

PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLINICO, HISTOPATOLOGICO,
INMUNOHISTOQUIMICO Y SU ASOCIACION CON MORTALIDAD, EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA Y UNIDAD ONCOLOGICA SURCOLOMBIANA DE
NEIVA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO DE 2009 Y
DICIEMBRE DE 2015

CAROLINA RENDON RESTREPO
JORGE ENRIQUE BAHAMON CHICA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA - HUILA
2016

PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLINICO, HISTOPATOLOGICO,
INMUNOHISTOQUIMICO Y SU ASOCIACION CON MORTALIDAD, EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA Y UNIDAD ONCOLOGICA SURCOLOMBIANA DE
NEIVA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO DE 2009 Y
DICIEMBRE DE 2015

CAROLINA RENDON RESTREPO
JORGE ENRIQUE BAHAMON CHICA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Asesores

JUSTO GERMAN OLAYA RAMIREZ
Especialista en Cirugía General y Cirugía de Mama.

FABIO ROJAS LOZADA
Especialista en Ginecología y Obstétrica.
Especialista en Epidemiología.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA - HUILA
2016

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

DEDICATORIA

A Dios por darnos el maravilloso don de la vida.

A nuestras familias por el apoyo incondicional y por el sincero amor que nos brindan día a día.

A nuestros amigos de residencia (colegas) por compartir éste camino juntos y apoyarnos en los momentos difíciles.

Y a nuestros docentes por la paciencia y por guiarnos en nuestra formación académica.

**CAROLINA
JORGE ENRIQUE**

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

La Universidad Surcolombiana por permitirnos los espacios para la realización de esta especialización.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por aceptarnos como residentes, y facilitar el acceso a la información.

A los Doctores JUSTO GERMAN OLAYA RAMIREZ, Especialista en Cirugía General y Cirugía de Mama, Doctor FABIO ROJAS LOZADA Especialista en Ginecología y Obstétrica, por la asesoría permanente.

A todos, Mil Gracias...

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	19
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVOS GENERALES	23
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
4. MARCO TEORICO	25
4.1 DEFINICIONES	25
4.2 ETIOLOGIA	29
4.3 SIGNOS Y SINTOMAS	34
4.3.1 Clasificación histológica	34
4.3.2 Clasificación patológica (pN)	37
4.4 CLASIFICACION MOLECULAR	39
4.4.1 Tumores receptor de estrógeno positivo	40
4.4.2 Tumores receptor de estrógeno negativo	42
4.5 APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES. PLATAFORMAS GENOMICAS	44
4.6 DIAGNOSTICO	46
4.6.1 Anamnesis	46
4.6.2 Autoexploración de la mama	46
4.6.3 Mamografía	46
4.6.4 Ultrasonido	47
4.6.5 Tomografía axial computarizada	48
4.6.6 Resonancia magnética	48
4.6.7 Biopsia	48
4.7 TRATAMIENTO	49
4.7.1 Quimioprevención	49

		Pág.
4.7.2	Tratamiento quirúrgico	50
4.7.3	Tratamiento con radioterapia	52
4.7.4	Tratamiento sistémico	52
5.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	54
6.	DISEÑO METODOLOGICO	60
6.1	TIPO DE ESTUDIO	60
6.2	POBLACION	60
6.3	MUESTRA	60
6.4	CRITERIOS DE INCLUSION	60
6.5	CRITERIOS DE EXCLUSION	61
6.6	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	61
6.7	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	61
6.8	PLAN DE TABULACIÓN Y PROCESAMIENTO	61
6.9	DISEÑO METODOLOGICO	62
6.10	CONSIDERACIONES ETICAS	62
7.	DISEÑO ADMINISTRATIVO	63
7.1	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	63
7.2	PRESUPUESTO	64
7.3	ANALISIS UNIVARIADO	67
7.3.1	Caracterización socioeconómica	67
7.3.2	Antecedentes personales	71
7.4	ANTECEDENTE DE CONSUMO DE ALCOHOL	79
7.5	ANTECEDENTES FAMILIARES	81
7.5.1	Características de antecedentes familiares	81
7.5.2	Características del tumor de las pacientes estudiadas	85
7.5.3	Tratamiento	96
7.6	RECONSTRUCCION MAMARIA	98
7.7	ANALISIS BIVARIADO	102
8.	DISCUSION	111

		Pág.
9.	CONCLUSIONES	113
10.	RECOMENDACIONES	117
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	118
	ANEXOS	123

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Clasificación por estadios TNM	38
Tabla 2	Clasificación de los tumores mamarios de acuerdo a receptores de estrógeno	40
Tabla 3	Clasificación de los tumores luminales	41
Tabla 4	Clasificación de acuerdo a los perfiles de expresión génica	43
Tabla 5	Relación del subtipo de cáncer de mama con el tratamiento indicado	44
Tabla 6	Supervivencia relativa a 5 años de acuerdo al estadio tumoral	53
Tabla 7	Cronograma de actividades	64
Tabla 8	Presupuesto global por fuentes de financiación	65
Tabla 9	Descripción de los gastos de personal	65
Tabla 10	Descripción de los equipos adquiridos	66
Tabla 11	Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios	66
Tabla 12	Materiales y suministros	66
Tabla 13	Servicios técnicos	66
Tabla 14	Aspectos sociodemográficos	67
Tabla 15	Nivel educativo	69
Tabla 16	Estadísticas	70

