

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA.



TÍTULO:

Análisis de los posibles usos de los biomarcadores y oncogenes como método de diagnóstico temprano y seguimiento del cáncer de mama en mujeres, complementario al protocolo actual implementado en instituciones del sistema de salud nacional costarricense durante el tercer cuatrimestre 2022.

Nombre de sustentantes

Miguel Francisco Somarribas Álvarez

José Daniel García Ramírez

Tutor: Dr: Giancarlo Jiménez Alfaro

Año: 2022

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

I. Resumen

En la introducción de este trabajo final de graduación se ha realizado una descripción de los aspectos más importantes del carcinoma de mama (epidemiología natural, diagnóstico y tratamiento), destacado con mayor intensidad la situación actual de las facetas diagnósticas pronósticas y terapéuticas de los diferentes marcadores tumorales. El estudio serológico ha sido llevado a cabo secuencialmente en pacientes con carcinoma de mama, con un seguimiento evolutivo mediante el cual se ha podido estudiar su validez diagnóstica pronóstica y terapéutica, así como obtener las semejanzas y diferencias entre ellos y su relación con los distintos eventos surgidos.

Ninguno de los marcadores es útil en el diagnóstico del carcinoma de mama y dicha utilidad es sólo moderada y parcial en el diagnóstico precoz de la recidiva, pero si son de gran utilidad para el seguimiento y valoración del tratamiento administrado en los pacientes con dicha enfermedad.

Debido a esto, el objetivo de esta investigación es analizar los posibles usos de los biomarcadores y oncogenes como método de diagnóstico temprano y seguimiento del cáncer de mama en mujeres, complementario al protocolo actual implementado en instituciones del sistema de salud nacional costarricense durante el tercer cuatrimestre 2022.

IV. Tabla de contenido.

I. Resumen	II
CAPÍTULO 1 - INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema.....	6
1.3 Objetivos	7
1.3.1 Objetivos generales.....	7
1.3.2 Objetivos específicos.	7
1.4 Justificación	8
1.5 Antecedentes	9
1.5.1 Antecedentes Históricos	9
1.5.2 Antecedentes Internacionales	10
1.5.3 Antecedentes Nacional	12
CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO	15
2.1 Características morfológicas, anatómicas y fisiológicas de la glándula mamaria.	16
2.1.1 Anatómicamente hablando:	16
2.1.1.1 Suministro sanguíneo.....	18
2.1.1.2 Inervación	20
2.1.1.3 Drenaje linfático.	20
2.1.2 Glándula mamaria en el periodo posnatal.....	21
2.1.3 Glándula mamaria en la pubertad	22
2.2 Cáncer de mama.....	23
2.2.1 Características del cáncer y células cancerosas	23
2.2.2 Desarrollo del cáncer	27
2.2.2.1 Cuando debemos sospechar de cáncer.....	28

○ Masa con bordes irregulares, adherida a planos profundos palpable, tanto en mama como en axila.	28
○ Secreción del pezón sin masa dominante, persistente y reproducible al examen espontáneo, conducto unilateral.	28
○ Sospecha clínica de cáncer de mama inflamatorio: senos enrojecidos, inflamados y calientes.	28
○ Otros síntomas son pesadez, ardor, dolor, aumento del tamaño del seno, sensibilidad o pezones invertidos.	28
○ Engrosamiento asimétrico nodular. Mujeres menores de 30 años.	28
○ Sospecha clínica de Enfermedad de Paget. • Mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama.	28
2.2.3 Factores de Riesgo	32
No se ha demostrado eficaz para disminuir la mortalidad de la enfermedad.	32
2.3 Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama.	34
2.3.1 Tumores no invasivos.	35
2.3.1.1 Factores de riesgo para desarrollar CDIS	37
2.3.1.2 Diagnóstico	38
2.3.1.3 Biopsia del ganglio linfático centinela:	40
2.3.1.4 Tratamiento	40
2.3.2 Carcinoma invasivo	41
2.3.2.1 Oncogenes.....	43
2.3.3 Carcinoma ductal	45
2.3.4 Carcinoma lobulillar.	46
2.3.4.1 Características morfológicas	48
2.3.4.4 Causas.	49
2.3.4.3 Diagnostico.	49

2.3.5 Carcinoma Tubular	50
2.3.5.1 Inmunohistoquímica	51
2.3.5.2 Grado de diferenciación tumoral	52
2.3.5.3 Tamaño tumoral	53
2.3.5.4 Afectación ganglionar	53
2.3.6 Carcinoma Mucinoso	54
2.3.6.1 Diagnostico.	55
2.3.6.2 Pronostico.	56
2.3.7 Cáncer medular.	56
2.3.8 Cáncer Papilar.	59
2.3.9 Cáncer metaplásico de mama.	62
2.4 Diagnóstico de cáncer de mama.	64
2.5 Marcadores tumorales en el cáncer de mama (MT).....	72
2.6 Antígeno Carcinoembrionario.	74
2.6.1.1 Antígeno CA 15-3.....	76
2.6.1.2 El oncogén Her-2	80
2.6.1.3 Her-2 como factor pronostico	80
2.6.1.4 Her-2 como factor predictivo.....	81
2.6.1.5 Her-2 y tratamiento hormonal.....	82
2.6.2 Ki-67:	83
2.6.3 Como optimizar los marcadores tumorales	85
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO	86
3.1 Enfoque.....	87
3.2 Tipo de investigación.....	87
3.3 Fuentes de información.....	88

3.4 Población y muestra.....	88
3.5 Criterios de búsqueda de información	88
3.6 Criterios de inclusión y exclusión.....	90
3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	91
3.8 Variables de la investigación.	93
3.9 Descripción de los procedimientos de recolección y análisis de datos.....	94
3.10 Descripción de instrumentos y técnicas.....	95
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	112
5.1 Conclusiones.....	113
5.2 Recomendaciones	116
CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
CAPÍTULO VII - ANEXOS.....	125
7.1 Lista de abreviaciones.....	126
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia	127

V. Lista de tabla

Tabla 1. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo.	89
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	90
Tabla 3. Niveles de evidencia	91
Tabla 4. Cuadro de operacionalizaciones de variables	93
Tabla 5. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con cáncer de mama, el uso de los marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022.....	97
Tabla 6. Frecuencia según el país donde se realizaron los estudios encontrados en relación con cáncer de mama, el uso de los marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022	99
Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de marcadores tumorales y utilidad de estos en el diagnóstico de metástasis.....	100
Tabla 8. Tipo Frecuencia histológica en 72 mujeres menores de 50 años, diagnosticadas durante el año 2006 en Costa Rica.....	103
Tabla 9. Grupo etario más frecuente diagnosticadas con cáncer de mama, en Costa Rica en el año 2006.....	105
Tabla 10. Mutaciones identificadas en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.	107
Tabla 11. Valor del índice de proliferación Ki-67 como factor pronóstico independiente en el carcinoma infiltrante de mama.....	109

VI. Lista de Figura

Figura 1. Diferentes etapas de un experimento de proteómica diferencial.....	5
Figura 2. Anatomía de la glándula mamaria.....	19
Figura 3. Anatomía de la glándula mamaria.....	21
Figura 4. Clasificación de Tanner.....	22
Figura 5. Carcinoma in situ de la mama.....	29
Figura 6. Cancer de mama, mutaciones.....	31
Figura 7. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.....	37
Figura 8. Carcinoma ductal de la mama.....	46
Figura 9. Carcinoma lobulillar.....	47
Figura 10. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.....	48
Figura 11. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.....	50
Figura 12. Imágenes microscópicas de que corresponden a resultados positivos por receptores estrogénicos, receptores Ki-67 y receptores Her2neu.....	52
Figura 13. Cancer ductal de medular.....	55
Figura 14. Cancer ductal de medular.....	59
Figura 15. Cancer ductal de medular.....	61
Figura 16. Cancer metaplásico.....	64
Figura 17. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con el cáncer de mama, el uso de marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica del tercer cuatrimestre 2022.....	98
Figura 18. Sensibilidad y especificidad de marcadores tumorales y utilidad de estos en el diagnóstico de metástasis.....	102
Figura 19. Tipo frecuencia histológica en 72 mujeres menores de 50 años, diagnosticadas durante en Costa Rica en el año 2006.....	104
Figura 20. Grupo etario más frecuente diagnosticadas con cáncer de mama, en Costa Rica en año 2006.....	106

Figura 21. Valor del índice de proliferación ki-67 como factor pronóstico independiente en el carcinoma infiltrante de mama.....110

CAPÍTULO 1 - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Madrigal A, et al ¹, indica que:

El cáncer de mama, bien conocido, es el tumor más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, con 400.000 casos anuales en EUA. Esta patología, siendo sumamente mortal, depende mucho de su histología, su biología molecular y el estadio al momento del diagnóstico.

El cáncer de mama es actualmente el tumor más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial.

El número de fallecimientos por esta causa ha ido en aumento en los últimos tiempos, y afecta tanto a los países industrializados como a los menos desarrollados. El panorama epidemiológico de esta enfermedad en la población costarricense ha pasado a ser un problema de salud pública.

Reducir la mortalidad requiere, entonces, mejorar la detección temprana y las estrategias de tratamiento, sin bien es cierto, en los últimos tiempos se ha estado implementando el uso de los biomarcadores como lo es el ca 15-3, carcinoembrionario, BRCA-1 y BRCA-2, los cuales pueden medirse en sangre y utilizados para diagnóstico y medir la eficacia de los tratamientos que se les puede ofrecer a estas pacientes.

El suero sanguíneo es una fuente valiosa para la búsqueda de proteínas marcadoras de procesos fisiológicos específicos. Es fácil de obtener y refleja el estado de salud de un individuo, ya que las proteínas son secretadas por las células al torrente sanguíneo en respuesta a un estado fisiológico o por procesos patológico específico, por lo cual ha sido ampliamente utilizado para el diagnóstico de diversas enfermedades. El suero, contiene varios cientos de proteínas.

Ante este reto se han desarrollado nuevas técnicas de investigación que ayudan a buscar, probar nuevos y mejores métodos de investigación para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, una de ellas es la proteómica, entendiendo como

proteoma al conjunto de proteínas que se obtienen de la traducción de los genes de un organismo vivo bajo condiciones y tiempos específicos.

La proteómica proporciona un nivel de comprensión diferente al de la genómica por muchas razones:

- el nivel de transcripción de un gen da solo una estimación aproximada de su nivel de traducción en una proteína. Un ARNm producido en abundancia puede degradarse rápidamente o traducirse de manera ineficaz, dando como resultado una pequeña cantidad de proteína.
- Como se mencionó anteriormente, muchas proteínas experimentan modificaciones postraduccionales que afectan profundamente sus actividades; por ejemplo, algunas proteínas no son activas hasta que se fosforilan. Se utilizan métodos como la fosfoproteómica y la glicoproteómica para estudiar las modificaciones postraduccionales.
- Muchas transcripciones dan lugar a más de una proteína, mediante empalmes alternativos o modificaciones postraduccionales alternativas.
- Muchas proteínas forman complejos con otras proteínas o moléculas de ARN y solo funcionan en presencia de estas otras moléculas.
- La tasa de degradación de las proteínas juega un papel importante en el contenido de proteínas

Corrales J.F², Uno de los principales objetivos de la biomedicina moderna es definir los parámetros que permitan determinar con exactitud quién tiene una enfermedad o una predisposición a presentarla, qué pacientes pueden beneficiarse de un determinado tratamiento y cuáles serán los efectos no deseados de la terapia de elección en cada paciente.

Corrales J.F², El biomarcador se define como cualquier biomolécula o parámetro analítico que permita detectar o predecir el desarrollo de una enfermedad o la respuesta a un fármaco.

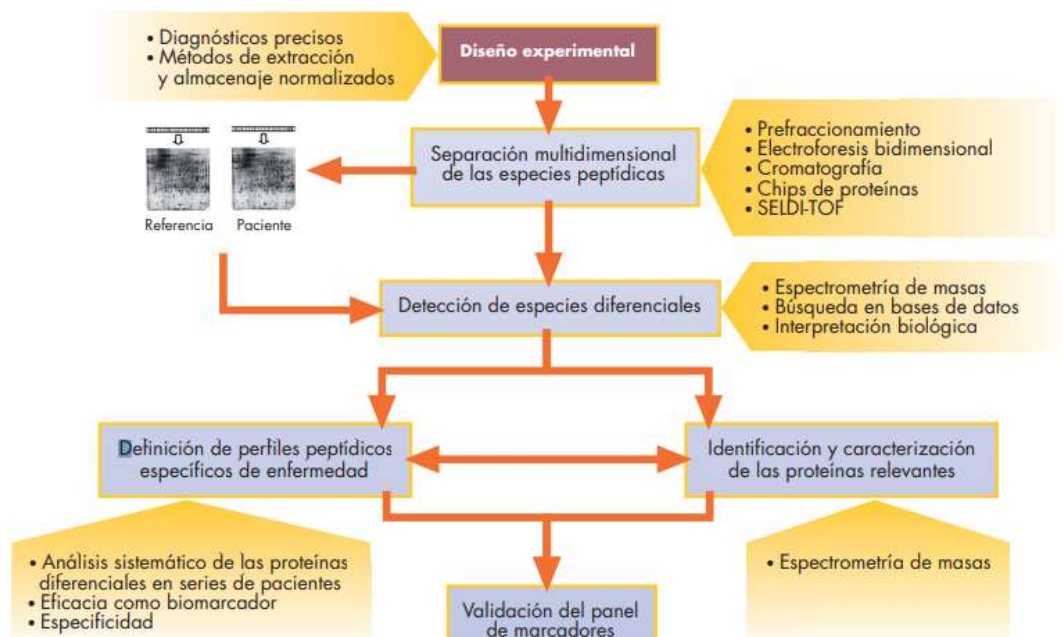
La proteómica se constituye como una herramienta valiosa en la búsqueda de biomarcadores específicos para la detección de un gran número de enfermedades incluyendo el cáncer.

Corrales J.F², El primer punto clave es la recogida y el almacenamiento de muestras biológicas, preservando la integridad del proteoma, con diagnósticos precisos que permitan establecer correlaciones entre los parámetros clínicos, histológicos y moleculares.

El proteoma se solubiliza y resuelve utilizando la combinación de métodos analíticos multidimensionales que se ajusten al tipo de muestra que debe analizarse, en general, electroforesis bidimensional y/o procedimientos de cromatografía líquida

La proteómica diferencial comparación de los perfiles proteómicos o peptídicos obtenidos permite detectar las proteínas diferenciales características del caso en estudio, que posteriormente son identificadas y caracterizadas mediante técnicas de espectrometría de masas

Figura 1. Diferentes etapas de un experimento de proteómica diferencial



Fuente: referencia².

1.2 Planteamiento del problema

El cáncer de mama en Costa Rica es un problema de salud pública y representa una de las principales causas de muerte en nuestro país, en el sistema de salud costarricense se ha implementado estrategias que han logrado detectar mediante estudios sanguíneos llamados proteómica que permite determinar biomarcadores y poder identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad y que también permite valorar eficacia de tratamiento.

De lo ya comentado, se plantea la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuál es el posible uso de los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento en el cáncer de mama y la relación de los oncogenes en el desarrollo de la enfermedad en mujeres en edad reproductiva?**

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivos generales.

Análisis de los posibles usos de los biomarcadores y oncogenes como método de diagnóstico temprano y seguimiento del cáncer de mama en mujeres, complementario al protocolo actual implementado en instituciones del sistema de salud nacional costarricense durante el tercer cuatrimestre 2022.

1.3.2 Objetivos específicos.

1. Señalar las características generales que poseen los biomarcadores y oncogenes utilizados en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de mama.
2. Identificar usos y beneficios de los biomarcadores y oncogenes en el diagnóstico y seguimiento del paciente con cáncer de mama.
3. Determinar los posibles aportes de los biomarcadores y oncogenes en el abordaje médico integral del paciente con cáncer de mama atendido en las instituciones del sistema de salud costarricense.

1.4 Justificación

Madrigal A, et al², “El cáncer de mama, bien conocido, como el más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, con 400.000 casos anuales en EU. Esta patología, siendo sumamente mortal, depende mucho de su histología, su biología molecular y el estadio al momento del diagnóstico”².

Actualmente, el cáncer de mama afecta tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo, constituyéndose como el tipo de cáncer más común entre las mujeres en edad reproductiva, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública en nuestro país.

Según Suarez A, et al³, Los marcadores tumorales (MT) fueron originariamente definidos como sustancias que pueden ser medidas cuantitativamente, por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos, en tejidos y fluidos biológicos para identificar la presencia de un cáncer y posiblemente, el órgano donde reside. Pero, además, se ha demostrado su utilidad para establecer la extensión tumoral antes del tratamiento, para monitorizar la respuesta a éste y para predecir el pronóstico de la enfermedad.

Mediante una muestra de sangre se pueden obtener biomarcadores que nos permitan determinar con exactitud quién tiene una enfermedad o una predisposición a presentarla, así también medir la eficacia del tratamiento en las pacientes.

Corrales J.F². A pesar de la disponibilidad de métodos de última generación, que han supuesto un indudable avance en la detección y el tratamiento de enfermedades, la práctica clínica requiere aún del aporte de nuevas herramientas que permitan ahondar en el conocimiento de las enfermedades que todavía están sin resolver. El desarrollo de la proteómica ha creado nuevas expectativas en lo que se refiere al diagnóstico temprano de enfermedades, así como en el diseño de nuevas terapias.

Tras esto surge el motivo de esta investigación para lograr unificar información ya conocida y poder entablar una información sustentada en evidencia para brindarle a la población de la salud de nuestro país sobre los avances que se han logrado con el uso de los biomarcadores en los distintos escenarios del cáncer de mama.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Madrigal A, et al¹, El cáncer de mama, es el más frecuente en mujeres; mortal si no es diagnosticado a tiempo que varía de su estadio, su histología y biología molecular. Es bien conocido, que la exposición estrogénica, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, junto los antecedentes heredados de familiares de primer y segundo grado y genética. El tamizaje en mujeres asintomáticas ha evidenciado que disminuye la mortalidad por el diagnóstico temprano y su diagnóstico de confirmación es la histología por biopsias con aguja gruesa. El tratamiento va depender del estadio, metástasis nodal o extranodal y la inmunohistoquímica y la disminución de la mortalidad se ha logrado con el diagnóstico oportuno y el tratamiento con cirugía y terapia antihormonal².

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva en nuestro país, el estado del tumor y la mortalidad dependen del momento de su diagnóstico y el tipo histológico que se le otorgue a este en ese momento.

García L, et al⁴, A cada participante, se le tomó una muestra de sangre de aproximadamente 10mL. Para la extracción de ADN, se utilizó el kit de extracción de ADN. Se aplicó el análisis de proteína truncada (PTT) para tamizar el exón 11 en BRCA1 y los exones 10 y 11 de BRCA2, que cubre aproximadamente el 58% y 50% de la región codificante de los genes BRCA1 y BRCA2, respectivamente. Todas las muestras fueron analizadas para la duplicación exón 13 6-kb en BRCA1 (Kupperstein 2006), además se analizaron con el método “rapid multiplex” (Kupperstein 2000) las

mutaciones 185delAG, 5382insC y ins6kb, en BRCA1 y, 6174delT y 5531delT en BRCA2; dado que la base de datos del Breast Cancer Information Core (BIC) indica que son las mutaciones con el mayor número de registros¹¹.

En Costa Rica, no hay información referente a los factores de riesgo determinantes de CM. Por tanto, el objetivo general de este estudio fue obtener información epidemiológica, de factores de riesgo y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica para identificar los potenciales modificadores de riesgo.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Reyes N, Miranda G⁵, El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, a través del tiempo se han desarrollado métodos para el seguimiento y el diagnóstico de la enfermedad como es el caso de los marcadores tumorales, los cuales se definen como las sustancias producidas por las células normales que aumentan su producción en presencia de células malignas. De manera general, los marcadores de tumores se usan en el screening, diagnóstico y seguimiento de algunos tipos de cáncer, aunque una concentración elevada de un marcador puede sugerir la presencia de cáncer, este hecho por sí solo no es suficiente para el diagnóstico. Los marcadores utilizados para el cáncer de mama son el CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario. Los niveles séricos de CA 15-3 en pacientes sanas y en aquellas con enfermedad temprana no muestran diferencias; sin embargo, se utiliza en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico para valorar la respuesta a la quimioterapia o la progresión de la enfermedad.

Gracias a las diferentes investigaciones que se han realizado desde el punto de vista oncogenético, nos ha permitido tener un mayor conocimiento respecto al uso de los biomarcadores y los oncogenes para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento más oportuno que se le puede brindar a las pacientes.

Hermida I, Sánchez E, et al. Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glicoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos. La utilidad de los marcadores tumorales viene determinada por la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos⁶.

Los marcadores tumorales son sustancias proteicas que pueden ser medidos en una muestra sanguínea, la obtención de estos biomarcadores contribuye a identificar las pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o nos permite también medir la eficacia de los tratamientos.

Morales Vargas D, Para este trabajo investigativo se abordaron a las pacientes que acudían a consulta externa. Al ser un estudio retrospectivo observacional, la metodología para su ejecución fue mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama, donde todos los datos recolectados fueron registrados en guías de observación para posteriormente ser transcritos en una matriz. El procesamiento de los datos se realizó mediante el uso del Programa IBM SPSS Versión 22. Con lo cual se determinó que el Ca 15-3 tiene una S: 61%; E: 92%; VPP: 70% y VPN: 89%, el CEA posee una S: 30%; E: 96%; VPP: 67% y VPN: 83% y los biomarcadores en conjunto poseen una S: 40%; E: 100%; VPP: 100% y VPN: 87%. Los puntos de corte fueron de 24,25 U/ml y 3,13 ng/ml para el Ca15-3 y CEA, respectivamente ⁷.

En este estudio se realizó una comparación de dos de los marcadores tumorales en cáncer de mama y se determinó la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos cuando se implementan para brindar un diagnóstico o seguimiento del tratamiento.

Abarca J, Jiménez P. El presente estudio tiene un diseño observacional, retrospectivo, analítico, longitudinal. La población fue conformada por los pacientes que acuden a

consulta externa del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, en el periodo de junio del 2018 a junio del 2019⁸.

Se logró determinar que las pacientes con el marcador tumoral CA-15-3 con cifras muy elevadas tuvieron una mala respuesta al tratamiento, por ende, tuvieron un desarrollo de la enfermedad lo cual se convirtió en mal pronóstico, aumento de esta manera la tasa de mortalidad.

1.5.3 Antecedentes Nacional

Con el transcurso del tiempo a nivel nacional se han realizado algunos estudios relacionados con el desarrollo de cáncer de mama y el uso de los biomarcadores y oncogenes como método diagnóstico y tratamiento de las pacientes que desarrollan dicha enfermedad, sin embargo, en el país este tipo de estudios no tienen mucho auge, ya que no se cuenta con el presupuesto necesario para dichas investigaciones. A continuación, se mencionarán algunos de los estudios realizados en nuestro país.

Madrigal A, et all. Realizan una revisión bibliográfica de artículos, recientemente publicados, de base de datos confiables, sobre el cáncer de mama, donde se hace un pequeño énfasis de los biomarcadores y biología molecular para que el lector pueda comprender más esta patología. Menciona que el cáncer de mama es uno de los tumores más frecuente en mujeres anualmente en los EEUU, esto depende de tipo histológico, biología molecular y del estadio en el momento de diagnóstico¹.

En esta revisión dedujeron que la mayoría de las pacientes cuentan con ER-a positivo, lo que significa que es estrógeno dependiente para su crecimiento, cuyo pilar del tratamiento es la cirugía y terapia anti estrogénica. Aproximadamente, el 50% fallan a este tratamiento y 25% desarrollará metástasis con un estadio temprano al momento del diagnóstico.

Salinas A, et all, Cáncer de mama triple negativo: hablan sobre las generalidades, situaciones en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. La situación

epidemiológica costarricense es muy similar a la de los países desarrollados. El cáncer es la segunda causa de muerte en el país, superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares. Por ello, se ha puesto en marcha un Plan Nacional para la Prevención Cáncer. La incidencia del cáncer de mama ha mostrado un 37 % de incremento en sus tasas, principalmente en personas que superan los 50 años, entre el período de 1995 y el 2012 en Costa Rica⁹.

