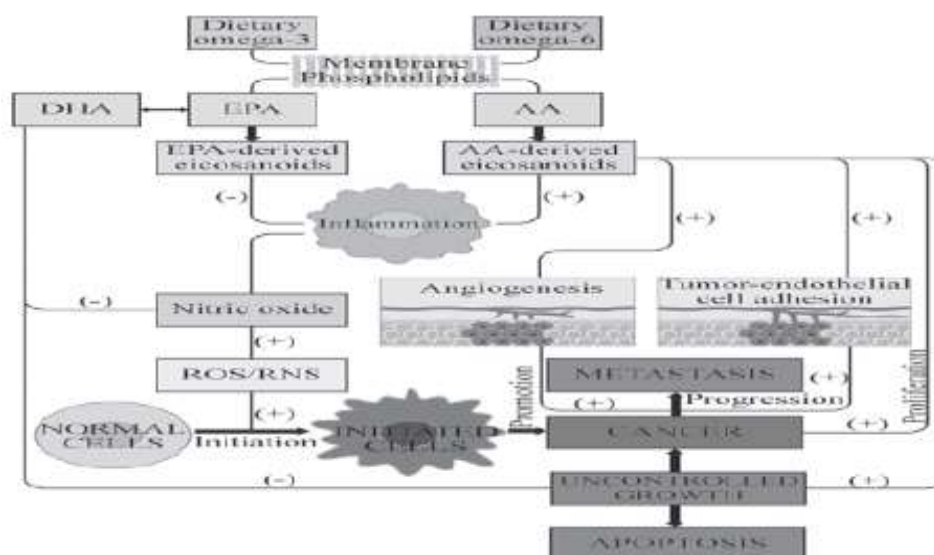
Modificaciones de la estructura y función de la membrana celular

La integridad de la membrana celular y las alteraciones en la transducción de señales son procesos celulares importantes en los que están involucrados los PUFA del omega 3, estos cambios celulares generan a una proliferación celular reducida, inducen apoptosis y un mayor grado de insaturación a células tumorales.³⁷

Altas concentraciones de PUFA omega 6 al contrario, tienen un efecto perjudicial a nivel celular, dañan diferentes transportadores y canales de iones como los canales de calcio por lo cual afectan la fluidez de las membranas y la función de proteínas integrales y unidas a la membrana específicas.³⁷

La incorporación de PUFA omega 3 particularmente EPA y DHA son capaces de modificar el grado de peroxidación lipídica en las membranas celulares, alteran la formación de balsas lipídicas y suprimiendo la transducción de señales celulares. La susceptibilidad a la peroxidación está determinada por el grado de insaturación de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, una insaturación alta provoca un aumento del estrés oxidativo celular y altera las vías de señalización fisiológica.²²

Figura 11. Potenciales mecanismos de acción de los PUFA omega 3 y omega 6 en la tumorigénesis



Fuente: Implications of dietary ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer, 2018.³⁷

La figura 9 explica las relaciones del omega 3 y 6 con la activación de la inflamación y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que finalmente lleva a la activación de la proliferación celular, predisposición a la carcinogénesis y metástasis a distancia en el cáncer de mama. Los ácidos grasos pueden estimular (+) o suprimir (-) vías, donde los PUFA del omega 3 de la dieta suprimen el proceso inflamatorio, estimulan la apoptosis, inhiben la metástasis y la proliferación tumoral, también regulan al alza la expresión génica de las enzimas antioxidantes. En las células tumorales, la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa 2 y las lipoxigenasas se sobre expresan e inducen la sobreproducción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA) del omega 6 que dan lugar a procesos inflamatorios. Respecto a la producción de óxido nítrico este se encuentra aumentado en la inflamación y está involucrado en el inicio y la progresión de la carcinogénesis, el óxido nítrico puede ser responsable del crecimiento tumoral y la metástasis debido a su capacidad para estimular la angiogénesis de las células tumorales. Los ácidos grasos polisaturados del omega 3 reducen la desaturación y elongación del ácido linoleico el cual es el precursor del ácido araquidónico así permitiendo un ambiente menos proinflamatorio.³⁷

Modulación de vías de transducción de señales

Entre las funciones celulares más importantes de los PUFA está la conversión enzimática en eicosanoides, donde realiza funciones notables en la diferenciación y el crecimiento celular, en dietas con de omega 6 se crea fuertes efectos cancerígenos promotores para el desarrollo del cáncer de mama, esto que se correlacionan con mayores proporciones de eicosanoides, los compuestos eicosanoides, incluidas las prostaglandinas (PG), el tromboxano (TX), los leucotrienos (LT), los ácidos grasos hidroxilados y las lipoxinas, se producen en cantidades más altas por el omega 6 debido a las altas cantidades presentes en las dietas occidentales actualmente que cuentan con poca inclusión del omega 3 a sus dietas.³⁷

Se ha demostrado que los eicosanoides derivados de los ácidos grasos poliinsaturados del omega 6 tienen efectos proinflamatorios, en estudios en poblaciones con grados de obesidad se observó un aumento de los niveles de eicosanoides derivados de PUFA omega 6, lo que estimuló el inicio, la invasión y la metástasis del cáncer de mama.³⁷

La ciclooxigenasa (COX), específicamente COX-2 es una enzima que desempeña un papel activo en la síntesis de prostaglandinas y los niveles elevados están asociados con la inflamación en todos los subtipos de cáncer de mama. Los ácidos grasos omega 3 compiten con los ácidos grasos omega 6 por la COX para la producción de eicosanoides, donde se sucede un efecto supresor sobre la expresión de COX-2 con el omega 3 y de esta manera reduce la inflamación en el proceso tumoral.³⁷

Se ha demostrado en un estudio utilizando de modelo animal un ratón transgénico que expresaba el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)/neu como en el tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 se inhibe la proliferación de células tumorales de mama y el incrementó a la expresión de COX-2.³⁷

El HER2/neu es un oncogén que se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer, la sobreexpresión del receptor de tirosina quinasa HER2/neu, ocurre en el 25-30 % de los casos de cáncer de mama invasivo con mal pronóstico, se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados de omega 3 disminuyen la expresión de este oncogén, impacta en el desarrollo tumoral, en su progresión y la quimio sensibilidad de estos tumores.

Los efectos de los PUFA ω -3 también se observan a nivel traslacional y postraduccional, los receptores activados por proliferadores (PPAR) en células cancerosas son factores de transcripción activados por ligandos de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares implicados en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos su activación mediada por ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 ejercen un efecto sobre varios mecanismos moleculares, incluida la apoptosis y la autofagia. Los efectos del omega 3 sobre PPAR en tumores mamarios modula la expresión del micro ARNm permite la inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama. En un modelo de cáncer de mama en ratas, los PUFA omega 3 de la dieta aumentaron el índice apoptótico en las células tumorales.³⁷

Otra influencia a nivel celular de los ácidos grasos poliinsaturados del omega 3, es la capacidad de reducir la expresión de COX-2 y el factor nuclear κ B, lo que disminuye el nivel de invasión celular tumoral. Abordajes de tratamiento con modelos animales en ratas con aceite de linaza, rico en ácido α -linolénico del omega 3 en ratas indujo una disminución en el tamaño del tumor, junto con una disminución de los niveles de Ki-67 el cual es una proteína nuclear utilizada como marcador pronóstico o predictivo en el cáncer de mama.³⁷

Actividad antimetastásica y antiangiogénica

Diferentes composiciones de ácidos grasos afectan los mecanismos carcinogénicos del cáncer de mama, en particular aquellos asociados con el crecimiento tumoral, las capacidades proangiogénicas y metastásicas en las células de cáncer de mama. En una dieta de aceite de pescado rica en EPA y DHA en un modelo con ratones con células tumorales mamarias humanas condujo a la prevención de metástasis óseas, sin embargo, no se cuenta con el conocimiento del mecanismo molecular por el cual la administración de los ácidos grasos poliinsaturados por sí solos o junto con otros compuestos puede afectar el potencial metastásico de los tumores. La actividad antiproliferativa y antiinvasión del DHA puede estar relacionada con alteraciones en la composición de los ácidos grasos, lo que conduce al daño de las membranas de las células tumorales, en consecuencia, a la reducción del potencial metastásico. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 conducen a una regulación positiva de la expresión de E-cadherina inhibiendo los mecanismos de invasión en las células mamarias malignas.³⁷

Regulación de la expresión de microARN

Los mecanismos por los cuales los factores dietéticos modulan la expresión de microARN en las células de cáncer de mama no se han aclarado por completo, estudios experimentales han sugerido que algunos nutrientes, incluidos los ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 tienen efectos anticancerígenos a través de la modulación de los niveles de expresión de microARN.³⁷

Hallazgos recientes indicaron que el ácido docosahexaenoico del omega 3 tiene efectos antiinflamatorios y anticancerígenos mediante un aumento en los niveles de expresión del microARN del factor de necrosis tumoral α posteriormente ocasiona apoptosis en las células cancerosas humanas.³⁷

En las líneas celulares de cáncer de mama el promotor de microARN-21 contiene un elemento de unión al factor nuclear κ B que está asociado a mal pronóstico en el cáncer de mama, con el tratamiento con DHA se provoca una disminución de los niveles de expresión de microARN-21 al inhibir la actividad de factor nuclear κ B.³⁷

Los ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 suprimen la inflamación por medio de la alteración del perfil de expresión de microARN, estudios demuestran análisis funcionales indicando que los ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 están implicados en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria a través de la expresión de diversos microARN, además pueden catalizar la oxidación del mediador lipídico proinflamatorio, prostaglandina E2, logra disminución de la proliferación celular, modula positivamente los niveles de expresión de microARN relacionados con el metabolismo de los lípidos en el cáncer.³⁷

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Marco metodológico

3.1.1 Tipo de investigación

Esta investigación se desarrolla utilizando una revisión bibliográfica con un alcance descriptivo, la cual tiene un enfoque cualitativo. Hernández, Fernández y Baptista ³⁶ hacen referencia a un enfoque cualitativo como aquel que utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación de dicha investigación.

En la recolección bibliográfica se seleccionaron artículos que abarcan investigaciones científicas, revisiones bibliográficas, entre los que se encuentran publicaciones nacionales e internacionales que ayudan a conocer y desarrollar dicho tema. La muestra de esta investigación es de forma cualitativa, orientada a investigar muestras diversas de revistas internacionales donde sus publicaciones de forma teórica o conceptual describen los beneficios del omega-3 en diversas patologías y procesos neoplásicos, incluye investigaciones directas con el cáncer de mama, así que por conveniencia se utilizan los antecedentes relacionados con la temática planteada.

3.1.2 Diseño de la investigación

Sobre el diseño del enfoque cualitativo, el diseño de la investigación se apoya principalmente en la teoría fundamentada que se encuentra con los antecedentes en relación al tema, debido a que este diseño de investigación cualitativa, trata de descubrir teorías, conceptos, hipótesis y proposiciones partiendo de los datos ya expuestos y no de datos subjetivos, se pretende a través de este diseño desarrollar una teoría que este fundamentada en una recogida y descripción de datos ya publicados. La elaboración de la investigación toma información y datos por medio de las revisiones bibliográficas de distintas publicaciones a nivel internacional.

3.1.3 Alcance de la investigación

La tendencia de investigación-acción de este trabajo se basa en el uso de Omega-3 en estudios con modelos animales, estudios in vitro y poblacionales en pacientes respecto al cáncer de mama, además de publicaciones internacionales donde los autores exploran el Omega-3 como potencial adyuvante anticancerígeno en desarrollos neoplásicos.

En cuanto, a la presente investigación se encuentran los datos que respaldan el uso de Omega-3 en la prevención de cáncer de mama y como tratamiento coadyuvante junto a tratamientos antineoplásicos.

Mediante el alcance de la siguiente investigación corresponde al tipo descriptivo, debido a que los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, los alcances descriptivos buscan recolectar datos sobre diversos conceptos, variables, aspectos dimensiones o componentes del fenómeno que se investiga. La bibliografía proporciona a este trabajo de investigación conocimientos que a lo largo de los años ha logrado evidenciar los beneficios que trae el Omega-3 a la salud humana, de igual manera en la implicación que tiene como anticancerígeno y antiinflamatorio.

El énfasis de la investigación toma artículos a nivel internacional relacionados con el Omega-3 y las consecuencias que tienen directamente en la salud humana y el cáncer de mama.

La búsqueda de la literatura de artículos realizados destaca países de América como: Estados Unidos, Canadá, Brasil, Colombia. De igual manera se expande la selección de información de publicaciones realizadas fuera del Continente Americano como: Italia, China, España, Inglaterra, Polonia, Indonesia, Rumania, Australia.

3.2 Obtención de las fuentes de investigación

La investigación se basó en la búsqueda de distintos sitios que cuentan con información del tema, como PubMed el cual contiene recursos gratuitos desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnología (NCBI) en la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), publicaciones de revistas científicas en internet en SciELO, también Elsevier empresa de análisis de información global, búsquedas de información en Redalyc, además de Google académico el cual cuenta con gran cantidad de artículos científicos.

Se utiliza información de artículos de revistas científicas como fuentes primarias porque se implementa en este estudio investigativo la clasificación de evidencia científica Sackett, además de operadores booleanos tales como "and", "or", "not", para lograr una mejor selección de información.

Entre las revistas consultadas están: International journal of molecular sciences, Nutrition and Cancer, Nutrición Hospitalaria, Journal of cancer, In Vivo, Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, Molecular Aspects of Medicine, Revista de la Facultad de ciencias farmacéuticas y alimentarias, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, Nutrients, Scientific reports, Revista Médica Sinergia (ISSN), The Annual Review of Food Science and Technology, Nutrition journal, Oncotarget, Clinical and translational medicine, Breast cancer research and treatment, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), BioMed Central (BMC), BioMed research international, Cancer Metastasis Reviews, Annals of Epidemiology Journal.

3.3 Criterios de búsqueda según objetivos

Tabla 7. Criterios de búsqueda utilizados según objetivos de investigación

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir las principales formas de tratamiento convencional utilizado actualmente en el manejo de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama.	Tratamientos convencionales cáncer de mama, Cáncer de mama tratamiento quirúrgico, quimioterapia en cáncer de mama, radioterapia cáncer de mama.	PubMed Google Académico SciELO Redalyc Elsevier National Library of Medicine	2015-2023	Español- Inglés
Señalar los efectos del uso de omega 3 sobre la salud de mujeres adultas con cáncer de mama y la interacción de este con los tratamientos convencionales.	Relación omega 3 y cáncer de mama, efectos del omega 3 a nivel celular, omega 3 interacción con tratamientos anticancerígenos.	PubMed Google Académico SciELO Redalyc Elsevier National Library of Medicine	2015-2023	Español- Inglés
Identificar las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral de mujeres adultas que utilizan el omega 3 como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama.	Omega 3 efectos beneficiosos en cáncer de mama, omega 3 interacción sobre la salud en mujeres.	PubMed Google Académico SciELO Redalyc Elsevier National Library of Medicine	2015-2023	Español- Inglés

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos de estudios en poblaciones, modelos in vitro o en animales con un desarrollo neoplásico mamario.	Relación del uso de omega-3 con otros procesos neoplásicos que no sean de origen mamario.
	Artículos sobre el tema de investigación que cuentan con varios años de antigüedad más de 10 años.
Artículos sobre efectos beneficiosos que otorga el omega-3 en la salud y su impacto los procesos neoplásicos.	Información sobre el uso de omega-3 en relación específicamente con el cáncer de mama que no sean la población seleccionada.
Artículos sobre efectos del omega-3 relacionados con el desarrollo del cáncer de mama.	

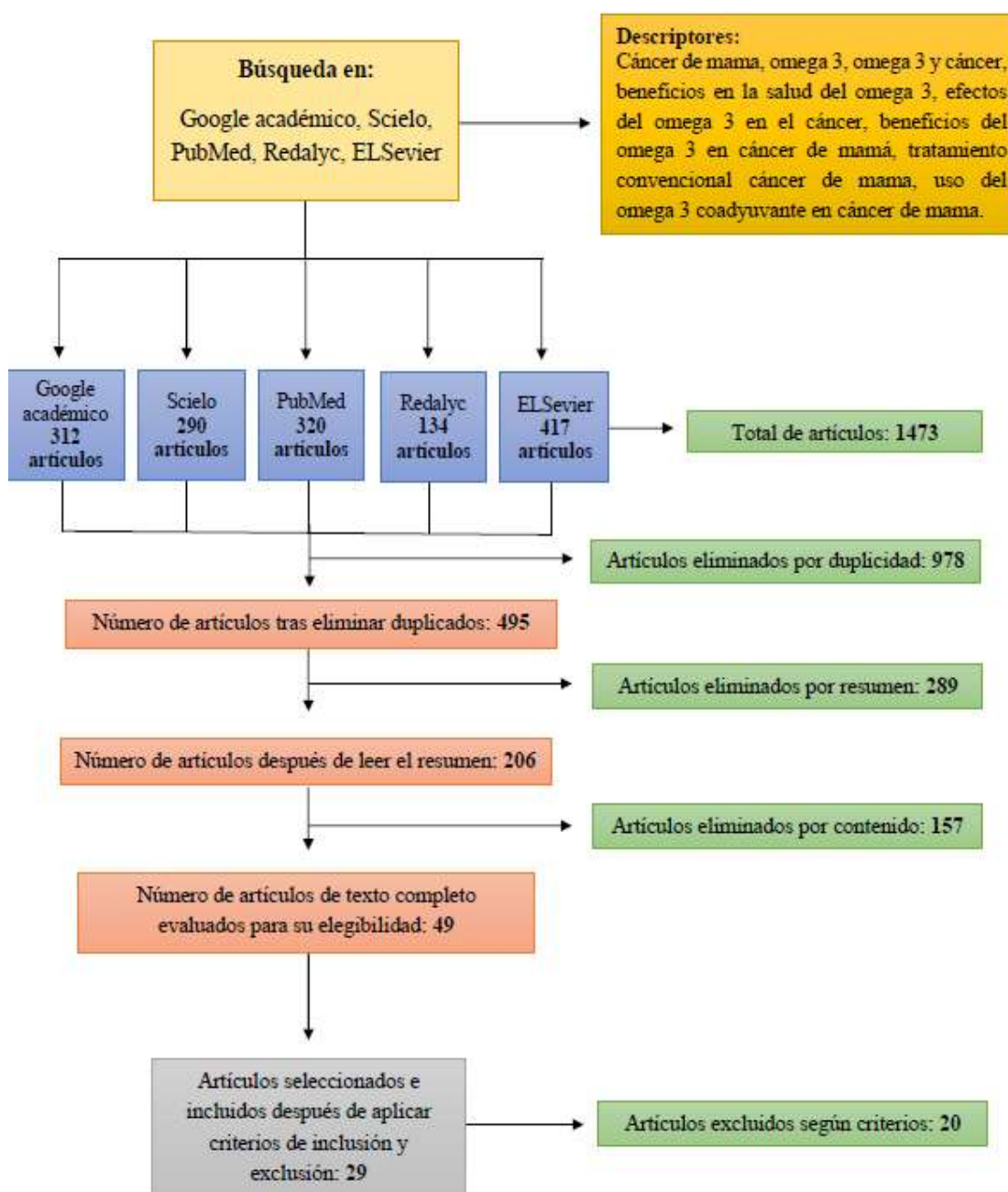
Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.5 Análisis de la información

Se utilizaron artículos entre los años 2015 y 2023. Además, para abarcar el primer objetivo específico sobre el tratamiento convencional y dar un enfoque sobre el abordaje al respecto en el medio, Costa Rica, fue necesario hacer una revisión de información nacional proporcionada con la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la Caja Costarricense de Seguro Social y el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica. Los artículos se buscaron en el idioma español e inglés, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, mediante una revisión de aspectos, como título, fecha de publicación, resumen y tipo de estudio. La búsqueda de los artículos se realizó a través de Google académico, Scielo, PubMed, Redalyc y Elsevier, se usaron descriptores para mejorar la búsqueda, tales como “cáncer de mama”, “omega 3”, “omega 3 y cáncer”, “beneficios en salud del omega 3”, “efectos del omega 3 en el cáncer”, “beneficios del omega 3 en cáncer de mama”, “tratamiento convencional cáncer de mama”, “uso del omega 3 coadyuvante en cáncer de mama” de los cuales se obtuvo un total de artículos de 1473, se eliminaron 978 artículos por duplicidad, quedaron 495 artículos, al quitar los duplicados, se eliminaron de estos 289 artículos por resumen, quedan 206 artículos después de leer el resumen.