A raíz de lo anterior, para un mejor manejo de la enfermedad, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) desarrolló la iniciativa de crear la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de mama (GPC). En ella, se hacen recomendaciones sobre la mejor opción terapéutica para el tratamiento y seguimiento de mujeres con cáncer de mama, incluyendo aquellas en situación de embarazo, en postmenopausia y las que utilizan terapia de reemplazo hormonal, con la finalidad de incrementar así su sobrevivencia.

Sería Quirós J, et all. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas de la glándula mamaria en mujeres, atendidos entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2006. Se seleccionó aquellos que dispusieron de estudios inmunohistoquímicos para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2 no se consideraron los casos con diagnóstico exclusivo de carcinoma in situ¹⁰.

Posteriormente se seleccionaron los casos de mujeres menores de 50 años de edad. Para cada uno de los casos se identificó la edad, receptores hormonales, procedimiento quirúrgico, tipo histológico, grado histológico, diámetro y el estado de los ganglios axilares, con respecto a la presencia de metástasis. Para cada análisis realizado, se consideró como población (N) al conjunto de casos que presentaban la información completa.

Todos los casos fueron sometidos a revisión histológica mediante tinción de hematoxilina-eosina. El tipo histológico se determinó según la clasificación de la OMS y el grado histológico según la escala de Bloom y Richardson modificada. Se consideró al grado 1 como bajo grado y se agrupó los grados 2 y 3 como de alto grado.

Soto Flores W, Cáncer de mama, habla de que el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado más frecuentemente en mujeres de todo el mundo siendo cerca de 1.7 millones de casos nuevos para 2012, siendo el 25% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres. Un poco más de 53% de estos casos ocurren en países económicamente en desarrollo, los cuales representan cerca del 82% de la población mundial. Se estima que ocurrieron 521,900 muertes en 2012¹¹.

Este artículo menciona que el cáncer de mama dentro de la población costarricense es una causa importante de muerte, por su incidencia mayor después de tercera década se recomienda la realización de métodos de cribado principalmente la mamografía. La constante evaluación física por parte de la paciente permite disminuir la mortalidad dando alarma en caso de lesiones que impresionan sean sospechosas, múltiples campañas de salud intentan fomentar un cambio con respecto al valor que se debe tener para su prevención.

CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO

2.1 Características morfológicas, anatómicas y fisiológicas de la glándula mamaria.

Embriológicamente el origen del inicio de la mama tiene existencia desde la semana 7 de vida, para que posteriormente de los brotes epiteliales se comience la formación de los conductos galactóforos.

Según González J, et all. 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 alveolos de la glándula¹².

Pezón y areola se hallan ya desarrollados en el embrión de 72 mm., el tejido conjuntivo se fragmenta a nivel de las ramificaciones, dando lugar al patrón segmentario del adulto.

2.1.1 Anatómicamente hablando:

Según González J, et all. Las glándulas dentro de las mamas se clasifican como glándulas tubuloalveolares compuestas y consisten en 15 a 20 lóbulos que se irradian desde el pezón y se separan entre sí por tejidos adiposos y conectivos colagenosos. Cada lóbulo es drenado por su conducto lactífero propio que lleva directamente al pezón, y antes de llegar al pezón cada uno se dilata para formar un seno lactífero y a continuación se estrecha antes de desembocar en el pezón¹².

La mama está situada encima de los músculos que cubren las costillas. Principalmente está formada por grasa (la grasa también se conoce como tejido adiposo) que le da consistencia y volumen. La mama está formada por estructuras que se llaman lóbulos, que a

su vez están formados por estructuras más pequeñas llamadas lobulillos. En los lobulillos se encuentran las glándulas que producen la leche materna.

Esta se extiende justo por debajo de la segunda costilla por la parte inferior hasta la sexta o séptima costilla. La protuberancia de la mama está situada entre el borde esternal externo y el pliegue axilar anterior. El espacio retromamario separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor y proporciona cierto grado de movimiento sobre las estructuras subyacentes.

Profundamente, la región mamaria se detiene en la fascia superficial de la pared torácica anterior que cubre el pectoral mayor, viene a ponerse en contacto con la pared interna del hueco de la axila, es decir, con las digitaciones del serrato mayor, cubierto por su aponeurosis. Por encima, la mama está fijada a la dermis por los ligamentos suspensorios de Cooper. Una proyección lateral de la glándula, la denominada cola axilar de Spencer, puede extenderse hacia el interior de la axila.

Las glándulas, lóbulos y lobulillos están conectados por unos conductos que se llaman conductos galactóforos, y es por ahí por donde la leche llega hasta el pezón, que se encuentra en el centro de la areola (la zona de piel más oscura que rodea el pezón). Toda la mama tiene vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos aportan la sangre a las células.

Los vasos linfáticos forman parte del sistema de defensa del cuerpo y están conectados con los ganglios (los ganglios atrapan las bacterias, las células cancerosas y otras sustancias perjudiciales que llegan a la mama). Los ganglios linfáticos más cercanos a la mama están en las axilas, en la arteria mamaria y en la zona supraclavicular (por encima de la clavícula, en la base del cuello).

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.
- las células epiteliales lumbinales 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 lumbinales como mioepiteliales.

Según González J, et all. También existen dos tipos de estroma mamario. El estroma interlobulillar, que corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. Y el estroma intralobulillar que rodea a los acinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal¹².

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas que se sitúan sobre la fascia superficial, anteriores a la musculatura pectoral y a la pared torácica anterior. Cerca de 80 a 85% de a mama normal es tejido adiposo.

Los tejidos mamarios están unidos a la piel que los recubre y al tejido subcutáneo mediante bandas fibrosas o aponeuróticas llamadas ligamentos de Cooper, que sostienen a la mama en posición erecta sobre la pared torácica.

2.1.1.1 Suministro sanguíneo

Según González J, et all. La mayor parte del suministro sanguíneo se deriva de las ramas mediales anterior y posterior de la arteria mamaria interna) y la rama mamaria lateral de la arteria torácica lateral. Los vasos y capilares sanguíneos se alojan dentro de la matriz estromal mamaria y suministran componentes bioquímicos y celulares esenciales para la función de la glándula y la síntesis de leche¹².

El suministro de sangre es variable entre mujeres, y los estudios a menudo son contradictorios, demostró que las cuatro ramas perforantes anteriores de la AMI eran de tamaño similar comprobó que la rama del nivel del segundo espacio intercostal es mucho más grande y suministra la mayor parte de la sangre, dos ramas principales, con mayor

frecuencia, hay una arteria dominante, y la presencia de varias arterias es menos habitual. Se considera que la arteria torácica lateral suministra hasta una tercera parte de la sangre al pecho, aunque está ausente en hasta un tercio de las mujeres.

Figura 2. Anatomía de la glándula mamaria



Fuente: referencia ¹².

2.1.1.2 Inervación

Según González J, et al. La mama está inervada por los nervios intercostales del segundo al sexto, que se sitúan en la superficie de la glándula y se dividen en ramas superficiales y profundas. El pezón y tejido glandular se inervan por las ramas profundas, y el pezón y areola por las ramas superficiales, con una distribución variable y compleja. Sin embargo, las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales 2° a 5° siguen los conductos y abastecen siempre el pezón y la areola¹².

La distribución de los nervios de la areola y el pezón es escasa, ya que todos se concentran en la base del pezón, algunos pocos en el lado de este y prácticamente ninguno en la areola. Estos nervios son sensoriales; junto con la falta de inervación motora tanto de los lactocitos como de las células mioepiteliales, esto sugiere que tanto la síntesis como la secreción de leche es independiente de la estimulación nerviosa. Sin embargo, hay evidencias de la inervación motora del músculo liso de la areola y el pezón y de las arterias mamarias.

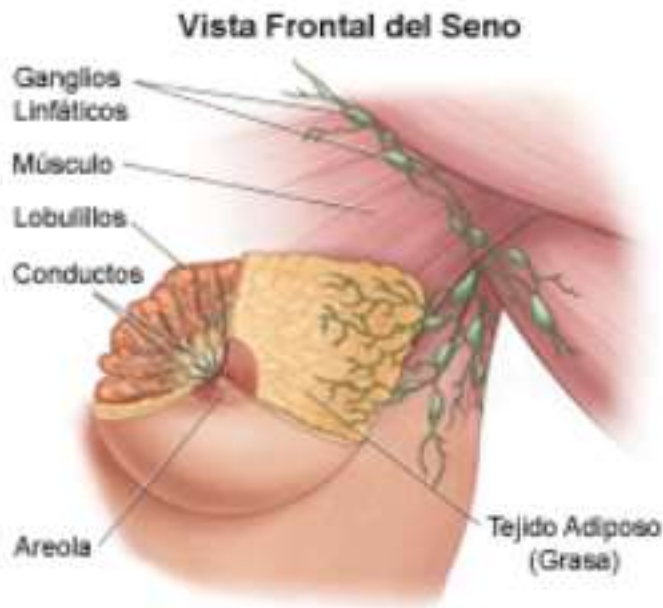
2.1.1.3 Drenaje linfático.

Según González J, et al. La linfa se drena por dos vías principales; a los ganglios axilares y a los ganglios mamarios internos. Los ganglios axilares reciben más del 75 % de la linfa de las partes medial y lateral de la mama. Los ganglios mamarios internos reciben linfa principalmente de la parte profunda de la mama¹².

Sin embargo, el patrón de drenaje es muy variable, y se han demostrado también otras vías menos frecuentes. La linfa puede pasar a través de los ganglios interpectoriales o la linfa intraparenquimatosa y drenar hacia los ganglios intercostales posteriores y anteriores.

También se produce el drenaje directo a los ganglios supraclaviculares y el paso retroesternal de la linfa a los ganglios mamarios internos contralaterales.

Figura 3. Anatomía de la glándula mamaria



Fuente: referencia ¹².

2.1.2 Glándula mamaria en el periodo posnatal

Tras el nacimiento el pezón aparece rápidamente y el aspecto es el mismo en ambos sexos. La caída de los niveles de estrógeno materno estimula la producción de prolactina en el bebé lo que induce un aumento del pecho en un 70% de los recién nacidos que regresará de manera espontánea en pocas semanas.

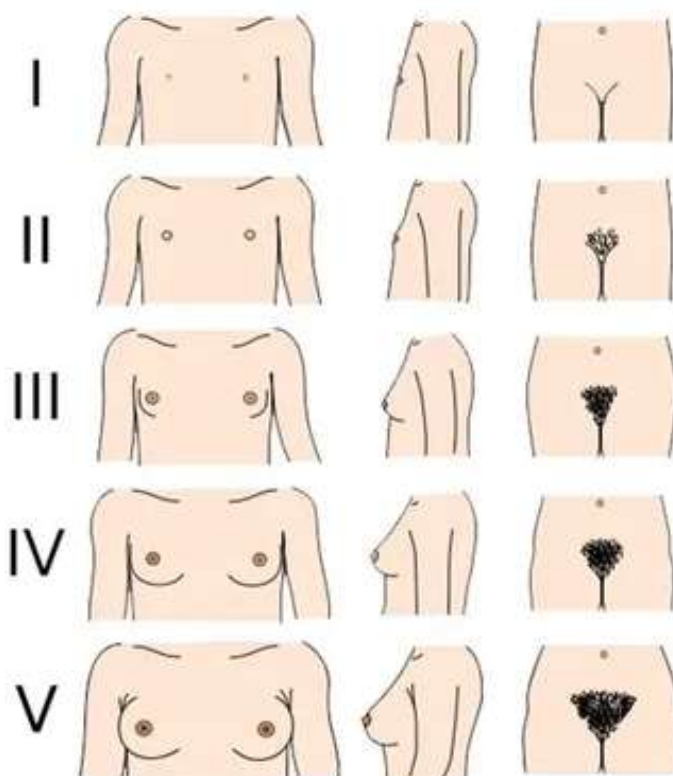
Hasta la pubertad, el estroma del pecho y el tejido glandular aumentarán lentamente en proporción con el tamaño del cuerpo, pero sin desarrollo lobulillar. Dos capas de células epiteliales formarán las células ductales y alveolares.

2.1.3 Glándula mamaria en la pubertad

El crecimiento del pecho comienza con la telarquia, que precede en un año al inicio de la pubertad. La telarquia se define como el inicio del desarrollo del pecho, y suele darse entre los 8 y 13 años. A partir de este momento ocurre un rápido crecimiento de la mama ocasionado principalmente por depósito de grasa, y desarrollándose así el tejido conectivo periductal. El aumento de estrógenos y prolactina provoca el crecimiento estromal y ductal, mientras que la progesterona provoca el desarrollo alveolar y lobulillar.

El crecimiento de la mama progresará desde el estadio I al V como describió Tanner y es generalmente completo a los 16-18 años.

Figura 4. Clasificación de Tanner



Fuente: referencia ¹².

2.2 Cáncer de mama

Martínez Fernández P¹³,” El cáncer de mama se trata de un crecimiento incontrolado de las células de la glándula mamaria, considerado el cáncer más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres de prácticamente todo el mundo”.

El cáncer ocurre debido a la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células dañadas o alteradas a nivel genético, y que además están estrechamente asociadas con defectos en las proteínas que se encargan de traducir señales, las cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular, y que pueden pertenecer a distintos tejidos. Una de las características que define el cáncer es la división rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso llamado metástasis

Existen factores de riesgo modificables y no modificables que pueden predisponer al desarrollo de esta enfermedad.

2.2.1 Características del cáncer y células cancerosas

Martínez Fernández P¹³, En las células eucarióticas el control de la división celular tiene que estar regulado por la duplicación de cromosomas, la citocinesis y además los componentes del aparato mitótico se deben formar y funcionar en el momento adecuado del ciclo celular; así que cuando la célula alcanza una masa crítica se divide produciendo dos células hijas más pequeñas las cuales en condiciones apropiadas crecerán y se dividirán. Conforme las células avanzan a través de este ciclo celular deben tener lugar dos procesos clave, de manera precisa y coordinada:

- El material genético debe duplicarse.

- Las dos copias del material genético deben distribuirse fielmente entre las dos células hijas.

Típicamente, se ha identificado que esta enfermedad presenta una mayor incidencia en mujeres postmenopáusicas. Realmente, la incidencia de acuerdo a edad del cáncer de mama, muestra un perfil que se eleva exponencialmente hasta la menopausia (alrededor de los 50 años) y aumenta de manera más pausada posteriormente.

Estudios epidemiológicos, enfocados en esta especificidad, han concluido que los carcinomas son más agresivos y con tendencia a un peor pronóstico conforme más temprana es su aparición (premenopausia).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son hormonales y genéticos. Así pues, los carcinomas de mama se pueden dividir en esporádicos, probablemente relacionados con la exposición a hormonas, y hereditarios, asociados a mutaciones de la línea germinal.

Por muchos años, el cáncer de mama se clasificaba acorde a sus características histopatológicas. Pero, más recientemente, técnicas de análisis de expresión genética se han utilizado para clasificar los tumores mamarios acorde a los subtipos moleculares.

La clasificación desde el tipo histológico, se han podido determinar dos grupos distintos, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor. El carcinoma invasor es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia.

Martínez Fernández ^{P13}, Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran el carcinoma ductal (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%) el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%).¹³ En la actualidad, la expresión de receptores de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PgR), y receptor HER2, junto con variables clinicopatológicas, como participación

nodal, tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral, y márgenes tumorales, son usados comúnmente para seleccionar el tratamiento y para predecir el pronóstico de la enfermedad.²¹ Los fenotipos de cáncer de mama se clasifican en 4 subtipos: luminal A (ER+ y/o PgR +, HER2-); luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2+); basal (ER-, PgR-, HER2-) y HER2/neu (ER-, PgR, HER2+).

Martínez Fernández ^{P13}, La célula cancerosa difiere notablemente de una célula normal en los mecanismos que bloquean el avance del ciclo celular, es decir; una serie de eventos coordinados que involucran periodos sucesivos de replicación del ADN y de división celular. En el ciclo celular podemos distinguir la fase G1 entre la mitosis (o fase M) y la replicación del ADN o fase S, posteriormente a la fase de síntesis de ADN tenemos la fase G2 y finalmente la fase M. en la fase G aumenta la masa y volumen celular y se establecen los puntos de bloqueo y control negativo del ciclo celular; es generalmente en la fase G1 cuando las células detienen su proliferación y se retiran del ciclo celular, estas células; ahora en fase G0 pueden iniciar el proceso de diferenciación celular, lo anterior se puede inducir en células normales carentes de factores de crecimiento; por el contrario las células transformadas no entran a la fase G0 cuando se eliminan los factores de crecimiento.

Dos tipos de proteínas son de gran importancia en la regulación del ciclo celular: 1) la ciclina que varían en concentración durante el ciclo celular y 2) las cinasas dependientes de ciclinas.

Si el ADN celular sufre algún daño por algún compuesto carcinógeno, el ciclo celular se detiene hasta que se repare el daño; si el daño al ADN es muy grande y no se puede reparar, la célula sufre apoptosis (muerte celular programada).

La falta de apoptosis observada en ciertos tipos de células tumorales parece ser uno de los factores que se relacionan con su inestabilidad genética, con su resistencia a las drogas quimioterapéutica y en parte con el crecimiento del tumor. Por lo anterior se sugiere que un

defecto en algún punto de control del ciclo celular tiene un papel importante en la oncogénesis.

Otra gran diferencia entre células cancerosas y células normales es el grado de diferenciación que presentan, la diferenciación se puede definir como la expresión o represión de un conjunto de genes como resultado de la expresión de un grupo específico de factores de transcripción, durante la diferenciación terminal las células ya no se dividen y se retiran del ciclo celular, pero en los cánceres no se encuentra un alto grado de diferenciación.

La diferenciación celular es importante ya que de esta se puede inferir el tipo de cáncer que se presenta o se diagnostica, debido a que el cáncer puede originarse de cualquier tipo de célula y en cualquier tejido se clasifica en tres subtipos principales:

- **Sarcomas:**

Afectan el tejido conectivo como son huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo. Los sarcomas de la mama comprenden un grupo heterogéneo de tumores malignos que se origina en los elementos mesenquimáticos interlobulillares e intralobulillares que constituyen el estroma de soporte de la mama.

La variedad de células presentes en estos tejidos, como las células adiposas, musculares o endoteliales, explica la heterogeneidad de los tipos histológicos encontrados.

Desde el punto de vista histológico son idénticos a los tumores de tejidos blandos localizados en otros sitios anatómicos y por definición carecen de un componente epitelial neoplásico.

- **Carcinomas:** Afectan a los tejidos epiteliales como la piel, epitelio de los órganos, tejido glandular de mama y próstata.

- **Linfomas:** Que afectan los tejidos formadores de células sanguíneas.

2.2.2 Desarrollo del cáncer

Martínez Fernández P¹³, El cáncer se manifiesta de formas variables, ampara más de 100 formas de la enfermedad dependiendo de las circunstancias, el tipo de cáncer o tejido afectado (incluso dentro de un mismo tejido se pueden encontrar muchas variedades de cáncer con distintas morfologías y grados de malignidad), así como de la edad de la persona entre otras. A grandes rasgos su desarrollo puede agruparse en tres etapas con posibles sub etapas de difícil delimitación; pero favorablemente los mecanismos moleculares de las distintas formas de cáncer son similares.

- Tumor primario benigno.

Llamado tumorogénesis, carcinogénesis tumoral o transformación neoplásica, es la más estudiada y mejor conocida. Inicia con la llamada “célula progenitora de cáncer” que surge en un determinado tejido por la mutación de algún gen, su proliferación da lugar a un clon de células mutadas (clon neoplásico) este comienzo monoclonal es la primera característica del cáncer.

A pesar del origen común las células del clon inicial se hacen genéticamente distintas por la acumulación de nuevas mutaciones; así la mutación iniciadora confiere a la célula susceptibilidad tumoral, es decir, una predisposición selectiva para la proliferación desmedida.

La acumulación en las células hijas de sucesivas mutaciones en los genes implicados en el control del ciclo celular o de apoptosis que favorezcan la proliferación o la inmortalidad conduce progresivamente a las propiedades genéticas anormales del cáncer.

2.2.2.1 Cuando debemos sospechar de cáncer

- Masa con bordes irregulares, adherida a planos profundos palpable, tanto en mama como en axila.
- Secreción del pezón sin masa dominante, persistente y reproducible al examen espontáneo, conducto unilateral.
- Sospecha clínica de cáncer de mama inflamatorio: senos enrojecidos, inflamados y calientes.
- Otros síntomas son pesadez, ardor, dolor, aumento del tamaño del seno, sensibilidad o pezones invertidos.
- Engrosamiento asimétrico nodular. Mujeres menores de 30 años.
- Sospecha clínica de Enfermedad de Paget. • Mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama.
- **Cáncer in situ:**

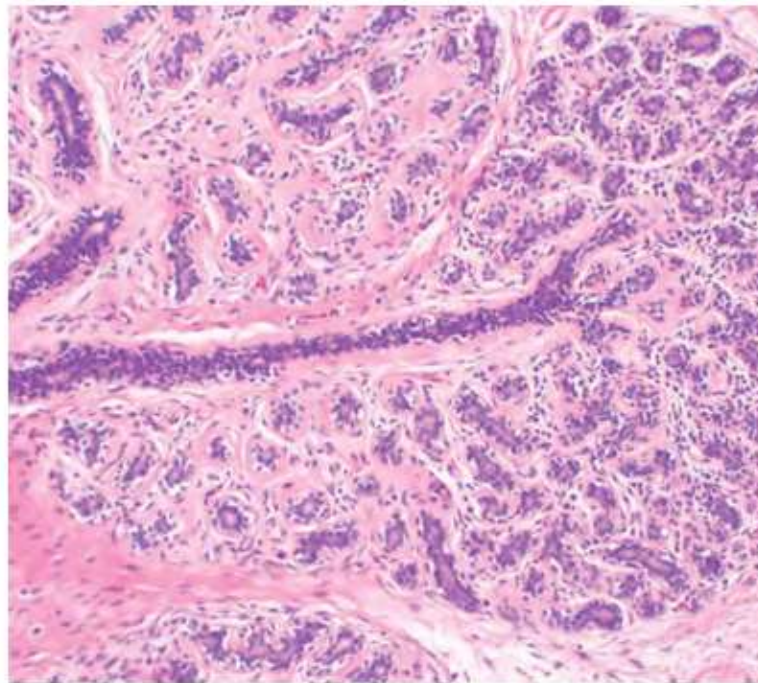
Corresponde a la situación en que las células del tumor primario no han escapado del tejido donde se originaron, ya que el tumor todavía carece de capacidad invasiva y su pronóstico clínico es en general benigno. Solo resulta grave en aquellos casos donde, por su localización, afecte a vasos sanguíneos, músculos o nervios críticos.

Tanto el carcinoma ductal in situ como el carcinoma lobulillar in situ se consideran lesiones precursoras, no obligadas, del carcinoma de mama invasivo, ya que ambos pueden o no.

Martínez Fernández P¹³, En condiciones normales, las células madre (stem cells) presentes en el tejido mamario son células que se dividen lentamente, son indiferenciadas, tienen alto potencial de crecimiento, tienen posibilidad de diferenciarse y producir líneas celulares enteras para conservar la arquitectura mamaria, carecen de expresión de marcadores endoteliales y de receptores de progesterona y estrógeno, y residen principalmente en ductos.

Se cree que las células madre acumulan cambios genéticos y epigenéticos que resultan en la desregulación del proceso de autorrenovación, lo que conduce al desarrollo de una célula madre neoplásica con capacidad para originar los diferentes tipos de carcinoma de mama.

Figura 5. Carcinoma in situ de la mama.



Fuente: referencia²⁵.

- **Tumor maligno:**

Es la etapa que caracteriza y define el cáncer, en esta etapa la célula neoplasia se convierte en una célula cancerosa aquí ocurre la progresión y propagación del tumor. A pesar de su trascendencia es la menos estudiada durante los últimos años se le ha prestado mayor atención y se han llegado a conocer en parte sus aspectos moleculares. Puede dividirse en varias sub etapas de difícil clasificación:

a) Invasividad o escape celular:

En el cáncer ambos tipos de adhesión se ven alterados y como consecuencia la célula puede desprenderse del tejido, convirtiéndose así en una célula invasora de otros tejidos; esta liberación es consecuencia también de la acción de enzimas proteolíticas (proteasa) específicas que destruyen la matriz extracelular.

Entre ellas son destacables las metaloproteasas de matriz extracelular, las cuales degradan casi todos los componentes de la matriz extracelular por lo que intervienen en procesos fisiológicos de remodelación tisular tales como desarrollo embrionario, crecimiento óseo y cicatrización. La actividad proteasa aumenta especialmente en neoplasias malignas, posiblemente como consecuencia de un aumento en la biosíntesis de estas enzimas.

b) Vascularización o angiogénesis:

Este proceso consiste en la capacidad de un tejido para formar una red vascular propia, mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos por mecanismos cuyos detalles se conocen aun de manera incompleta.