Se eliminaron posteriormente, 157 artículos por contenido, quedaron 49 artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad; después se excluyeron 20 artículos según los criterios y quedaron un total de 29 artículos contando el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica y Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Figura 12. Cuadro de análisis de la información



Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

A continuación, se presenta la clasificación de la información que se utilizó en el presente trabajo de investigación:

Tabla 9. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis	6	18	62 %
	Experimental	12		
2	Estudio cohorte prospectivo	1	1	3,44 %
	Estudios de cohorte retrospectivo	0		
3	Revisión de estudios observacionales	0	0	0 %
	Casos y controles	1	1	3,44 %
4	Estudios transversales	2	2	6,89 %
5	Revisión bibliográfica	7	7	24,13%
Total				100 %

Fuente: Elaboración propia, 2023.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De acuerdo con lo definido con anterioridad sobre el cáncer de mama y omega 3, se conoce el amplio espectro que conlleva el tema del cáncer de mama, desde su clasificación, su desarrollo oncológico en la mama y en la forma que podría llegar a comprometer la salud de la paciente oncológica. Mediante este capítulo, se presentan los resultados obtenidos durante la elaboración de este trabajo investigativo, responde a los objetivos específicos planteados en el primer capítulo de este trabajo de investigación.

4.1 Resultados del primer objetivo específico

El primer objetivo específico se dirige a describir las principales formas de tratamiento convencional utilizado actualmente en el manejo de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama, que en relación con el tratamiento, como se mencionó en el Marco Teórico de esta revisión, según las características específicas del tumor, se toma en cuenta la condición clínica en la que se presenta la paciente, variables desde el tipo de cáncer de mama que se desarrolle, estadios de la enfermedad oncológica, son características que en conjunto generan las alternativas que el médico dispone para brindar de una forma individualizada a cada caso. En relación con este objetivo, se hará la descripción del tratamiento convencional de una manera detallada tomando información nacional e internacional sobre el tratamiento convencional utilizado en el cáncer de mama, se parte desde las características generales del tratamiento ya descritas anteriormente en el Marco Teórico.

La siguiente información nacional es en relación con el manejo terapéutico con el "Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica" edición oficial autorizada mediante oficio DM-475 de Costa Rica con el fin de describir el abordaje terapéutico que el país brinda para cada tipo de cáncer con recomendaciones por seguir, en este caso se mencionará sobre la información para el cáncer de mama.

Con respecto a las principales formas de tratamientos convencionales utilizados en el manejo de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama en Costa Rica se cuenta con el "Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica", el cual hace mención del tratamiento oncológico de la mama para pacientes con carcinoma Ductal in situ, Carcinoma Lobulillar in situ, Cáncer de mama infiltrante y las bases de la cirugía conservadora realizada en ciertos casos y la "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama" realizada por la Caja Costarricense de Seguro Social la cual proporciona una visión del tratamiento convencional utilizado para el cáncer de mama en el medio.

Tratamiento ante Carcinoma Ductal in situ

La información con el material del "Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica", refiere realizar para las pacientes con carcinoma lobulillar in situ un abordaje coordinado que cuente con radiólogos, cirujanos, patólogos, médicos oncólogos y médicos radioterapeutas encargados de brindar un abordaje multidisciplinario. ³⁹

Cirugía

Las opciones quirúrgicas van desde la cirugía conservadora hasta la realización de una mastectomía, no está indicado de rutina la disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio linfático centinela, sin embargo, casos con alto riesgo de enfermedad invasiva donde se procede a realizar mastectomía, se indica que se debe llevar a cabo disección axilar del primer nivel o en su lugar biopsia del ganglio centinela. La disección axilar completa se realizará si se evidencia afectación en ganglios en cualquiera de los dos procedimientos anteriores mencionados. En pacientes con recurrencia tumoral local después de practicarse una cirugía conservadora de la mama y radioterapia son generalmente abordadas con una mastectomía. ³⁹

Según en la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la CCSS ⁴⁰, menciona sobre el uso durante años de la mastectomía como tratamiento de elección, refiere que la exéresis quirúrgica de la lesión contaba con un alto porcentaje de recidiva local, aun así se menciona que diversos estudios aleatorizados han mostrado la disminución del porcentaje de recidiva local de forma significativa cuando la radioterapia se añade a la tumorectomía.

Aunque la disección axilar no está indicada en el carcinoma in situ, dado que una lesión intraluminal no puede haber invadido el espacio linfático, en la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la CCSS ⁴⁰ justifica el estudio axilar mediante ganglio centinela en los casos de carcinoma in situ extensos (más de 4 cm) y/o de alto grado, donde las probabilidades de afectación axilar son las más altas, esto debido que un 5 % de ganglios axilares tienen metástasis por carcinoma en los carcinomas in situ de mama.

Pertejo ⁴¹ en su revisión bibliográfica actualizada sobre el abordaje quirúrgico del carcinoma ductal in situ de mama refiere la cirugía como la piedra angular del tratamiento con el objetivo de no dejar enfermedad residual y así evitar una recaída, la cual en la mitad de los casos de recaída serán como carcinoma invasivo, refiere que por esto la mayor parte de los casos serán candidatas a cirugía conservadora, con o sin biopsia selectiva de ganglio centinela, según el tamaño y la histología, donde posterior la necesidad del tratamiento complementario radioterápico o endocrino se valorará de forma individual y donde aproximadamente el 30 % de los casos será necesaria la realización de una mastectomía.

Se contempla que el abordaje quirúrgico en el cáncer de mama es un pilar del tratamiento, se menciona que el factor de pronóstico más importante de recidiva local es el margen libre de resección, se considera que los márgenes invadidos están ligados a un alto porcentaje de recidiva, donde esta recidiva en el 50 % de las ocasiones es en forma de carcinoma intraductal, donde en el otro 50 %, la recidiva es en forma de carcinoma infiltrante.

40

Radioterapia

En concreto a la radioterapia, se utiliza en pacientes donde se realiza la cirugía conservadora y se administra de forma rutinaria, con el fin de reducir la recurrencia ipsilateral tumoral. No obstante, la radioterapia no está indicada en pacientes que posterior se les realizará una mastectomía. En algunas pacientes con la presencia de una recurrencia local y adjunto no se han administrado previamente radioterapia, pueden ser candidatas para excisión local y radioterapia.³⁹

En la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la CCSS ⁴⁰ como recomendación fuerte a favor de utilizarla, refiere en mujeres con carcinoma ductal in situ, realizar la resección de la lesión, con o sin radioterapia en caso de cirugía conservadora porque es efectiva en reducir el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral.

En una revisión sistemática y metaanálisis por Chien et al ⁴² sobre las opciones de tratamiento local para mujeres jóvenes con carcinoma ductal in situ donde se comparó la cirugía conservadora de la mama con o sin radioterapia adyuvante y la mastectomía, incluidas 114 619 mujeres con ≤ 50 años, confirmó la reducción del riesgo de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral con radioterapia en mujeres jóvenes con carcinoma ductal in situ.

Señala además la diferencia del beneficio de radioterapia entre grupos de edad. El beneficio de la radioterapia fue menos sólido en pacientes extremadamente jóvenes (<40 años), con seguimiento prolongado (>7 años) y en la prevención de eventos invasivos. Por otro lado, la mastectomía arrojó un superior control ipsilateral tanto en carcinoma ductal in situ como en recurrencia tumoral invasiva.

Chien et al ⁴² en su estudio de metaanálisis validó la reducción de recurrencia tumoral con radioterapia y destacó su efecto variable con la edad de diagnóstico, la duración del seguimiento y el tipo de recurrencia. Por otro lado, el beneficio de control local con mastectomía fue más visible y coherente. Sin evidencia concluyente de las diferencias de supervivencia en la actualidad y teniendo diferentes efectos adversos, incluye las opciones de tratamiento local ya sea la cirugía conservadora de mama, cirugía conservadora más radioterapia y mastectomía, son intervenciones que deben discutirse bien con los pacientes jóvenes a través de un proceso de toma de decisiones compartidas.

En un metaanálisis por Gupta et al ⁴³ sobre la rentabilidad del tratamiento adyuvante del carcinoma ductal in situ, mencionan que la radioterapia sola es rentable en los casos de carcinoma ductal in situ con un riesgo estándar, concluye que la radioterapia sola es la estrategia posoperatoria óptima para los pacientes con carcinoma ductal in situ de riesgo estándar. Además, refieren que la observación es rentable para los pacientes con carcinoma ductal in situ con un menor riesgo, pero hay una variedad de situaciones en las que la radioterapia puede ser rentable para los pacientes más jóvenes. Finalmente, la terapia hormonal es probablemente una opción subóptima para la mayoría de los pacientes con carcinoma ductal in situ, ya sea sola o en combinación con la radioterapia porque parece que el impacto negativo en la calidad de vida supera el beneficio en la reducción del riesgo de recurrencia.

Quimioterapia

El uso de quimioterapia no se realiza específicamente para casos de pacientes con carcinoma ductal in situ. ³⁹

Hormonoterapia

La Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la CCSS ⁴⁰ considera la utilización de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos.

El medicamento endocrino utilizado es el tamoxifeno, corresponde una terapia con 20 mg/día por 5 años después de que la paciente se someta a una cirugía conservadora y radioterapia, con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia ipsilateral y enfermedad contralateral del cáncer de mama.³⁹

En un metaanálisis por Yan et al⁴⁴ para evaluar el papel de la terapia endocrina para el carcinoma ductal in situ con cirugía conservadora de mama y/o radioterapia, donde en este estudio de metaanálisis se compararon los efectos de la cirugía conservadora de mama y radioterapia seguidos de tamoxifeno (TAM) o no (cirugía conservadora de mama + radioterapia + TAM vs cirugía conservadora de mama + radioterapia), además de comparar los efectos de TAM y anastrozol. Demostró significativamente en el uso de Tamoxifeno la reducción de las tasas de recurrencia del cáncer de mama ipsilateral, recurrencia del cáncer de mama contralateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral y recurrencia de carcinoma ductal in situ contralateral y aumentó la tasa de supervivencia libre de futuros eventos. Mientras que anastrozol redujo las tasas de recurrencia del cáncer de mama contralateral y recurrencia de cáncer de mama contralateral invasivo. Concluyen que se debe recomendar a los pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos recibir terapia endocrina.

Tratamiento ante Carcinoma Lobulillar in situ

El carcinoma lobulillar in situ es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama invasor que carece de muchos signos clínicos y mamográficos en sus inicios, se presentan como carcinomas ductales invasivos y no carcinomas lobulillares invasivos, se menciona que en su inicio el abordaje de tratamiento para el carcinoma lobulillar in situ es expectante y primordial la observación de comportamiento de desarrollo.³⁹

Cirugía

Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentra la mastectomía bilateral con o sin reconstrucción, la cual podría ser considerada en circunstancias especiales como una opción para pacientes que se encuentran altamente motivadas ante esta elección quirúrgica.³⁹

Un metaanálisis realizado por Harris et al⁴⁵ tuvo como objetivo determinar el impacto del carcinoma lobulillar in situ con el riesgo de recurrencia local para las personas con cáncer de mama tratadas con terapia de conservación de la mama, con el fin de ayudar a guiar las estrategias de manejo adecuadas.

Demostó un aumento general significativo sobre el riesgo de recurrencia local del cáncer de mama para las personas con carcinoma lobulillar in situ en conjunto con carcinoma de mama invasivo después de la terapia de conservación de mama, sin embargo, este riesgo no fue significativo a los 5 o 10 años. Estos resultados sugieren que se puede considerar una mayor vigilancia médica y estrategias de reducción de riesgos para personas de alto riesgo en las que se identifique carcinoma lobulillar in situ en asociación con cáncer invasivo, además se menciona que las recomendaciones de tratamiento deben ser altamente individualizadas teniendo en cuenta el profundo impacto psicológico de la mastectomía para una paciente. Para el subtipo pleomórfico de carcinoma lobulillar in situ, se menciona fuertemente la recomendación de la escisión quirúrgica y mantener márgenes de resección libres de tumor.

Radioterapia y Quimioterapia

Respecto al uso de radiación o tratamiento sistémico, se refiere no haber indicación en el carcinoma lobulillar in situ.³⁹

Hormonoterapia

Respecto al uso de terapia hormonal en los casos de carcinoma lobulillar in situ se menciona que el uso del Tamoxifeno 20 mg / día por 5 años está asociado con un 56 % aproximadamente en la reducción del riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo.³⁹

En la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la CCCS⁴⁰, se menciona como una fuerte recomendación por seguir en los casos de carcinoma lobulillar in situ de mujeres pre y posmenopáusicas realizar de forma individualizada una observación con el uso de tamoxifeno o sin y en ciertas circunstancias realizar una mastectomía bilateral ± reconstrucción.

Se menciona, asimismo, el uso de tamoxifeno en mujeres con factores de riesgo alto de cáncer de mama, está la administración tamoxifeno durante un período de cinco años porque se refiere su efectividad en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasivo y la recurrencia de tumores ER-positivos.⁴⁰

El Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica³⁹ menciona para el carcinoma lobulillar in situ la observación como la opción preferida, debido a que el riesgo de desarrollar cáncer invasor es bajo en aproximadamente un 21 % a los 15 años y donde la histología del cáncer invasor tiende a ser de buen pronóstico, las muertes por ese segundo cáncer invasor son inusuales en mujeres apropiadamente vigiladas.

Abordaje terapéutico del cáncer de mama no metastásico y metastásico

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador hace referencia a la implicación quirúrgica a nivel mamario ya sea al realizar una tumorectomía o cuadrantectomía, donde posterior se brinda irradiación en la mama en su totalidad, ofrece a la paciente una cirugía que conlleva a conservar el órgano, pero no obstante su función, se logra conseguir un control local del tumor satisfactorio y similar al proporcionado por la mastectomía, además brinda a la paciente de cierta forma una preservación estética de la mama implicada por el cáncer de mama, asimismo en la mujer evita generar efectos psicológicos negativos a nivel de su salud mental en comparación a lo que llevaría realizar una mastectomía.³⁹

El Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica³⁹, hace mención sobre criterios que son aceptados para realizar una cirugía conservadora, toma en cuenta el tamaño tumoral, refiere que en el medio el tamaño tumoral aceptado para realizarse una cirugía conservadora es menor o igual a 3 cm de diámetro, mientras el volumen mamario sea suficiente para permitir una cirugía correcta.

Todo esto, sin embargo, con base en las evidencias científicas del tratamiento conservador, también le acompaña sus contraindicaciones absolutas y relativas para considerar realizar una cirugía conservadora en la mama.

En el carcinoma infiltrante de la mama cuando se plantea realizar una cirugía conservadora siempre se debe procurar obtener márgenes de resección patológicamente negativos, sin embargo, si se comprueba la existencia de márgenes positivos se sugiere que la paciente debe ser nuevamente intervenida quirúrgicamente, ya sea para llevar a cabo una reexcisión del margen comprometido o la posibilidad de contemplar realizarse una mastectomía.³⁹ Respecto al impacto en el abordaje con la cirugía conservadora o mastectomía y su impacto en la supervivencia y en los beneficios en las pacientes mujeres con cáncer de mama, en un metaanálisis por Christiansen P et al.⁴⁶ indican que ante los cambios e interrogantes en el tratamiento del cáncer de mama por años, los resultados de estudios recientes registros basados en la población femenina con cáncer de mama, sugieren una supervivencia a largo plazo superior después de una cirugía conservadora que en comparación a una mastectomía, indican que la cirugía conservadora se asocia con un mayor beneficio de supervivencia y sugieren la cirugía conservadora como el tratamiento recomendado para el cáncer de mama temprano.

Quesada ³⁹ refiere que el tratamiento conservador no altera el riesgo de M1 y la supervivencia es idéntica a la mastectomía, con lo que la finalidad del tratamiento local es exclusivamente el control local del proceso tumoral y su continuación de proliferación, menciona que la práctica de una mastectomía no puede justificarse en razón de la supervivencia ni la esperanza de mejora en el pronóstico de la paciente.

En referencia a la terapia conservadora de la mama, Quesada ³⁹ como anteriormente se indicó la importancia de obtener márgenes de resección patológicamente negativos, radica en el abordaje futuro de la paciente, donde en el caso de márgenes positivos la realización de una mastectomía en consideración con múltiples márgenes positivos, la mastectomía sería lo más acertado para obtener un óptimo control local de la neoplasia.

Se sigue lo referido por Quesada ³⁹ en el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, el carcinoma de mama es una neoplasia de radiosensibilidad moderada, las dosis de radiación necesarias para esterilizar un foco tumoral son crecientes en razón de su volumen, se tiene en cuenta que dosis altas de radioterapia producen efectos secundarios como el resultado estético en la mama, además de los riesgos de acromía, fibrosis y telangiectasias, entre otras más.