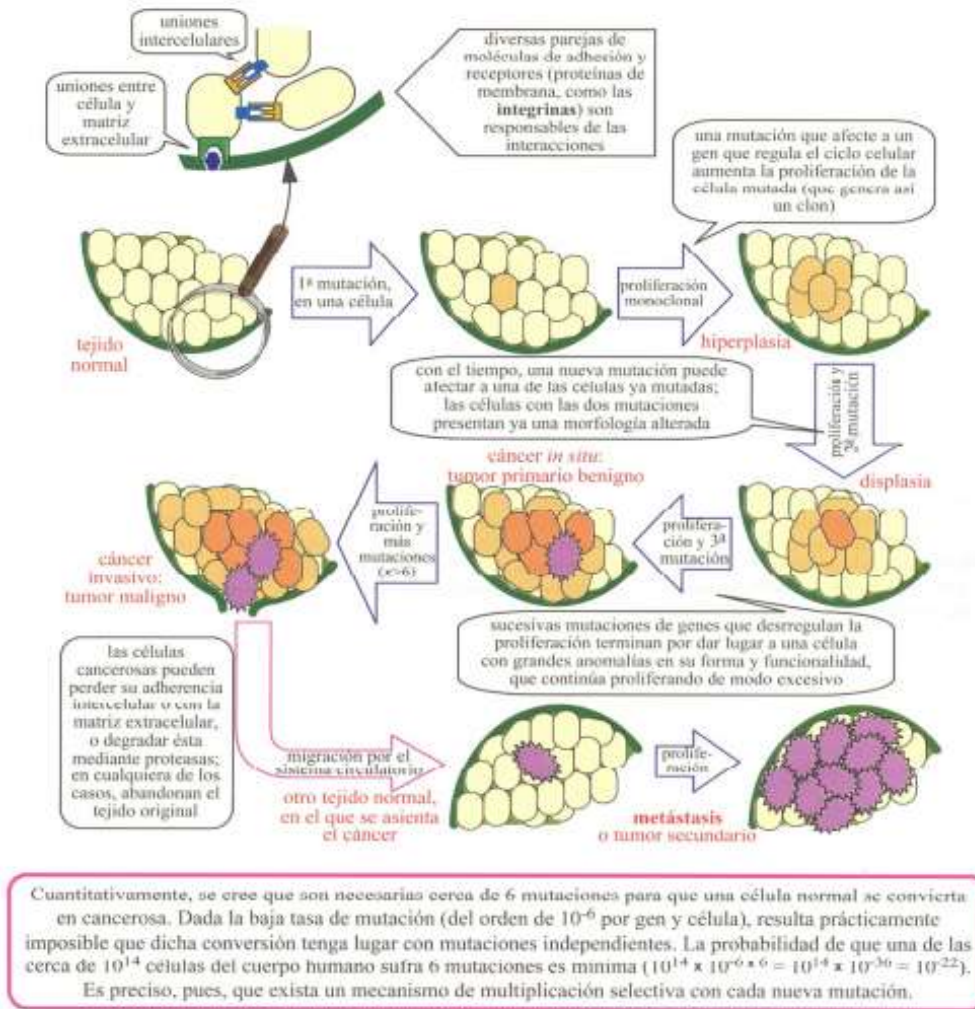
Por este mecanismo las células tumorales producen agentes angiogénicos que actúan sobre células endoteliales vecinas para dar lugar a la formación de una nueva red de venas, arterias y capilares; ello permite que un tumor crezca mucho y rápidamente al asegurar la llegada de oxígeno y nutrientes.

La vascularización puede favorecer la migración de algunas células cancerosas al torrente circulatorio para difundirse a otros tejidos donde generara una metástasis.

c) Formación de tumor secundario o metástasis:

Martínez Fernández P¹³, Mediante la diseminación celular las células del tumor primario pueden fijarse en tejidos normales para multiplicarse y diferenciarse en ellos dando lugar al tumor secundario o metástasis. Esta etapa es de enorme gravedad clínica y constituye una nota distintiva letal e irreversible del tumor maligno porque supone la destrucción del tejido sano que rodea a las células tumorales y por consiguiente la dificultad de su eliminación

Figura 6. Cancer de mama, mutaciones.



Fuente: referencia¹³.

2.2.3 Factores de Riesgo

- **Autoexploración:**

No se ha demostrado eficaz para disminuir la mortalidad de la enfermedad.

- **Edad:**

Se ha demostrado que la edad es un factor de riesgo clásico. Generalmente por arriba de los 50 años y son más frecuentes casos esporádicos. Los que ocurren en temprana edad tienen susceptibilidad genética, en la mayoría de los casos.

- **Anticonceptivos hormonales y terapia reemplazo hormonal.**

Con el uso de anticonceptivos hormonales, no se ha visto aumento del cáncer de riesgo, por la concentración hormonal baja con los nuevos anticonceptivos y más bien son protectores para cáncer de ovario. En terapia reemplazo hormonal ha habido datos de aumento de cáncer de mama, especialmente estrógeno dependiente, con más de 60 años de edad y/o más de 10 años de estar con la menopausia.

- **Historia familiar.**

Se ha determinado que las mujeres con cáncer de mama, tienen una madre o hermana con cáncer de mama o antecedente y aumenta el doble cuando es de primer grado. El BRCA1 y BRCA2 se han visto fuertemente relacionados con la historia familiar.

- **Historia Reproductiva.**

Hay una asociación de cáncer de mama y la nuliparidad, menopausia tardía, menarca temprana, debido a la exposición de estrógenos, consecuentemente modulan los receptores estrogénicos.

Existen múltiples factores de riesgo que son de suma importancia en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, existen otros que puedan modificarse para así lograr una disminución en la aparición de la enfermedad.

- **Radioterapia.**

La utilización de la radiación en dosis altas para tratamientos específicos antes de los 30 años aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de los años. Por ejemplo, en el caso de haber sido tratado por otro tipo de cáncer con radiación en el tórax.

La radioterapia para el cáncer mamario se puede administrar de la siguiente manera:

- Radiación externa.

Una máquina administra radiación desde fuera del cuerpo a la mama. Este es el tipo más común de radioterapia utilizado para el cáncer mamario.

- Radiación interna (braquiterapia).

Una máquina administra radiación desde fuera del cuerpo a la mama. Este es el tipo más común de radioterapia utilizado para el cáncer mamario.

Después de la cirugía para extirpar el cáncer, el médico te coloca temporalmente un dispositivo de administración de radiación en la mama en el área donde estuvo el cáncer. Se coloca una fuente radiactiva en el dispositivo durante breves períodos de tiempo en el transcurso de tu tratamiento.

La radioterapia se puede usar para tratar el cáncer mamario en casi cualquier etapa. La radioterapia es una forma eficaz de reducir el riesgo de que el cáncer mamario vuelva a aparecer después de la cirugía. Además, normalmente se usa para aliviar los síntomas causados por el cáncer que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer mamario metastásico).

- **Factores asociados al estilo de vida.**

Como en otros tipos de cáncer, los estudios continúan mostrando que diversos factores asociados al estilo de vida pueden contribuir a la aparición del cáncer de mama, entre los cuales cabe mencionar el sobrepeso u obesidad después de la menopausia, poco ejercicio físico, exceso en el consumo de alcohol o tabaco

2.3 Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama.

2.3.1 Tumores no invasivos.

Según Espinosa Ramírez M, El Cáncer de mama se clasifica en: Carcinoma intraductal in situ (CDIS): La forma más frecuente de presentación es una tumoración palpable. En la mamografía se observa una lesión necrótica central con microcalcificaciones agrupadas en molde. Carcinoma lobulillar in situ: suelen ser un hallazgo casual de biopsia. Suelen ser bilaterales y multicéntricos. Se tratan mediante biopsia amplia más linfadenectomía y seguimiento posterior¹⁴.

El CDIS es un tipo de cáncer de mama no invasivo en los conductos lácteos, se denomina in situ, ya que no se ha extendido fuera de los conductos lácteos hacia otros tejidos de la glándula mamaria, es un tumor que se considera estadio 0, es decir en estadios tempranos.

Su tratamiento tiene por objetivo prevenir el desarrollo de un cáncer infiltrante y, a la vez, evitar un potencial sobretratamiento de las pacientes. Intervienen varios factores en la elección del tratamiento adecuado: la edad de la paciente, sus comorbilidades y sus factores de riesgo, el tamaño del CDIS y sus factores pronósticos (grado, focalidad, presencia de necrosis).

Los dos principales tratamientos del CDIS son la cirugía y la radioterapia, cuyas modalidades están en plena evolución. El lugar de la hormonoterapia no se ha establecido. Actualmente, el CDIS unifocal cuyo tamaño sea inferior a 5 cm se trata con cirugía conservadora, a veces asociada a una intervención oncoplástica y siempre seguida de una radioterapia.

El CDIS suele ser subclínico y, en este caso, se diagnostica durante la exploración de una imagen radiológica descubierta durante un examen sistemático o en una pieza quirúrgica extraída por otro motivo (presencia de un CDIS en una pieza de reducción mamaria).

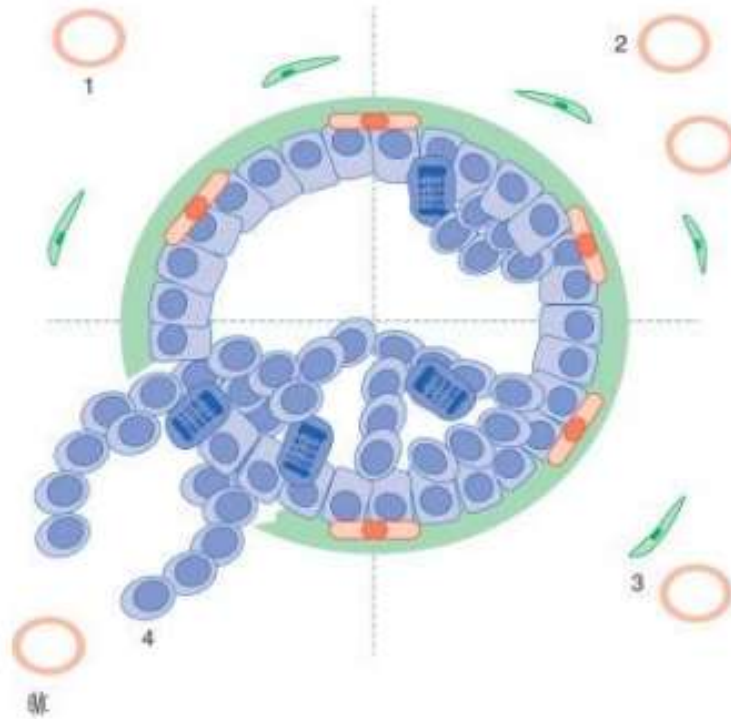
En raros casos, puede acompañarse de un signo clínico, en primera fila de los cuales se sitúa la masa o la secreción uni o pauciorifical, serosa o sanguinolenta. La enfermedad de Paget se traduce por un aspecto rosado y ecematiforme del pezón, que se vuelve aframbuesado, con engrosamiento cutáneo y, a veces, ulceración, que puede extenderse secundariamente a la areola. El prurito es frecuente.

Además, en ocasiones suele ser asintomático y se detecta principalmente por una prueba de imagen, con motivo de una mamografía de detección precoz o realizada por un síntoma no relacionado.

Más raramente, el CDIS da lugar a una secreción mamaria o a una anomalía en la palpación: en este caso, su detección recurre al conjunto de técnicas de imagen disponibles (mamografía, ecografía, resonancia magnética [RM]). Finalmente, un CDIS puede ser un diagnóstico únicamente histológico, por una biopsia percutánea, quirúrgica o en una pieza de exéresis.

Según Mathelin C, et al. "El riesgo de que este carcinoma, si no se trata, progrese a un carcinoma invasivo es de aproximadamente 30%, durante los 10 a 20 años posteriores al diagnóstico inicial"²².

Figura 7. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.



Fuente: referencia²².

2.3.1.1 Factores de riesgo para desarrollar CDIS

En este tipo de tumor es conocido como precursor de lesiones malignas de la glándula mamaria, esto depende de la cantidad de mutaciones acumuladas en la célula madre en el transcurso del tiempo y de ellas se origina el carcinoma.

Según Mathelin C, et al. "Los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma ductal in situ son una historia familiar de carcinoma de mama, no tener hijos o presentar una edad avanzada al nacimiento del primer hijo, entre otros"²².

- Edad: Inusual antes de los 35 años, el pico de incidencia es entre los 60 y 74 años, y luego disminuye.
- Raza: Es menos común en mujeres afroamericanas, asiáticas e hispánicas que en mujeres blancas.
- Historia familiar: Las mujeres con historia familiar de carcinoma de mama tienen más riesgo de desarrollar carcinoma ductal in situ.
- Predisposición genética: Las mujeres con mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2 tienen más riesgo de desarrollar carcinoma ductal in situ.
- Densidad de la mama: Es un factor de riesgo discutido, algunos autores sustentan que las mujeres con densidad aumentada tienen más riesgo de desarrollar la neoplasia.
- Partos e hijos: El riesgo aumenta en mujeres sin hijos o con un hijo. El riesgo aumenta si la mujer tenía edad avanzada en el primer parto.
- Terapia de remplazo hormonal: No se ha demostrado asociación en ensayos aleatorizados. Los estudios observacionales son inconsistentes.

2.3.1.2 Diagnóstico

Según Mathelin C, et al. Como se mencionó, el diagnóstico de carcinoma ductal in situ puede ser incidental, cuando se realiza una biopsia de mama por lesión nodular palpable o por el hallazgo mamográfico de microcalcificaciones; también se sospecha cuando hay secreción sanguinolenta por el pezón. En todos los casos, la mamografía y el estudio histopatológico son básicos para confirmar el diagnóstico²².

Cuando las lesiones se asocian a carcinoma ductal in situ en la mamografía se sistema ductal.

En los casos en los que no se observan microcalcificaciones, la mamografía puede mostrar otros hallazgos, como nódulos sólidos, masas mal definidas, distorsión de la arquitectura y asimetrías ductales; estas lesiones no son palpables y son sugestivas de carcinoma in situ.

Según Mathelin C, et all. Una vez que una mamografía se considera sospechosa, se realiza biopsia de las microcalcificaciones que se presentan en grupo o en cúmulo de más de cinco. En caso que el área anormal sea extensa, se deben tomar múltiples cortes de varias áreas para aumentar la posibilidad de detectar si simultáneamente hay un tumor invasivo²².

El carcinoma ductal in situ se caracteriza por una proliferación de células neoplásicas en el epitelio ductal y confinadas a la membrana basal, de forma que no invaden el parénquima normal. El examen microscópico demuestra que el carcinoma ductal in situ se localiza en un solo segmento con progresión hacia el pezón, es unicéntrico multifocal y segmentario.

Cuando se observa multifocalidad, ésta se debe a que hay comunicación de un segmento a otro. En el carcinoma in situ de alto grado las lesiones tienden a ser continuas, sin espacios o lechos mayores de 5 mm, a diferencia de las lesiones de grado bajo e intermedio, las cuales tienen un crecimiento discontinuo, con lechos o espacios hasta de más de 1 mm entre los focos del tumor.

El CLIS es un tipo de tumor crece en el revestimiento de los lobulillos, pero no se propaga más allá, es decir en las células productoras de leche, no es considerado cáncer como tal, sin embargo, aumenta el riesgo de desarrollar posteriormente una neoplasia invasiva.

2.3.1.3 Biopsia del ganglio linfático centinela:

Es posible que su proveedor quiera examinar los ganglios linfáticos durante una tumorectomía o una mastectomía. En este procedimiento, el cirujano inyecta un tinte en el área del tumor.

El sistema linfático recoge el tinte y lo lleva a los nódulos linfáticos cercanos. Se hace una incisión y el cirujano encuentra los ganglios linfáticos con tinte. Los ganglios que recogen el tinte son los ganglios linfáticos centinela. Se extraen y se analizan en busca de células cancerosas.

2.3.1.4 Tratamiento

Se propone generalmente en el CDIS unifocal cuyo tamaño es inferior a 5 cm. En estos casos, la calidad de la identificación preoperatoria y la determinación precisa del tamaño de la lesión son primordiales para definir de manera precisa la imagen que debe extraerse y sus límites.

La pieza quirúrgica debe estar perfectamente orientada y radiografiada, y su análisis patológico no debe ser objeto de un examen extemporáneo. La pieza, pesada y medida, debe analizarse en su totalidad.

El entintado de los bordes de la pieza (con colores diferentes) permite mantener la orientación y localizar las lesiones observadas en la histología con respecto a los bordes. La radiografía de la pieza quirúrgica, útil para el cirujano para una evaluación radiológica de los bordes, permite al patólogo una mejor correlación anatomorradiológica (correspondencia entre la imagen radiológica y la imagen microscópica).

- **Tratamiento conservador**

Según Mathelin C, et al. Se propone generalmente en el CDIS unifocal cuyo tamaño es inferior a 5 cm. En estos casos, la calidad de la identificación preoperatoria y la determinación precisa del tamaño de la lesión son primordiales para definir de manera precisa la imagen que debe extraerse y sus límites. La pieza quirúrgica debe estar perfectamente orientada y radiografiada, y su análisis patológico no debe ser objeto de un examen extemporáneo. La pieza, pesada y medida, debe analizarse en su totalidad²².

El entintado de los bordes de la pieza (con colores diferentes) permite mantener la orientación y localizar las lesiones observadas en la histología con respecto a los bordes. La radiografía de la pieza quirúrgica, útil para el cirujano para una evaluación radiológica de los bordes, permite al patólogo una mejor correlación anatomorradiológica (correspondencia entre la imagen radiológica y la imagen microscópica).

2.3.2 Carcinoma invasivo

Según González J, Ugalde C. Las técnicas de análisis de expresión genética se han utilizado para clasificar los tumores mamarios acorde a los subtipos moleculares. La clasificación desde el tipo histológico, se han podido determinar dos grupos distintos, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor. El carcinoma invasor es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia.¹⁷ Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran el carcinoma ductal (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%) el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%).¹³ En la actualidad, la expresión de receptores de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PgR), y receptor HER2.

Junto con variables clinicopatológicas, como participación nodal, tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral, y márgenes tumorales, son usados comúnmente para seleccionar el tratamiento y para predecir el pronóstico de la enfermedad.²¹ Los fenotipos de cáncer de mama se clasifican en 4 subtipos: luminal A (ER+ y/o PgR +, HER2-); luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2+); basal (ER-, PgR, HER2-) y HER2/neu (ER-, PgR, HER2+)¹².

La MUC1, comúnmente detectada en sangre como CA 15.3 o CA 27.29, se utiliza como complemento en el diagnóstico de las metástasis, en el monitoreo de la respuesta a la terapéutica endocrina o a la quimioterapia en la enfermedad avanzada.

La CA 15.3 no es específica para cáncer de mama, ya que una proporción de pacientes con neoplasia de próstata, ovario y páncreas también presentan elevación en los niveles de esta mucina. El 50% de las pacientes de cáncer de mama en estadio IV y entre el 10 y 20% en estadio II, presentan valores elevados.

La CA27.29 es similar a CA15.3, pero es más específica. Ambas mucinas son consideradas clínicamente necesarias como adyuvantes en el seguimiento y manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico, las cuales tienen elevados los niveles de estos marcadores.

También son utilizadas para realizar muestreos en la población asintomática, los niveles elevados de MUC1 están asociados a un pronóstico desfavorable y progresión en varios tipos de cánceres.

Breast cáncer 1 y 2 (BRCA-1 y BRCA-2): Alrededor del 5 al 10% de los cánceres de mama están asociados a una predisposición hereditaria y de éstos el 80% se asocia a mutaciones de dos genes supresores: BRCA-1 y BRCA-2.

Estos genes codifican fosfoproteínas nucleares que interactúan con múltiples procesos biológicos incluyendo fundamentalmente reparación del ADN dañado, regulación

de la transcripción, duplicación del centrosoma y regulación negativa del ciclo celular. Por lo tanto, funcionan como activos inhibidores de la progresión neoplásica.

En los cánceres de mama espontáneos las mutaciones de estos genes son raras. El gen que codifica BCRA1 se aisló en el cromosoma 17 y el que codifica la proteína BRCA-2 se aisló en el cromosoma.

No todas las mujeres que presentan estos genes supresores alterados, desarrollarán cáncer de mama 50. Se han descrito numerosas mutaciones en ambos genes. Las mutaciones de BRCA-1 están asociadas a aparición de cáncer de mama en mujeres entre 40 y 50 años y también con el riesgo de padecer otros tumores, por ejemplo, de ovario.

2.3.2.1 Oncogenes

Según Ruiz L, et all. Los oncogenes son versiones mutantes de genes normales (llamados proto-oncogenes), que dirigen la proliferación celular. Las diferencias entre oncogenes y genes normales pueden ser muy tenues. La proteína mutante que un oncogén codifica puede diferir de la versión sana por un solo aminoácido. Pero esta simple alteración puede cambiar radicalmente la función de la proteína. La mutación más común, causante de cáncer, ocurre en el gene ras. Aproximadamente 30% de los cánceres humanos portan un gene ras anormal¹⁵.

La transformación maligna de una célula surge a través de la acumulación de mutaciones, principalmente en dos clases específicas de genes:

- 1) Proto oncogenes que estimulan la proliferación celular.
- 2) Genes supresores que inhiben la formación de tumores.

Colectivamente estas dos clases de genes producen la proliferación celular incontrolada observada en los cánceres humanos. Las mutaciones en proto-oncogenes

pueden producir demasiadas proteínas estimuladoras de la proliferación. En contraste, los genes supresores contribuyen al cáncer cuando son inactivados por mutación.

Los principales genes implicados en la carcinogénesis mamaria son los oncogenes y los genes supresores tumorales. Los oncogenes son versiones alteradas de genes normales los proto-oncogenes (reguladores positivos de la proliferación celular).

En su mayoría participan en las vías de transducción de señales y en la supervivencia celular al funcionar como componentes del ciclo celular y de la apoptosis o muerte celular programada. Los supresores del tumor son reguladores negativos de la proliferación celular y, a diferencia de los oncogenes que son dominantes, se comportan como genes recesivos.

Rb: La familia de genes del retinoblastoma, que es uno de los genes supresores de tumor mejor estudiado, se compone de tres miembros: el producto del gen (pRb) y dos proteínas relacionadas: pRb2/130 y p107, que son estructural y funcionalmente similares a pRb. Los tres muestran propiedades inhibitorias del crecimiento celular.

Las proteínas se complementan entre sí y no son plenamente funcionales cuando se encuentran en forma aislada. La pRb2/130 es un posible blanco para ser utilizado en terapia génica. La proteína E2F-1, es un factor de transcripción nuclear cuya actividad está regulada por la proteína Rb.

Su aumento se correlaciona con otros marcadores pronósticos como grado del tumor, metástasis, receptores de estrógeno y progesterona y p53. Por lo tanto, podría ser utilizado como marcador pronóstico.

Proteínas del shock térmico (Hsps): En la mama normal se expresa constitutivamente una pequeña molécula de esta familia, la Hsps. En las lesiones malignas es frecuente encontrar sobreexpresión de esta molécula.

Numerosos autores encuentran correlación entre la sobreexpresión, la presencia de receptores de estrógeno, ganglios con metástasis e invasión vascular. De acuerdo con estos parámetros la proteína podría ser un marcador de agresividad del tumor.

En nuestro medio, la oncología clínica sigue utilizando la determinación del CEA sérico o sus anticuerpos, que aportan información sobre las recidivas en el cáncer de mama. Por lo tanto, lo consideramos un MT suficientemente útil para incluirlo en la revisión.

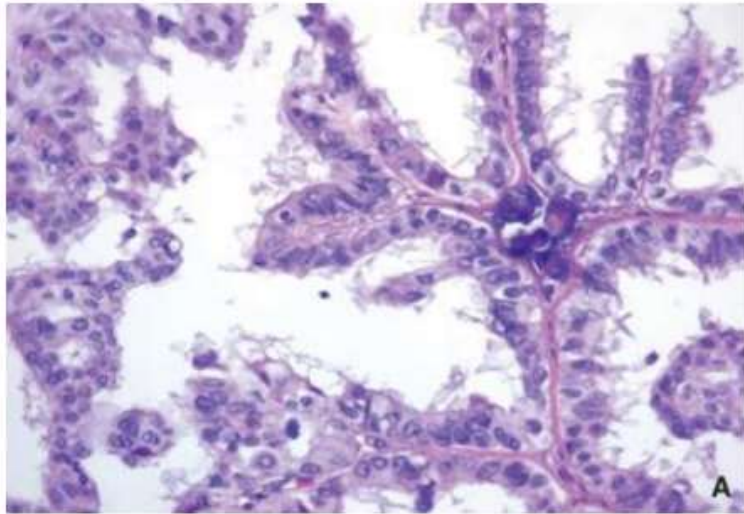
2.3.3 Carcinoma ductal

Según Ruiz L, et al. Es el subtipo ductal constituye el grupo más numeroso de los tumores invasivos, representando entre el 80% y el 90% de todos los cánceres de mama primarios. presenta entre el 5% y el 10% de los casos. En la actualidad existe mucho interés en la identificación de marcadores biológicos, moleculares y genéticos, que puedan resultar útiles para emitir un pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasivo. Sin embargo, se puede obtener una gran información de tipo pronóstico a través del análisis sistemático anatomopatológico¹⁵.

En la actualidad existe mucho interés en la identificación de marcadores biológicos, moleculares y genéticos, que puedan resultar útiles para emitir un pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasivo. Sin embargo, se puede obtener una gran información de tipo pronóstico a través del análisis sistemático anatomopatológico.

Estudios clínicos han demostrado que características como el estado de afectación ganglionar axilar, el tamaño del tumor, el tipo histológico y la invasión de vasos linfáticos, representan indicadores muy poderosos e independientes en cuanto al pronóstico. También quedó demostrado en otros estudios la importancia de otros factores como indicadores de una gran cantidad de información pronóstica

Figura 8. Carcinoma ductal de la mama.



Fuente: referencia¹⁵.

2.3.4 Carcinoma lobulillar.

Flores D, et all. El carcinoma lobulillar de la mama representa aproximadamente el 5-15% de todos los cánceres invasivos de la mama, con un promedio de edad al diagnóstico tres años mayor que el carcinoma ductal invasivo; generalmente se diagnostica en un estadio clínico más avanzado, con tumores de mayor tamaño e invasión linfática positiva de manera más frecuente. La bilateralidad en el carcinoma lobulillar es más común que en otros subtipos¹⁶.

Las células del carcinoma lobular invasivo son típicamente pequeñas, monomórficas, carentes de cohesión con un núcleo redondo u ovoide y un escaso citoplasma. En algunas ocasiones, puede presentar una inclusión intracitoplasmática de mucina, que puede ser lo suficientemente grande para formar una célula de apariencia en anillo de sello.

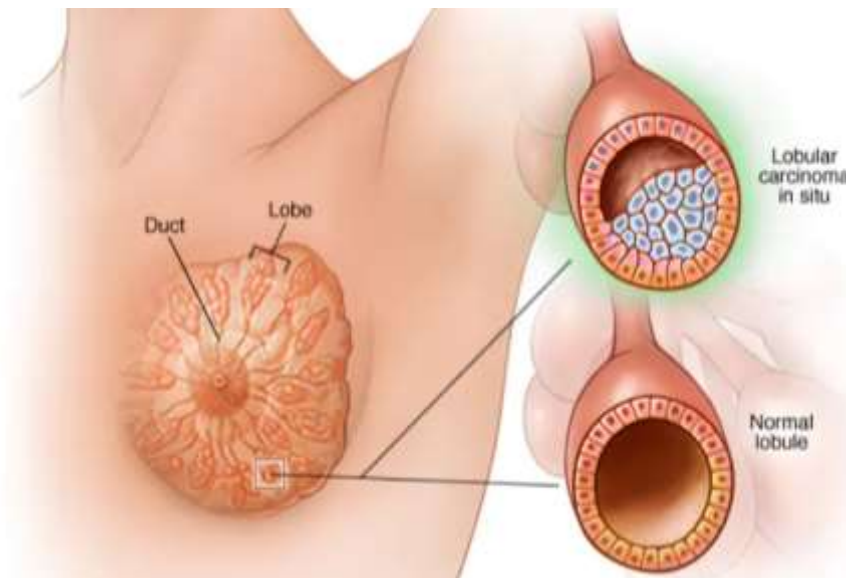
El patrón de crecimiento en el carcinoma lobulillar clásico es a través de la infiltración de células individuales o grupos de células a través del estroma, con poca alteración del tejido circundante.

Las células tumorales generalmente se encuentran en un patrón concéntrico alrededor de los conductos o estructuras normales. Existen variantes morfológicas reconocidas del patrón clásico, como el carcinoma lobulillar pleomórfico que conserva el crecimiento del patrón clásico, pero con una marcada atipia celular y pleomorfismo nuclear, un mayor índice mitótico y células en anillo de sello y/o características apocrinas o histiocitoides.

Las células del carcinoma lobulillar sólido y alveolar conservan su tamaño pequeño, regular, falta de cohesión, y se encuentran dispuestas en hojas (patrón sólido) o en agregados de al menos 20 células (alveolar) en lugar de una sola línea de células.

El patrón sólido también puede ser más frecuentemente pleomórfico y con un índice mitótico más elevado en relación con el patrón clásico.

Figura 9. Carcinoma lobulillar



Fuente: referencia¹⁵.

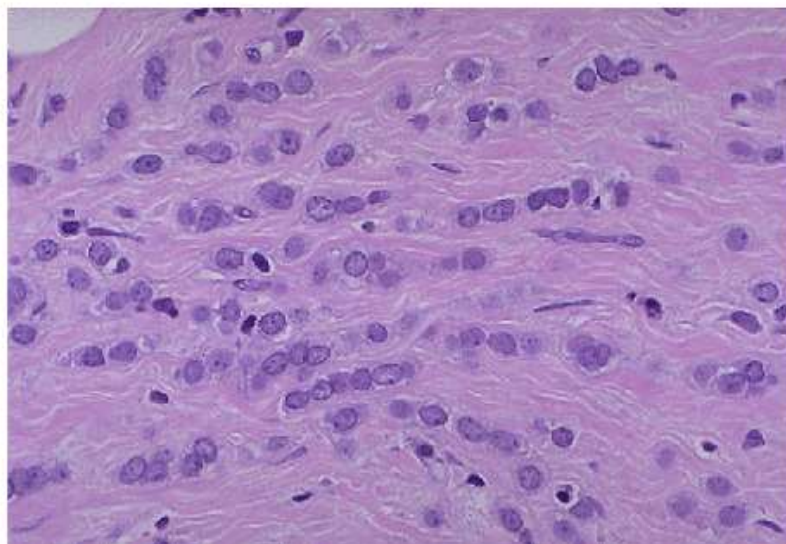
2.3.4.1 Características morfológicas

Flores D, et all. El patrón de crecimiento en el carcinoma lobulillar clásico es a través de la infiltración de células individuales o grupos de células a través del estroma, con poca alteración del tejido circundante. Las células tumorales generalmente se encuentran en un patrón concéntrico alrededor de los conductos o estructuras normales¹⁶.

Existen variantes morfológicas reconocidas del patrón clásico, como el carcinoma lobulillar pleomórfico que conserva el crecimiento del patrón clásico, pero con una marcada atipia celular y pleomorfismo nuclear, un mayor índice mitótico y células en anillo de sello y/o características apocrinas o histiocitoides.

Las células del carcinoma lobulillar sólido y alveolar conservan su tamaño pequeño, regular, falta de cohesión, y se encuentran dispuestas en hojas (patrón sólido) o en agregados de al menos 20 células (alveolar) en lugar de una sola línea de células.

Figura 10. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.



Fuente: referencia¹⁶.

2.3.4.4 Causas.

Flores D, et all. No queda claro cuál es la causa del carcinoma lobulillar localizado. El carcinoma lobulillar localizado comienza cuando las células en una glándula productora de leche (lobulillo) de una mama presentan mutaciones genéticas que hacen que las células tengan un aspecto anormal. Las células anormales permanecen en el lobulillo y no se expanden al tejido mamario circundante ni lo invaden¹⁶.

Se cree que el riesgo de sufrir cáncer mamario en mujeres a las que se les diagnosticó carcinoma lobulillar localizado es de aproximadamente un 20 por ciento. En otras palabras, de cada 100 mujeres a las que se les diagnostica carcinoma lobulillar localizado, a 20 se les diagnosticará cáncer mamario y a 80 no se les diagnosticará cáncer de mama.

Se cree que el riesgo de padecer cáncer mamario para las mujeres en general es del 12 por ciento. En otras palabras, de cada 100 mujeres en la población general, a 12 se les diagnosticará cáncer mamario.

2.3.4.3 Diagnostico.

Flores D, et all. Una revisión realizada en Suecia encontró que sólo en el 53% de los casos de carcinoma lobulillar se encontró una opacidad espiculada; en 16%, distorsión de la arquitectura; en 7%, opacidad pobremente definida; en 4%, asimetría en el parénquima, y en 16% de los casos, los hallazgos mastográficos fueron normales o con cambios benignos. Las microcalcificaciones fueron raras y las alteraciones a la exploración física se encontraron en el 89% de los casos¹⁶.

Debido al crecimiento indolente y el patrón de crecimiento infiltrativo, el carcinoma lobulillar no siempre se puede detectar como una masa palpable y puede ser extremadamente difícil de diagnosticar en una mamografía

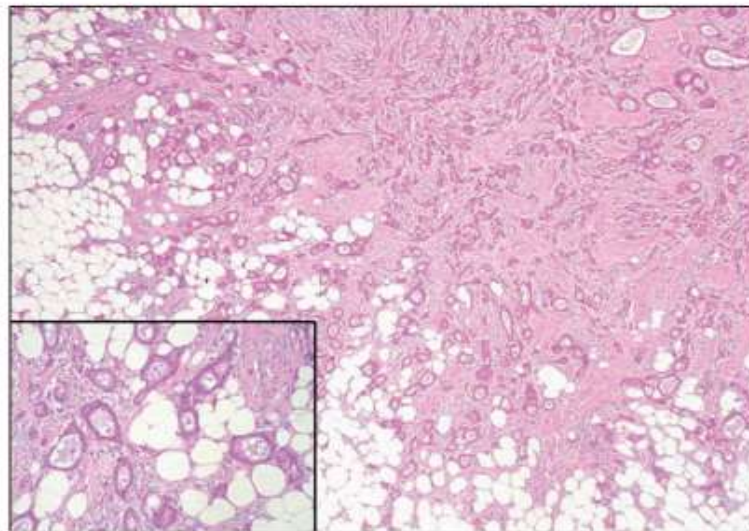
2.3.5 Carcinoma Tubular.

Brenes M, et al ¹⁷. El carcinoma tubular, que se caracteriza por ser bien diferenciado, con pobre potencial metastásico debido a su patrón de crecimiento no agresivo y posee un excelente pronóstico. Se presenta en edades más tardías y el compromiso de ganglios axilares se reporta en un 10 % de los casos.

El tipo de neoplasia que se presenta en mujeres de edad avanzada es el carcinoma mucinoso o coloide. Este tumor se caracteriza también por coexistir con una gran duración de los síntomas, posee un crecimiento escaso y baja incidencia de infiltración a ganglios axilares; la necrosis, reacción celular y la invasión linfática son raras es por ello que se asocia a un pronóstico favorable de sobrevida.

El carcinoma papilar corresponde a un grupo predominante no invasivo y raro con una baja incidencia de invasión y metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Figura 11. Esquema simplificado de las enfermedades del epitelio mamario.



Fuente: referencia¹⁷.

2.3.5.1 Inmunohistoquímica

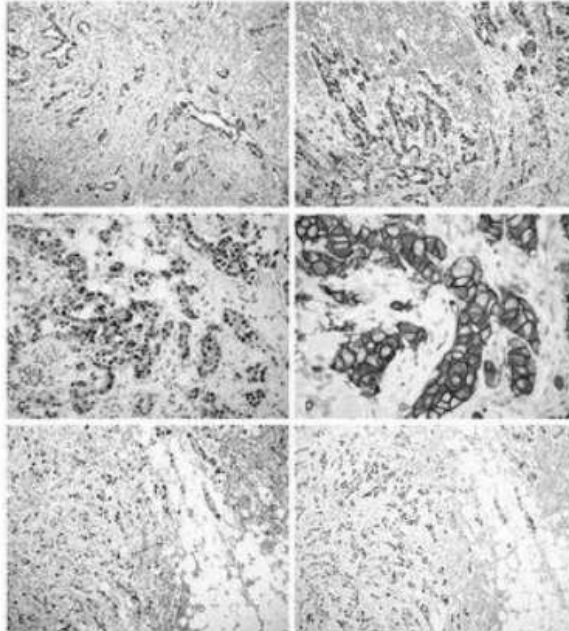
Brenes M, et al ¹⁷. es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza del tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado. Se utiliza para determinar si las células cancerosas poseen receptores HER2 y receptores hormonales en su superficie, lo que permite orientar al especialista sobre el tratamiento óptimo para cada paciente y posee la capacidad de indicar el pronóstico del mismo.

Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) corresponden a una serie de proteínas que se localizan en el núcleo de la célula del epitelio glandular de la mama y de las células tumorales los cuales forman complejos que desencadenan reacciones del ADN, lo que conlleva a la diferenciación y proliferación celular. Es importante recalcar que el 75% de los tumores de mama posee estos receptores hormonales positivos

Brenes M, et al ¹⁷. El factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2/neu) también conocido como ErbB2, es un protooncogén localizado en el cromosoma que se caracteriza por ser un diferenciador de anticuerpos monoclonales de CD340 y p185.

En el caso del cáncer de mama éste se puede encontrar sobre expresado, alterando el crecimiento de las células lo que conlleva a mayor agresividad al tumor.

Figura 12. Imágenes microscópicas de que corresponden a resultados positivos por receptores estrogénicos, receptores Ki-67 y receptores Her2neu.



Fuente: referencia¹⁷.

2.3.5.2 Grado de diferenciación tumoral

Brenes M, et al ¹⁷. El sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado es el método de gradificación histológica que se utiliza actualmente y consta de los siguientes parámetros: la formación de túbulos, el pleomorfismo o grado nuclear y el número de mitosis.

El grado histológico de cada tumor es un factor importante para determinar el pronóstico del paciente, pues ha demostrado tener valor predictivo en la supervivencia del mismo.

Brenes M, et al ¹⁷. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se distinguen tres grados. Un alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis, y recurrencias tumorales locales, junto con un menor intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global más corta del paciente.

2.3.5.3 Tamaño tumoral

Brenes M, et al ¹⁷. El tamaño tumoral se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar. Está relacionado con el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y con el riesgo de recurrencia, por ello el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores.

Este es un parámetro que se puede obtener de la práctica clínica, los estudios radiológicos como la mamografía y/o el ultrasonido, o mediante estudios patológicos como la biopsia.

Para poder obtener el tamaño tumoral más adecuado, la lesión se debe medir en dos dimensiones, siendo la mayor la que se toma como referencia para la estadificación. Es importante tomar en cuenta que se debe tratar de correlacionar el tamaño macroscópico con el microscópico.

La clasificación se basa en el tamaño del tumor medido en milímetros y en el caso de no encontrarse tumor después de una biopsia previa se puede clasificar como T0 o si el tamaño no se pudo determinar por completo, se señala como TX.

Brenes M, et al ¹⁷. El riesgo de recidiva aumenta de forma lineal con el tamaño del tumor, donde por ejemplo T1 tiene un riesgo de recurrencia a cinco años del 11%, T2 del 22% y el T3 del 24%.

2.3.5.4 Afectación ganglionar

Brenes M, et al ¹⁷. Para establecer el estado de afectación ganglionar axilar se requiere que sea revisado un número importante de estos. En la actualidad se considera que una disección de axila es adecuada si incluye como mínimo 15 ganglios de los 3 niveles axilares.

El pronóstico está relacionado con el número de ganglios afectados, así el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos recurrirán entre los 5-10 años posteriores; mientras que aquellos con ganglios axilares negativos, solo recidivará en ese mismo período en un 20-30% de los casos.

La afectación de los ganglios axilares es el mejor factor pronóstico, siendo el más representativo de recurrencia y supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano

El número de ganglios afectados también es importante porque aquellas pacientes con cuatro o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico. En el caso de los tumores triples negativos los estudios no son concluyentes en lo que respecta al grado de afectación ganglionar. Aun así, se mantiene la teoría de que la afectación ganglionar es menor en este grupo de tumores

2.3.6 Carcinoma Mucinoso

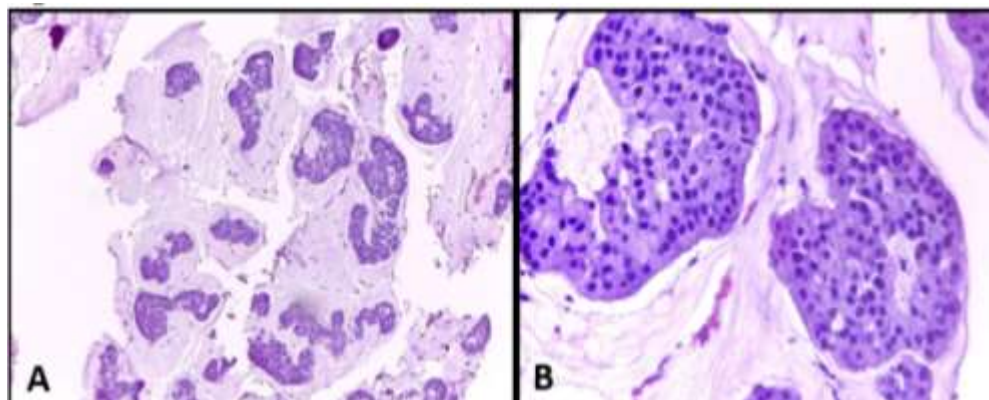
Según Fernández Díaz P, El carcinoma mucinoso puro se caracteriza por tener una menor tasa de crecimiento, mejor pronóstico, baja frecuencia de nódulos linfáticos axilares metastásicos, típicamente con receptores de estrógenos y progesterona positivos, receptores Her 2 negativos, mayor intervalo libre de enfermedad y menor incidencia de oncogenes¹⁸.

El carcinoma mucinoso micropapilar por su parte se caracteriza por presentar metástasis nodulares invasivas y recurrencia en la piel del tórax, además presenta mayor grado histológico, más aberraciones del p53, más metástasis nodulares y mayor expresión del Her 2.

Los carcinomas mucinosos micropapilares representan apenas el 1% de las neoplasias mamarias. Se ha asociado el pronóstico favorable del carcinoma mucinoso de mama con una teoría de que la mucina funciona como una barrera entre las células neoplásicas y el estroma;

por lo tanto, cuando el componente de mucina es mayor del 90% el pronóstico es más favorable.

Figura 13. Cancer ductal de medular.



Fuente: referencia¹⁸.

El carcinoma mucinoso es una rara variante del carcinoma invasivo del conducto mamario que tiende a presentarse entre las mujeres de edad avanzada. Al diagnóstico, suele ser de menor tamaño, menor grado nuclear y menor afectación ganglionar.

Es posible tener un diagnóstico y tratamiento oportuno mediante mamografía, confirmación histopatológica, tratamiento quirúrgico y adyuvante, lo cual le concede un pronóstico favorable.

2.3.6.1 Diagnóstico.

Según Fernández Díaz P, La biopsia sigue siendo el estándar para el diagnóstico de lesiones palpables o no palpables, se clasifican en biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF), biopsia tru cut y biopsia excisional¹⁸.

La biopsia por aspiración con aguja fina es un procedimiento rápido, indoloro y de bajo costo; sin embargo, no logra distinguir lesiones in situ de lesiones invasivas no se pueden realizar marcadores tumorales sobre la muestra.

La biopsia tru cut o con aguja gruesa es también un procedimiento rápido, relativamente indoloro y de bajo costo, además permite procesar la muestra para determinar la presencia de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y la sobreexpresión del Her 2.

Según Fernández Díaz P, La biopsia excisional es un procedimiento que amerita la resección del tumor junto con tejido mamario normal de alrededor del tumor, permite la detección de biomarcadores¹⁸.

2.3.6.2 Pronostico.

Según Fernández Díaz P, Histológicamente se divide en carcinoma mucinoso puro y carcinoma mucinoso mixto, el pronóstico no solamente depende de la histología sino también del estadio TNM y el nivel de receptores de estrógenos y progesterona¹⁸.

El carcinoma mucinoso de mama tiende a tener un mejor pronóstico si se compara con otros tipos de cáncer de mama invasivos, usualmente se asocia a la alta tasa de receptores hormonales presentes y la edad avanzada de la presentación. Otras posibles causas del mejor pronóstico es la menor invasión nodular axilar, la negatividad de los receptores HER 2 y el menos tamaño del tumor

2.3.7 Cáncer medular.

Según Fernández Díaz P, Es una de las variantes poco frecuentes de carcinoma de mama; es uno de los subtipos que generalmente tiene características demográficas y clínico-patológicas únicas El carcinoma medular se presenta en el 3 % de todos los cánceres mamarios excepto en las familias con mutaciones del BRCA-1 en las cuales puede incidir hasta un 13 %¹⁸.

Se habla de una paradoja biológica al ser considerado el cáncer medular de la mama como un subtipo de cáncer ductal infiltrante (CDI) con un pronóstico más favorable que otros subtipos de CDI, a pesar de esto contrasta con su morfología anaplásica, es decir, con la presencia de un grado nuclear alto correlacionado con la aneuploidía del ADN.

De acuerdo a la clasificación molecular, el CMM es frecuentemente basal, también denominado como triple negativo. Este criterio se cumple en el presente estudio, excepto en un solo caso, el cual presentó positividad para receptores hormonales. Por lo anteriormente descrito, queda claro que el diagnóstico de carcinoma medular tiene importantes implicaciones en la decisión del tratamiento.

Por lo tanto, se debe reservar ese término para los pocos casos que son histológicamente clásicos, con lo cual se evita el subtratamiento de tumores agresivos triples negativos que carecen de algunas características de diagnóstico del carcinoma medular. El diagnóstico de CMM se puede sospechar a través de la realización de una BAAF.

Mediante la BAAF se obtiene un frotis con células malignas dispuestas en grupos sincitiales y también como muchas células grandes aisladas. Además, el infiltrado de células plasmáticas y linfocíticas se observa de manera visible en el fondo.

Podemos mencionar las causas más frecuentes en las cuales se ha visto que hay una mayor recidiva en pacientes y el fracaso por el cual hubo metástasis en estas pacientes.

- Causas más frecuentes de recidivas locales en el CM se encuentra:
 - a) Edad menor de 50 años.
 - b) Márgenes quirúrgicos positivos.
 - c) Invasión linfovascular presente.

d) Tumores con un componente intraductal extenso.

Según Fernández Díaz P, Las causas fundamentales de tratamiento no satisfactorio en los carcinomas medulares presentados fueron la metástasis a distancia, principalmente las pulmonares. Y para concluir podemos decir que el CMT es un tipo histológico favorable de carcinoma de mama, considerado por la OMS como un tipo especial de cáncer de mama, con un pronóstico relativamente favorable a pesar de su grado nuclear alto y elevado índice mitótico, con infiltrado linfocítico difuso para los pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos¹⁸.

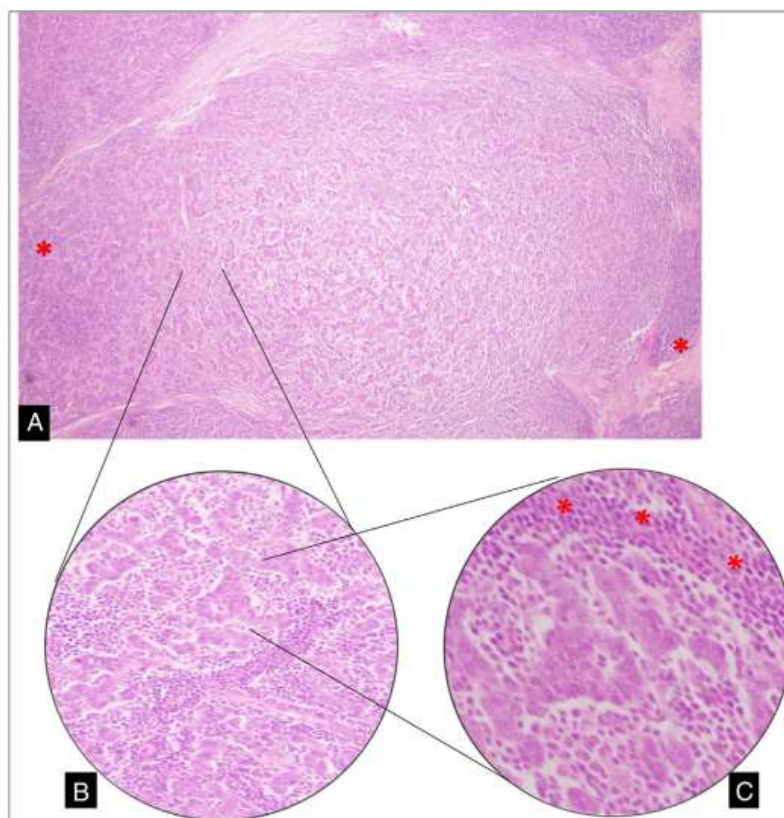
- El fracaso regional, a distancia y en la mama contralateral estuvo asociado a:

- a) Tumores T2.