Respecto al uso de radioterapia en los casos posterior a la cirugía conservadora en resumen el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica refiere que la exéresis del tumor macroscópico permite reducir las dosis de radioterapia que recibirá la paciente, por lo tanto, llevará a una mejora en el resultado estético y de control local. Por otro lado, con dosis tolerables la radioterapia es capaz de destruir los focos residuales subclínicos en un 90 % de los casos, se refiere que estos focos residuales son células proliferativas con aporte de oxígeno, determina a estos focos más radiosensibles. ³⁹

La Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama dentro sus recomendaciones fuertes a favor de utilizarla refieren que, en los casos de mujeres con carcinoma infiltrante, la cirugía conservadora (con márgenes no afectados), la biopsia de ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar y la radioterapia son abordajes efectivos en similaridad en cuanto a la disminución del riesgo anual de recurrencia en comparación con la mastectomía radical modificada. ⁴⁰

En relación con la cirugía axilar, tiene un peso significativo y necesario para adecuar el estadio y el tratamiento del cáncer de mama invasivo porque la diseminación de enfermedad metastásica a los ganglios axilares es el indicador pronóstico más significativo, este es utilizado como un determinante de suma importancia para contemplar el uso de terapia adyuvante sistémica apropiada. La técnica del ganglio centinela se ha presentado como una opción válida frente a la disección axilar, esta técnica se indica en tumores menores o iguales a 3 cm y con ganglios axilares no palpables o sea N0.^{39,40}

Tratamiento de cáncer de mama en estadios no metastásicos

Waks & Winer⁴⁷ en su estudio se centró en grandes ensayos clínicos aleatorios o metaanálisis y directrices de las principales sociedades profesionales en oncología, describen los objetivos principales en el cáncer de mama no metastásico, se enfocan en la terapia de erradicación tumoral en la mama y los ganglios linfáticos regionales, junto a prevenir una recurrencia. La terapia local para el cáncer de mama no metastásico consiste en la resección quirúrgica y la toma de muestras o la extirpación de los ganglios linfáticos axilares, con consideración de radiación postoperatoria. Se menciona el uso de la terapia sistémica la cual puede brindarse preoperatoria (neoadyuvante), postoperatoria (adyuvante) o ambas. El subtipo de cáncer de mama guía la terapia sistémica estándar administrada, que consiste en terapia endocrina para todos los tumores con receptores hormonales (con algunos pacientes que también requieren quimioterapia), terapia con anticuerpos dirigidos contra HER2 basada en trastuzumab más quimioterapia para todos los tumores HER2+ (con terapia endocrina administrada, además, si hay positividad de receptores positivos concurrente) y quimioterapia sola para el cáncer de mama triple negativo.

Tratamiento sistémico para el cáncer de mama no metastásico

El tratamiento sistémico para el cáncer de mama no metastásico se determina según el subtipo del cáncer a nivel mamario, las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos reciben tratamiento endocrino y una minoría también quimioterapia; los pacientes con tumores positivos para HER2 reciben terapia con inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos dirigidos contra HER2 en combinación con quimioterapia y los pacientes con tumores triple negativos reciben quimioterapia sola.⁴⁷

Tratamiento local para el cáncer de mama no metastásico

El tratamiento local para todas las pacientes con cáncer de mama no metastásico consiste en resección quirúrgica, con consideración de radiación posoperatoria si se realiza una lumpectomía o también llamada cirugía de conservación, ya mencionada anteriormente como tratamiento conservador, donde se menciona cada vez más la utilización de alguna terapia sistémica administrada antes de la cirugía.⁴⁷

Tratamiento cáncer de mama Estadio I-II

Respecto al tratamiento de los casos de cáncer de mama en estadio I y II, incluyendo IIA (T0N1M0 T1N1MO, T2NOM0), IIB (T2NIM0, T3NOMO) se describe el abordaje quirúrgico con cirugía conservadora más disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares) o el un abordaje con mastectomía más disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares).³⁹

Si la paciente presenta en su clasificación tumoral un T2 - T3 y además contiene 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), esto previamente con la explicación detallada a la paciente del abordaje por brindar y con su consentimiento, esto con el intento de realizar un tratamiento conservador posteriormente.³⁹

En la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama⁴⁰ se recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinomas infiltrantes T1 y T2 sin ganglios clínicamente sospechosos porque parece reducir las complicaciones asociadas con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares.

Tratamiento Cáncer de mama Estadio III

La Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama⁴⁰ menciona sobre estudios aleatorizados publicados en estadios II, IIIA y IIIB que demuestran que los tratamientos primarios (neoadyuvantes) permiten incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador, donde las pacientes, después de quimioterapia primaria, tienen una tasa de ganglios axilares metastásicos inferior a la de las que no reciben este tratamiento, se refiere que las pacientes con respuesta completa patológica al tratamiento general primario, tienen una mejor supervivencia de vida en comparación a las pacientes que no responden al tratamiento general primario.

Se considera que este tratamiento general primario permite las vías de estudio de diferentes factores de predicción de respuesta que podrían ser útiles a futuro para seleccionar el mejor tipo de tratamiento general individual para cada paciente.

Dentro de las pautas de tratamiento quimioterapéutico más habitual se incluye secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos. En las pacientes con procesos tumorales posmenopáusicas y con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento primario con hormonoterapia ha mostrado que no empeora la supervivencia y que aumenta la tasa de cirugía conservadora.⁴⁰

El Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, menciona que el tratamiento indicado una vez valorada la respuesta al tratamiento primario con quimioterapia u hormonoterapia es la intervención quirúrgica. El tipo de intervención quirúrgica, tumorectomía frente a mastectomía se valorará de forma individual. En los casos en los cuales sea factible, se realizará una tumorectomía con disección axilar. La tumorectomía después del tratamiento general tiene que adecuarse al volumen del tumor residual, no al que presentaba al inicio del tratamiento. Se menciona la recomendación conveniente por considerar, desde el inicio del tratamiento, la colocación de un tutor metálico que, en el caso de máxima respuesta, facilite la disección del área donde se localiza el tumor inicial. En los casos de respuesta completa por imagen, se tendrá que reseca el segmento mamario señalado previamente con un tutor metálico. Con respecto a los casos de multifocalidad, se podrá practicar un tratamiento conservador.³⁹

Las pacientes en estadio clínico III A, se dividen en aquellas que tienen enfermedad clínica T3 N1 M0 versus aquellas con enfermedad clínica clasificada como algún T N2 M0. Para pacientes con enfermedad localmente avanzada operable (T3 N1 M0) se siguen los criterios de tratamiento para estadios I – II y para las no operables (algún T N2 M0) se sugiere un abordaje inicial con quimioterapia / hormonoterapia si corresponde, tener en cuenta si la paciente responde a este abordaje inicial, continuar con la realización de una cirugía conservadora junto la disección axilar con los criterios para una cirugía conservadora, si la paciente no logra alcanzar los criterios para cirugía conservadora se sugiere realizar mastectomía más disección axilar, además de brindar en cualquiera de los dos escenarios el uso de radioterapia. Se menciona que, si con el tratamiento primario con quimioterapia y/o hormonoterapia no logra una respuesta, considerar el cambio de esquema de quimioterapia y/o radioterapia por emplear en la paciente.⁴⁰

Tratamiento Cáncer de mama en estadios metastásicos

El cáncer de mama metastásico se trata según el subtipo, con el objetivo de prolongar la vida y paliar de cierta forma los síntomas resultantes del estadio avanzado que presenta la paciente. La mediana de supervivencia general para el cáncer de mama triple negativo metastásico es de aproximadamente 1 año frente a aproximadamente 5 años para los otros 2 subtipos.⁴⁷

Waks & Winer⁴⁷ en su revisión actualizada sobre el tratamiento para el cáncer de mama metastásico, menciona sobre los objetivos terapéuticos principales, donde la prolongación de la vida y la paliación de los síntomas son un enfoque primordial. Actualmente, el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable en prácticamente todos los pacientes afectados. En el cáncer de mama metastásico se utilizan las mismas categorías básicas de tratamiento sistémico que en los enfoques neoadyuvante/adyuvante. La opción de modalidades de terapia local, cirugía y radiación, generalmente se usan para paliación solo en la enfermedad metastásica.

Una descripción del panorama con el uso de terapia sistémica en el cáncer de mama metastásico se puede describir por el subtipo a nivel hormonal incluidos los regímenes estándar utilizados al principio del tratamiento del cáncer de mama, es decir, líneas tempranas de tratamiento, junto a más agentes.⁴⁷

Waks & Winer⁴⁷ indican que en el cáncer de mama metastásico con Receptor Hormonal / HER2, el tratamiento temprano debe basarse en la terapia endocrina, por lo general, con la incorporación de un inhibidor 4/6 de la cinasa dependiente de ciclo (CDK), como abemaciclib, palbociclib o ribociclib, en primera o segunda línea. Después de que se desarrolla resistencia a las opciones hormonales disponibles, los pacientes hacen la transición al tratamiento con quimioterapia.

En cáncer de mama metastásico HER2 +, tratamiento estándar de primera línea consta de un taxano más trastuzumab y pertuzumab, además del fármaco-anticuerpo trastuzumab emtansina se utiliza con frecuencia como terapia de segunda línea. El tratamiento posterior generalmente combina un nuevo agente de quimioterapia (o terapia endocrina, si contiene receptores hormonales positivos) con un agente dirigido a HER2, se ha demostrado que la terapia dirigida por HER2 mejora los resultados incluso después de la progresión con la terapia anti HER2 previa.⁴⁷

Se refiere, además, que múltiples ensayos aleatorios prospectivos han demostrado una supervivencia general equivalente para la quimioterapia secuencial de un agente único frente a la de combinación en el cáncer de mama metastásico, con menos toxicidad y una mejor calidad de vida del paciente con la utilización de agentes únicos. Por lo tanto, se refiere al estándar de atención a la quimioterapia secuencial de un agente único.⁴⁷

Respecto a la mejora del abordaje en el tratamiento en el cáncer de mamá y la implementación de nuevas estrategias de abordajes en las mujeres con cáncer de mama se destacan el posible uso de combinaciones sin el uso de quimioterapia de primera línea en los casos de tipo luminal.

Lo anterior reflejado por Carausu et al⁴⁸ en un estudio de cohorte de 4145 mujeres con HER2 + y cáncer de mama metastásico, las pacientes tratadas con terapia endocrina de mantenimiento después de la terapia anti-HER2 con quimioterapia tuvieron resultados de supervivencia significativamente mejores que aquellos que no recibieron terapia endocrina de mantenimiento, estos hallazgos sugieren que los regímenes de primera línea que contienen terapia endocrina pueden estar asociados con beneficios entre los pacientes con receptores hormonales positivos/HER2+ y cáncer de mama metastásico. Este estudio destaca una cuestión importante no resuelta sobre el uso potencial de un tratamiento de primera línea sin quimioterapia con niveles más bajos de efectos tóxicos para un subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 +.

En este estudio de cohorte además se menciona especialmente sobre la información de la mejora reciente de la supervivencia con combinaciones sin quimioterapia de primera línea en pacientes con cáncer de mama de tipo luminal. Con referencia a ejemplos como un ensayo clínico aleatorizado de fase II MonarcHER informó mejores resultados con el inhibidor de CDK4/6 con terapia hormonal y trastuzumab en comparación con trastuzumab con quimioterapia. Varios otros ensayos de fase II o III están investigando actualmente combinaciones de terapia dirigida a HER2, terapia hormonal y otras terapias dirigidas, como los inhibidores de CDK4/6, como posibles estrategias futuras de primera línea para ahorrar el uso de quimioterapia.⁴⁸

En relación con el cáncer de mama triple negativo en un metaanálisis por Yin et al.⁴⁹ sobre el tratamiento de este subtipo de cáncer de mama, donde en este estudio se incluyeron un total de 28 metanálisis sobre las intervenciones de tratamiento para cáncer de mama triple negativo donde se incluyeron principalmente cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia molecular dirigida, inmunoterapia, ácido zoledrónico y análogo de la hormona liberadora de gonadotropina. Se concluye que en el cáncer de mama triple negativo la utilización de platino, el bevacizumab y la inmunoterapia pueden conducir a mejores tasas de respuesta patológica completa como parte de un régimen de quimioterapia neoadyuvante. La capecitabina como quimioterapia adyuvante y el platino en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico pueden beneficiar la supervivencia de los pacientes, sin embargo, la efectividad de otras intervenciones para este tipo de cáncer de mama aún no está clara.

4.2 Resultados del segundo objetivo específico

El segundo objetivo específico de esta investigación corresponde a, señalar los efectos del uso de omega 3 sobre la salud de mujeres adultas con cáncer de mama y la interacción de este con los tratamientos convencionales. Anteriormente se detallan estos tratamientos, a continuación, se evidencian los efectos del omega 3 sobre la salud de la mujer con cáncer de mama y su interacción con tratamientos convencionales.

Angelo et al.⁵⁰ en una investigación de tipo revisión bibliográfica, exponen lo siguiente: dan importantes recomendaciones de salud y enfatizan el uso de dietas ricas en frutas y vegetales que contengan bajo nivel de calorías y alta densidad nutricional, estas dietas contienen grandes cantidades de fitoquímicos, componentes bioactivos y nutracéutico con un posible impacto de manera ya sea indirectas o directas sobre las vías moleculares específicas, asociados con la fisiopatología de diferentes síndromes. Está bien documentado su poder anti oxidante, anti proliferativo, antiinflamatorio, anticancerígeno, anti envejecimiento y anti obesidad. Estos mismos autores refieren que, otros nutracéuticos importantes son los ácidos grasos omega 3 que también contribuyen al control de peso, los ácidos grasos omega 3 trabajan sobre la inflamación del tejido adiposo en contraste con el omega 6 que es proinflamatorio, ambos ácidos grasos tanto el omega 3 como el omega 6 contribuyen en la producción de mediadores lipídicos como lo son los endocannabinoides, que están notablemente involucrados en el control de la ingesta de alimentos, la detección de energía y los trastornos relacionados con los alimentos.⁵⁰

Mantha et al.⁵¹ por otra parte, en su investigación de tipo ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado, usaron como población de estudio a mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama metastásico confirmado histológicamente (HER2 negativo y HR positivo).

Mencionan que a pesar de que la evidencia clínica sigue siendo limitada, una gran cantidad de investigaciones sugiere un papel beneficioso de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en el tratamiento del cáncer.⁵¹

Inicialmente los resultados señalan que sí hay un cambio importante en los niveles plasmáticos de PUFA omega 3. La evaluación del cumplimiento permitió identificar a los participantes para investigar los efectos del aumento de los niveles de EPA y DHA en la cinética plasmática de los ácidos grasos y citoquinas proinflamatorias. De acuerdo con su alto contenido de EPA y DHA el aceite de pescado aumentó los PUFA n-3 totales en plasma mientras que disminuyó los PUFA n-6 totales como consecuencia metabólica.⁵¹

Estos cambios ocurrieron rápidamente dentro de los 10 días y continuaron en menor medida con la suplementación prolongada. Los MUFA se redujeron, pero en menor medida que los PUFA n-6, mientras que los ácidos grasos saturados permanecieron sin cambios. A diferencia de otros PUFA n-6, el precursor inflamatorio 20:4n-6 solo se redujo en comparación con el control después de una suplementación prolongada, en línea con la disminución de IL-6 que siguió el mismo patrón. TNF- α también siguió un patrón similar, pero con más variabilidad interindividual. Estos resultados muestran que, si bien algunos ácidos grasos circulantes responden rápidamente a la suplementación con aceite de pescado, la inflamación tarda más en disminuir.⁵¹

El cambio en las citoquinas proinflamatorias fue concomitante con una disminución tardía en el nivel plasmático del precursor inflamatorio 20:4n-6. Esto contrasta con los cambios rápidos en la proporción de muchos AG que ocurrieron durante la suplementación, incluidos muchos AG n-6.⁵¹

Khankari et al.⁵² en una investigación de casos y controles, donde utilizaron una población de estudio de 1463 casos y 1500 controles, refieren que el pescado fue uno de los principales contribuyentes a la alta ingesta de AGPI ω -3 de cadena larga, incluidos DPA, DHA y EPA.

Por el contrario, los alimentos que contribuyeron a la ingesta alta de ALA fueron las galletas/muffins y otros alimentos fritos, lo que fue similar a lo que se observó para la ingesta de LA. La ingesta alta de AA parecía estar impulsada por los huevos y las carnes, incluido el pescado, el pollo y el jamón.

Las reducciones del riesgo de cáncer de mama fueron modestas para las mujeres que consumieron niveles bajos de ω -3 y ω -6 [OR ajustado = 0,83 (IC del 95 % = 0,63, 1,09)], en comparación con las mujeres que consumieron niveles altos de ω -3 y ω bajo. -6. Para las mujeres que consumían altos niveles de ω -3 y ω -6, los cocientes de probabilidades estaban cerca del valor nulo [OR ajustado = 0,95 (95 % IC = 0,72, 1,26)]. Por el contrario, una mayor ingesta de ácidos grasos ω -6 junto con una menor ingesta de ácidos grasos ω -3 se asoció con un aumento de aproximadamente el 20 % en la incidencia de cáncer de mama [OR ajustado = 1,20 (IC del 95 % = 0,85, 1,69)].⁵²

Estos autores refieren, además, que son los primeros en informar una interacción aditiva entre la ingesta de ω -3 y la ingesta de ω -6 en relación con el riesgo de cáncer de mama en una muestra poblacional de mujeres estadounidenses. Específicamente, observaron un aumento del 20 % en las probabilidades de cáncer de mama entre las consumidoras de niveles altos de ω -6 y niveles bajos de ω -3 en comparación con aquellas que consumían niveles bajos de ω -6 y niveles altos de ω -3. Se incrementó el cociente de posibilidades para las mujeres que consumían altos niveles de ω -6 y bajos de ω -3, mientras que se redujeron las estimaciones correspondientes para el consumo de niveles altos o bajos, de cualquiera de las clases de AGPI. Esta interacción subraya la importancia de considerar la ingesta de ω -3 y ω -6 simultáneamente al examinar las asociaciones con el cáncer de mama en los EE. UU. Hablan más específicamente de los efectos y destacan un punto muy importante como lo es el estado nutricional de estos pacientes.⁵²

En esta misma línea, Kleckner et al.⁵³ en su estudio de tipo ensayo controlado aleatorio multisitio de fase II, el cual trata del estado nutricional que predice la absorción de ácidos grasos de los suplementos de pescado y aceite de soja para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer, refieren lo siguiente: La fatiga relacionada con el cáncer afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes con cáncer, con una mayor prevalencia en aquellos que se someten a quimioterapia y/o tratamiento de radiación. Para el cáncer de mama, específicamente, la fatiga es uno de los efectos secundarios más prevalentes y angustiantes de la experiencia del cáncer y a menudo persiste durante años hasta la supervivencia.