- b) Presencia de 4 o más ganglios metastáticos.

- c) Tumores con invasión linfovascular.

Figura 14. Cáncer ductal de medular.



Fuente: referencia¹⁸.

2.3.8 Cáncer Papilar.

Bavastro M, et all. Las lesiones papilares de la mama incluyen un conjunto de entidades caracterizadas por una proliferación epitelial sobre ejes fibrovasculares y poseen un rango variable entre la benignidad y la malignidad. En este contexto, la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye cuatro entidades a diferenciar: el Papiloma intraductal, el Carcinoma papilar intraductal (cdis papilar)¹⁹.

El derrame por pezón como síntoma frecuente en las lesiones papilares, Se describe un alto porcentaje de lesiones papilares que se presentan mamográficamente como una masa o distorsión tisular las microcalcificaciones fueron las que más frecuentemente llevaron al diagnóstico

Las lesiones papilares malignas son poco frecuentes; su nomenclatura y clasificación han variado mucho en el tiempo, así como los criterios diagnósticos anatomopatológicos para definir las.

En cuanto a los estudios imagenológicos, el estudio radiológico suele mostrar lesiones con baja sospecha de malignidad. Estas características hacen que muchas veces, clínica e imagenológicamente sean indistinguibles de otras lesiones, incluso benignas como el papiloma.

En la mamografía suele verse como una imagen redondeada, bien delimitada sin calcificaciones, y en la ecografía se puede distinguir una imagen quística con un componente sólido intraquístico.

La resonancia magnética nuclear no está formalmente indicada. Podría aportar datos de valor en el caso de una papilomatosis extensa, para definir estas lesiones malignas⁸. En nuestra paciente por la imagenología no se sospechó esta entidad, probablemente debido a la presencia de microinvasión, que le confirió un aspecto espiculado al contorno de la lesión.

En cuanto a las biopsias por punción, pueden tener gran sensibilidad para la detección del patrón papilar y permiten la realización de estudios inmunohistoquímicos. La citología tiene baja sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones papilares de mama y es incapaz de diferenciar con precisión entre lesiones benignas y malignas.

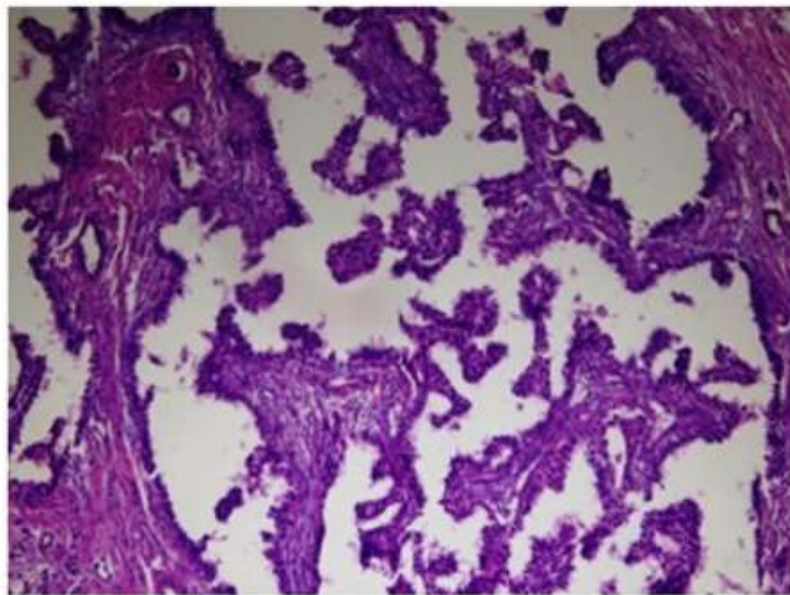
Histológicamente hay consenso sobre la ausencia de células mioepiteliales como criterio inequívoco para diferenciar las lesiones malignas. Sin embargo, el tamaño de los ejes fibrovasculares, la probable proliferación epitelial atípica que puede acompañar a lesiones papilares benignas y la dificultad que se presenta en algunos casos.

Para definir si hay componente invasor se incluyen dentro de los desafíos diagnósticos que afrontan los patólogos al diagnosticar estas lesiones.

Bavastro M, et all. La inmunohistoquímica es fundamental debido a que en ocasiones las células neoplásicas de citoplasma claro, así como algunas células estromales pueden dar la falsa imagen de presencia de células mioepiteliales por técnicas convencionales y confundir el diagnóstico. El carcinoma papilar encapsulado es morfológicamente similar al carcinoma papilar intraductal con la excepción de que las células mioepiteliales están ausentes en la cápsula circundante. Desde el punto de vista molecular, la gran mayoría expresan receptores hormonales fuertemente positivos y negatividad para Her2¹⁹.

La baja frecuencia de las lesiones papilares malignas, los criterios diagnósticos en constante revisión y la falta de consenso respecto del manejo óptimo de estas lesiones requieren el abordaje de un equipo multidisciplinario.

Figura 15. Cancer ductal de medular.



Fuente: referencia¹⁸.

2.3.9 Cáncer metaplásico de mama.

Según Ortega S, et al, El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer infiltrante que asemeja un carcinoma de alto grado histológico, además, es un tipo de cáncer infrecuente que suele diagnosticarse en pacientes de edad avanzada, pero cuya incidencia es (< 1%). Desde el punto de vista anatomopatológico presenta un componente epitelial y mesenquimal²⁰.

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer infrecuente que suele diagnosticarse en pacientes de edad avanzada, con unas características patológicas mixtas asociando un componente epitelial ductal con un componente conectivo/ mesenquimales malignos. Según su componente mesenquimal se diferencian varios subtipos de carcinoma metaplásico: sarcomatoso, fibromatoso y angiosarcoma.

La falta de consenso en cuanto a la naturaleza de estos tumores ha originado una nomenclatura confusa que incluye términos como: carcinoma de células fusiformes, carcinoma metaplásico, carcinosarcoma, carcinoma epidermoide con estroma pseudosarcomatosa, carcinoma con metaplasia pseudosarcomatosa, etc.

Está descrito tanto su aparición de novo, como de forma secundaria en aquellas mamas con un antecedente de radioterapia o linfedema crónico secundario a una cirugía de mama previa.

Siendo lo más característico su comportamiento clínico altamente agresivo junto con unas características anatomopatológicas, inmunohistoquímicas concordantes, como son el HER2/neu negativo, los receptores hormonales negativos, el tamaño tumoral grande y el alto grado histológico.

Debido a su rareza el diagnóstico, tratamiento y pronóstico puede resultar difícil. A menudo, el tratamiento va a estar basado en la cirugía convencional del cáncer de mama

asociado a un tratamiento adyuvante similar al de los sarcomas de tejidos musculares que aparecen en las extremidades y tórax.

El carcinoma de mama metaplásico con diferenciación a osteosarcoma, Estos tumores presentan parámetros de comportamiento agresivo, a pesar de su baja incidencia en la población, pero la mayoría de los estudios coinciden en que presentan sobrevida a largo plazo semejante a carcinomas de morfología convencional en estadios equivalentes

El diagnóstico definitivo es siempre anatomopatológico, pero puede resultar complejo. Es necesaria la obtención de la muestra mediante biopsia por aspiración gruesa (BAG) o vacío (VAG). Se trata de tumores que presentan un componente epitelial agresivo con alto grado histológico, generalmente con ausencia de receptores hormonales y el HER2/neu negativo.

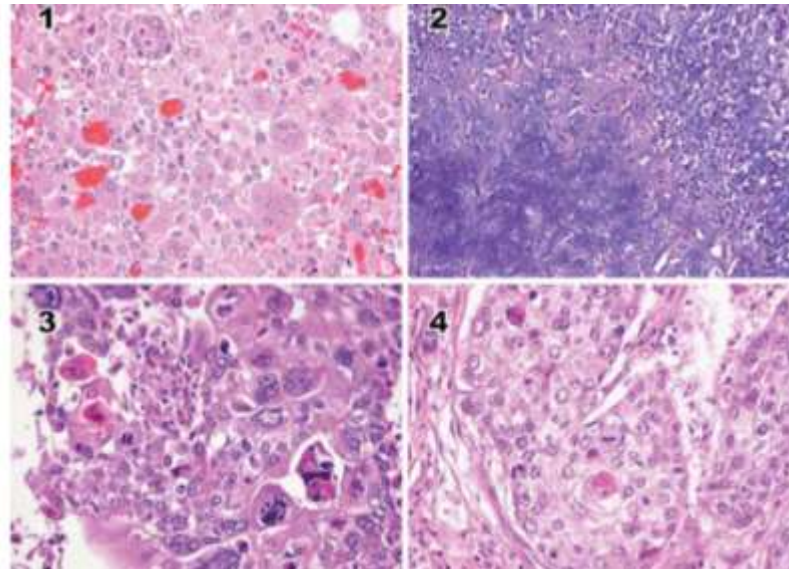
Así pues, el tratamiento quirúrgico será cirugía conservadora de mama vs mastectomía total simple; siguiendo los mismos criterios que se usan en la cirugía del carcinoma ductal infiltrante de mama con asociación de biopsia selectiva de ganglio centinela o bien linfadenectomía.

No hay estudios que demuestren la utilidad de tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia. Aunque hay algunos casos descritos en los que se ha utilizado quimioterapia complementaria.

En cuanto al pronóstico, el factor de riesgo más importante, influyendo claramente en la evolución, es el tamaño del tumor a la presentación, observándose que por encima de 5 cm el pronóstico empeora.

La mayoría de estudios llegan a la conclusión de que el pronóstico es peor que en los carcinomas no metaplásico, aunque hay algunos estudios en los que se concluye que el pronóstico es mejor, probablemente por incluir casos con menor tamaño tumoral.

Figura 16. Cancer metaplásico.



Fuente: referencia²⁰.

2.4 Diagnóstico de cáncer de mama.

En general se pueden utilizar distintos métodos para el diagnóstico de cáncer de mama, sin embargo, no todas las pruebas se realizan a todos los pacientes, cada una de ellas va dirigida tomando en cuenta edad, estado de salud, tipo de gravedad de los síntomas y resultados de pruebas anteriores.

Con respecto al cáncer de mama, podemos hablar de los siguientes métodos diagnósticos:

En un primer nivel de atención se realiza examen físico, el médico examinará sus mamas y regiones ganglionares. También le preguntará sobre cualquier historia familiar de cáncer de mama y si ha llegado a la menopausia o no.

Asimismo, es posible que tome una muestra de sangre para realizar un análisis de sangre de rutina. Si existe la sospecha de que usted puede tener un tumor de mama, su médico dispondrá la realización de una exploración por imágenes.

Las técnicas de imaginología utilizadas para los pacientes en los que se sospecha la presencia de cáncer de mama incluyen la mamografía, la ecografía y/o la resonancia magnética:

- **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 (bultos o pelotitas), el estado de la piel, el pezón y determinar si hay ganglios en la axila y posteriormente hará una exploración física general.

- **Mamografía:**

La mamografía es un tipo de radiografía de dosis baja que busca cánceres de mama en estadio temprano. Sus senos serán colocados en la máquina de rayos X y presionados entre dos placas para producir una imagen clara. Si la mamografía muestra algo sospechoso en su tejido mamario, su médico investigará más a fondo.

Además, 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.

- **Ecografía**

La ecografía utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para crear una imagen del interior de su cuerpo. En las investigaciones para detectar el cáncer de mama, un ecógrafo manual le permite al médico examinar sus senos y los ganglios linfáticos de las axilas. 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.

En efecto, en este grupo de pacientes, la EM será la técnica diagnóstica de primera elección, debido a que un alto porcentaje de estas mujeres tienen mamas muy densas a estas edades, que no dan buena imagen en Mx, y porque se debe evitar la radiación ionizante en mujeres jóvenes.

Podemos mencionar cuales son las indicaciones de ultrasonido:

- Menores de 35 años con signos o síntomas de patología mamaria (dolor, nódulo palpable, secreción por el pezón, retracción de la piel o el pezón, enrojecimiento de la piel, etc.).
- Mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia (método de imagen inicial de estudio).
- Mama densa por mastografía, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica.
- Caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, sólida o líquida.
- Implantes mamarios y sus complicaciones.
- Valoración de lesiones palpables no visibles en la mastografía.
- Procesos infecciosos (mastitis, abscesos, etc.) y su seguimiento.
- Lesiones sospechosas en la mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales.

- Guía de procedimientos invasivos: Aspiración de quistes, drenaje de abscesos, biopsias con aguja fina en ganglios o bien con aguja de corte en lesiones sospechosas, marcajes con arpones y tratamiento con radiofrecuencia, crioterapia, terapia térmica.

- **Doppler color.**

Otra herramienta del ultrasonido mamario que permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia; tiene una utilidad notable en el sistema circulatorio, pero limitada en la valoración de lesiones mamarias. El ultrasonido de alta calidad exige excelente resolución con transductores lineales no sectoriales, de al menos 7.5 MHz (el rango ideal es de 12 a 18 MHz), multifrecuencia.

- **Análisis de sangre:**

Se realiza un análisis completo de sangre para valorar el estado general y determinar si hay actividad tumoral. Por ejemplo:

- **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 CASA 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.

- **Imágenes por resonancia magnética (IRM):**

La resonancia magnética utiliza campos magnéticos y ondas de radio para producir imágenes detalladas del interior del cuerpo. Un escáner de IRM generalmente es un tubo grande que contiene unos potentes imanes.

El paciente permanece tumbado dentro del tubo durante el examen, que dura de 15 a 90 minutos. Aunque no forma parte de las investigaciones de rutina, la resonancia magnética puede utilizarse en determinadas circunstancias, por ejemplo, en pacientes con historia familiar de cáncer de mama, mutaciones del gen BRCA, implantes mamarios o cánceres lobulares, si existe la sospecha de la presencia de tumores múltiples o si los resultados de otras técnicas de diagnóstico por imágenes no son concluyentes. La resonancia magnética también se utiliza para ver si un tumor ha respondido al tratamiento y para planificar la terapia adicional.

- **Determinación de receptores hormonales.**

Cuando se analiza el tejido, se hace una prueba para detectar si éste tiene receptores de estrógenos y progesterona (las hormonas femeninas). 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.

- **Determinación de los receptores del gen HER2/neu.**

También se analizan en el tejido. El gen HER2/neu genera una proteína específica que participa en la regulación del crecimiento celular. Su presencia elevada indica un crecimiento más rápido de las células tumorales y, también, más probabilidad que el cáncer reaparezca después del tratamiento. Actualmente, hay tratamientos específicos con la función de bloquear la acción de este gen.

- **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 en las venas una sustancia denominada contraste, similar a una tinción o tinte especial, para poder visualizar algunos detalles específicos.

- **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.

Ante la cámara, los huesos sanos aparecen más claros, y las zonas de daño, como las provocadas por el cáncer, aparecen oscuras. Algunos tipos de cáncer no provocan la misma respuesta de cura y no se detectarán en la gammagrafía ósea. Las áreas con artritis avanzada o que se hayan curado después de una fractura también tendrán una apariencia oscura.

- **Tomografía por emisión de positrones (PET):**

Consiste en inyectar en la vena 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.

Después de confirmar el diagnóstico de cáncer de mama es necesario conocer su grado de extensión, con el fin de planificar el tratamiento más adecuado. El grado de extensión también se llama estadificación del tumor, la exploración por TEP-TC también mostrará cualquier anomalía en el hueso, de forma similar a una gammagrafía ósea

- **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.

Está indicada en casi todas las lesiones mamarias, ya sean palpables o hallazgos radiológicos, con finalidad tanto diagnóstica como terapéutica. Permite el diagnóstico de neoplasias primarias benignas y malignas, tumores metastásicos, linfomas, lesiones epiteliales atípicas y procesos inflamatorios.

En las lesiones quísticas, a la vez que diagnóstica, la PAAF se considera también terapéutica al evacuar el quiste. Si después de la evacuación del quiste persiste una masa residual, esta debe de ser nuevamente puncionada.

También está indicada en el diagnóstico de recidivas o para realizar una mejor estadificación en cáncer localmente avanzado.

- **Biopsia:**

Es una prueba que permite dar un diagnóstico definitivo. Una biopsia consiste en extraer una pequeña cantidad de tejido para un análisis con microscopio (instrumento que permite observar a 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 la cual utiliza una mamografía para ayudar a determinar con precisión el punto en la mama que es necesario extraer, 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).

- **Indicaciones de biopsia quirúrgica y no quirúrgica en lesión no palpable.**

- Tumor o masa que presenta:
 - Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
 - Forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionen o no con:

1. Engrosamiento cutáneo.

2. Dilatación de conducto solitario.

3. Microcalcificaciones.

De morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidad diferentes.

Con distribución agrupada, segmentaria o regional.

- Número: Sin importancia, lo relevante es el polimorfismo.

1. Asimetría en la densidad mamaria.

2. Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográficos.

3. Distorsión arquitectónica. No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga aspecto benigno, contenido graso o mixto, como:

- Nódulo intramamario.

- Microcalcificaciones.

2.5 Marcadores tumorales en el cáncer de mama (MT).

Según Hermida I, et all. Un MT es toda aquella sustancia producida por las células tumorales o por el propio organismo en respuesta al tumor, cuya presencia puede ser detectada en el suero o en otros líquidos biológicos y que refleja el crecimiento o actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno⁶.

Los MT son sustancias que pueden ser producidas en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, se ha visto que se produce en gran cantidad en procesos tumorales, estos pueden encontrarse en diferentes líquidos corporales como orina, sangre, líquido pleural o peritoneal.

El análisis de los marcadores tumorales, junto con los síntomas y las pruebas de diagnóstico por imágenes, puede ser útil para controlar al crecimiento de enfermedad recurrente o metastásica.

El nivel real de un marcador tumoral en un momento dado es menos importante que los cambios en los niveles a lo largo del tiempo. La disminución de los niveles de marcadores tumorales suele significar que el tratamiento está funcionando para reducir el cáncer.

Los marcadores tumorales no deben usarse para vigilar para la presencia de una recidiva, ya que dichos análisis no parecen mejorar la probabilidad de recuperación del paciente. Las opciones de tratamiento y los cambios en el tratamiento se basan principalmente en factores distintos de los biomarcadores, como cuánto y dónde ha crecido el tumor, y su salud general y preferencias de tratamiento.

Lamentablemente, estos marcadores no son específicos de las neoplasias, y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas no tumorales.

Por ello, el principal dato a tener en cuenta va a ser el cambio cuantitativo de los MT. La señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en la concentración de los mismos.

La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas, recientemente los patrones de expresión génica y los cambios de ADN han empezado a usarse como tal. El marcador tumoral ideal se definiría como aquella sustancia que es medible y está presente sólo en el

caso de una célula maligna específica, pudiendo determinar asimismo su localización; sin embargo, no existe.

Aunque la limitación de baja sensibilidad y especificidad impide el uso de marcadores tumorales séricos para la detección de cáncer de mama temprano.

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.

2.6 Antígeno Carcinoembrionario.

Según Hermida I, et al. Es miembro de una familia de glicoproteínas de la superficie celular que representan un subconjunto de la superfamilia de inmunoglobulinas.²³ Está compuesto por 29 genes dispuestos en el cromosoma 19q13.2. Estos genes se clasifican en dos subfamilias principales: la molécula de adhesión celular antígeno carcinoembrionario, este marcador se encuentra también elevado frecuentemente en el cáncer colorrectal (CCR). Puede encontrarse en otras enfermedades malignas y benignas o incluso en pacientes sin enfermedad aparente⁶.

Su aclaramiento se realiza por vía hepática, otros tumores que elevan este marcador son los melanomas, linfomas, cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario.

También pueden presentar niveles aumentados de CEA pacientes con enfermedades no cancerosas, como en enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y enfermedades hepáticas. El uso del tabaco también puede contribuir a elevar los niveles de CEA.

Según Valenzuela P, et al. Una vez tratado un cáncer de mama con finalidad curativa persiste el riesgo de recidiva incluso después de 30 años, aunque en la inmensa

mayoría de las ocasiones esto ocurre en los 10 primeros años. Los marcadores tumorales son sustancias detectables en líquidos orgánicos que denotan la existencia y el crecimiento de un tumor y que se utilizan para ayudar en tareas de seguimiento y detección de recidivas del cáncer²⁴.

Este pertenece a una familia de macromoléculas relacionadas entre sí, con reactividad inmunológica cruzada y con una distribución amplia y variable en diferentes tejidos normales, tanto fetales como adultos y especialmente en tejidos tumorales. Por su gran difusión el CEA ha sido ampliamente estudiado y utilizado, sirviendo de referencia con otros nuevos marcadores.

Se han realizado estudios para evaluar su aplicación práctica, la mayoría en relación con CCR. Se ha estudiado el ACE antes del tratamiento quirúrgico como método de tamizaje, correlación con la etapa anatomopatológica, con el pronóstico de supervivencia y con presencia de metástasis al momento del diagnóstico.

Después del tratamiento se ha valorado como marcador de aparición de metástasis, de persistencia de enfermedad, de recurrencia local y también, como blanco en inmunoterapia

Según Valenzuela P, et al. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que el CEA y el CA 15-3 no fueran usados para screening, diagnóstico, estadiaje ni vigilancia después del tratamiento primario del tumor²⁴.

Esto refleja la baja sensibilidad de CEA en la detección de metástasis de cáncer de mama limita su utilidad clínica y cuestiona la eficacia de su determinación rutinaria en el seguimiento de todos los pacientes, por lo que no se recomienda para el uso de la práctica clínica y no está completamente apoyada por asociaciones de estudios oncológicos y guías internacionales.

Según Valenzuela P, et all. Se ha demostrado que el ACE no tiene valor como método de tamizaje, ya que su sensibilidad es baja en estadios tempranos (menor al 25%) y por lo tanto no se recomienda para escrutinio²⁴.

2.6.1.1 Antígeno CA 15-3

Según Bonilla-Sepúlveda A. “Es una glucoproteína mucinoso y uno de los productos del gen mucina-1 (MUC-1)¹⁰ que se localiza en el locus del cromosoma 1q22.1”²³.

El gen MUC-1 se encuentra en casi todas las células epiteliales y se asocia al desarrollo de tumores como colon, mama, ovario, pulmón y páncreas, aumenta el crecimiento y supervivencia de las células tumorales al unirse y estabilizarse.

Se sugiere que la sobreexpresión de MUC-1 en cáncer de mama que sobreexpresa los receptores de estrógenos se asocia con resistencia al tamoxifeno, altas concentraciones de CA 15-3, mayor carga tumoral y con la enfermedad metastásica. Las alteraciones en la expresión de MUC-1 son las que originan el cáncer, la metástasis, la proliferación y la falta de reconocimiento por parte del sistema inmunitario.

Según Hermida I, et all. Glicoproteína de alto peso molecular que se usa principalmente para el control del tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en sus formas avanzadas (enfermedad metastásica). Se consideran valores normales aquéllos por debajo de 35 U/ml. Dado que este marcador no suele elevarse en los estadios iniciales de la enfermedad, no se recomienda su uso en el despistaje, diagnóstico y estadiaje del cáncer de mama. Está alterado en el 20 al 50 % de las pacientes con cáncer de mama y es un importante factor pronóstico, pues altas concentraciones de CA 15.3 preoperatorias se asocian a evolución adversa de la enfermedad⁶.

El CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se utilizan mucho en la práctica clínica para detectar recidiva o indicar seguimiento a la eficacia del tratamiento para el cáncer de mama metastásico.