Por definición, la fatiga relacionada con el cáncer no se puede aliviar con el sueño o el descanso, puede perjudicar la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y puede reducir la calidad de vida. Existe una falta de conocimiento sobre la etiología y la fisiopatología de la fatiga relacionada con el cáncer, lo que impide el desarrollo de estrategias y tratamientos preventivos eficaces.

Estos mismos autores mencionan, que su grupo de investigadores realizó un ensayo controlado aleatorizado multisitio de fase II de tres brazos que comparó 6 g de aceite de pescado, 3 g de aceite de pescado + 3 g de aceite de soja, o 6 g de suplemento de aceite de soja por día durante 6 semanas entre los sobrevivientes de cáncer de mama; además mencionan que este fue el ensayo clínico más grande entre los sobrevivientes. Destacan que la fatiga mejoró para los participantes en los tres grupos, pero hubo mayores mejoras en la fatiga con el aceite de soja en comparación con el aceite de pescado. Por lo tanto, hay resultados mixtos sobre el uso de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la fatiga y se desconoce qué factores contribuyen a estos efectos diferenciales.⁵³

Dentro de los resultados de esta investigación destaca lo siguiente: los participantes ($n = 85$) tenían $61,2 \pm 9,7$ años y tenían un IMC de $31,9 \pm 6,7$ kg/m². Aproximadamente dos tercios ($n = 59$) un buen estado nutricional y el 31 % ($n = 26$) poseían una puntuación de desnutrición leve o moderada. Un mayor porcentaje de participantes en terapia hormonal tenían desnutrición ligeramente moderada que los que no están actualmente en este tratamiento. En particular, el IMC no se asoció con el estado nutricional ($31,5 \pm 6,0$ kg/m² para aquellos con buen estado nutricional y $32,8 \pm 8,3$ kg/m² para aquellos con un estado nutricional ligeramente moderado, $p = 0,447$).⁵³

En la línea de base, aquellos con buen estado nutricional tenían una mayor concentración de ácidos grasos omega-3 circulantes (media \pm SD = $0,33 \pm 0,10$ mM vs. $0,27 \pm 0,12$ mM, $p = 0,013$,) con concentraciones notablemente mayores de EPA ($70,7 \pm 34,1$ μ M frente a $48,1 \pm 35,2$ μ M, $p = 0,009$). Aquellos con buen estado nutricional también tenían mayores concentraciones del ácido linoleico de ácido graso omega-6 en la dieta común ($3,50 \pm 0,56$ mM frente a $2,96 \pm 0,55$ mM, $p < 0,001$), así como el ácido graso ácido graso omega-6 ácido araquidónico (845 ± 243 μ M frente a 721 ± 241 μ La proporción de omega-6:omega-3 fue similar entre aquellos con buen estado nutricional frente a desnutrición ligeramente moderada ($14,9 \pm 4,1$ frente a $16,7 \pm 6,1$, $p = 0,21$).⁵³

Se concluye que, un mejor estado nutricional se asoció con un mayor aumento de los ácidos grasos omega-3 circulantes con la suplementación con aceite de pescado y un mayor aumento de los ácidos grasos omega-3 circulante se asoció con una mayor mejora en la fatiga. Estos resultados deben probarse para su replicación en un estudio de seguimiento. En términos más generales, se deben explorar más estrategias para mejorar la absorción de nutrientes para abordar la desnutrición, la fatiga relacionada con el cáncer y otros problemas de atención de apoyo entre los sobrevivientes de cáncer.⁵³

De la Rosa et al.⁵⁴ en una investigación de tipo ensayo clínico de aleatorizado, acerca de los efectos de la suplementación con ácidos grasos omega -3 sobre la toxicidad inducida por la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, refieren que el objetivo era evaluar los efectos de PUFA Ω -3 sobre la toxicidad, los efectos secundarios, la composición corporal, el perfil cardiometabólico y la calidad de vida en mujeres con LABC después de NeoCT.

Estos autores refieren, que se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante los seis meses de NeoCT de 53 mujeres con LABC. Fueron aleatorizados en dos grupos: 27 mujeres para el grupo PUFA Ω -3 y 26 para el grupo de placebo. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de 18 a 80 años, con un diagnóstico de LABC confirmado por histopatología, en una etapa clínica IIA-III B. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que recibieron quimioterapia diferente de las antraciclinas-taxanas, enfermedades crónicas no controladas (insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal, hipertensión, diabetes mellitus), alergia conocida al pescado o al aceite de pescado, alteraciones del tracto digestivo que impedirían la ingesta del suplemento, consumo de otros suplementos con PUFA Ω -3 e IMC < 18 kg/m.⁵⁴

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por la Universidad Anáhuac México IRB y el Comité de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Nacional de Cancerología. Cada participante proporcionó su consentimiento informado por escrito.⁵⁴ Se menciona que los resultados de este estudio indican que la suplementación con PUFA Ω -3 durante la terapia neoadyuvante en pacientes con LABC solo reduce los síntomas de la xerostomía.

No se encontraron diferencias significativas en la composición corporal, por lo que llegan a la conclusión de que la suplementación no contribuye a preservar el peso y la composición corporal durante el tratamiento con NeoCT. La toxicidad hematológica tampoco mostró cambios significativos inducidos por PUFA Ω -3. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados no excluyen el papel protector de la PUFA Ω -3 y su uso como terapia coadyuvante en pacientes con otros tipos de cáncer. Los estudios futuros deben centrarse en confirmar estos resultados y diseñar ensayos clínicos adecuados para determinar la dosis y la duración adecuadas de la suplementación PUFA Ω -3. Además, se deben evaluar los marcadores inflamatorios para evaluar el beneficio antiinflamatorio de la administración de PUFA Ω -3 durante el tratamiento de NeoCT. ⁵⁴

Darwito et al. ⁵⁵ por otra parte, en su investigación de tipo ensayo controlado aleatorio, acerca de los efectos de la suplementación con omega-3 en los niveles de expresión *de Ki-67* y *VEGF* y resultados clínicos de pacientes con cáncer de mama localmente avanzados tratados con quimioterapia CAF neoadyuvante. Estos autores refieren que se llevó a cabo un ensayo control aleatorizado doble ciego en el que participaron un total de 48 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Además, mencionan que, se compararon las expresiones de *Ki-67* y *VEGF*, así como la supervivencia general de los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante de ciclofosfamida-doxorrubicina-5'fluorouracilo (CAF) más Omega-3 (grupo de intervención) o placebo (grupo de control). La curva de Kaplan-Meier y las pruebas de regresión de Cox se utilizaron para evaluar la supervivencia condicional libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia general (OS) entre los dos grupos.

Dentro de los resultados destaca disminución de la expresión *de Ki-67* en el grupo de intervención en comparación con el control. Se observó una disminución de la expresión *de Ki-67* en la intervención en comparación con el grupo de control. También se observó una disminución de la expresión de *VEGF* en el grupo de intervención en comparación con el control. La expresión de *VEGF* se correlacionó positivamente con la expresión de *Ki-67* (prueba de Spearman $p < 0,001$, $R^2 = 0,541$). La supervivencia general en el grupo de intervención fue significativamente más larga en comparación con el grupo de control (supervivencia media: $30,9 \pm 3,71$ frente a $25,9 \pm 3,6$ semanas, prueba de Mantel-Cox $p = 0,048$; HR=0,411, IC del 95%: 0,201-0,840).

La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente más larga en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control (supervivencia Media: $28,5 \pm 3,3$ frente a $23,7 \pm 3,6$, respectivamente; prueba de Mantel-Cox $p=0,044$, HR= 0,439, CI 95%: 0,222-0,869).⁵⁵

Estos autores concluyen que, la suplementación con ácidos grasos omega-3 mejoró la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión del cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante CAF y mastectomía.⁵⁵

En esta misma línea de investigación, Theinel et al.⁵⁶ en un estudio de tipo revisión sistemática, acerca los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 en el cáncer de mama como medida preventiva o como adyuvante de los tratamientos convencionales, refieren que dentro de su metodología utilizaron artículos que se publicaron en los últimos 5 años, en las principales bases de datos tales como: PubMed y Scopus. Refieren que, la revisión incluyó sólo artículos originales de texto completo escritos en inglés, publicados en los últimos 5 años y que habían utilizado diferentes inducciones de BC en modelos animales (transgénicos o inducción por células tumorales o medicamentos) para evaluar el efecto del enriquecimiento de la dieta con ω -3 PUFA o el uso de ω -3 PUFA en el tratamiento o prevención desde la perspectiva del paciente y el criterio de intervención, comparación y resultado (PICO), el problema del estudio fue el efecto poco claro de las PUFA ω -3 en BC.

Ellos refieren que, esta revisión mostró que los suplementos de PUFA ω -3 combinados con quimioterapia y radioterapia para pacientes de Columbia Británica pueden reducir los síntomas de dolor, prevenir el síndrome de caquexia-anorexia, aumentar el peso de los pacientes con cáncer, disminuir el proceso de mitosis y proliferación de células cancerosas, así como reducir la respuesta inflamatoria y apoyar el tratamiento de quimioterapia, además, según una revisión clínica, se ha encontrado que las mujeres con altas ingestas de ω -3 PUFA totales en comparación con ω -6 PUFA tienen un menor riesgo de BC. Además, al analizar los hábitos alimenticios, un ensayo clínico mostró una buena asociación entre el total de MUFA, OA y ácido palmítico (C16:0) y un aumento en el riesgo de BC. Sin embargo, los efectos de los PUFA ω -3 en el tratamiento del tumor son controvertidos. Algunos estudios sugieren que las PUFA ω -3 pueden prevenir o ralentizar el desarrollo del cáncer al reducir la inflamación, ralentizar el crecimiento y la división de las células cancerosas y prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Por otra parte mencionan que, ALA, DHA y EPA fueron los principales PUFA ω -3 (44 a 63%) reportados por los estudios seleccionados y su efecto antitumoral se analizó como combinado con medicamentos antitumorales o comparado con una dieta con una ingesta más alta del tipo LA ω -6 PUFA (70,4%) o los ARA y GLA ω -6 PUFA (al La EPA y el DHA transportados por lipoproteínas que contienen apo B (lipoproteínas no de alta densidad (HDL)) mostraron un efecto protector sobre la proliferación de células tumorales solo en tumores negativos para ER y PgR, comparando diferentes lipoproteínas y el grado de gravedad de BC en las mujeres.⁵⁶

Se concluye que, la suplementación con PUFA de Omega-3 es un coadyuvante importante para la quimioterapia u otras terapias antitumorales tradicionales y muestra resultados notables en combinación con estos otros tratamientos, reduce el crecimiento y el peso del tumor (durante los primeros quince días después de la inducción del tumor) en comparación con el uso aislado de medicamentos o PUFA ω -3 solos. Además, la tasa de supervivencia aumenta. El efecto de los PUFA ω -3 aislados se analizó principalmente en términos de incidencia y latencia del tumor, así como la metástasis tumoral en el modelo de BC transgénico y el modelo de cáncer de mama inducido químicamente, muestra resultados significativos en términos de peso animal (mejora el aumento de peso y previene la pérdida de peso) y la reducción del crecimiento tumoral Sin embargo, la dosis óptima de PUFA de ω -3 para la farmaconutrición y los efectos antitumorales o la prevención de BC no está clara en la investigación preclínica.⁵⁶

En un estudio realizado por Brown et al.⁵⁷ con células in vitro se examinaron los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (EPA y DHA) donde se menciona la utilización de la conversión a sus respectivos derivados endocannabinoides, eicosapentaenoil-etanolamina (EPEA) y docosahexaenoil-etanolamina (DHEA) y los componentes originales, se estudió estos componentes sobre la función de las células del cáncer de mama. EPEA y DHEA exhibieron mayores efectos anticancerígenos que EPA y DHA en dos células BC (MCF-7 y MDA-MB-231) mientras que no mostraron ningún efecto en células mamarias no malignas (MCF-10a). Ambas líneas de cáncer de mama expresaron receptores CB1/2 que fueron responsables, al menos en parte, de los efectos antiproliferativos observados de los endocannabinoides omega-3 según lo determinado por los estudios de antagonismo del receptor. El DHA redujo la migración in vitro de MDA-MB-231, mientras que tanto los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (EPA Y DHA) como sus endocannabinoides inhibieron significativamente la invasividad.

La atenuación de la viabilidad celular, la migración y la invasión de células malignas indica un posible uso terapéutico nutricional complementario de estos los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 y/o sus endocannabinoides en el tratamiento del cáncer de mama.

4.3 Resultados del tercer objetivo específico

En relación con el tercer objetivo específico de la presente investigación el cual corresponde identificar las mejores prácticas clínicas relacionadas con el abordaje médico integral de mujeres adultas que utilizan el omega 3 como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. Cabe señalar que este apartado abarca medidas que se realizan a favor para poder brindar el mejor tratamiento integral a estas pacientes de manera sistemática. En relación con lo anterior se señala lo siguiente:

Prácticas clínicas en el abordaje de pacientes con cáncer de mama

Uno de los pilares en la atención médico integral de todas las patologías es la educación y no es menos importante en los pacientes con padecimiento de cáncer de mama. En relación a lo anterior, Riverón et al.⁵⁸ en su estudio cuasi- experimental acerca de la intervención educativa sobre cáncer de mama, refieren que el objetivo de esta investigación era evaluar la efectividad de una intervención educativa sobre el cáncer de mama, dentro de la metodología que describen es que tomaron en cuenta a mujeres mayores de 30 años que pertenecían al consultorio 13 del Policlínico “Pedro del Toro” de Holguín durante el 2018. La población de estudio la constituyó el total de mujeres adultas mayores de 30 años de edad, 124 pertenecientes al consultorio en estudio. La muestra quedó conformada por 80 pacientes, seleccionadas mediante el muestreo aleatorio simple.

Dentro de los resultados de esta investigación destaca lo siguiente: En cuanto a las necesidades identificadas, las 80 pacientes (100 %) expresaron la necesidad de conocer acerca de los factores de riesgo del cáncer de mama. Antes del programa educativo predominaron las mujeres con conocimientos inadecuados sobre prevención del cáncer de mama, autoexamen de mama y factores de riesgo (80 %, 65 % y 80 %, respectivamente). Luego de la intervención aumentaron a suficientes: en el primer caso al 85 %, en el segundo y tercero a 100 %. La aplicación de dicho programa resultó efectiva en 68 féminas, para un 85 %.⁵⁸

Estos investigadores concluyen que, la intervención educativa fue efectiva porque demostró un incremento en el nivel de conocimiento sobre la prevención, los factores de riesgo y el autoexamen de mama.⁵⁸

Se tiene en cuenta por otra parte, las principales complicaciones postquirúrgicas en pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con la literatura investigada, describen el linfedema como una de las complicaciones más comunes después de la cirugía de cáncer de mama. En relación con lo anterior, Castro et al.⁵⁹ en su investigación de tipo ensayo aleatorizado acerca de la prevención del linfedema después de la cirugía de cáncer de mama mediante la restricción elástica ortopédica y drenaje linfático manual, refieren que se realizó un estudio experimental con un grupo control.

Cuarenta y ocho pacientes fueron asignados al azar a grupos experimentales (ortosis elástica de contención y drenaje linfático manual) y de control (medidas posturales). Las medidas de resultados fueron la calidad de vida, la composición corporal, la temperatura, la evaluación funcional del hombro, el dolor y el volumen de las extremidades. Las medidas se realizaron al inicio y después de una intervención de 8 meses.⁵⁹

Dentro de los resultados destacan los siguientes: después del período de intervención, el grupo experimental mostró diferencias significativas ($P < .05$) en la calidad de vida, el agua extracelular y la evaluación funcional del volumen de la extremidad del lado mastectomizado.⁵⁹

Se concluye que, la aplicación de la órtesis elástica de contención y el drenaje linfático manual contribuyen a prevenir la linfedema secundaria después de la cirugía de cáncer de mama, mejora la calidad de vida de estas pacientes, lo cual podría considerarse como una buena práctica clínica en el abordaje de estas pacientes.⁵⁹

El papel de la detección del cáncer de mama es muy importante en cuanto a las mejores prácticas clínicas de las pacientes con este tipo de cáncer, en relación con lo anterior, Rojas et al.⁶⁰ en su investigación acerca de la detección de cáncer de mama en la ciudad de México durante el 2017, refieren que el objetivo era describir la incidencia y la mortalidad relacionadas con la detección de cáncer de mama en las unidades de la oficina local del Sur de la CDMX en Imss EN EL 2017.

Estos investigadores analizaron las bases de datos de la Coordinación de Prevención y Atención de la Salud (CPAS), Información y Análisis Estratégico (CIAE) y la Clínica de Mamas (UDDC Mama). Entre los datos se incluyeron la edad, el estudio (mastografía, ultrasonido y biopsia) y el tipo histológico, la incidencia y la mortalidad. Para el análisis estadístico se utilizó la t de Student y la correlación de Spearman ($p < 0,05$).⁶⁰

Dentro de los resultados de la investigación destaca que en una población de 589.683 mujeres (40-69 años), se realizaron 97 779 mastógrafos. De estos, había 94.883 normales (BIRADS 1) y 1933 sospechosos (BIRADS 3-5). En 436 biopsias, el carcinoma ductal infiltrado fue el más frecuente. La tasa de incidencia fue de 39,3/100.000 y la tasa de mortalidad fue de 3,54/100.000 habitantes (en 2015 y 2016 fue de 6,84 y 7.02/100.000, respectivamente).⁶⁰

Se concluye que, se ha observado un aumento en la incidencia y una disminución en la mortalidad por cáncer de mama, lo que está relacionado con las mejoras en los programas de detección en 2017. Además, recalcan la importancia en mantener y optimizar los programas de detección.⁶⁰

Bonilla Sepúlveda A.⁶¹ por otra parte, en su investigación de tipo estudio descriptivo transversal, acerca de Frecuencia de la mamografía, ecografía, examen clínico y autoexamen de mama en la población general, refiere que realizó una encuesta de 318 usuarias atendidas entre junio y diciembre de 2018, donde se estimaron la frecuencia de diferentes métodos de tamización y se evaluaron las características sociodemográficas, antecedentes personales y familiares, adicionalmente buscó si había asociación significativa entre la práctica de la mamografía como prueba de tamización y las variables de estudio.