Este tiene la aprobación de la FDA como marcadores tumorales para controlar el cáncer de mama. El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales recomienda el antígeno carcinoembrionario y las concentraciones de antígeno CA 15-3 para evaluar el pronóstico, la detección temprana del avance de la enfermedad y vigilar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

Según Bonilla-Sepúlveda A. El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales recomienda el antígeno carcinoembrionario y las concentraciones de antígeno CA 15-3 para evaluar el pronóstico, la detección temprana del avance de la enfermedad y vigilar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama²³.

Instituciones internacionales de oncología han encontrado desenlaces contradictorios de su valor pronóstico, por lo que no recomiendan su uso para detección, diagnóstico, estadificación o vigilancia de rutina de pacientes con cáncer de mama después de la terapia primaria, es decir, no deben utilizarse como marcadores para evaluación clínica antes del tratamiento.

Según Bonilla-Sepúlveda A. Con respecto a la combinación de antígeno CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, algunos autores tampoco lo recomiendan, porque el CA 15-3 tiene mayor rendimiento diagnóstico y el antígeno carcinoembrionario solo aumenta levemente la sensibilidad del antígeno CA 15-3, o porque la combinación de ambos marcadores resultó en pérdida de especificidad. Otros estudios mostraron que la determinación adicional de antígeno carcinoembrionario podría aumentar la sensibilidad del antígeno CA 15-3 solo hasta 25%²³.

El antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se encuentran alterados con más frecuencia en el cáncer de mama avanzado o metastásico, en pacientes con tumores de

gran tamaño, metástasis a ganglios linfáticos o grados histológicos altos, con respecto a tumores en estadios tempranos.

Esto sugiere que los marcadores tumorales elevados se relacionan con aumento de la carga tumoral, riesgo de recurrencia o resistencia al tratamiento. En el estadio metastásico, las concentraciones de antígeno carcinoembrionario y CA 15-3 pueden predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Se cree que los marcadores tumorales pueden asociarse con micrometástasis o vascularización tumoral.

Actualmente, se ha visto que los marcadores tumorales en especial el ca 15-3 y el CEA tienen una relación estrecha para el seguimiento y determinar la eficacia de los diferentes tratamientos que se le puede ofrecer a las pacientes con esta enfermedad, la utilidad de los marcadores tumorales para el cáncer de mama es contradictoria y no está completamente apoyada por asociaciones de estudios oncológicos y guías internacionales.

Según Bonilla-Sepúlveda A. CEA, CA 15.3 y CA 27.29 Dentro de la familia de las glucoproteínas, el CEA fue el primero en desarrollarse. No es órgano-específico y su utilidad se limita a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada. Otras glucoproteínas de la familia de la mucina epitelial polimórfica (MUC-1) son el CA 15.3 y CA 27.29. Sus niveles se correlacionan con el estadio tumoral, aunque, según los datos agrupados de la literatura, los niveles de CA 15.3 están elevados en un rango de 5-30 % en el estadio I, 15-50 % en el estadio II, 60-70 % y 65-90 % en los estadios III y IV respectivamente. Por lo tanto, su sensibilidad es escasa en los estadios precoces. Se han propuesto el CA 15.3 y el CA 27.29, solos o en combinación con el CEA, como marcadores pronósticos. Los datos no son suficientes para recomendar su uso en este sentido y en la actualidad el empleo de CA 15.3 y CEA se limita a la monitorización del tratamiento y detección de recurrencia²³.

Existe un estudio multicéntrico bien diseñado que muestra que la elevación del CA 27 es útil para detectar recurrencia y su sensibilidad parece superior a la del CA 15.3; su

especificidad y sensibilidad fue del 98 % y 58 % respectivamente en estadio II, por este motivo, la FDA ha aprobado el test del CA 27, como ayuda para monitorizar la recurrencia.

Aunque su uso no modifica las opciones terapéuticas, ni ha mostrado impacto sobre el pronóstico o calidad de vida. Esta ausencia de beneficio clínico originó que en las conclusiones del panel de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), no se recomiende su uso rutinario.

Según Bonilla-Sepúlveda A. La Federación de Centros Franceses del Cáncer (FNCLCC), acepta el CA 15.3 y CEA como los marcadores más empleados en el cáncer de mama y recomienda que si el CA 15.3 está elevado en el momento de la detección del tumor no es necesario el uso de otros marcadores, siendo imprescindible que la determinación analítica se realice siempre en el mismo laboratorio y con la misma técnica. Cuando el valor inicial es mayor de 50 kU/L, se debe buscar enfermedad diseminada antes decidir cualquier tratamiento. Por otra parte, una elevación inicial del CA 15.3 que no revierte a la normalidad tras la cirugía o quimioterapia refleja una falta de respuesta al tratamiento y es un factor pronóstico adverso²³.

Su exactitud como indicador precoz de enfermedad metastásica es un hecho reconocido, pero sin beneficio clínico demostrado. Estos mismos expertos no recomiendan el empleo del CA 15.3 como cribado o diagnóstico

El antígeno CA 15-3 ha demostrado mayor sensibilidad en cáncer de mama que el antígeno carcinoembrionario; Las alteraciones en la expresión de MUC-1 son las que originan el cáncer, la metástasis, la proliferación y la falta de reconocimiento por parte del sistema inmunitario.

2.6.1.2 El oncogén Her-2

Según Navarro J C, Fue descrito por primera vez en 1984 en tumores cerebrales inducidos por agentes carcinógenos en ratas. Este gen ha sido clonado por diversos grupos recibiendo nombres como neu, c-erbB-2, Her-2 o Her-2/neu4 y tiene la característica de presentar una mutación en la zona que correspondía al dominio de transmembrana de la proteína ²⁶.

El oncogén codifica una proteína que se localiza en la membrana de las células y que tiene estructura de receptor de factores de crecimiento, teniendo un dominio extracelular y un dominio intracelular con actividad tirosina-quinasa. De las aplicaciones clínicas más importantes que se le han atribuido al Her-2 son su valor pronóstico y su valor predictivo.

Una tercera aplicación es su papel como diana terapéutica para los nuevos tratamientos que están dirigidos contra la proteína o el propio gen Her-2. Su expresión es un factor de mal pronóstico, pero predice la respuesta a los tratamientos blanco-dirigidos con el trastuzumab.

El oncogén HER2 se encuentra amplificado (y sobre expresado a niveles muy altos) en aproximadamente el 20 % de los carcinomas de mama.

2.6.1.3 Her-2 como factor pronóstico

En la actualidad existe el consenso de que la expresión de HER2 en carcinomas de mama tiene un valor pronóstico adverso, que en general es de menor importancia que el valor pronóstico que confieren indicadores clásicos como el tamaño tumoral o el número de ganglios axilares afectados.

Una de los posibles motivos por los que HER2 tiene valor pronóstico es que tenga relación con una resistencia a los tratamientos que se administran. En el siguiente apartado se discutirá el papel de HER2 como factor predictivo.

Un factor pronóstico es aquel que, independientemente del tratamiento que se utilice, indica una evolución clínica mejor o peor.

En la actualidad existe el consenso de que la expresión de HER2 en carcinomas de mama tiene un valor pronóstico adverso, aunque en general es de menor importancia que el valor pronóstico que confieren indicadores clásicos como el tamaño tumoral o el número de ganglios axilares afectados.

2.6.1.4 Her-2 como factor predictivo

Según Navarro J, Castro. La predicción de la eficacia de los tratamientos actuales contra el cáncer, como la quimioterapia o la hormonoterapia, es otra de las posibles aplicaciones de HER2. Varios estudios han investigado la relación entre la expresión de HER2 y la respuesta al tratamiento en cáncer de mama²⁶.

Los estudios adyuvantes emplean, como parámetros de estudio, variables dependientes del tiempo (como la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global), mientras que los estudios en enfermedad avanzada pueden además evaluar directamente la respuesta clínica objetiva (lo cual también ocurre con los tratamientos preoperatorios, en los que se valora la respuesta en el cáncer primario de mama).

En los estudios adyuvantes se puede realizar solamente una estimación indirecta de la relación entre la eficacia del tratamiento y la expresión de HER2, mientras que los estudios en cáncer metastásico permiten estudiar directamente esta asociación y, por tanto, son metodológicamente más apropiados. Se ha estudiado por separado la relación entre HER2 y la eficacia de los tratamientos de hormonoterapia y de quimioterapia.

Todos los estudios clínicos realizados, salvo uno, han mostrado que existe una asociación entre la expresión de HER2 y la eficacia de los tratamientos hormonales. La diferencia entre la respuesta clínica al tamoxifeno u otros tratamientos endocrinos es, en

general, muy marcada, y en varios de los estudios clínicos la eficacia de la hormono terapia en las pacientes con sobreexpresión de HER2 es de la mitad o menos de la mitad que en las pacientes sin sobreexpresión de HER2.

Las investigaciones realizadas en cáncer de mama primario o metastásico sugieren que HER2 puede tener valor predictivo de resistencia a la quimioterapia. La asociación de HER2 con la resistencia a la quimioterapia es especialmente notable en tres estudios que se han realizado en pacientes con cáncer avanzado de mama, en las que se ha evaluado la expresión del dominio extracelular de HER2 en el suero, y que han mostrado que la eficacia de la quimioterapia puede verse reducida a menos de la mitad en los casos HER2 positivos.

Aunque en este momento no se pueden efectuar recomendaciones terapéuticas definitivas basadas en los datos de los que se disponen, sí debe recomendarse la participación de las pacientes con sobreexpresión de HER2.

2.6.1.5 Her-2 y tratamiento hormonal

Según Navarro J, Castro. Se ha descrito que, en cáncer de mama, existe una regulación cruzada entre los sistemas de crecimiento relacionados con el receptor de estrógeno y HER2. La Heregulina, el factor de crecimiento relacionado con HER2, induce una disminución de los niveles de receptor estrogénico, y modula su actividad en células de cáncer de mama. La transfección del oncogén HER2 en células de cáncer de mama dependientes de estradiol hace que adquieran la independencia hormonal invitro e in vivo. Por otra parte, el estradiol reduce la expresión de HER2 in vitro, mientras que el tamoxifeno la induce²⁶.

Por tanto, parece que los tratamientos dirigidos contra el receptor de estrógeno (como el tamoxifeno) estimularían el sistema de HER2. Los tratamientos contra HER2 (como el anticuerpo monoclonal Herceptin), por su parte, estimulan el sistema de crecimiento relacionado con el receptor de estrógeno.

Algunos estudios han mostrado que la eficacia del tamoxifeno adyuvante en el cáncer de mama operado se ve comprometida en las pacientes con expresión de HER2. Otros estudios no han observado esta asociación, aunque en un contexto metodológico cuestionable.

Según Navarro J, Castro. El valor terapéutico de HER2 está relacionado con el anticuerpo monoclonal Herceptin, que de momento es el único tratamiento dirigido específicamente contra HER2. Herceptin ha obtenido respuestas como fármaco único en el 18 % de las pacientes con cáncer de mama avanzado con sobreexpresión de HER2 y múltiples tratamientos previos y, en combinación con quimioterapia, ha obtenido respuestas clínicas en el 50 % de los casos en primera línea²⁶.

2.6.2 Ki-67:

Según Navarro J, Castro.” Es un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular. No identifica células en la etapa de descanso”²⁶.

Ki-67 es un inmunomarcador de proliferación celular y actualmente es comúnmente utilizado como un biomarcador en cáncer de mama, próstata entre otros.

Se dice que la proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y, por lo tanto, es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis celulares del tumor.

El Ki-67 es una forma de medir la proliferación, diversos estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki-67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia.

En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de Ki-67 se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos. El último Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013¹² incluye el nivel de expresión de Ki-67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del CM.

Según Navarro C, Castro.” Existe evidencia científica acumulada en torno al importante papel de la expresión de Ki-67 en la valoración de la paciente con CM, como factor pronóstico y predictivo. Se ha demostrado también la asociación entre la expresión del Ki-67, riesgo de recidiva²⁶”.

Actualmente, marcadores utilizados en sangre periférica como el CEA y el CA 15.3 y el CA 27, que posiblemente se emplee en breve con mayor frecuencia, tienen su utilidad limitada a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada. Los datos aportados hasta el momento no son suficientes para recomendar su uso como marcadores pronósticos y no se recomienda su uso como método diagnóstico o de cribado en pacientes asintomáticas.

Se espera que en un futuro próximo podamos disponer de nuevos marcadores pronósticos, validados sobre la base de estudios amplios y con seguimiento prolongado para seleccionar las pacientes no candidatas a tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Siendo el Ki-67 un marcador de proliferación celular que expresa mayor replicación y mitosis, se asoció a los tumores con mayor diámetro, analizaron el tamaño tumoral con diferentes porcentajes de expresión del Ki-67 demostrando que el mayor tamaño tumoral se asociaba a un mayor porcentaje de expresión del Ki-67, lo que también sugería una relación con una mayor probabilidad de recurrencia.

La clasificación molecular del cáncer de mama basado en los inmunofenotipos se encuentra validada como factor pronóstico y predictivo de la enfermedad; así, el Ki-67 contribuye a la clasificación molecular del cáncer de mama y se acepta como factor predictivo para optimizar el tratamiento.

La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis celulares del tumor. El Ki-67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor.

Diversos estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki-67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia.

En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de Ki-67 se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.

Los resultados mostraron que los tumores de mayor tamaño, el grado histológico 2 y 3, mayor número de ganglios linfáticos afectados y los inmunofenotipos Her2+ y triple negativo, se asociaron a alto porcentaje del Ki-67 ($\geq 20\%$). Asimismo, bajos niveles de Ki-67.

2.6.3 Como optimizar los marcadores tumorales

Ante la detección de un valor elevado de cualquier marcador, es necesario discriminar si dicha elevación es debida o no a la presencia de un tumor, y para ello se utilizan tres criterios.

- Concentración sérica del marcador:

Concentraciones séricas de la mayoría de los marcadores que se pueden observar en ausencia de neoplasia suelen ser moderadas, y en cualquier caso muy inferiores a las que se detectan en pacientes con metástasis. Cuanto mayor es la concentración de un MT detectado en un paciente, mayor es la probabilidad de que se trate de un tumor maligno.

- Descartar patología benigna:

Las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal son las dos principales causas de falsos incrementos (en general moderados), de los MT. Además, hay determinados MT que pueden tener una fuente especial de falsos positivos, como ocurre con el SCC y las enfermedades dermatológicas, el CA 19-9.

- Control evolutivo:

Concentraciones elevadas de cualquier marcador, de forma aislada, tiene un valor limitado. Es necesario realizar dos o tres determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida plasmática del marcador (tiempo que tarda una sustancia en descender su concentración a la mitad) y estudiar estos resultados en conjunto.

CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque

El enfoque cualitativo según Parreño Urquiza Á²¹. “Son aquellas características o cualidades a través de las cuales se clasifica a las personas u objetos de estudio”.

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativa, donde se recopilamos datos informativos no numéricos para adquirir un conocimiento profundo a través del análisis de textos, donde se utilizaron revistas médicas, material creado por la CCSS, artículos de carácter científico, sobre el uso que se le da a los biomarcadores y oncogenes para un diagnóstico, tratamiento y seguimiento de mujeres en edad reproductiva con cáncer de mama.

El principal objetivo de este trabajo de investigación es determinar el uso que se le dan a los biomarcadores y oncogenes en pacientes con cáncer de mama en edad reproductiva a la hora de su diagnóstico y seguimiento del tratamiento.

3.2 Tipo de investigación

Según Parreño Urquiza Á, Estos estudios corresponden a los problemas descriptivos, por lo que se enfocan en responder características respecto a un problema, además, en el enfoque exploratorio permite ampliar la información descriptiva, ya que posibilitan investigar las diferencias que pueden existir entre las variables²¹.

En este Trabajo final de Graduación se realizó una investigación de manera documental exploratoria, encontrando evidencias en revisiones bibliográficas, guías científicas, revistas científicas, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, con el fin de que la búsqueda de información sustentara el uso de biomarcadores y oncogenes en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es analizar el posible uso que se le da a los biomarcadores y oncogenes como método de diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama en mujeres en edad reproductiva, complementario en documentos confeccionados por la caja costarricense

del seguro social, que se utilizan como base en la implementación actual en las instituciones del sistema de salud nacional costarricense durante el tercer cuatrimestre del 2022.

Según Sampieri H. La revisión de la literatura consiste en detectar, obtener y consultar la bibliografía y otros materiales que pueden ser útiles para los propósitos del estudio, así como en extraer y recopilar la información relevante y necesaria que atañe a nuestro problema de investigación (disponible en distintos tipos de documentos)²⁸.

3.3 Fuentes de información

Para validar la información utilizada para este trabajo investigativo se utilizaron artículos científicos, guías científicas, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas sobre el uso que se le dan a los biomarcadores y oncogenes en mujeres en edad reproductiva para el diagnóstico, seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.

Motores de búsqueda utilizados: SciELO, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y Google Académico

3.4 Población y muestra

Población: Mujeres en edad reproductiva.

Muestra: Mujeres en edad reproductiva con cáncer de mama, con biomarcador ca-15-3, carcinoembrionario, BRCA- 1 y BRCA- 2.

3.5 Criterios de búsqueda de información

En la tabla 1 se muestran los criterios de búsqueda que se utilizaron, tales como: motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 1. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Señalar las características generales que poseen los biomarcadores y oncogenes utilizados en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de mama.	Biomarcadores en el cáncer de mama. Oncogenes presentes en el cáncer de mama. Cáncer de mama en mujeres en edad reproductiva	- Google académico - Scielo - Elsevier - ampmd - Google académico - Scielo - Elsevier - Pubmed - Google académico - Scielo - Elsevier	2018-2020 2017-2021 2016-2020	Español Español Español
Identificar usos y beneficios de los biomarcadores y oncogenes en el diagnóstico y seguimiento del paciente con cáncer de mama.	Beneficios de los biomarcadores en cáncer de mama. Uso de los bio marcadores y oncogenes en el cáncer	- Google académico - Scielo - Elsevier - Pubmed - Google académico - Scielo	2016-2020 2018-2020	Español Español

	de mama	- Elsevier		
	Uso de biomarcadores y oncogenes en diagnóstico y seguimiento de tratamiento	- Google académico		
		- Scielo		
		- Elsevier	2016-2020	Español

Fuente: Elaboración propia 2022.

3.6 Criterios de inclusión y exclusión.

En la tabla 2 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión, que se utilizaron para la elección de los artículos utilizados en la confección de este trabajo final de graduación.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión.	Criterios de exclusión.
Se incluyeron revisiones bibliográficas de mujeres con cáncer de mama en edad reproductiva.	Se excluyeron aquellas revisiones donde la población eran mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama.
Se utilizaron artículos de mujeres con cáncer de mama con biomarcadores positivos: ca 15-3, carcinoembrionario, BRCA- 1, BRCA-2, para seguimiento y diagnóstico.	Se excluyeron aquellos artículos donde hay relación de tumores sincrónicos con cáncer de mama y que tengan biomarcadores carcinoembrionarios.
Se incluyeron revisiones bibliográficas donde se estudiaba el uso y aporte que brindan los biomarcadores en cáncer de mama	Se excluyeron aquellas revisiones donde se incluían otros tipos de tumores con elevación de los biomarcadores utilizados en el trabajo investigativo.

Fuente: Elaboración propia 2022

3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia

Tabla 3. Niveles de evidencia

Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%	Nivel de evidencia según Sackett
Estudio cohorte retrospectivo	5	5	19.2%	2a
Revisión sistémica de estudios observacionales	4	4	15.3%	2b
Estudio analítico	2	6	23%	3a
Estudio transversal	2			3a
Epidemiológico transversal y cuantitativo.	2			3a
Revisión bibliográfica	11	11	42.7%	4
Total	26	26	100%	

Fuente: Elaboración propia 2022

Según Sackett. Jerarquiza la evidencia en niveles que van del 1 a 5; siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor, la más mala o la menos buena”, según como se quiera leer. Ésta fue la primera propuesta que consideró otros escenarios clínicos o ámbitos de la práctica clínica diferentes de la prevención. Incorporó los análisis económicos, el diagnóstico y el pronóstico, y, ha sido ampliamente utilizada por diferentes grupos científicos. A cada ámbito o escenario clínico le otorga el diseño de estudio más apropiado para la elaboración de las recomendaciones. Así, en el escenario de terapia, los diseños más puntuados corresponden a las revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria (EC); en escenarios de pronóstico, los estudios de cohortes; en escenarios de diagnóstico, los estudios de pruebas diagnósticas con estándar de referencia. No obstante, los autores son enfáticos en que lo que debe valorarse es «la mejor evidencia disponible actual»; pues «lo actual puede variar en el día a día»; y de este modo puede ocurrir que ante determinadas situaciones «la mejor evidencia disponible actual» sea una serie de casos y no un EC; y dos meses después, aparezca un estudio de cohorte prospectivo que dará «la mejor evidencia disponible actual». Esta clasicación fue pionera y ha servido de base para el desarrollo de clasicación más completas, como la propuesta por el OCEBM²⁹.

3.8 Variables de la investigación.

Tabla 4. Cuadro de operacionalizaciones de variables

Objetivos	Variable	Concepto	Indicadores	Instrumento
Señalar las características generales que poseen los biomarcadores y oncogenes utilizados en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de mama.	Características generales que poseen los biomarcadores y oncogenes	Son sustancias biológicas que se pueden medir cuando se sospecha en la patología y determinar la relación que tienen los oncogenes con la proliferación de la enfermedad.	Niveles en sangre de biomarcadores en específico; carcinoembrionario, ca 15-3, BRCA-1 y BRCA-2 y la relación de los oncogenes con el crecimiento acelerado.	Documental exploratorio
Identificar usos y beneficios de los biomarcadores y oncogenes en el diagnóstico y seguimiento del paciente con cáncer de mama.	Beneficios de los biomarcadores y oncogenes en el diagnóstico y seguimiento	Son sustancias biológicas que se pueden medir para determinar la eficacia de los tratamientos y seguimiento de las pacientes con la enfermedad.	Niveles en sangre de biomarcadores en específico; carcinoembrionario, ca 15-3, BRCA-1 y BRCA-2 y la relación de los oncogenes con	Documental exploratorio

			el crecimiento acelerado.	
--	--	--	---------------------------	--

Fuente: Elaboración propia 2022

3.9 Descripción de los procedimientos de recolección y análisis de datos.

En el presente trabajo de investigación se incluyeron aquellas revisiones bibliográficas haciendo una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos de mujeres con cáncer de mama en edad reproductiva, además se utilizaron artículos donde se informa de aquellas mujeres con la enfermedad con biomarcadores positivos como lo son: ca 15-3, carcinoembrionario, BRCA- 1, BRCA- 2, ki-67, para seguimiento y diagnóstico, también aquellos estudios donde se analizaron el uso que se le da y el aporte que brindan los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.

Después de obtener la información más relevante de cada estudio; se ubica la información en cada variable de la matriz según lectura analítica de cada artículo científico.

Finalmente se plasma la información de cada estudio cronológicamente tomando en cuenta las características por incluir en la matriz, las cuales son la delimitación en tiempo y espacio

Sin embargo, existen mucha información la cual se tuvo que excluir, puesto que no cumplía con la muestra que se quería estudiar, en donde la población eran mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama.

Además, se excluyeron aquellos artículos donde hay relación de tumores sincrónicos con cáncer de mama y que tengan biomarcadores carcinoembrionarios positivos en esta relación, se excluyeron aquellas revisiones donde se incluían otros tipos de tumores con elevación de los biomarcadores utilizados en el trabajo investigativo.

3.10 Descripción de instrumentos y técnicas.

En el presente trabajo de investigación se utilizaron bases de datos como Elsevier, ampmd, pubmed, Google académico, guías institucionales de la CCSS.

También se realizó una revisión de documentos creadas por la CCSS para la captación, atención y seguimiento que se le brinda aquellas mujeres con cáncer de mama en nuestro país, sin embargo, son textos que no rigen como guías institucionales, pero si como base de ayuda para el personal de salud sobre capacitación, y seguimiento que se les debe dar al paciente.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación, se muestra la clasificación según niveles de evidencia y tipo de estudio, de los artículos utilizados para este trabajo de investigación, además, se engloban los puntos más importantes en donde se muestra la división de los artículos encontrados de acuerdo con la temática que ayudan a sustentar este trabajo de graduación

La sistematización se realizó tras la lectura de los artículos, donde se determinó que existen cuatro grupos de temas: Clasificación histológica, marcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de mama, oncogenética y grupo etario.