Dentro de los resultados destaca lo siguiente: La media de la edad fue de 44,2 años. El método de tamización más usado fue el autoexamen (70,1 %), en su mayoría mensual (76,7%), seguido por la mamografía (56 %), en su mayoría ocasional (46 %). El examen clínico de mama (ECM) se utilizó en el 45,9 % de las pacientes, con una frecuencia anual en el 50 % de ellas. Por último, la ecografía de mama se practicó en el 43,1 % de las encuestadas, con una frecuencia en su mayoría ocasional (39,4 %). Se realizó un análisis independiente para mujeres entre los 50 y 69 años y aunque el 93,8 % se habían realizado la mamografía, solo el 9,3 % lo hizo bienal. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las variables de estudio y la realización de la mamografía como método de tamización.⁶¹

Este investigador concluye que, en la población estudiada, el autoexamen de mama es realizado por la mayoría de las mujeres con una frecuencia mensual. La frecuencia de la mamografía, el ECM y la ecografía de mama fue muy similar y se esperaba encontrar un mayor porcentaje de mamografías realizadas como prueba de tamización. Se requiere fortalecer esta estrategia efectiva para la detección temprana de cáncer de mama porque este es un pilar en cuanto las buenas prácticas clínicas relacionadas al abordaje de estas pacientes, se tiene en consideración la situación particular de cada paciente, la efectividad y beneficio de la técnica, así como los costos asociados.⁶¹

Morato et al.⁶² por otra parte, en su estudio de tipo aleatorizado, acerca de un programa integral estandarizado de intervención nutricional y actividad física que reduce el peso corporal en mujeres recién diagnosticadas con cáncer de mama, estos autores refieren que el objetivo de este estudio fue comparar el efecto de solo una intervención nutricional (GC) con un programa integral de educación nutricional (intervención y educación nutricional y actividad física) (IG) durante 1 año. Además, refieren que utilizaron un total de 65 mujeres con cáncer de mama previamente evaluadas en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, fueron reclutadas y divididas en 2 grupos: grupo de control (GC) y grupo de intervención (GI).⁶²

Dentro de los resultados de esta investigación destaca, el GI mostró una reducción significativa del peso corporal ($-1,87 \pm 3,41$ vs. $1,48 \pm 2,01$ kg, $p < 0,05$), IMC ($-0,61 \pm 1,40$ vs. $0,65 \pm 0,88$ kg/m², $p < 0,05$), colesterol total ($-32,92 \pm 38,45$ vs. $-3,23 \pm 39,73$ mg/dl, $p < 0,05$) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) ($-35,29 \pm 27,50$ vs. $6,33 \pm 40,70$ mg/dl, $p < 0,05$). Al finalizar el estudio, ambos grupos fueron más conscientes de la importancia de la actividad física y demostraron consumir una cantidad más elevada de cereales, frutas, pescado azul y lácteos.⁶²

Se concluye que, las intervenciones dietéticas junto con la práctica de actividad física son importantes para lograr beneficios físicos y fisiológicos que podrían reducir algunos factores de riesgo asociados con la recurrencia y progresión del cáncer de mama. Es relación con lo anterior, esto formaría parte de una buena práctica clínica para el manejo de las pacientes con cáncer mama.⁶²

En esta misma línea, Acosta et al.⁶³ en su estudio de tipo descriptivo transversal acerca del funcionamiento familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama, refieren que el objetivo de esta investigación era determinar la relación entre la funcionalidad familiar y las estrategias de afrontamiento en las pacientes con cáncer de mama, en el cual participaron 63 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 2 a 24 meses de evolución. Se estudiaron variables sociodemográficas y clínicas mediante una entrevista; las estrategias de afrontamiento con el instrumento “Inventario de Estrategias de Afrontamiento” y funcionalidad familiar con el cuestionario de Percepción de Función Familiar FFSIL. La información obtenida se procesó mediante el paquete estadístico SPSS 23, se empleó estadística descriptiva y analítica, Pearson, X² y razón de prevalencia.

Dentro de los resultados de esta investigación destaca que las estrategias de afrontamiento más utilizadas fueron las de tipo activo en 68 % de las mujeres estudiadas, es la resolución de problemas la más frecuente en 43 %. Los factores que se relacionaron con el afrontamiento activo fueron edad ($p=0.019$), estado civil ($p=0.013$) y pertenecer a familia funcional ($p=0.000$). Se concluye que la funcionalidad familiar es un factor protector para las estrategias de afrontamiento activo en las pacientes con cáncer de mama.⁶³

Buenas prácticas en el cáncer de mamá con el uso de omega 3

En una revisión de la literatura por Mokbel & Mokbel⁶⁴ de estudios in vitro, en animales y epidemiológicos y selección de estudios in vitro y en animales con evidencia molecular, en relación con el efecto de beneficio del uso de omega 3, mencionan su impacto positivo con acción directa en el cáncer de mama, donde se ha atribuido a la ingesta dietética muy alta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) marinos, principalmente PUFA omega-3 (PUFA n-3) y PUFA omega-6 con efectos protectores además de tener efectos contra la carcinogénesis mamaria fue respaldado por múltiples experimentos con animales y estudios in vitro, donde la evidencia actual de estudios experimentales ha demostrado que la proporción de ácidos grasos poliinsaturados omega-3/omega-6 puede reducir la cantidad de derivados de lípidos proinflamatorios, la señalización del receptor del factor de crecimiento, la producción de citocinas mediada por NF- κ B y puede modular la transducción de señales mediada por medio de la vía de la rapamicina y el crecimiento de las células de cáncer de mama, al competir por la vía metabólica de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa. Sin embargo, el mecanismo molecular preciso por el cual estos PUFA marinos pueden afectar la carcinogénesis y la angiogénesis del cáncer de mama aún no se ha definido de manera inequívoca.

Para examinar la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta dietética de PUFA omega-3, se realizó un metaanálisis de datos de 21 estudios de cohortes prospectivos independientes que incluyeron 20 905 eventos de cáncer de mama y 883 585 participantes. Se ha informado que un mayor consumo de PUFA omega-3 está asociado con una reducción del 14 % en el riesgo de cáncer de mama. Este riesgo relativo fue independiente de si los PUFA omega-3 se miden como ingesta dietética o como biomarcadores tisulares. El análisis de dosis-respuesta mostró que el riesgo de cáncer de mama puede disminuir en un 5 % por incremento de 0,1 g/día de ingesta dietética de PUFA omega-3. ⁶⁴

Para determinar cuantitativamente la relación entre el riesgo de cáncer de mama y las altas proporciones de ingesta de PUFA omega-3/omega-6, se realizó un metaanálisis de cinco estudios de cohortes y seis estudios prospectivos anidados de casos y controles, que incluyeron 8331 casos de cáncer de mama de 274 135. Se realizó en hembras adultas de varios países. Entre las poblaciones de estudio, se informó que las personas con mayores proporciones de ingesta dietética de omega-3 a omega-6 (PUFA) tenían un riesgo significativamente menor de cáncer de mama. Más importante aún, el análisis de subgrupos ha demostrado que las personas en 3 estudios de EE. UU. con proporciones de ingesta más altas de omega-3/omega-6 en los fosfolípidos séricos tuvieron una reducción del 38 % en el riesgo de cáncer de mama. ⁶⁴

Se ha demostrado que la suplementación con omega-3 alcanza e imparte mejoras significativas en la relación de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3/omega-6 en el tejido mamario diana. Esto justifica una reconsideración de la ingesta dietética de referencia para EPA y DHA y proporciona evidencia sólida y robusta que apoya la prevención del cáncer de mama aumentando el consumo de proporciones de una ingesta dietética mayor de omega-3 que omega-6. Aun así como EPA y DHA no se pueden sintetizar de novo en los mamíferos y la interconversión entre los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 no existe en los seres humanos, los fosfolípidos séricos de omega-3 a omega-6 reflejan sus proporciones en la ingesta dietética, se informa que un aumento del consumo de omega 6, el cual se consume más en las dietas occidentales (en aceites de frituras) disminuyen los efectos beneficiosos de del ácido alfa-linolénico y sus derivados de cadena más larga como lo es EPA y DHA, por lo cual se requieren ingestas muy altas de ácido alfa-linolénico para permitir la síntesis suficiente de sus derivados de cadena más larga, EPA y DHA en el cuerpo humano. ⁶⁴

En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego, por Paixão et al.¹⁴ sobre los efectos del aceite de pescado enriquecido con EPA y DHA en los marcadores nutricionales e inmunológicos de pacientes con cáncer de mama sin tratamiento previo, los pacientes del grupo FO (FG) fueron suplementados con 2 g/día de concentrado de FO que contenía 1,8 g de ácidos grasos n-3 durante 30 días. El grupo placebo (PG) recibió 2 g/día de aceite mineral. Al inicio del estudio y después de la intervención, se evaluaron los niveles plasmáticos de ácidos grasos n-3, la ingesta dietética, el peso, la composición corporal y los marcadores bioquímicos e inmunológicos.

La suplementación con EPA y DHA de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado condujo a un cambio significativo en la composición de ácidos grasos plasmáticos, mantuvo el nivel de células T CD4+ y los niveles séricos de hsCRP, sugestivos de un efecto beneficioso sobre el sistema inmunitario y respuesta inflamatoria menos activa.¹⁴

El objetivo de un estudio experimental con ratones hembras fue determinar los efectos de la exposición de por vida a diversas grasas dietéticas sobre el desarrollo de tumores mamarios durante un período de 20 semanas. Se alimentaron modelos de ratones hembra heterocigotos MMTV-neu (ndl) YD5 con cinco dietas maternas que contenían 10 % de aceite de cártamo (n-6 PUFA, control), 3 % de aceite de menhaden + 7 % de aceite de cártamo (n-3 PUFA marino, control), 3 % linaza + 7% aceite de cártamo (n-3 PUFA de origen vegetal), 10% aceite de oliva (MUFA) o 10 % manteca de cerdo (SFA).⁶⁵

En un estudio experimental con ratones hembras se evidencia en los resultados como se mitigan a nivel tumoral en el cáncer de mama HER-2, con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, saturados y monoinsaturados omega-3 en comparación con los ácidos grasos poliinsaturados omega 6. Las medidas primarias, la latencia tumoral, el volumen y la multiplicidad difieren según el tratamiento dietético en el siguiente orden general, PUFA n-6 > PUFA n-3 vegetal, SFA, MUFA > PUFA n-3 marino. En general, estos hallazgos muestran que la calidad de la dieta juega un papel importante que influye en los resultados del tumor mamario.⁶⁵

Al comparar todas las principales familias de ácidos grasos juntas usando aceites enriquecidos, este estudio pudo proporcionar una visión relativista de su influencia en los resultados de BC.

En conclusión, los PUFA n-3 de origen marino mitigan mejor los resultados de BC en comparación con otros ácidos grasos dietéticos examinados en este estudio. MUFA, SFA y PUFA n-3 derivados de plantas se desempeñaron de manera similar y los ratones alimentados con PUFA n-6 tuvieron los peores resultados de BC. En general, estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar cuidadosamente el tipo de ácido graso en las intervenciones de estilo de vida dietético para la prevención de cáncer de mama.⁶⁵

En un estudio de revisión sobre el uso de omega 3 en pacientes con cáncer, incluye sobre pacientes con cáncer de mama, se termina la observación de los mecanismos moleculares involucrados en la actividad de los ácidos poliinsaturados omega 3 dietéticos en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama, donde se sugiere que se deben proporcionar suplementos dietéticos, en combinación con medicamentos contra el cáncer, pero solo bajo supervisión médica, como opción para una estrategia auxiliar para tratamiento del cáncer de mama triple negativo.⁶⁶

La monoterapia con DHA no disminuyó la expresión de mediadores inflamatorios clave en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, lesiones pre malignas o benignas de mama, dado que el apoyo nutricional con los ácidos poliinsaturados omega 3 tiene efectos antitumorales, la suplementación de estos puede ser beneficiosa en pacientes con cáncer de mama triple negativo en tratamiento. Actualmente, dicho estudio recomienda la suplementación con omega 3 para pacientes con cáncer de mama triple negativo, en lugar de monoterapia con DHA o EPA.⁶⁶

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Conforme a la descripción de las principales formas de tratamiento convencional utilizado actualmente en el manejo de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama, surgen las siguientes conclusiones:

- Respecto a las formas anteriores de un desarrollo de un carcinoma infiltrante en la mujer, los carcinomas in situ tienen un abordaje terapéutico para evitar un desarrollo a futuro de un proceso invasivo en la mama o recurrencia de un proceso neoplásico a nivel mamario, por lo cual en el carcinoma in situ (ductal o lobulillar) cuenta con la opción quirúrgica con cirugía conservadora de mama, que en casos de carcinoma ductal, donde se concluye que la realización de una cirugía conservadora más radioterapia evidencia menores tasas de desarrollo de carcinomas infiltrante y recurrencia.
- El abordaje quirúrgico en el cáncer de mama es una de las bases significativas tanto, así como los márgenes libres tumorales negativos en el cáncer infiltrante donde preferiblemente la cirugía conservadora es un abordaje valioso en la paciente con cáncer de mama, así como la mastectomía se podría practicar como opción quirúrgica tanto en casos de carcinoma in situ y carcinomas infiltrantes, sin embargo, tiene un gran impacto en la vida de la mujer a nivel estético y/o en su salud mental. Además, la disección axilar en el carcinoma in situ a diferencia en casos de cáncer infiltrante, se puede justificar la realización de un estudio a nivel axilar mediante el ganglio centinela cuando se presentan casos de carcinoma in situ con criterios por su extensión o alto grado, asimismo, el estudio de ganglio centinela es de gran importancia para la determinación y abordaje en el tratamiento de la paciente con cáncer de mama. La terapia hormonal en el carcinoma in situ es considerada para la reducción de recurrencia ipsilateral, enfermedad contralateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo, donde el Tamoxifeno es el medicamento que en el medio se menciona para prevención de recurrencia, con respaldo de estudios de su beneficio de uso.

- El tratamiento de cáncer de mama no metastásico tiene prioridad a la erradicación tumoral, ganglios afectados y la prevención de la recurrencia tumoral, donde localmente se encuentra desde la cirugía como pilar, las terapias sistémicas tanto adyuvantes y neoadyuvantes, donde se ha visto la utilización de la terapia primaria como parte importante en el abordaje del cáncer de mama junto al abordaje quirúrgico. Mientras que en el cáncer de mama metastásico se tiene como objetivo prolongar la supervivencia con terapias locales (cirugía) y terapias sistémicas, además de recalcar que se puede concluir que, subtipos como el cáncer de mama triple negativo tiene grandes retos para mejorar su abordaje ante su complejidad y agresividad.

En relación con los efectos sobre el uso de omega 3 sobre la salud de mujeres adultas con cáncer de mama y la interacción de este con los tratamientos convencionales, surgen las siguientes conclusiones:

- La mayoría de autores coincide de que la evidencia clínica acerca de los efectos y posibles beneficios de los ácidos grasos omega 3 como tratamiento coadyuvante a la terapia convencional en el cáncer de mama, sigue siendo aun de carácter limitado, sin embargo, a través de los diferentes niveles de evidencia científica, se reconoce beneficios tales como: disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumían altos niveles de ω -3 y ω -6 bajos, además se asoció que un aumento de los ácidos grasos omega -3 circulantes con la suplementación con aceite de pescado, mejoró la fatiga, además de mejorar la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión del cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante CAF y mastectomía.
- Dentro de los beneficios que se destacan posterior a la utilización de ácidos grasos omega 3 en pacientes con cáncer de mama se encuentra: combinados con quimioterapia y radioterapia para pacientes, pueden reducir los síntomas de dolor, prevenir el síndrome de caquexia-anorexia, aumentar el peso de los pacientes con cáncer, disminuir el proceso de mitosis y proliferación de células cancerosas, así como reducir la respuesta inflamatoria y apoyar el tratamiento de quimioterapia, además, según una revisión clínica, se ha encontrado que las mujeres con altas ingestas de ω -3 PUFA totales en comparación con ω -6 PUFA tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer.

En relación a las buenas prácticas clínicas en el abordaje de las pacientes con cáncer de mama, surgen las siguientes conclusiones:

- De acuerdo con la literatura investigada una de las complicaciones postquirúrgicas en pacientes con cáncer de mama, se encuentra el linfedema como una de las complicaciones más comunes después de la cirugía de cáncer de mama.
- Ante la programación de campañas educativas aún predominan las mujeres con conocimientos inadecuados sobre prevención del cáncer de mama, autoexamen de mama y factores de riesgo.
- De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el autoexamen de mama es realizado por la mayoría de las mujeres con una frecuencia mensual. La frecuencia de la mamografía, el ECM y la ecografía de mama fue muy similar y se esperaba encontrar un mayor porcentaje de mamografías realizadas como prueba de tamización.
- Las intervenciones dietéticas junto con la práctica de actividad física son importantes para lograr beneficios físicos y fisiológicos que podrían reducir algunos factores de riesgo asociados con la recurrencia y progresión del cáncer de mama.
- Existe estudios en poblaciones con cáncer de mama o con mujeres que tratan la prevención del cáncer de mama, donde la parte dietética es significativa, el exceso de omega 6 de aceites y alimentos altamente grasos propensa al desarrollo tumoral y donde alimentos con omega 3 (alimentos marinos) generan un beneficio en la prevención y directamente en el proceso oncológico de mama, donde se asocia no solo beneficios en el panorama inflamatorio que conlleva el cáncer, sino también evita la angiogénesis y proliferación de células cancerígenas mamarias. Por lo cual una dieta nutritiva y enriquecida en omega 3 causan un impacto a favor de la salud de la paciente y de tal manera promueve el bienestar no solo para procesos cancerígenos de la mama.

5.2 Recomendaciones

- El abordaje terapéutico del cáncer de mama desde su identificación temprana como carcinoma in situ puede ser muy abrumador para la paciente, sin embargo, se debe tomar en cuenta e informar sobre las opciones iniciales para el bienestar y evitar recurrencias o procesos invasivos a futuros, como el uso de la terapia hormonal, al final cada caso se debe tomar de forma individualizada respecto a la situación clínica de la paciente.
- Dentro de lo que se recomienda en el abordaje convencional se debe siempre plantear la terapia local, ya sea con cirugía conservadora o mastectomía porque es pilar en el abordaje considerar las individualidades e intereses de la paciente, pero también de la situación actual de la paciente, además de la utilización de la terapia sistémica adyuvante y neoadyuvante, las cuales tienen un impacto en la mejora del abordaje.
- Se encuentra diversa evidencia científica que respalda diferentes nutrientes, componentes, medicamentos en estudio para ser tratamientos coadyuvantes a las terapias convencionales utilizados en mujeres con cáncer de mama metastásico, como el no metastásico, por lo cual se debe apostar por la continua investigación de combinaciones con el tratamiento convencional para abordar y brindar abordajes más integrales.
- Concientizar a la población médico científica, sobre la necesidad real de investigar más acerca de los efectos de los ácidos grasos omega 3, centrándose en la necesidad de confirmar los resultados anteriormente expuestos y diseñar ensayos clínicos adecuados para poder determinar la dosis y la duración con estas terapias coadyuvantes al tratamiento convencional.
- Existe mucha evidencia científica que respalda la utilización de ácidos grasos omega 3 como tratamiento coadyuvante a las terapias convencionales utilizados en mujeres con cáncer de mama.

- Se recomienda la aplicación de la órtesis elástica de contención y el drenaje linfático manual porque contribuyen a prevenir el linfedema secundaria después de la cirugía de cáncer de mama, mejora la calidad de vida de estas pacientes, lo cual es considerado como una buena práctica clínica en el abordaje de estas pacientes.
- Fortalecer campañas de intervención educativa porque de acuerdo con la literatura anteriormente expuesta suele ser efectiva, porque demostró un incremento en el nivel de conocimiento sobre la prevención, los factores de riesgo y el autoexamen de mama.
- Se requiere fortalecer la estrategia efectiva para la detección temprana de cáncer de mama porque este es un pilar en cuanto las buenas prácticas clínicas relacionadas con el abordaje de estas pacientes, considerar la situación particular de cada paciente, la efectividad y beneficio de la técnica, así como los costos asociados.
- Fomentar estilos de vida saludables en todos las pacientes con cáncer de mama tales como la realización de ejercicio en forma regular y control de peso, acompañadas por la experiencia de un profesional en salud, cesar hábitos de fumado, consumo de alcohol y dietas poco equilibradas.
- Se requiere plasmar ideas en la población femenina con los estilos de vida saludables que conlleven dietas enriquecidas en nutrientes como el omega 3 y sus beneficios en la prevención del cáncer de mama y otros tipos de enfermedades, dietas que se alejen de alimentos procesados o grasos que lleven a un poco aporte nutricional.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliográficas

- 1) Serini S, Ottés Vasconcelos R, Nascimento Gomes R, Calviello G. Protective effects of ω -3 PUFA in anthracycline-induced cardiotoxicity: A critical review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18122689>
- 2) Cabo L, Achón M, González M. P. Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados en la prevención y promoción del cáncer. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2015;32(1):41-49. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309239661007>
- 3) Rosa Oliva Fabiola de la, Meneses A, Ruiz H, Astudillo H, Bargalló E, Lara F. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2019 .Ago [citado 2023 Mar 05] ; 36(4): 769-776. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112019000400005&lng=es. Epub 17-Feb 2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2338>.
- 4) Hanson S, Thorpe G, Winstanley L, Abdelhamid AS, Hooper L, PUFAH group. Omega-3, omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;122(8):1260–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0761-6>
- 5) Giordano C, Plastina P, Barone I, Catalano S, Bonofiglio D. N-3 polyunsaturated fatty acid amides: New avenues in the prevention and treatment of breast cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(7):2279. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21072279>
- 6) Wiggs A, Molina S, Sumner SJ, Rushing BR. A review of metabolic targets of anticancer nutrients and nutraceuticals in pre-clinical models of triple-negative breast cancer. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(10):1990. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu1410199>

- 7) Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu Rev Food Sci Technol* [Internet]. 2018;9:345–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>
- 8) Bermejo LM, Gómez-Candela C, Dahdouh S, López-Plaza B. Bioactive food compounds as adjuvants to breast cancer treatment: vitamin D and omega-3. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018;35(Spec6):64–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2291>
- 9) Zárate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA, Rodríguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Transl Med* [Internet]. 2017;6(1):25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40169-017-0153-6>
- 10) Zhu S, Lin G, Song C, Wu Y, Feng N, Chen W, et al. RA and ω -3 PUFA co-treatment activates autophagy in cancer cells. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(65):109135–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22629>
- 11) Zick SM, Colacino J, Cornellier M, Khabir T, Surnow K, Djuric Z. Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017;161(2):299–310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-4070-y>
- 12) Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(20):5028. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20205028>
- 13) Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, He K, Olshan AF, Shen J, et al. Polyunsaturated fatty acid interactions and breast cancer incidence: a population-based case-control study on Long Island, New York. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2015;25(12):929–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.09.003>

- 14) Paixão EM da S, Oliveira AC de M, Pizato N, Muniz-Junqueira MI, Magalhães KG, Nakano EY, et al. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr J* [Internet]. 2017;16(1):71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-017-0295-9>
- 15) Vargas Gómez D, Rodríguez González D. Efectividad en la suplementación con omega 3 (Pescado) y vitamina D durante el periodo gestacional para la prevención de diversas alergias en el lactante de 0-1 año de edad. *Enferm Actual Costa Rica* [Internet]. 2017;(34). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/revenf.v0i34.31645>
- 16) Tapia S A. Ácidos grasos omega-3 para la prevención y tratamiento DE Las depresiones en El embarazo y post Parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2004;69(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262004000500013>
- 17) Hausman, DM (2019). ¿Qué es el cáncer? *Perspectivas en Biología y Medicina*, 62(4), 778 - 784. doi:10.1353/pbm.2019.0046
- 18) Tinoco-García, Alicia. “Definición de cáncer: una controversia científica entre el paradigma orto-doxo y el crítico en oncología”. *Rev Colomb. Filos. Cienc.*19.38 (2019): 11-52. <https://doi.org/10.18270/rcfc.v18i36.2271>
- 19) Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2022 [citado el 02 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 20) Observatorio Mundial del Cáncer [Internet]. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). 2022. [citado el 02 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
- 21) Cancer today [Internet]. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). 2022. [citado el 02 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods>

- 22) Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)* [Internet]. 2021;41(11):1183–94.
- 23) González, J, Ugalde, C. La Glándula Mamaria, Embriología, Histología, Anatomía y Una de Sus Principales Patologías, El Cáncer de Mama. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2012. [03 de abril de 2022]; LXIX (602): 317-320. Disponible en: binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art26.pdf
- 24) Keith L. Moore, Arthur F. Dalley II y Anne M.R. Agur. *Moore Anatomía con orientación clínica*. 8^a Edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2017.
- 25) Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. *Histología: Texto y Atlas: Correlación con biología molecular y celular*. 8^a Edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2020.
- 26) Yeo, S. K., Guan, J. L. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor?. *Rev Trends in cancer*. 2017; 3(11): 753–760. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.09.001>
- 27) López E, Salamanca F. Cáncer de mama. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2020; 58(1): 1-3. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M21000109>
- 28) Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Revista Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual*. 2018; 35 (1): 44-51. ISSN 2215-5287
- 29) Ramírez A, Tristan M, Landaverde D, Arce C. *Guía para Pacientes: Cáncer de Mama*. San José: Costa Rica. 2012. CCSS ISBN #: 978-9930-9469-2-3
- 30) Espinosa M. Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*. 2017; 2(1): 8- 12. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58>
- 31) Alcaide, M, Rodríguez C, de Reyes S, Gallart T, Sánchez M, García J, Torné, P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. 2021. *Cir Andal*. 2021; 32(2):155-59. DOI: 10.37351/2021322.9

- 32) National Cancer Institute. PDQ Cancer Information Summaries Breast Cancer Prevention: Health Professional Version. PDQ Adult Treatment Editorial Board. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65884/>
- 33) Synaptic. Cáncer de mama, diagnóstico [Internet]. Synapticpg.com/Synaptic; 2017 [agosto 14 abril 2022] Disponible en: http://synapticpg.com/cama_clinica.html
- 34) Wang J, Lei K, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. 2018. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 22 (12): 3855-3864. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15270
- 35) Fuentes N, Kim E, Fan Y, Chapkin R. Omega-3 fatty acids, membrane remodeling and cancer prevention. 2018. *Mol Aspects Med* 64: 79–91. doi:10.1016/j.mam.2018.04.001.
- 36) Nabavi SF, Bilotto S, Russo G, Orhan I, Habtemariam S, Daglia M, Devi K, Loizzo M, Tundis R, Nabavi SM. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. 2015. *Cancer Metastasis Rev* 34(3):359-80. doi: 10.1007/s10555-015-9572-2. PMID: 26227583.
- 37) Zanoaga O, Jurj A, Raduly L, et al. Implications of dietary ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1167-1176. doi:10.3892/etm.2017.5515
- 38) Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la investigación. (6ª ed.). México: McGrwall Hill Education ; 2014.
- 39) Quesada VP. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica [Internet]. [Imprentanacional.go.cr](https://www.imprentanacional.go.cr). 2014. Disponible en: https://www.imprentanacional.go.cr/editorialdigital/libros/textos%20juridicos/manual_contra_el_cancer_edincr.pdf
- 40) Ramírez A., Tristan-López M., Landaverde-Recinos D., Arce-Lara C., (2012). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Mama. San José: Costa Rica, CCSS.

- 41) Pertejo E. Cirugía del carcinoma ductal in situ de mama. *Revisiones en Cáncer*. 2023; 36(3) : 147-154. doi.org/10.20960/revcancer.00015
- 42) Chien J-C, Liu W-S, Huang W-T, Shih L-C, Liu W-C, Chen Y-C, et al. Local treatment options for young women with ductal carcinoma in situ: A systematic review and meta-analysis comparing breast conserving surgery with or without adjuvant radiotherapy, and mastectomy. *Breast [Internet]*. 2022;63:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.006>
- 43) Gupta A, Jhavar SR, Sayan M, Yehia ZA, Haffty BG, Yu JB, Wang SY. Cost-Effectiveness of Adjuvant Treatment for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2386-2396. doi: 10.1200/JCO.21.00831.
- 44) Yan, Y., Zhang, L., Tan, L. et al. Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast with Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT): a Meta-Analysis. *Pathol. Oncol. Res.* 26, 521–531 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0553-y>
- 45) Harris CG, Eslick GD. Impact of lobular carcinoma in situ on local recurrence in breast cancer treated with breast conservation therapy: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2021 Sep;91(9):1696-1703. doi: 10.1111/ans.16671.
- 46) Christiansen P., Mele M., Bodilsen A., Rocco N, Zachariae R. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival. *Annals of Surgery Open* 3(4):p e205, December 2022. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000205
- 47) Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment. *JAMA*, 321(3), 288. doi:10.1001/jama.2018.19323
- 48) Carausu M, Carton M, Diéras V, et al. Association of Endocrine Therapy for HR+/ERBB2+ Metastatic Breast Cancer With Survival Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2247154. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.47154
- 49) Yin J, Zhu C, Wang G, Gu J. Treatment for Triple-Negative Breast Cancer: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Int J Gen Med*. 2022;15:5901-5914 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S370351>

- 50). D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. Ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer. *Nutrients*. 2020;12(9):2751. doi:10.3390/nu12092751
- 51) Mantha OL, Hankard R, Tea I, Schiphorst A-M, Dumas J-F, Berger V, et al. N-3 fatty acid supplementation impacts protein metabolism faster than it lowers proinflammatory cytokines in advanced breast cancer patients: Natural $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$ variations during a clinical trial. *Metabolites*. 2022;12(10):899. doi:10.3390/metabo12100899
- 52) Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, He K, Olshan AF, Shen J, et al. Polyunsaturated fatty acid interactions and breast cancer incidence: A population-based case-control study on Long Island, New York. *Annals of Epidemiology*. 2015;25(12):929–35. doi:10.1016/j.annepidem.2015.09.003
- 53) Kleckner AS, Culakova E, Kleckner IR, Belcher EK, Demark-Wahnefried W, Parker EA, et al. Nutritional status predicts fatty acid uptake from fish and soybean oil supplements for treatment of cancer-related fatigue: Results from a phase II nationwide study. *Nutrients*. 2021;14(1):184. doi:10.3390/nu14010184
- 54) De la Rosa Oliva F, Meneses García A, Ruiz Calzada H, Astudillo de la Vega H, Bargalló Rocha E, Lara-Medina F, et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutr Hosp [Internet]*. 2019 [citado el 19 de junio de 2023];36(4):769–76. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021216112019000400005&script=sci_arttext&tlng=pt
- 55) Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, Budijitno S, Suwardjo S, Purnomo J, et al. Effects of Omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant CAF chemotherapy: A randomized controlled trial report. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2019 [citado el 19 de junio de 2023];20(3):911–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.911>

- 56) Theinel MH, Nucci MP, Alves AH, Dias OFM, Mamani JB, Garrigós MM, et al. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on breast cancer as a preventive measure or as an adjunct to conventional treatments. *Nutrients* [Internet]. 2023 [citado el 19 de junio de 2023];15(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15061310>
- 57) Brown I, Lee J, Sneddon AA, Cascio MG, Pertwee RG, Wahle KWJ, Rotondo D, Heys SD. Anticancer effects of n-3 EPA and DHA and their endocannabinoid derivatives on breast cancer cell growth and invasion. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020 May;156:102024. doi: 10.1016/j.plefa.2019.102024.
- 58) Riverón W, Rodríguez K, Ramírez M, Góngora O, Molina L. Intervención educativa sobre el cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2021 (citado 19 de junio de 2023) 37 (1): 1-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v37n1/1561-3038-mgi-37-01-e1354.pdf>
- 59) Castro AM, Moreno C, Matarán G, Aguilar M, Almagro I, Anaya J. Prevención de la linfedema tras cirugía de cáncer de mama mediante ortesis elástica de contención y drenaje linfático manual: ensayo clínico aleatorizado. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 [citado el 19 de junio de 2023];137(5):204–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145085/>
- 60) Rojas M, Olvera J, Vargas L, Rodríguez J, Chávez A, Aranza J, et al. Breast cancer detection in Mexico City during 2017. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2020 [citado el 19 de junio de 2023];58(1):32–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695314/>
- 61) 10. Bonilla-Sepúlveda ÓA. Frecuencia de la mamografía, ecografía, examen clínico y autoexamen de mama en población general. *Med Lab* [Internet]. 2021 [citado el 19 de junio de 2023];25(2):501–11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741774>

- 62) Morato M, Santurino C, López B, Arcos L, Clavero M, Valero M, et al. A standardized, integral nutritional intervention and physical activity program reduces body weight in women newly diagnosed with breast cancer. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 [citado el 20 de junio de 2023];38(3):575–84. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021216112021000300575&script=sci_abstract&tIng=ES
- 63) Acosta E, López C, Martínez ME, Zapata R. Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama. *Horiz Sanit* [Internet]. 2017 [citado el 20 de junio de 2023];16(2):139. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592017000200139
- 64) Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):983-997. doi: 10.21873/invivo.11568. PMID: 31280187; PMCID: PMC6689356.
- 65) Hillyer LM, Hucik B, Baracuhy EM, Lin Z, Muller WJ, Robinson LE, Ma DWL. Her-2 Breast Cancer Outcomes Are Mitigated by Consuming n-3 Polyunsaturated, Saturated, and Monounsaturated Fatty Acids Compared to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Nutrients*. 2020 Dec 20;12(12):3901. doi: 10.3390/nu12123901.
- 66) Yingjie Ma, Jing Wang, Qin Li & Bangwei Cao (2020): The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementations on anti-Tumor Drugs in Triple Negative BreastCancer, *Nutrition and Cancer*, DOI: 10.1080/01635581.2020.1743873

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Tabla 10.

Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor ¹ /Revista ² / Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Pertejo E / Revisiones en Cáncer / 2022	41	Cirugía del carcinoma ductal in situ de mama	Revisión Bibliográfica	5	NA	NA	<p>Resultados: Es el método de elección siempre que sea posible la resección completa de la lesión con márgenes negativos y buen resultado cosmético. La biopsia selectiva del ganglio centinela no se realiza de rutina. Se omite si es posible para minimizar la morbilidad, ya que se trata de una lesión pre invasiva. Solo se realiza si se cumplen los criterios consensuados, ya que, si se identifica un tumor invasivo tras la cirugía, es posible la realización de la técnica en un segundo tiempo.</p> <p>La mitad de las recurrencias locales se presentan como carcinomas invasivos, lo que aumenta el riesgo de mortalidad. La cirugía conservadora puede realizarse de forma segura si se consiguen márgenes libres adecuados, con un importante beneficio cosmético y en la calidad de vida. Si esto no es posible, debe optarse por la realización de mastectomía. En general, la recurrencia local tras mastectomía representa un 1 %.</p> <p>El tratamiento de una paciente con recaída local depende de la extensión, de la localización y de la cirugía previa. Tras la cirugía conservadora y la radioterapia posterior, casi siempre se indicará mastectomía por la radioterapia previa, excepto en casos seleccionados sin radioterapia anterior, irradiación parcial de la mama o largo tiempo desde la radioterapia (al menos 10 años), en los que podrá valorarse una nueva cirugía conservadora. También tras una mastectomía se realizará la cirugía conservadora sobre la zona de la recaída en el colgajo y se valorará la necesidad de radioterapia posterior.</p> <p>Conclusiones: El CDIS es una entidad de Diagnóstico frecuente cuya biología debemos conocer para individualizar la estrategia terapéutica en cada caso. La cirugía es la piedra angular del tratamiento y el objetivo es no dejar enfermedad residual para evitar la recaída, que en la mitad de los casos será como carcinoma invasivo.</p>

							<p>La mayor parte de los casos serán candidatos a cirugía conservadora, con o sin biopsia selectiva de ganglio centinela, según el tamaño y la histología. La necesidad de tratamiento complementario radioterápico o endocrino se valorará de forma individual.</p> <p>En aproximadamente el 30 % de los casos será necesaria la realización de una mastectomía. Si se realiza el tratamiento adecuado, el pronóstico del CDIS es excelente. La pauta de tratamiento específico para cada paciente debe decidirse en un comité interdisciplinar.</p>
Chien J, Liu W, Huang W, Shih L, Liu W, Chen Y / Breast/ 2022	42	Local treatment options for young women with ductal carcinoma in situ: A systematic review and meta-analysis comparing breast conserving surgery with or without adjuvant radiotherapy, and mastectomy.	Metaanálisis	1	114,619	<p>Ensayos controlados aleatorios (ECA) o estudios observacionales que informaron resultados comparativos entre BCS, BCS + RT y MT para pacientes con DCIS diagnosticadas antes de los 50 años, ya sea como un estudio específico por edad o en un análisis de subgrupos.</p>	<p>Resultados: Para las mujeres con DCIS ≤50 años, la RT después de la BCS redujo significativamente el riesgo de recurrencia del tumor de mama ipsilateral (IBTR) (HR = 0,66, IC del 95 %: 0,50–0,87). Sin embargo, el beneficio fue menos sólido en pacientes extremadamente jóvenes y con seguimientos prolongados. La RT no reveló ningún efecto preventivo estadísticamente significativo sobre la recurrencia invasiva ipsilateral (HR = 1,38, IC del 95 %: 0,98–1,94). Por otro lado, MT produjo el IBTR más bajo (BCS + RT vs MT: HR = 4,4, IC 95 % 2,06–9,40), tanto en la recurrencia del DCIS ipsilateral como en la recurrencia invasiva ipsilateral. Hubo una gran heterogeneidad y no se pudo llegar a una conclusión evidente con respecto a los resultados de supervivencia.</p> <p>Conclusiones: Este estudio destacó el efecto variable de la RT para las mujeres jóvenes con CDIS. El beneficio de control local de MT fue definitivo sin que se observaran diferencias de supervivencia. Nuestro estudio proporcionó una certeza moderada de la evidencia para guiar el tratamiento de las mujeres jóvenes con CDIS. Se justifica realizar más ensayos prospectivos específicos para la edad.</p>
Gupta A, Jhavar S, Sayan M, Yehia Z, Haffty B, Yu J, Wang S/ J Clin Oncol / 2021	43	Cost-Effectiveness of Adjuvant Treatment for Ductal Carcinoma In Situ	Metaanálisis	1	9804 Ensayos aleatorios	<p>Las tasas de recurrencias iniciales se modelaron utilizando los ensayos NSABP B17 y el ensayo RTOG para de riesgo estándar y riesgo bueno, respectivamente, dos cohortes de mujeres, de 40 y 60 años.</p>	<p>Resultados: La radioterapia sola fue rentable para los pacientes con DCIS de riesgo estándar, y la observación fue rentable para los pacientes con DCIS de buen riesgo, en ambos grupos de edad. Las estrategias que incluyen TAM o AI dieron como resultado menos años de vida ajustados por calidad que la observación, debido a la disminución prolongada en la calidad de vida que superó el beneficio modesto en la reducción del riesgo ipsilateral.</p>