Tabla 5. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con cáncer de mama, el uso de los marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022

Temática de los artículos	Cantidad de artículos	Equivalencia porcentual
Clasificación Histológica	12	46%
Marcadores Tumorales	6	23%
Grupo Etario	5	19%
Oncogenes	3	12%
Total	26	100%

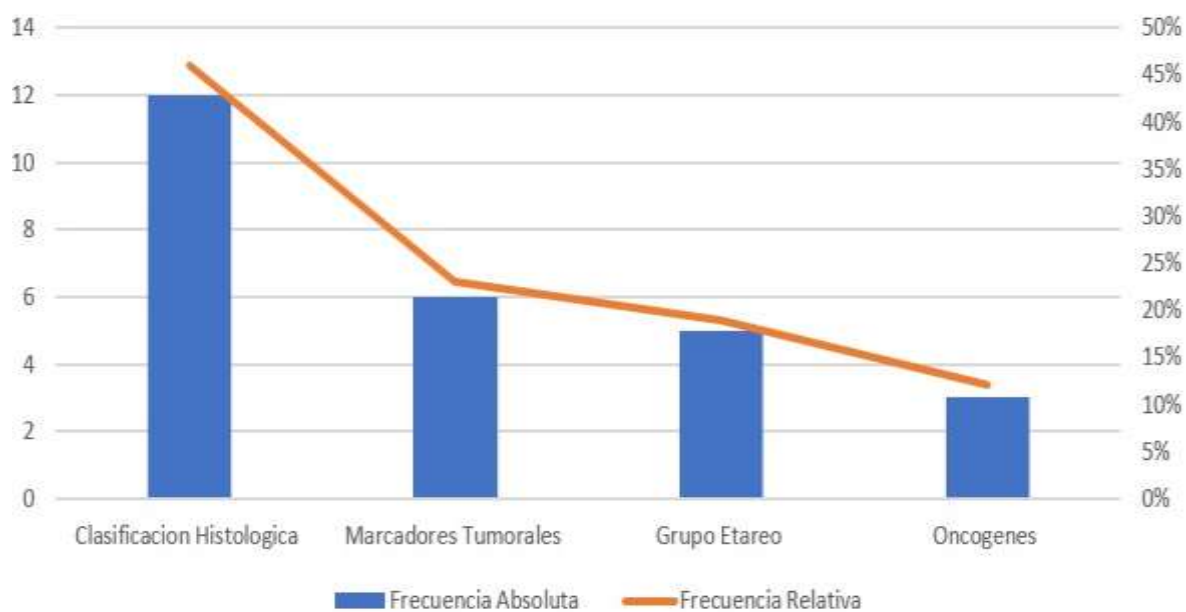
Fuente: Elaboración propia

En relación con la tabla anterior se tiene que un 46% de los artículos analizados para la realización de este análisis correspondían a la clasificación histológica del cáncer mama, así como también sobre aspectos generales, anatómicos de esta enfermedad.

Un 23% de la información abarcaba todo lo relacionado a los marcadores tumorales como método diagnóstico y de seguimiento en el cáncer de mama, un 19% hablaba sobre la edad más frecuente en desarrollar cáncer de mama, factores predisponentes y factores de riesgo y un 19% correspondía a la utilidad de los oncogenes en el desarrollo de la enfermedad.

Por lo que se deduce que la mayoría de los artículos encontrados hablan sobre aspectos generales del cáncer de mama, seguidos por la utilidad de los marcadores como método de tamizaje del cáncer de mama.

Figura 17. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con el cáncer de mama, el uso de marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica del tercer cuatrimestre 2022



Fuente: Elaboración propia, 2022

Tabla 6. Frecuencia según el país donde se realizaron los estudios encontrados en relación con cáncer de mama, el uso de los marcadores tumorales, oncogenes, según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022

País donde se realizaron los estudios	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Estados Unidos	13	50%
China	4	15%
Ecuador	2	8%
Argentina	1	4%
Reino Unido	1	4%
Colombia	1	4%
Costa Rica	1	4%
Polonia	1	4%
España	1	4%
Chile	1	4%
Total	26	100%

Fuente de elaboración propia, 2022.

Aunado a lo anterior, se tiene que un 50% de los artículos analizados corresponden a estudios realizados en Estados Unidos, 15% tuvieron su origen en China, un 8% en Ecuador, un 4% de Japón, otro porcentaje similar en Reino Unido, Colombia, Costa Rica, Polonia, España y Chile. Es decir, la mayoría de los estudios encontrados son estudios elaborados en los Estados Unidos, tal y como se muestra en la tabla.

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de marcadores tumorales y utilidad de estos en el diagnóstico de metástasis.

Marcadores tumorales	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad cáncer metastasico
CA 15-3	60.4%	91.4%	40.6%
Carcino embrionario	41.2%	93.3%	14.9%

Fuente de elaboración propia según referencias ^{2,3,5,6,7,13}

En esta tabla hace referencia sobre los marcadores tumorales CA 15-3 y Carcinoembrionario sobre la sensibilidad y especificad de estos como métodos diagnósticos y de seguimiento en el tratamiento en el cáncer de mama.

Es de suma importancia también mencionar, que el CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se utilizan mucho en la práctica clínica para detectar recidiva o indicar seguimiento a la eficacia del tratamiento para el cáncer de mama metastásico.

Como se muestra en la tabla podemos deducir que el CA 15-3 tiene mayor sensibilidad y especificidad como método diagnostico con una sensibilidad de 60.4% y una especificidad de 91.4%, mostrando así también una sensibilidad y especificidad menor como tamizaje por parte del Carcinoembrionario.

Todos estos estudios utilizan puntos de corte fijo, usan un valor de corte de 30 U/ ml, con sensibilidad de 60.4% y especificidad de 91.4%. Cuando se incrementó el valor de corte para aumentar la especificidad (100%) la sensibilidad disminuyó a 36.9%.

Para la sensibilidad y especificidad del Carcinoembrionario, se logró demostrar que alcanzan sensibilidad entre 7 y 70% y especificidad entre 89 y 100% cuando se utilizaron diferentes puntos de corte (4 vs 6 ng/ml) sensibilidad (41.2% vs 29.4%) y especificidad (93.3% vs 96.9%).

Con respecto a la combinación de antígeno CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, algunos autores tampoco lo recomiendan, porque el CA 15-3 tiene mayor rendimiento diagnóstico y el antígeno carcinoembrionario solo aumenta levemente la sensibilidad del antígeno CA 15-3, o porque la combinación de ambos marcadores resultó en pérdida de especificidad. Otros estudios mostraron que la determinación adicional de antígeno carcinoembrionario podría aumentar la sensibilidad del antígeno CA 15-3.

Estos tienen aprobación de la FDA como marcadores tumorales para controlar el cáncer de mama. El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales recomienda el antígeno carcinoembrionario y las concentraciones de antígeno CA 15-3 para evaluar el pronóstico, la detección temprana del avance de la enfermedad y vigilar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Por desgracia, se han encontrado desenlaces contradictorios de su valor pronóstico.

Las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) no recomiendan su uso para detección, diagnóstico, estadificación o vigilancia de rutina de pacientes con cáncer de mama después de la terapia primaria. Al igual que las pautas de la NCCN no recomienda el uso de antígeno carcinoembrionario o antígeno CA 15-3 como marcadores para evaluación clínica antes del tratamiento.

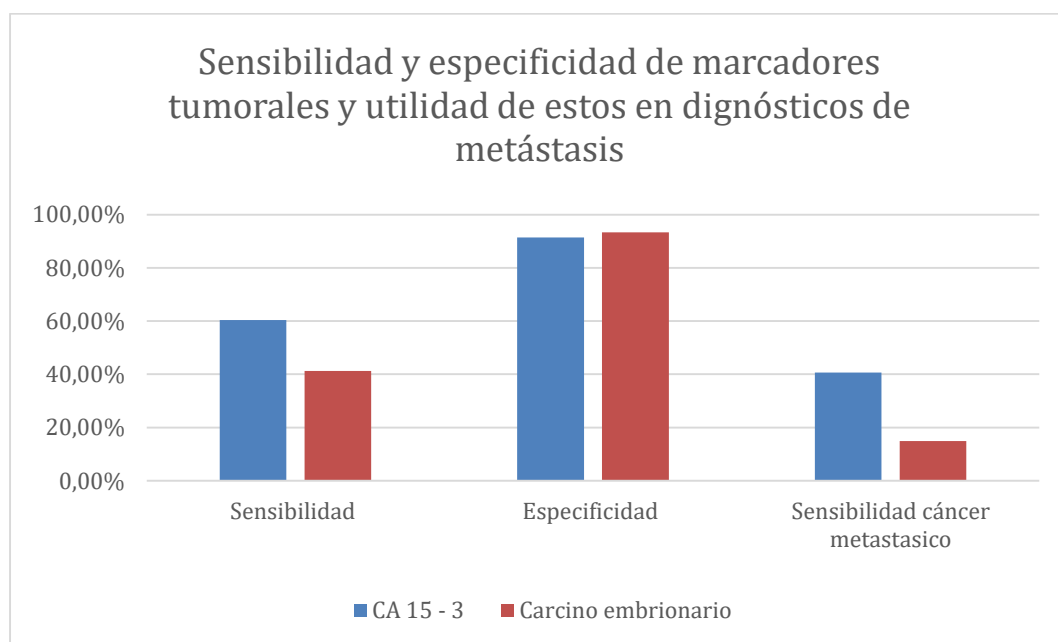
La utilidad de los marcadores tumorales para el cáncer de mama es contradictoria y no está completamente apoyada por asociaciones de estudios oncológicos y guías internacionales. A pesar de ello, cada vez hay más interés en el uso de biomarcadores, como el CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, en el cáncer de mama para la detección temprana de metástasis subclínica.

Esta posibilidad apoya el tratamiento oncológico oportuno. La utilidad también se ha asociado con tumores de mayor carga tumoral, características más agresivas y riesgo de metástasis, que lo hacen un factor pronóstico independiente.

Esto significa que la concentración de los marcadores tumorales aumenta conforme la etapa del tumor de mama evoluciona. Su beneficio absoluto se ve limitado por la imposibilidad de comparar las técnicas utilizadas y los valores de referencia.

Ninguno de ellos ha demostrado reunir las condiciones idóneas para convertirse en el marcador diagnóstico de elección. No existe evidencia que demuestre que las elevaciones en ellos precedan a la aparición del tumor con el suficiente tiempo de antelación para intervenir y alterar favorablemente el pronóstico, No se recomienda el screening de cáncer de mama mediante MT.

Figura 18. Sensibilidad y especificidad de marcadores tumorales y utilidad de estos en el diagnóstico de metástasis.



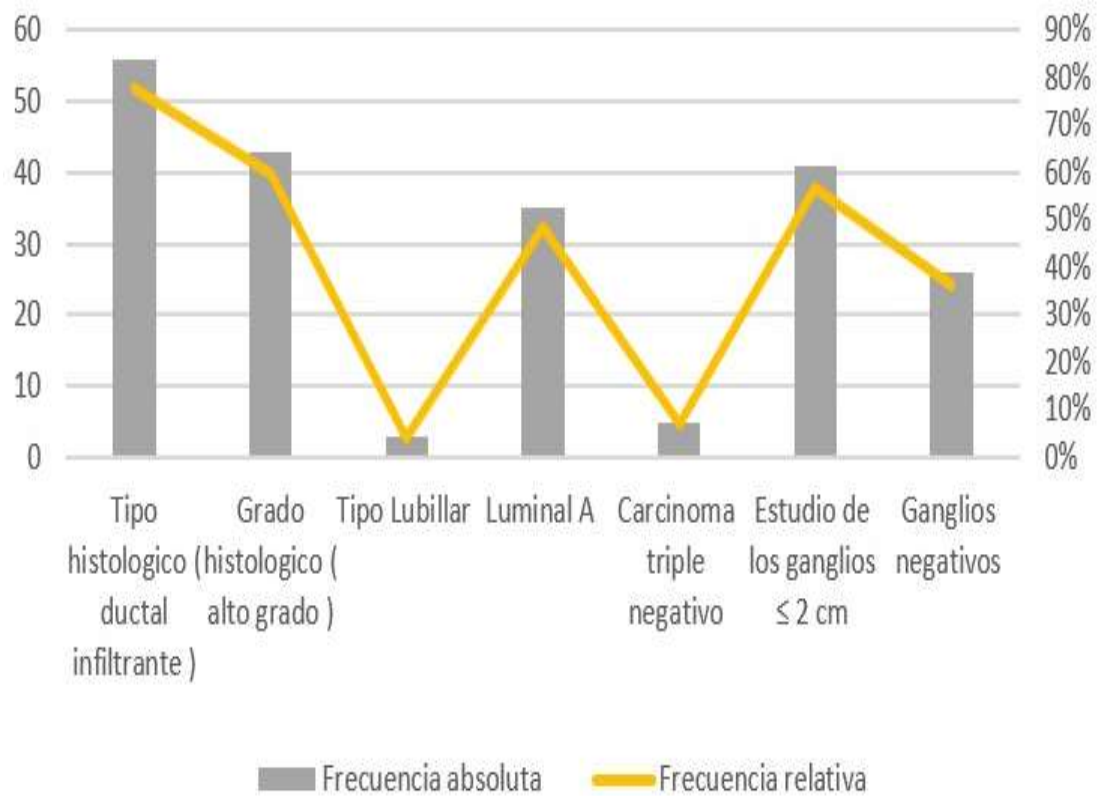
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8. Tipo Frecuencia histológica en 72 mujeres menores de 50 años, diagnosticadas durante el año 2006 en Costa Rica.

Tipo Histológico.	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tipo histológico (ductal infíltrate)	56	84.85%,
Grado histológico (alto grado)	43	86.0%,
Tipo lobulillar	3	4,45%
Luminal A	35	48,61%,
Carcinoma triple negativo	5	7,57%,
Estadio de los ganglios mayor igual a 2cm	41	73.21%
Ganglios negativos	26	59,09%

Fuente: Elaboración propia según las referencias ^{1,4,8,9,10,11,14,15,17,18}

Figura 19. Tipo frecuencia histológica en 72 mujeres menores de 50 años, diagnosticadas durante en Costa Rica en el año 2006.



Fuente: Elaboración propia, 2022

Se logró determinar que en Costa Rica el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente en esta población de mujeres en edad reproductiva fue el de tipo ductal infiltrante con una frecuencia de 84.85 %, que representa 56 mujeres de la muestra obtenida, como se muestra en la tabla, el de tipo lobulillar el tipo histológico menos frecuente en la población ya mencionada con un 4,45%, que representa 3 mujeres en esta población.

El cáncer triple negativo representa un 73.21% de los casos, se dice que es más frecuente en mujeres de 40 años, de raza negra y aquellas con mutación del gen BRCA 1

La edad promedio de las pacientes diagnosticadas fue de 57 años, aspecto llamativo al compararlo con el promedio de Estados Unidos, 61 años, pero similar al de mujeres latinas en ese país.

Tabla 9. Grupo etario más frecuente diagnosticadas con cáncer de mama, en Costa Rica en el año 2006.

Grupo de edad	Número de pacientes (n72)	Frecuencia relativa (%)
21 – 25	1	1.39%
26 – 30	0	0.00%
31 – 35	7	9.72%
36 – 40	13	18.06%
41 – 45	22	30.56%
46 - 50	29	40.28%

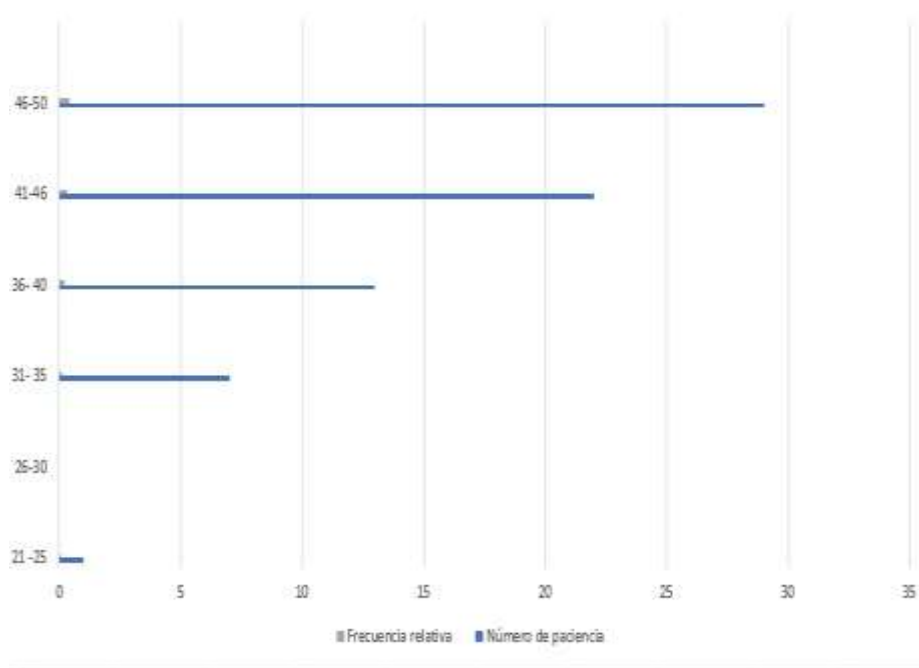
Fuente de elaboración propia.

Como podemos determinar en la siguiente tabla hace referencia al grupo etario de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y se evidencia que un 40.28% de las pacientes rondan un rango de edad entre los 46-50 años de edad, no obstante, gran parte de las pacientes también rondaban entre los 41- 45 años de edad con un 30.56%, siendo así con menor porcentaje las pacientes entre 21-25 años con un 1.39%.

La distribución de las pacientes según los grupos de edad evidenció una mayor incidencia de cáncer de mama en el grupo de los 50 a los 59 años, seguida en menor proporción de entre los 40 a los 49 años y los 60 a los 69 años, se encontró un solo caso de una paciente menor de 25 años.

En general el CM es muy raro en grupos de mujeres menores de esta edad una edad igual o menor a los 40 años, El promedio de edad para el grupo de estudio edad ≤ 50 años.

Figura 20. Grupo etario más frecuente diagnosticadas con cáncer de mama, en Costa Rica en año 2006.



Fuente de elaboración propia.

Tabla 10. Mutaciones identificadas en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

Genes	Mutaciones
BRCA 1	185delAG y 5382insC e ins6kb.
BRCA 2	6174delT y 5531delT

Fuente de elaboración propia a partir de las referencias ^{24,26}.

En este caso se analizaron muestra de 116 pacientes con cáncer de mama, que mostraron mutaciones en ciertos genes en específico, Las mutaciones en el gen BRCA2 se presentaron en mayor proporción que en el gen BRCA1, lo que indicaría que la prevalencia de mutaciones en BRCA2 es mayor en esta población. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el tamaño de la muestra es pequeño para obtener una diferencia estadísticamente significativa.

La capacidad para identificar un fenotipo histológico específico de carcinoma mamario en portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, y la información patológica específica, podrían ser una guía para protocolos de pruebas genéticas y utilizarse como un criterio adicional para priorizar familias para el estudio genético y una manera de personalizar estrategias de manejo para estas pacientes.

El poseer antecedentes familiares de cáncer de mama, tampoco muestra una relación estadísticamente significativa con ser portador de una mutación en BRCA1. Dada la gran proporción de familias con alto riesgo en las cuales no se identificó ninguna mutación, se sugiere que otros genes, no contemplados en este estudio, pueden estar afectando la incidencia de la enfermedad. Se debe tomar en cuenta que los factores ambientales, como el estilo de vida y la dieta, pueden ser determinantes de poseer un riesgo familiar, pues están

directamente implicados no solo en la expresión del cáncer, sino también en el tipo de tejido afectado y el grado de severidad del cáncer.

Se encontró que la edad promedio de las mujeres portadoras de una mutación es menor que en mujeres no portadoras. Además, se identificaron seis pacientes (5.2%) con una mutación en el gen BRCA2 y sólo una presentó una mutación en el gen BRCA1.

Estos resultados y el aumento en la incidencia del cáncer de mama en los últimos años que deben promover un aumento en medidas de prevención y el establecimiento de métodos de detección más eficientes, que permitan realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Según Soto Flores W Comparado con datos internacionales se documenta una incidencia de 30-39.9 casos/100 mil habitantes en Costa Rica Y en Latinoamericanos^{4,1} siendo esta menor con relación a la incidencia de casos en países de Norteamérica, Australia y Norte-oeste de Europa donde la incidencia ronda 78-90/100 mil habitantes¹¹.

Se dice que los genes BRCA 1, 17q: solo un 10% de los CM se asocian a la mutación de este gen este se transmite de forma autosómica dominante, se determinó también que estas mujeres que son portadoras tienen un 90% de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Con esto se logró determinar que los marcadores tumorales no se deben utilizar como método diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de mama, se logró determinar que estos logran ser de gran utilidad para el seguimiento en pacientes con diagnóstico de la enfermedad y para evaluar la eficacia de los tratamientos brindados a las pacientes.

Tabla 11. Valor del índice de proliferación Ki-67 como factor pronóstico independiente en el carcinoma infiltrante de mama.

Proliferación de Ki-67	Incidencia
Expresión media del índice de proliferación de ki-67.	25,03%, desviación típica de 23,73%
Edad promedio menor igual 40 años.	8%
Grado histológico I.	10.46 %
Grado histológico III.	47,05%
Invasión linfovascular.	28,2%

Fuente de elaboración propia según la referencia ²⁷.

Los resultados mostraron que los tumores de mayor tamaño, el grado histológico 2 y 3, mayor número de ganglios linfáticos afectados y los inmunofenotipos Her2+ y triple negativo, se asociaron a alto porcentaje del Ki-67, teniendo como edad promedio de presentación los 40 años de edad.

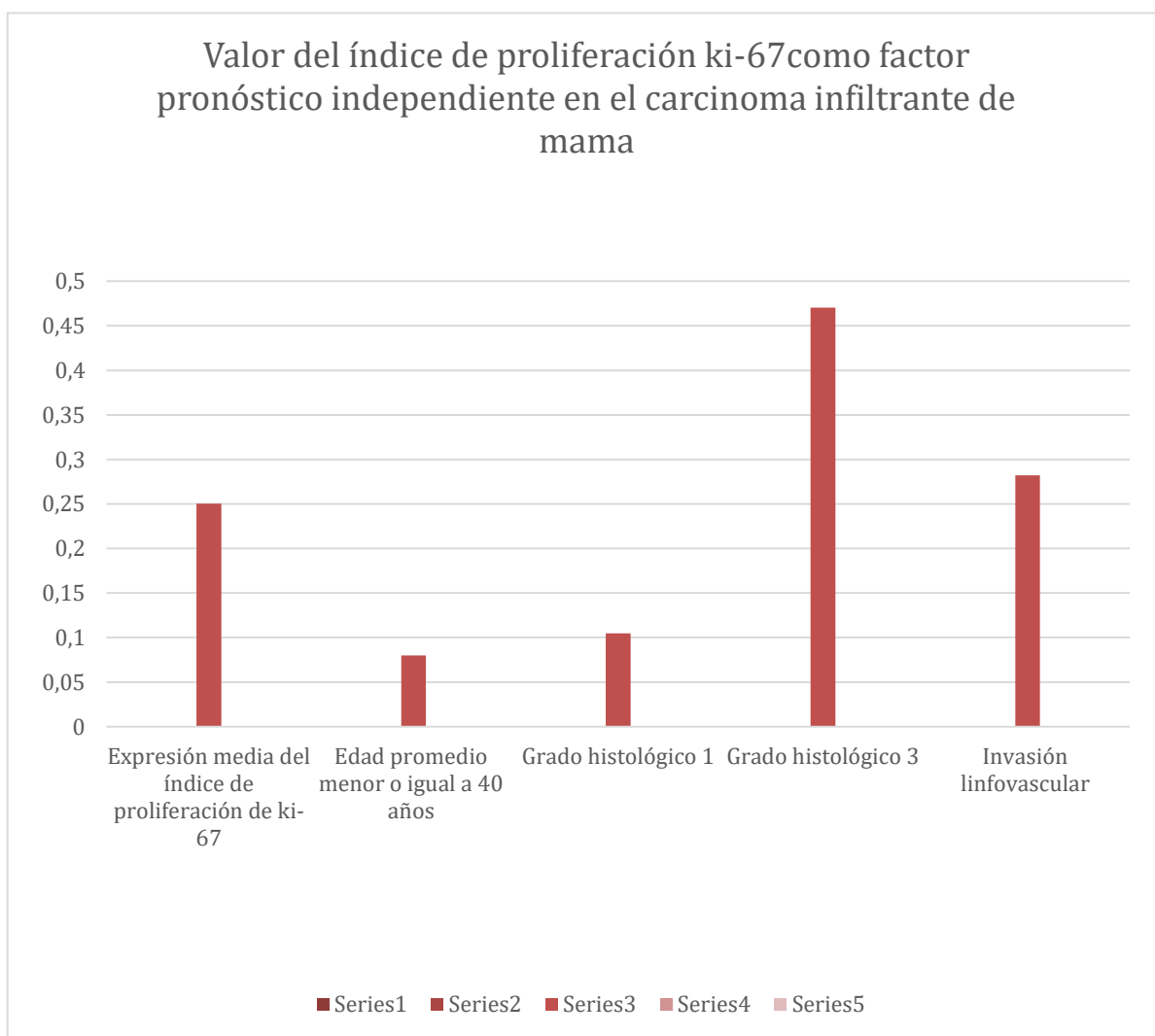
Existe evidencia científica acumulada en torno al importante papel de la expresión de Ki67, en la valoración de la paciente con cáncer de mama, como factor pronóstico y predictivo.

Se ha demostrado también la asociación entre la expresión del Ki67, riesgo de recidiva de enfermedad, disminución de supervivencia libre de enfermedad y disminución de la supervivencia global.

A pesar de toda esta evidencia, actualmente no se acepta la expresión de Ki67, como factor determinante a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica.

Para la extensión de su aplicación rutinaria, es indispensable la determinación sistemática de la expresión del Ki67

Figura 21. Valor del índice de proliferación ki-67 como factor pronóstico independiente en el carcinoma infiltrante de mama.



Fuente de elaboración propia, 2022.

La expresión media del índice de proliferación Ki-67 en la población por estudiar fue de 25,03%, con una desviación típica de 23,73 %, El único factor epidemiológico en el que se logró demostrar una asociación estadística con la expresión de Ki-67, fue la edad de la paciente en el momento del diagnóstico.

Las pacientes con edad menor o igual a 40 años supusieron el 8,1% de la muestra y en ellas, la expresión de Ki-67 fue significativamente superior a la del grupo con edades comprendidas entre 40 y 70 años.

El único factor epidemiológico en el que se logró demostrar una asociación estadística con la expresión de Ki-67, fue la edad de la paciente en el momento del diagnóstico.

Las pacientes con edad menor o igual a 40 años supusieron el 8,1% de la muestra y en ellas, la expresión de Ki-67 fue significativamente superior a la del grupo con edades comprendidas entre 40 y 70 años.

El índice de proliferación Ki-67 es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia específica en el carcinoma infiltrante de mama.

El único factor epidemiológico que se relaciona con la expresión tumoral de Ki-67 en las pacientes con cáncer de mama, es la edad. Las pacientes con edad menor o igual a 40 años presentan una mayor expresión de Ki-67, respecto a las pacientes con edades comprendidas entre 40 y 70 años.

Los cánceres de mama con una elevada expresión de Ki-67, presentan con frecuencia un mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, presencia de invasión linfovascular, ausencia de receptores hormonales, mayor expresión de p53, mayor expresión de HER2 y más tumores de tipo triple negativo.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones.

- Se logro determinar una mayor incidencia de cáncer de mama en el grupo de los 50 a los 59 años, seguida en menor proporción de entre los 40 a los 49 años y los 60 a los 69 años, se encontró un solo caso de una paciente menor de 25 años siendo el cáncer ductal infiltrante el más común.
- En general el CM es muy raro en grupos de mujeres menores de esta edad una edad igual o menor a los 40 años, El promedio de edad para el grupo de estudio edad ≤ 50 años.
- Los marcadores tumorales se han utilizado de manera predictiva, de forma pronóstica y de orientación terapéutica del cáncer de mama, está indudablemente comprobada, sin embargo, Las limitaciones que hay no difieren de las de la mayoría de las publicaciones, por poseer un número reducido de pacientes para análisis y por su diseño retrospectivo de corte transversal que solo avala la generación de hipótesis para futuros trabajos.
- Los marcadores utilizados en sangre periférica como el CEA y el CA 15.3 y el CA 27, que posiblemente se emplee con mayor frecuencia, tienen su utilidad limitada a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada.

Los datos aportados hasta el momento no son suficientes para recomendar su uso como marcadores pronósticos y no se recomienda su uso como método diagnóstico o de cribado en pacientes asintomáticas. Se espera que en un futuro próximo podamos disponer de nuevos marcadores pronósticos, validados sobre la base de estudios amplios.

- La utilidad de los marcadores tumorales para el cáncer de mama es contradictoria y no está completamente apoyada por asociaciones de estudios oncológicos y guías internacionales. A pesar de ello, cada vez hay más interés en el uso de biomarcadores, como el CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, en el cáncer de mama para la detección

temprana de metástasis subclínica. Esta posibilidad apoya el tratamiento oncológico oportuno.

- En nuestro medio, la oncología clínica sigue utilizando la determinación del CEA sérico o sus anticuerpos, que aportan información sobre las recidivas en el cáncer de mama, por lo tanto, lo consideramos un MT suficientemente útil.
- Es necesario continuar la investigación sobre los MT para definir de un modo eficiente su marco de aplicación, suministran información diagnóstica muy valiosa, pero no se deben de tomar decisiones clínicas o terapéuticas basándose sólo en el resultado de un MT.
- Todo valor normal de un marcador tumoral implica necesariamente repetir la prueba de un modo inmediato y un valor aislado tiene escasa significación diagnóstica, pero una tendencia evolutiva de los valores hallados es de un gran valor diagnóstico.
- Se concluye que los marcadores tumorales, actualmente, son bastantes utilizados para el seguimiento de la enfermedad y valorar la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer de mama, no se utilizan de manera diagnóstica debido a su sensibilidad y especificidad baja para diagnóstico.
- Según la investigación se concluyó que los marcadores tumorales se utilizan como método de seguimiento y determinación de metástasis en paciente con cáncer de mama, no son así apoyados como método de diagnóstico.
- La expresión de Ki-67 en CME sugiere que esta población se encuentra en constante actividad celular y establece una expresión inmunohistoquímica de Ki67 menor a otras patologías de origen neoplásico. Ki67 por sí solo no es un marcador confiable para predecir el comportamiento agresivo de la lesión.

- El antígeno CA 15-3 ha demostrado mayor sensibilidad en cáncer de mama que el antígeno carcinoembrionario, se utilizan mucho en la práctica clínica para detectar recidiva o indicar seguimiento a la eficacia del tratamiento para el cáncer de mama metastásico, sin embargo, no recomiendan su uso para detección, diagnóstico, estadificación o vigilancia de rutina de pacientes con cáncer de mama después de la terapia primaria.
- Con respecto a la combinación de antígeno CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, algunos autores tampoco lo recomiendan, porque el CA 15-3 tiene mayor rendimiento diagnóstico y el antígeno carcinoembrionario solo aumenta levemente la sensibilidad del antígeno CA 15-3, o porque la combinación de ambos marcadores resultó en pérdida de especificidad.

5.2 Recomendaciones

Las recomendaciones establecidas después de la realización de la investigación son las siguientes:

- **A los jóvenes adultos:**

- Realizar la consulta preventiva a los diferentes centros de atención primaria, con el fin de que se realice una captación a nivel de centro de atención primaria para que se realicen las pruebas necesarias y se trate de disminuir el índice de mortalidad del cáncer de mama.
- Informarse sobre la importancia de acudir al centro médico a la realización de la prueba de tamizajes para la captación de aquellas personas con factores de riesgo, y pacientes con la enfermedad.
- Realizar más investigaciones relacionadas a la utilidad de los biomarcadores como método de seguimiento y diagnóstico en pacientes con cáncer de mama ya que en nuestro país son temas poco investigados y son de gran utilidad

- **Al sistema de salud costarricense:**

- Diseñar e implementar guías de atención primaria y seguimiento dirigidas a los profesionales en medicina, donde se brinde la información correcta sobre la captación de aquellas pacientes con factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama y poder realizar un tamizaje adecuado y en tiempo oportuno.
- Diseñar e implementar programas educativos dirigidos a los profesionales en medicina, enfermería y administrativos sobre la importancia de la captación de las pacientes en atención primaria.

- Crear instrumentos para detectar pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama, aunque como sabemos según la evidencia de la investigación es poco frecuente, pero podrían desarrollarla.
- Instar a la población médica costarricense a realizar investigaciones relacionados con este tema de investigación para así fortalecer las investigaciones ya existentes en el país.

- **A los profesionales de salud:**

- Dar seguimiento a las pacientes que tienen factores de riesgo que pueden generar en la incidencia del cáncer de mama y proporcionar apoyo mediante diferentes estrategias, como la facilitar la información pertinente, envío de exámenes de rutina de manera individualizada y más personalizada.
- Capacitar a la población en general con talleres, en donde se les brinden temáticas relacionadas con los resultados de la investigación.
- Concientizar la importancia de la prevención de cáncer de mamas en cada mujer que accede a la atención integral de salud sexual y reproductiva, a través de materiales de lectura con un enfoque de interculturalidad, donde se plasme información precisa y entendible.
- Mejorar las actividades de orientación y consejería articulando temas de prevención de cáncer de mamas desde la etapa adolescente con la finalidad de cerrar brechas de desinformación sobre el tema referido.

- **A la Universidad Internacional de las Américas:**

- Tomar en cuenta la temática planteada en este documento como parte de la formación de la población estudiantil de carreras relacionadas a salud, introduciendo durante sus

estudios talleres, charlas informativas, investigaciones sobre la importancia del uso de los marcadores tumorales como método de seguimiento de tratamiento.

- En una futura investigación se recomienda que la muestra sean personas un grupo más amplio, no así solamente las pacientes con factores de riesgo.

CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para el médico general. Asocomel. 2018; 35(1): 2. Disponible en <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-44.pdf>
2. Corrales JF. La proteómica en la investigación biomédica. GH continuada. 2007; 6(5): 252. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-cirurgia-espanola-english-edition--436-pdf-70000438>
3. Suárez A, Díaz L, Álvarez I, Vázquez J, Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Aten Primaria. 2003; 32(4): 99. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-utilidad-clinica-marcadores-tumorales-sericos-13051017>
4. García L, Gutiérrez G, Narod S. Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica. Rev Biol Trop. 2012; 60(4): 1664. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442012000400023
5. Reyes N, Miranda G. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. Rev Mex de Mastol. Enero de 2016;6(1):9-10. Disponible en: Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2016/ma161c.pdf>
6. Hermida I, Sánchez E, Nerin C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores tumorales. Rev Clí Med Fam. 2016;9(1):31,32. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
7. Morales Vargas D. Valor predictivo de los marcadores tumorales Ca 15-3 y Antígeno Carcinoembrionario CEA en el tratamiento y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el año 2016. [Trabajo de investigación presentado como requisito previo para la obtención del título de Bioquímica Clínica]. Ecuador: Universidad Central Del Ecuador; 2018. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/17130/1/T-UCE-0008-CQU-064.pdf>

8. Abarca J, Jiménez P. Junio 2018- Junio 2019. [Tesis de obtención del grado de Médico]. Guayaquil, Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/14877/1/T-UCSG-PRE-MED-936.pdf>
9. Salinas A, Serrano B, Soto A, Valenciano S, Mora J. Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. Rev Med UCR. 2018; 12(2): 39-40. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/36232/36834>
10. Quirós J, Arce I, Ramírez B. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. Rev Med UCR. 2010; 4(2): 56. Disponible en: <https://www.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/7881>
11. Soto Flores W. Cáncer de mama. Rev Med Cos Cen. 2015; LXXI(617): 799,802. listo Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/617/art20.pdf>
12. González J, Ugalde C. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Rev Med Cos Cen. 2012; LXIX(602): 317-320. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art26.pdf>
13. Martínez Fernández P. Cáncer de mama: Marcadores y farmacoterapia. [Trabajo fin de grado en farmacia]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2018. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PATRICIA%20MARTINEZ%20FERNANDEZ.pdf>
14. Espinosa Ramírez M. Cáncer de mama. Rev med sinerg. 2018; 2(1): 9. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58>
15. Ruiz L, Arce C, Luque R, Méndez M, Galuppo J, Lorenzatti M et al. Historia natural del carcinoma ductal invasivo frente a carcinoma lobulillar invasivo nuestra experiencia. Rev Arg Mastol. 2014; 33(119): 185. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2014_v33_n119/Historia%20natural%20del%20carcinoma.m19.pdf
16. Flores D, Arce C, Matus J, Villarreal C, Lasa F, Reynoso N et al. Carcinoma lobulillar de la mama: es una entidad clínica diferente del carcinoma ductal. Rev Mex Mastol.

- 2015; 5(1): 23,24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2015/ma151e.pdf>
17. Brenes M, Brenes J, Núñez C. Cáncer de mama: Características anatomopatológicas. Rev Med Costarricense. 2013; LXX(607): 396 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133c.pdf>
18. Fernández Díaz P. Carcinoma mucinoso de mama. Rev Med Cos Cen. 2016; LXXII (618): 143,144. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161zc.pdf>
19. Bavastro M, Torrez K, Castiglioni T, Ulloa A, Levit C. Lesiones papilares malignas de la mama: nuestra experiencia. Rev Arg Mastol. 2018; 37(135): 10. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n135/04.pdf
20. Ortega S, Adiego I, Villalobos FJ, Laborda R, Gutiérrez J, Vicente I. Cáncer de metaplásico de mama: revisión de dos casos clínicos. Rev Chil Obstet Ginecol. 2018; 83(6): 606-613. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000600606
21. Parreño Urquiza Angel. Metodología de investigación en salud. 3a ed. Ecuador: ESPOCH; 2016.
22. Mathelin C, Antoni D, Lodi M, Chenard P, Moliere S. Carcinoma ductal in situ. EMC-ginecol- Obstet. 2021; 57(1): (130,132,133,144). Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/images/carcinoma_ductal_in_situ.pdf
23. Bonilla Sepulveda O. Marcadores tumorales en Cáncer de mama. Revisión sistemática. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88(12): (862,866,867). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S030090412020001200006&script=sci_abstract
24. P. Valenzuela, M. Gasparc, E. Telloa, S. Mateosa, E. Álvarez, A. Holgado. Utilidad del marcador CEA en el seguimiento del cáncer de mama. Rev Senología y Patol Mam. 2002; 15(3): (98) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-utilidad-del-marcador-cea-el-13038926>

25. Montesinos Raúl Manuel. Carcinoma Lobulillar in Situ de mama. Rev Arg Mastol. 2008; 27(97): agregar página que usaste. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2008_v27_n97/5_carcinoma_lobulillar.pdf
26. Navarro J, Castro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. Medisur. 2018;16(1): (211). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016
27. Cusati M, Muela M, Hernaez D, Dionisio M, Guindo A, Garcia F. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Rev Senol Patol Mamar. 2014; 27(4). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-correlacion-entre-expresion-ki67-con-S0214158214000565>
28. Hernández R, Collado C, Lucio P. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGRAW-HILL; 2014; (34).
29. Mella M, Zamora P, Laborde M, Ballester J, Uceda P. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Rev. S. And. Traum. Y Ort. 2012; 29(1/2): 63-64. Disponible en: https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

CAPÍTULO VII - ANEXOS

7.1 Lista de abreviaciones

CDIS: Carcinoma intraductal in situ.

CM: Cáncer de mama.

PTT: Proteína truncada.

MT: Marcadores tumorales.

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

RB: Retinoblastoma.

IRM: Imágenes por resonancia magnética.

TAC: Tomografía computadorizada.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PAFF: Punción-aspiración con aguja fina.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

BIC: Breast Cancer Information Core.

EC: Ensayo clínico.

RS: Revisión sistemática.

CCR: Cáncer colorrectal.

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia

Autor / Revista/ Año	Re	Título del Artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y clasificación
Valenzuela P, Gaspar M, Tello E, Mateos S, Álvarez E, Holgado A/ Rev Senología y Patol Mam/ 2002	4	Utilidad del marcador CEA en el seguimiento del cáncer de mama	Estudio observacion al descriptivo, retrospectiv o	2	Se estudiaron 1.920 determinacio nes de niveles séricos de CEA como resultado del seguimiento de 318 pacientes operadas de cáncer de mama.	La investigación se basó en la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del antígeno carcinoembrionar io para la detección de la recaída de la enfermedad mediante el	Se estudió la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del marcador CEA.

					La edad media fue de 55 años	análisis del curso clínico.	
Quirós J, Arce I, Ramírez B / Rev med UCR / 2010	10	Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas	Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal	4	Se utilizó una cohorte de 72 mujeres de 50 años diagnosticadas en el año 2006 en un centro de salud capitalino de atención terciaria en Costa Rica	Se investigaron los marcadores biológicos: edad, tipo histológico, receptores hormonales [RE, RP y HER2], grado histológico, diámetro y estadio de los ganglios axilares. Se encontró una predominancia de carcinomas del tipo ductal	Se estudió una población de 72 mujeres donde se hicieron énfasis en la edad de presentación, tipo histológico, tamaño del tumor, que se logró determinar que el tumor más frecuente es el ductal infiltrante.

						infiltrante, de grado histológico alto, con tamaño mayor o igual a los 2cm, estadio de ganglios negativos y de subtipo inmunohistoquímico Luminal A.	
Madrigal A, Mora B/ Med. leg. Costa Rica / 2018	1	Generalidades del cáncer de mama para médico general	Revisión bibliográfica	5	N/A	Estudio se centra en mencionar las generalidades del cáncer de mama, tomando en cuenta el estadio, histología y biología molecular. Además, del	Se explican generalidades del CM, características histológicas, molecular y biológica de esta enfermedad, brindando así información

						tamizaje y el tratamiento	sobre el tamizaje y tratamiento en estas pacientes
Martín Suárez A, L. Alonso Díaz A, I. Ordiz Álvarez A, J. Vázquez b y F. Vizoso Piñeiro, formación continua , 2003	3	Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos		3		Estudio se centra en las características de CEA como factor pronostico del cáncer de mama	Existen datos conflictivos acerca del valor pronóstico de los valores séricos preoperatorios del marcador como factor pronóstico independiente
Salinas A, Serrano B, Soto A, Valenciano S, Mora J. / Rev. Méd. UCR. / 2018	10	Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento.	Revisión bibliográfica	5	N/A	El cáncer de mama, en general, se categoriza de acuerdo con el subtipo	Realiza categorización del cáncer de mama, menciona que el estadio más

						histológico, al tamaño tumoral y al estadio más agresivo es el triple negativo, siendo negativo para los receptores de estrógenos, progesterona y crecimiento epidérmico humano. A lo largo de la historia, el tratamiento	agresivo del CM es el triple negativo
Espinosa Ramírez M. / Rev.méd.sinerg / 2017	14	Cáncer de mama.	Revisión bibliográfica	5	N/A	El estudio brinda datos epidemiológicos, clasificación,	Cáncer de mama, tumor maligno, HER2,

						diagnóstico y prevención del cáncer de mama	mamografía, nódulo mamario
Corrales JF / Fundación para la Investigación Médica Aplicada/ 2007	2	La proteómica en la investigación biomédica	Revisión bibliográfica	5	N/A	Identificación de biomarcadores eficaces y específicos.	Definir los parámetros que permitan determinar con exactitud quién tiene una enfermedad o una predisposición a presentarla, qué pacientes pueden beneficiarse de un determinado tratamiento y

							cuáles serán los efectos no deseados de la terapia de elección en cada paciente
Reyes N, Miranda G. Revista de ginecología y obst México/ 2016	5	Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se seleccionaron artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, publicados entre el 28 de marzo de 2015 y el 25 de marzo de 2020, que determinarían	Determinar la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana de recurrencia, pronóstico y seguimiento de pacientes con

						la utilidad del antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama	cáncer de mama metastásico
García L, Gutiérrez G, Narod S / Rev Biol Trop/m 2012	4	Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica	Revisión bibliográfica	5	se seleccionaron 116 mujeres diagnosticadas con CM y con antecedentes familiares en CR.	se seleccionaron 116 mujeres diagnosticadas con CM y con antecedentes familiares de este cáncer en Costa Rica. El reclutamiento de participantes fue realizado por selección directa, referidos por médicos	Se logró determinar edad, factores de riesgo, diagnóstico molecular e historia del CM

						ginecólogos oncólogos	
Soto Flores W / Rev Med Cos Cen / 2015	12	Cáncer de mama	observacion al, retrospectiv o	2	N/A	Comparando datos epidemiológicos del cáncer de mama internacionales con datos de Costa Rica y en Latinoamérica	Se determinaron factores de riesgo, mutaciones BRCA, porcentaje de incidencia, para establecer un panorama más claro de la epidemiología del cm.
Ruiz L, Arce C, Luque R, Méndez M, Galuppo J, Lorenzatti M/ Revista Argentina	16	Historia natural del carcinoma ductal invasivo frente a carcinoma lobulillar	tipo observacion al, retrospectiv	4	1.000 pacientes con cáncer de mama	Es un estudio epidemiológico de tipo observacional, retrospectivo,	Comparar las características anatomopatológi cas, subtipos moleculares y

de Mastología /2014		invasivo nuestra experiencia	o, descriptivo			descriptivo, en el cual se incluyeron 1.000 pacientes	comportamiento biológico de 1.000 pacientes con cáncer de mama
Brenes M, Brenes J, Nuñez C. Rev Med Costarricense / 2013	18	Cáncer de mama: Características Anatomopatológicas	tipo observacional, retrospectivo, descriptivo	3	N/A	Se estudió el tamaño tumoral, la Inmunohistoquímica, el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, el grado de afectación axilar y el estadiaje que se le da	La importancia de abordar las características tumorales radica en la posibilidad de predecir el pronóstico de las pacientes para predecir la sobrevida en general

						finalmente a todos los tumores	
Hermida I, Sánchez E, Nerin C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Rev Clí Med Fam / 2016.	6	Marcadores Tumorales	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se estudiaron las características de los marcadores tumorales CEA-15-3 y CEA	Utilidad de los marcadores CA-15-3 y CEA como predictor del cáncer de mama
Fernández Díaz P./ Rev Med Cos Cen. /2016	19	Carcinoma Mucinoso de mama	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se estudió de manera histológica el tumor mucinoso y se analizó la invasión de nódulos, grado	Se determinó que el tumor mucinoso, son lesiones con características benignas, baja incidencia de

						histológico más favorable y mayor expresión de receptores de estrógenos y progesterona.	metástasis axilares nodulares, alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona, baja expresión de receptores de HER 2,
Cusati M, Muela M, Hernaez D, Dionisio M, Guindo A, Garcia F /2014	28	Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz	transversal descriptivo analítico	4	110 pacientes	Candidatas a cirugía como primer tratamiento y se analizó la relación entre el Ki67 y una serie de factores pronósticos y predictivos	Estudiar el valor predictivo del Ki-67 en esta población estudiada como marcador único para diagnóstico de CM.

						clásicos del cáncer de mama.	
Abarca J, Jiménez P/ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil /2020	8	Eficacia del ca 15.3, en el seguimiento del tratamiento y evolución, en pacientes de 35-75 años con cáncer de mama en el hetmc, junio 2018	observacion al, retrospectivo, analítico, longitudinal .	2	Una muestra de 306 pacientes	Una muestra de 306 pacientes. Para la elección de los pacientes que formarían parte de la muestra se los asignó con números al azar. Luego con la muestra ya determinada se procedió a recabar la información necesaria de las historias clínicas que se	Mantener niveles elevados del marcador tumoral Ca 15.3, aumenta el riesgo de metástasis, empeorando la evolución y pronóstico de las pacientes.

						encontraban dentro del sistema AS400, y fue almacenada dentro de la base de datos en Microsoft	
Martínez Fernández P / Universidad Complutense7.	13	Trabajo fin de grado título: Cáncer de mama: marcadores y farmacoterapia.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos científicos, publicados en revistas indexadas	Identificación y detección de biomarcadores tumorales que favorecen la elección de la terapia farmacológica que más se adecúe a la situación patológica del paciente

<p>Morales Vargas D. / Universidad Central del Ecuador/ 2018</p>	<p>7</p>	<p>Valor predictivo de los marcadores tumorales Ca 15-3 y Antígeno Carcinoembrionario CEA en el tratamiento y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el año 2016.</p>	<p>estudio retrospectivo o observacional.</p>	<p>2</p>	<p>N/A</p>	<p>Se abordaron a las pacientes que acudían a consulta externa mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama, donde todos los datos recolectados fueron registrados en guías de observación para posteriormente ser transcritos en una matriz.</p>	<p>Establecer el valor predictivo de estos marcadores tumorales en relación con la respuesta al tratamiento y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.</p>
--	----------	--	---	----------	------------	---	--