						<p>En el análisis de sensibilidad, la RT sola fue rentable para los pacientes de 40 años de edad y de buen riesgo cuando la reducción del riesgo ipsilateral coincidió con la del ensayo RTOG 9804, hubo un aumento mínimo del riesgo de malignidad secundaria de la mama contralateral, o hubo una fuerte disposición del paciente a seguir con la RT.</p> <p>Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que las estrategias de tratamiento rentables y clínicamente óptimas son la RT sola para el CDIS de riesgo estándar y la observación para el CDIS de riesgo alto, con personalización según la edad del paciente y la preferencia por la RT. Es probable que la terapia hormonal sea subóptima para la mayoría de los pacientes con CDIS.</p>
<p>Yan, Y., Zhang, L., Tan, L. et al. / Pathol Oncol / 2020</p>	44	<p>Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast with Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT): a Meta-Analysis.</p>	Metaanálisis	1	2322 pacientes	<p>Se dividió en 2 partes diferentes según la comparación de los métodos de tratamiento y los diferentes tiempos de seguimiento. 5 artículos estaban relacionados con la comparación entre el grupo BBBS + RT + TAM y el grupo BBBS + RT. Y 2 artículos estaban relacionados con la comparación entre dos fármacos endocrinos, ANA y TAM.</p> <p>Resultados: TAM obviamente redujo las tasas de recurrencia de cáncer de mama ipsilateral (IBCR), recurrencia de cáncer de mama contralateral (CBCR), recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral (IBCR-INV) y recurrencia de DCIS contralateral (CBCR-DCIS), y aumentó la tasa de supervivencia libre de eventos (SLE). Mientras que ANA redujo las tasas de CBCR y recurrencia del cáncer de mama invasivo contralateral (CBCR-INV). Las pacientes con ANA tuvieron mayor incidencia de artralgia, osteoporosis, hipercolesterolemia, cefalea y sequedad vaginal, pero menor incidencia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, vasomotora o ginecológica, sofocos, hemorragia vaginal, flujo vaginal y candidiasis vaginal que las pacientes con TAM.</p> <p>Conclusiones: Se concluyó que los pacientes CDIS con hormona positiva los receptores deben ser recomendados para recibir terapia endocrina. La selección de TAM o ANA se basa en las características clínicas y la enfermedad subyacente de los pacientes, así como en los efectos secundarios de los medicamentos.</p>

Harris C, Eslick G / ANZ J Surg / 2021	45	Impact of lobular carcinoma in situ on local recurrence in breast cancer treated with breast conservation therapy: a systematic review and meta-analysis.	Metaanálisis	1	990 casos y 12 870 controles	Estudios relevantes de cinco bases de datos electrónicas. Inclusión de estudios en los que se compararon pacientes con mama invasivo y CLIS concurrente con aquellas con cáncer de mama solo, todas las pacientes se sometieron a terapia de conservación de mama (tumorectomía con radioterapia adyuvante) y se evaluó la recurrencia local. Los datos de recurrencia se agruparon mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios.	<p>Resultados: Hubo un riesgo significativamente mayor de recurrencia local general del cáncer de mama para las personas con LCIS en asociación con cáncer de mama después de la terapia de conservación de la mama (odds ratio agrupado [pOR] 1,73; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,10-2,71; P = 0,018) . El riesgo de recidiva local no aumentó significativamente a los 5 años (pOR 1,00; IC del 95% 0,49-2,04; P = 0,995) y a los 10 años (pOR 1,52; IC del 95% 0,72-3,23; P = 0,275).</p> <p>Conclusiones: Las personas con LCIS en asociación con cáncer de mama invasivo tienen un mayor riesgo de recurrencia local después de la terapia de conservación de mama. Esto respalda la consideración de una mayor vigilancia médica y la exploración de nuevas estrategias de reducción de riesgos para dichos pacientes.</p>
Christiansen P., Mele M., Bodilsen A., Rocco N, Zachariae R / Annals of Surgery / 2022	46	Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival	Metaanálisis	1	N/A	Los estudios identificados se revisaron narrativamente y los tamaños del efecto (cocientes de riesgos instantáneos [HR]) para la supervivencia general (OS) y específica del cáncer de mama (BCSS) se combinaron con modelos de efectos aleatorios.	<p>Resultados: 30 informes en la revisión, y los resultados de 25 estudios se incluyeron en los metanálisis. En comparación con la mastectomía, la BCS se asoció con una mejor SG (HR = 1,34 [1,20–1,51]; N = 1 311 600) y BCSS (HR = 1,38 [1,29–1,47]; N = 494 267). Los subgrupos seleccionados de pacientes, según el estado de los ganglios linfáticos, la edad (<50 años/≥50 años) y la radioterapia después de la mastectomía (±), mostraron una mejor supervivencia general después del BCS.</p> <p>El número (rango 4-12) y el tipo de variables pronósticas ajustadas en los análisis de supervivencia de los estudios no moderaron de manera estadísticamente significativa las diferencias en la supervivencia entre BCS y mastectomía.</p> <p>Conclusiones: los hallazgos combinados de grandes estudios poblacionales indican que la BCS se asocia con un beneficio de supervivencia en comparación con la mastectomía, lo que sugiere que la BCS es el tratamiento recomendado para el cáncer de mama temprano (T1-2N0-1M0) si se puede realizar una lumpectomía radical</p>

Waks, A & Winer E / JAMA / 2019	47	Breast Cancer Treatment	Revisión Bibliográfica	5	N/A	N/A	<p>Resultados: La terapia sistémica para el cáncer de mama no metastásico está determinada por el subtipo: las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos reciben terapia endocrina y una minoría también recibe quimioterapia; los pacientes con tumores positivos para ERBB2 reciben terapia con inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos dirigidos contra ERBB2 en combinación con quimioterapia; y los pacientes con tumores triple negativos reciben quimioterapia sola. El tratamiento local para todas las pacientes con cáncer de mama no metastásico consiste en resección quirúrgica, con consideración de radiación posoperatoria si se realiza una lumpectomía. Cada vez más, alguna terapia sistémica se administra antes de la cirugía.</p> <p>Se está investigando la adaptación del tratamiento posoperatorio en función de la respuesta al tratamiento preoperatorio. El cáncer de mama metastásico se trata según el subtipo, con el objetivo de prolongar la vida y paliar los síntomas.</p> <p>La mediana de supervivencia general para el cáncer de mama triple negativo metastásico es de aproximadamente 1 año frente a aproximadamente 5 años para los otros 2 subtipos.</p> <p>Conclusiones: El cáncer de mama consta de 3 subtipos de tumores principales clasificados según la expresión del receptor de estrógeno o progesterona y la amplificación del gen ERBB2. Los 3 subtipos tienen distintos perfiles de riesgo y estrategias de tratamiento. La terapia óptima para cada paciente depende del subtipo de tumor, el estadio anatómico del cáncer y las preferencias del paciente.</p>
Carasu M, Carton M, Diéras V, et al / JAMA / 2022	48	Association of Endocrine Therapy for HR+/ERBB2+ Metastatic Breast Cancer With Survival Outcomes	Estudio de cohorte prospectivo	2	6841 pacientes	Este estudio de cohorte fue un análisis de datos clínicos de la cohorte francesa de Estrategia Epidemiológica Clínica y Economía Médica (ESME), incluidos pacientes con CMM que comenzaron el tratamiento entre 2008 y 2017.	<p>Resultados: En el análisis multivariable, no se encontraron diferencias significativas en la SG o la SLP para 1520 pacientes tratados con terapia dirigida a ERBB2 con CT y con o sin ET frente a 203 pacientes que recibieron terapia dirigida a ERBB2 con ET, independientemente del tipo de terapia dirigida a ERBB2 (trastuzumab o trastuzumab con pertuzumab). Este resultado se confirmó emparejando a los pacientes mediante una puntuación de propensión.</p>

						La última fecha de seguimiento fue el 18 de junio de 2020. Los datos fueron analizado desde mayo de mayo de 2022.	Usando la variable de ET dependiente del tiempo entre los pacientes con terapia dirigida a ERBB2 con CT, aquellos con ET de mantenimiento tuvieron una SLP significativamente mejor (cociente de riesgos instantáneos, 0,70; IC del 95 %, 0,60-0,82; P < 0,001) y SG (cociente de riesgos instantáneos, 0,47, IC 95%, 0,39-0,57, p < 0,001). Conclusiones: Estos resultados sugieren que los regímenes de primera línea que contienen ET pueden estar asociados con beneficios entre un subgrupo de pacientes con CMM HR+/ERBB2+.
Yin J, Zhu C, Wang G, Gu J / Int J Gen Med / 2022	49	Triple-Negative Breast Cancer: An Umbrella Review of Meta-Analyses	Metaanálisis	1	N/A	En este estudio se incluyeron un total de 28 metanálisis. Se realizaron búsquedas de estudios retrospectivos y prospectivos sobre el tratamiento del TNBC en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library. La fecha límite para la búsqueda bibliográfica fue el 30 de junio de 2021. Dos investigadores examinaron la bibliografía de forma independiente y extrajeron los datos. Además, se utilizó la consulta conjunta de expertos de la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación para evaluar la validez de la evidencia.	Resultados: Las intervenciones de tratamiento para TNBC incluyeron principalmente cirugía, quimioterapia (CT), radioterapia, terapia molecular dirigida, inmunoterapia, ácido zoledrónico y análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El platino mejora la tasa de respuesta patológica completa (PCR) de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (NACT), la tasa de remisión objetiva (ORR) y la supervivencia general (OS) en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo. La capecitabina mejora la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la SG en pacientes tratados con QT adyuvante. Se agregó bevacizumab a NACT para mejorar la tasa de PCR en los pacientes. La inmunoterapia mejora la tasa de PCR en pacientes tratados con NACT. La mejora en la tasa de PCR en pacientes con alta expresión de Ki67 tratados con terapia neoadyuvante es altamente sugerente. Otras intervenciones tuvieron evidencia sugerente o débil Conclusiones:
D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R/ Nutrients/2020	50	Ω-3 and ω-6 Polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	N/A	Resultados: La inflamación es un factor predisponente para el cáncer, incluido el CCR, y los ω-3 PUFA exhiben propiedades anticancerígenas, lo que confirma una vez más la necesidad de una proporción equilibrada de ω-6/ω-3 para preservar la salud.

							<p>Conclusiones: La obesidad es una enfermedad prevenible que se puede tratar con una dieta adecuada y ejercicio.</p> <p>Una proporción equilibrada De ω-6/ω-3 1-2/1 es un factor dietético importante en la prevención de la obesidad, junto con la actividad física.</p> <p>Los propios PUFA ω-6 y ω-3 y sus derivados, como los endocannabinoides, mediadores lipídicos profundamente involucrados en el control de muchas funciones biológicas, incluida la respuesta inflamatoria y el control central y local, ejercen diferentes propiedades pro y antiinflamatorias de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética.</p>
Mantha OL, Hankard R, Tea I, Schiphorst A, Dumas J, Berger V, et al/ Metabolites/ 2022	51	N-3 fatty acid Supplementation impacts Protein metabolism faster than it lowers proinflammatory cytokines in advanced breast cancer patients: Natural 15n/14n variations during a clinical trial.	Ensayo Clínico Doble ciego Aleatorizado.	1	210	<p>Este estudio fue un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado.</p> <p>Los pacientes elegibles fueron mujeres de 18 años de edad con cáncer de mama metastásico confirmado histológicamente (HER2 negativo Y HR positivo); ≥ 1 lesión medible según los criterios RECIST 1.1; quimioterapia de primera línea planificada; una esperanza de vida de >3 meses; un estado funcional de la OMS ≤ 2; y parámetros hematológicos, hepáticos y renales aceptables.</p>	<p>Resultados:</p> <p>La aleatorización resultó en grupos similares y los 46 pacientes que completaron el estudio no se diferenciaron de los demás.</p> <p>La única excepción fue el grado Scarff-Bloom- Richardson (SBR) con una mayor proporción de grado 1 en el grupo control. No obstante, no hubo diferencias significativas entre los grupos de aceite de pescado y control en las proporciones de SBR grados II y III y más del 70 % de los pacientes en ambos grupos tenían un SBR grado superior a I.</p> <p>Conclusiones:</p> <p>Fortalecer el cuerpo de evidencia clínica sobre el efecto de los PUFA n-3 requerirá buenas herramientas para evaluar el cumplimiento y el impacto metabólico. Las variaciones naturales de la abundancia de 15 N se midieron durante este ensayo clínico y nuestros resultados abogan por un modelo en el que los PUFA n-3 impactan en el metabolismo de las proteínas independientemente de la inflamación sistémica que solo se reduce más tarde.</p>
Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, He K, Olshan AF, Shen J, et al/ Annals of Epidemiology/ 2015	52	Polyunsaturated fatty acid Interactions and breast cancer incidence: A population- based case-control study on Long Island, New York.	Casos y Controles.	3	Casos: 1463 Controles: 1500	<p>En un estudio basado en la población de Long Island, Nueva York, de 1463 casos de cáncer de mama y 1500 controles estimamos razones de probabilidad ajustadas multivariantes (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95 %.</p>	<p>Resultados:</p> <p>Observamos una interacción superaditiva (Exceso de riesgo relativo debido a la interacción = 0,41; IC del 95 % = 0,06, 0,76) entre la ingesta de ω-3 y ω-6 en asociación con la incidencia de cáncer de mama, aunque los IC para la exposición conjunta de baja la ingesta de ω-3/alta ω-6 en comparación con la ingesta alta de ω-3/ baja ω-6 fue amplia (OR = 1,20; IC del 95 % = 0,85; 1,69).</p>

						Mediante regresión logística incondicional para examinar la interacción es entre ω -3 y ingesta de ω -6.	Conclusiones: La reducción del riesgo de cáncer de mama puede ser posible para las mujeres estadounidenses con un consumo dietético de ω -3 antiinflamatorias, junto con un ω -6 más bajo, que induce inflamación. Se necesita la más alto, que tiene propiedades replicación de futuras investigaciones basadas en EE. UU.
Kleckner AS, Culakova E, Kleckner IR, Belcher EK, Demark-Wahnefried W, Parker EA, et al/ Nutrients/ 2021	53	Nutritional status predicts fatty acid uptake from fish and soybean oil supplements for treatment of cancer-related fatigue: Results from a phase II Nationwide study.	Ensayo Controlado Aleatorio multisitio de fase II.	1	85 participantes	Se recogieron muestras de sangre después de un ayuno nocturno al inicio y después de la intervención (6 semanas). Los ácidos grasos omega-3, los ácidos grasos omega-6 y el colesterol se cuantificaron a través del panel Serum Comprehensive Fatty Acid de Mayo Clinic Laboratories.	Resultados: tenían $61,2 \pm 9,7$ años y tenían un IMC de $31,9 \pm 6,7$ kg/m ² . Aproximadamente dos tercios ($n = 59$) tenían un buen estado nutricional y el 31 % ($n = 26$) tenían una puntuación de desnutrición leve o moderada. Conclusiones: un mejor estado nutricional se asoció con un mayor aumento de los ácidos grasos omega-3 circulantes con la suplementación con aceite de pescado, y un mayor aumento de los ácidos grasos omega-3 circulante se asoció con una mayor mejora en la fatiga. Estos resultados deben probarse para su replicación en un estudio de seguimiento
De la Rosa Oliva F, Meneses García A, Ruiz Calzada H, Astudillo de la Vega H, Bargalló Rocha E, Lara- Medina F, et al/ Nutr Hosp/ 2019.	54	Effects of omega-3 fatty acids Supplementation on Neoadjuvant chemotherapy -induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial.	Ensayo Clínico Aleatorizado Doble ciego Y controlado.	1	53 mujeres en Tot 27 mujeres para el grupo PUFA Ω -3 y 26 para el grupo de placebo.	Los pacientes recibieron Aleatoriamente 2,4 g/d de PUFA Ω -3 (EPA 1,6 g y DHA 0,8 g) o placebo durante NeoCT Con adriamicina Ciclofosfamida Seguida de Placitaxel y Trastuzumab.	Resultados: no se encontraron diferencias significativas entre grupos en los parámetros de toxicidad hematológica y antropométrica. Dentro de la escala de Edmonton, la xerostomía presentó una mejoría significativa ($p = 0,032$) en los pacientes suplementados con PUFA Ω -3. Conclusiones: la suplementación con PUFA Ω -3 no mostró cambios en la composición corporal, perfil cardiometabólico o toxicidad debido a NeoCT. Solo mostró una mejoría significativa en la xerostomía
Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, Budijitno S, Suwardjo S, Purnomo J, et al/ Asian Pac J Cancer Prev/ 2019	55	Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant CAF chemotherapy: A randomized controlled trial report.	Ensayo Clínico Controlado aleatorizado	1	48 pacientes con Cáncer de mama Localmente Avanzado	Se compararon las expresiones de <i>Ki-67</i> y <i>VEGF</i> , así como la Supervivencia general de los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante de ciclofosfamida -doxorubicina -5'fluorouracilo (CAF) más Omega-3 (grupo de intervención) o placebo (grupo de control).	Resultados: Disminución de la expresión de <i>Ki-67</i> en el grupo de intervención en comparación con el control. Se observó una disminución de la expresión de <i>Ki-67</i> en la intervención en comparación con el grupo de control. También se observó una disminución de la expresión de <i>VEGF</i> en el grupo de intervención en comparación con el control. La expresión de <i>VEGF</i> se correlacionó positivamente con la expresión de <i>Ki-67</i> (prueba de Spearman $p < 0,001$, $R^2 = 0,541$).

							Conclusiones: la suplementación omega-3 mejoró la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión del cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante CAF y mastectomía con ácidos grasos
Theinel MH, Nucci MP, Alves AH, Dias OFM, Mamani JB, Garrigós MM, et al/ Nutrients/ 2023	56	The effects of omega-3 Polyunsaturated fatty acids On breast cancer as a Preventive measure or as an adjunct to conventional treatments.	Revisión sistemática	1	NA	Artículos que se publicaron en los últimos 5 años, en las principales bases de datos tales como: PubMed y Scopus. Refieren que, la revisión incluyó solo artículos originales de texto completo escritos en inglés, publicados en los últimos 5 años, y que había utilizado diferentes inducciones de BC en modelos animales (transgénicos o inducción por células tumorales o medicamentos) para evaluar el efecto del enriquecimiento con ω -3 PUFA o el uso de ω -3 PUFA en el tratamiento o prevención desde la perspectiva del paciente y el criterio de intervención, comparación y resultado (PICO), el problema del estudio fue el efecto poco claro de las PUFA ω -3 en BC.	Resultados: ALA, DHA y EPA fueron los principales PUFA ω -3 (44 a 63%) reportados por los estudios seleccionados, y su efecto antitumoral se analizó como combinado con medicamentos antitumorales o comparado con una dieta con una ingesta más alta del tipo LA ω -6 PUFA (70,4%), o los ARA y GLA ω -6 PUFA (al La EPA y el DHA transportados por lipoproteínas que contienen apo B (lipoproteínas no de alta densidad (HDL) mostraron un efecto protector sobre la proliferación de células tumorales solo en tumores negativos para ER y PgR, comparando diferentes lipoproteínas y el grado de gravedad de BC en las mujeres. Conclusiones: La suplementación con PUFA de Omega-3 es un coadyuvante importante para la quimioterapia u otras terapias antitumorales tradicionales y muestra resultados notables en combinación con estos otros tratamientos, reduciendo el crecimiento y el peso del tumor (durante los primeros quince días después de la inducción del tumor) en comparación con el uso aislado de medicamentos o UFA ω -3 solos.
Brown I, Lee J, Sneddon A, Cascio M, Pertwee R, Wahle K, Rotonondo D, Heys S / Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids / 2020	57	Anticancer effects of n-3 EPA and DHA and their endocannabinoid derivatives on breast cancer cell growth and invasion	Experimental	1	Células in vitro	Células de cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231)	Resultados: Ambas líneas BC expresaron receptores CB1/2 que fueron responsables, al menos en parte, de los efectos antiproliferativos observados de los endocannabinoides omega-3 según lo determinado por los estudios de antagonismo del receptor. Además, los principales mecanismos de señalización provocados por estos ligandos CB incluyeron la fosforilación alterada de las proteínas p38-MAPK, JNK y ERK.

							<p>Tanto los LCPUFA como sus endocannabinoides atenuaron la expresión de proteínas señal en las células BC, aunque en diferentes grados según el tipo de célula y los efectores de lípidos. Estas proteínas señal están implicadas en la apoptosis y la atenuación de la migración e invasividad de las células BC. Además, solo el DHA redujo la migración in vitro de MDA-MB-231, mientras que tanto los LCPUFA como sus endocannabinoides inhibieron significativamente la invasividad. Este hallazgo fue consistente con la reducción de la expresión de integrina $\beta 3$ observada con todos los tratamientos y la reducción de MMP-1 y VEGF con el tratamiento con DHA</p> <p>Conclusiones: La atenuación de la viabilidad celular, la migración y la invasión de células malignas indica un posible uso terapéutico nutricional complementario de estos LCPUFA y/o sus endocannabinoides en el tratamiento del cáncer de mama.</p>
Riverón W, Rodríguez K, Ramírez M, Góngora O, Molina L/ Rev Cubana Med Gen Integr/ 2021	58	Intervención educativa sobre el cáncer de mama	Experimental	1	80 pacientes	<p>Tomaron en cuenta a mujeres mayores de 30 años que pertenecían al consultorio 13 del Policlínico “Pedro del Toro” de Holguín durante el 2018. La población de estudio la constituyó el total de mujeres adultas mayores de 30 años de edad, 124 pertenecientes al consultorio en estudio. La muestra quedó conformada por 80 pacientes, seleccionadas mediante el muestreo aleatorio simple.</p>	<p>Resultados: En cuanto a las necesidades identificadas, las 80 pacientes (100 %) expresaron la necesidad de conocer acerca de los factores de riesgo del cáncer de mama. Antes del programa educativo predominaron las mujeres con conocimientos inadecuados sobre prevención del cáncer autoexamen de mama y factores de riesgo (80 %, 65 % y 80 %, respectivamente). Luego de la intervención aumentaron a suficientes: en el primer caso al 85 %, en el segundo y tercero a 100 %.</p> <p>La aplicación de dicho programa resultó efectiva en 68 féminas, para un 85 %.</p> <p>Conclusiones: la intervención educativa fue efectiva, porque demostró un incremento en el nivel de conocimiento sobre la prevención, los factores de riesgo y el autoexamen de mama.</p>

Castro AM, Moreno C, Matarán G, Aguilar M, Almagro I, Anaya J/ Med Clin (Barc)/2015	59	Prevención de la linfedema tras cirugía de cáncer de mama mediante ortosis elástica de contención y drenaje linfático manual: ensayo clínico aleatorizado.	Ensayo Clínico aleatorizado	1	48 pacientes	<p>Cuarenta y ocho pacientes fueron asignados al azar a grupos experimentales (ortosis elástica de contención y drenaje linfático manual) y de control (medidas posturales).</p> <p>Las medidas de resultados fueron la calidad de vida, la composición corporal, la temperatura, la evaluación funcional del hombro, el dolor y el volumen de las extremidades.</p> <p>Las medidas se realizaron al inicio y después de una intervención n de 8 meses.</p>	<p>Resultados: Después del período de intervención, el grupo experimental mostró diferencias significativas ($P < .05$) en la calidad de vida, el agua extracelular y la evaluación funcional del volumen de la extremidad del lado mastectomizado.</p> <p>Conclusiones: La aplicación de la órtesis elástica de contención y el drenaje linfático manual contribuyen a prevenir el linfedema secundario después de la cirugía de cáncer de mama, mejorando la calidad de vida de estas pacientes, lo cual podría considerarse como una buena práctica clínica en el abordaje de estas pacientes.</p>
Rojas M, Olvera J, Vargas L, Rodríguez J, Chávez A, Aranza J, et al/ Rev Med Inst Mex Seguro Soc/ 2020	60	Breast cancer detection in Mexico City during 2017.	Revision Bibliográfica	5	589.638 Mujeres	<p>Analizaron las bases de datos la Coordinación de Prevención y Atención de la Salud (CPAS), Información y Análisis Estratégico (CIAE) y la Clínica de Mamas (UDDC Mama). Entre los datos, se incluyeron La edad, el estudio (mastografía, ultrasonido y biopsia) y el tipo histológico, la incidencia y la mortalidad. Para el análisis estadístico se utilizó la t de Student y la correlación de Spearman ($p < 0,05$).</p>	<p>Resultados: en una población de 589.683 mujeres (40-69 años), se realizaron 97 779 mastógrafos. De estos, había 94.883 normales (BI-RADS 1) y 1933 sospechosos (BIRADS 3-5). En 436 biopsias, el carcinoma ductal infiltrado fue el más frecuente. La tasa de incidencia fue de 39,3/100.000 y la tasa de mortalidad fue de 3,54/100.000 habitantes (en 2015 y 2016 fue de 6,84 y 7.02/100.000, respectivamente).</p> <p>Conclusiones: se ha observado un aumento en la incidencia y una disminución en la mortalidad por cáncer de mama, lo que está relacionado con las mejoras en los programas de detección en 2017. Además, recalcan la importancia en mantener y optimizar los programas de detección.</p>
Bonilla-Sepúlveda ÓA/ Med Lab/ 2021	61	Frecuencia de la mamografía, ecografía, examen clínico y autoexamen de mama en población general.	Estudio Transversal	4	318 usuarias	<p>Realizaron una encuesta de 318 usuarias atendidas entre junio y diciembre del 2018, donde se estimaron la frecuencia de diferentes métodos de tamización.</p>	<p>Resultados: La media de la edad fue de 44,2 años. El método de tamización más usado fue el autoexamen (70,1%), en su mayoría mensual (76,7%), seguido por la mamografía (56%), en su mayoría ocasional (46%).</p>

						<p>Se evaluaron las características sociodemográficas, antecedentes personales y antecedentes familiares, adicionalmente buscó si había asociación significativa la práctica de la mamografía como prueba de tamización y las variables de estudio.</p>	<p>El examen clínico de mama (ECM) se utilizó en el 45,9% de las pacientes, con una frecuencia anual en el 50% de ellas.</p> <p>Por último, la ecografía de mama se practicó en el 43,1% De las encuestadas, con una frecuencia en su mayoría ocasional (39,4%). Se realizó un análisis independiente para mujeres entre los 50 y 69 años, y aunque el 93,8% se habían realizado la mamografía, solo el 9,3% lo hizo bienal.</p> <p>Conclusiones: En la población estudiada, el autoexamen de mama es realizado por la mayoría de las mujeres con una frecuencia mensual. La frecuencia de la mamografía, el ECM y la ecografía de mama fue muy similar, y se esperaba encontrar un mayor porcentaje de mamografías realizadas como prueba de tamización.</p>
<p>Morato M, Santurino C, López B, Arcos L, Clavero M, Valero M, et al/ Nutr Hosp/2021</p>	62	<p>A standardized integral nutritional intervention and physical activity program reduces body weight in women newly diagnosed with breast cancer.</p>	<p>Estudio Clínico aleatorizado</p>	1	65 mujeres	<p>Utilizaron un total de 65 mujeres con cáncer de mama previamente evaluadas en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética Del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, fueron reclutadas y divididas en 2 grupos: grupo de control (GC) y grupo de intervención (GI).</p>	<p>Resultados: Dentro de los resultados de esta investigación destaca, el GI mostró una reducción significativa del peso corporal ($-1,87 \pm 3,41$ vs. $1,48 \pm 2,01$ kg, $p < 0,05$), IMC ($-0,61 \pm 1,40$ vs. $0,65 \pm 0,88$ kg/m², $p < 0,05$), colesterol Total ($-32,92 \pm 38,45$ vs. $-3,23 \pm 39,73$ mg/dl, $p < 0,05$) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) ($-35,29 \pm 27,50$ vs. $6,33 \pm 40,70$ mg/dl, $p < 0,05$).</p> <p>Conclusiones: Las intervenciones dietéticas junto con la práctica de actividad física son importantes para lograr beneficios físicos y fisiológicos que podrían reducir algunos factores de riesgo asociados con la recurrencia y progresión del cáncer de mama. Es relación a lo anterior, esto formaría parte de una buena práctica clínica para el manejo de las pacientes con cáncer mama.</p>

<p>Acosta E, López C, Martínez ME, Zapata R./ Horiz Sanit/ 2017</p>	63	<p>Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama.</p>	<p>Estudio transversal</p>	4	63 mujeres	<p>Participaron 63 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 2 a 24 meses de evolución. Se estudiaron variables sociodemográficas y clínicas mediante una entrevista; las estrategias de afrontamiento con el instrumento "Inventario de Estrategias de Afrontamiento" y funcionalidad familiar con el cuestionario de Percepción de Función Familiar FFSIL.</p> <p>La información obtenida se procesó mediante el paquete estadístico SPSS 23, se empleó estadística descriptiva y analítica, Pearson, X² y razón de prevalencia.</p>	<p>Resultados: las estrategias de afrontamiento más utilizadas fueron las de tipo activo en 68% de las mujeres estudiadas, siendo la resolución de problemas la más frecuente en 43%. Los factores que se relacionaron con el afrontamiento activo fueron edad (p.019), estado civil ($p = .013$), y pertenecer a familia funcional (p=.000).</p> <p>Conclusiones: la Funcionalidad familiar es un factor Protector para las estrategias de afrontamiento activo en las pacientes con cáncer de mama.</p>
<p>Mokbel K, Mokbel K / In Vivo / 2019</p>	64	<p>Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review</p>	<p>Experimental</p>	1	<p>In vitro y en animales</p>	<p>Revisión de la literatura de estudios epidemiológicos que informan riesgos específicos del cáncer de mama en relación con los niveles séricos de vitaminas y micronutrientes. Estudios in vitro y en animales que investigan</p>	<p>Resultados: La acción protectora de determinadas vitaminas, como la vitamina D3, el folato, la vitamina B6 y el betacaroteno, y ciertos micronutrientes dietéticos, a saber, curcumina, piperina, sulforafano, indol-3-carbinol, quercetina, galato de epigallocatequina (EGCG) y n-3 /n-6 ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), contra el cáncer de mama a través de la inhibición de la proliferación, invasión, angiogénesis y metástasis está bien documentado. de mama ahora es ampliamente reconocido como una enfermedad aún más heterogénea de lo que nunca se había imaginado con aberraciones en diversos conjuntos de genes, estos agentes con efectos 'pleiotrópicos' multidirigidos tienen el potencial de ser quimiopreventivos debido a su capacidad para inhibir múltiples eventos moleculares y vías de señalización asociadas con varias etapas de la carcinogénesis de mama.</p>

						<p>Conclusiones: Las limitaciones de los estudios de asociación epidemiológica relacionados con el estilo de vida confuso y los factores genéticos pertenecientes a las inferencias causales se superan en gran medida por la evidencia de apoyo derivada de estudios in vivo e in vitro mecanicistas. Por lo tanto, se debe investigar un suplemento que contenga estos micronutrientes utilizando la formulación y la dosis más seguras en futuros estudios de quimiopreención del cáncer de mama y como parte del tratamiento estándar del cáncer de mama.</p> <p>En ausencia de dichos ensayos, que podrían resultar difíciles de realizar y analizar, sería prudente que las mujeres, especialmente aquellas con un mayor riesgo, consideraran estos compuestos para la quimiopreención del cáncer de mama utilizando fuentes dietéticas o suplementos específicos.</p>	
<p>Paixão E da S, Oliveira A de M, Pizato N, Muniz-Junqueira M, Magalhães K, Nakano E, et al. / Nutr J / 2018</p>	14	<p>The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial</p>	Experimental	1	<p>108 pacientes mujeres con cáncer de mama entre 18-70 años</p>	<p>Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, los pacientes del grupo FO (FG) fueron suplementados con 2 g/día de concentrado de FO que contenía 1,8 g de ácidos grasos n-3 durante 30 días. El grupo placebo (PG) recibió 2 g/día de aceite mineral. Al inicio del estudio y después de la intervención, se evaluaron los niveles plasmáticos de ácidos grasos n-3, la ingesta dietética, el peso, la composición corporal y los marcadores bioquímicos e inmunológicos.</p>	<p>Resultados: Al final del período de intervención, no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a los parámetros antropométricos. Hubo un aumento significativo en los fosfolípidos plasmáticos EPA (p = 0,004), DHA (p = 0,007) de los pacientes con FG. En los pacientes con GF se mantuvieron los porcentajes de linfocitos T CD4+ en sangre periférica y los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), mientras que en los pacientes con PG hubo un aumento significativo de la PCRhs (p = 0,024). También observamos una reducción significativa del porcentaje de linfocitos T CD4+ en sangre periférica (p = 0,042) de los pacientes con PG. No se observaron cambios en los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias y prostaglandina E2.</p> <p>Conclusiones: La suplementación de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticados con EPA y DHA condujo a un cambio significativo en la composición de los ácidos grasos plasmáticos, mantuvo el nivel de células T CD4+ y los niveles séricos de hsCRP, lo que sugiere un efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico y menos respuesta en la actividad inflamatoria.</p>

<p>Hillyer L, Hucik B, Baracuhy E, Lin Z, Muller W, Robinson L, Ma D, Nutrients / 2020</p>	<p>65</p>	<p>Her-2 Breast Cancer Outcomes Are Mitigated by Consuming n-3 Polyunsaturated, Saturated, and Monounsaturated Fatty Acids Compared to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids</p>	<p>Experimental</p>	<p>1</p>	<p>Modelos animales con ratones</p>	<p>Se alimentaron modelos de ratones hembra heterocigotos MMTV-neu (ndl) YD5 con cinco dietas maternas que contenían (1) 10 % de aceite de cártamo (n-6 PUFA, control), (2) 3 % de aceite de menhaden + 7 % de aceite de cártamo (n-3 marino PUFA, control), (3) 3 % de linaza + 7 % de aceite de cártamo (PUFA n-3 de origen vegetal), (4) 10 % de aceite de oliva (MUFA), o (5) 10 % de manteca de cerdo (SFA)</p>	<p>Resultados: Las medidas primarias, la latencia tumoral, el volumen y la multiplicidad diferían según el tratamiento dietético en el siguiente orden general, PUFA n-6 > PUFA n-3 vegetal, SFA, MUFA > PUFA n-3 marino</p> <p>Conclusiones: En general, estos hallazgos muestran que la calidad de la dieta juega un papel importante que influye en los resultados del tumor mamario.</p>
<p>Yingjie M, Wang J, Li Q & Bangwei C/ Nutrition and Cancer / 2020</p>	<p>66</p>	<p>The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementations on anti-Tumor Drugs in Triple Negative Breast Cancer</p>	<p>Revisión Bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p>Resultados: La investigación ha demostrado que los x-3PUFA pueden inducir la apoptosis en las células de cáncer de mama mediante la inhibición de la vía de transducción de señales PI3K/AKT, y que los x-3PUFA pueden mejorar la eficacia de los fármacos de quimioterapia. La suplementación con x-3PUFA además de la farmacoterapia en el tratamiento del cáncer de mama puede resultar en efectos antitumorales mejorados que serán particularmente aplicables a pacientes difíciles para tratar fenotipos como TNBC.</p> <p>Conclusiones: La observación de los mecanismos moleculares involucrados en la actividad de los x-3PUFA dietéticos en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama sugiere que se deben proporcionar suplementos dietéticos, en combinación con medicamentos contra el cáncer, pero solo bajo supervisión médica. Los x-3PUFA pueden usarse como una estrategia auxiliar para tratamiento del TNBC. Se requieren ensayos clínicos adicionales para evaluar los efectos específicos de los PUFA en los resultados del cáncer de mama.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2023