	Pág.	
Tabla 17	Análisis univariado de acuerdo a la edad	71
Tabla 18	Antecedentes personales	72
Tabla 19	Uso de anticonceptivos	75
Tabla 20	Número de gestas	76
Tabla 21	Edad del primer embarazo	77
Tabla 22	Antecedentes familiares	81
Tabla 23	Resultados clínicos	85
Tabla 24	Área clínica comprometida	87
Tabla 25	Diagnóstico	88
Tabla 26	Genética	90
Tabla 27	Tratamiento y evolución	96
Tabla 28	Tipos de recaída	100
Tabla 29	Análisis bivariado para mortalidad	102
Tabla 30	Análisis bivariado para triple negativo	110

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1 Área de procedencia	68
Grafica 2 Régimen de seguridad	69
Grafica 3 Nivel educativo	70
Grafica 4 Edad de la menarquía	74
Grafica 5 Edad de la menopausia	74
Grafica 6 Uso de anticonceptivos	75
Grafica 7 Tipo de métodos anticonceptivos	76
Grafica 8 Numero de gestas	77
Grafica 9 Edad del primer embarazo	78
Grafica 10 Lactancia	78
Grafica 11 Antecedentes de consumo de alcohol	79
Grafica 12 Tabaquismo	79
Grafica 13 Exposición previa a radioterapia	80
Grafica 14 Biopsia mamaria previa	80
Grafica 15 Antecedentes cáncer de mama	82
Grafica 16 Familiar primer grado con cáncer de mama	83
Grafica 17 Familiar en segundo grado con cáncer de mama-primas	83
Grafica 18 Familiar en primer grado con cáncer de ovario	84

	Pág.
Grafica 19 Familiar en primer grado con cáncer de ovario	84
Grafica 20 Estadio tumoral	86
Grafica 21 Área clínica comprometida	87
Grafica 22 Tipo de biopsia	89
Grafica 23 Tipo de estudio genético	91
Grafica 24 Resultado del estudio genético BRCA1	92
Grafica 25 Resultado del estudio genético BRCA2	92
Grafica 26 K1 67%.	93
Grafica 27 Receptores hormonales – estrógenos	94
Grafica 28 Receptores hormonales –prostagenos	94
Grafica 29 Cáncer de mama triple negativo	95
Grafica 30 Tratamiento quirúrgico	98
Grafica 31 Tipo de reconstrucción	98
Grafica 32 Tipo de recaída	101
Grafica 33 Antecedentes de cáncer en la familia	107

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Formato de recolección de datos	124

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Hace referencia al cáncer de mama, como problema de salud pública a nivel mundial, y la importancia del componente genético, dado principalmente por las mutaciones en los genes brca1 y brca 2

OBJETIVO: describir las características epidemiológicas, clínicas, hormonales, genéticas y terapéuticas, y su asociación con mortalidad en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario del hospital universitario de Neiva y la unidad oncológica Surcolombiana de Neiva en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2015.

MÉTODOS: un estudio descriptivo retrospectivo, donde se incluyó variables sociodemográficas, clínicas, hormonales y genéticas de pacientes con cáncer de mama hereditario captadas en el departamento del Huila

RESULTADOS: se analizaron 57 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama y con alguna mutación en los genes brca1 y/o brca 2. El mayor grupo de edad afectado por cáncer de mama hereditario al momento del diagnóstico en este grupo, fue de 31 a 40 años con el 31.5%. El 61,4% de las pacientes provenían de Neiva. El 64,9% habían cursado secundaria o universidad. El 84,2 % provenían del área urbana y el 15,8 % del área rural. Con respecto al aseguramiento en salud, el 66,7% figuraba al régimen contributivo, el 33,3% pertenecían al régimen subsidiado. El 49,1% de las pacientes, tuvieron la menarca después de los 12 años de edad. El 33,3% habían tenido menopausia entre los 40 a 50 años y el 29,8% aún no habían desarrollado la menopausia. El 73,7% tenían de 1 a 5 gestas y el 14% tenían de 6 a 10 gestas. En cuanto a la edad del primer embarazo, el 14% eran menores de 15 años, el 28,1% tenían de 15 a 25 años y el 14% tenían de 26 a 36 años. El 1,8% habían tenido antecedentes de consumo de alcohol y el 10,5% de tabaquismo. El 86% de las pacientes, no habían estado expuestas a radioterapia previamente, y al 84,2% no le habían realizado la biopsia previamente. El 49,1 % de las pacientes, presentaban estadio tumoral IIB al momento del diagnóstico, un 19,3% estadio IIA, y un 19,3% estadio IIIA; se observó que en el 57,9 % de las pacientes el cáncer se localizaba en la mama derecha. El área clínica comprometida con mayor porcentaje fue cese con un 75,4%. El 66,7 % de las mujeres refirió tener antecedentes familiares de cáncer. De las que informaron antecedentes, el 31,6% tenían familiares de 1er grado con cáncer de mama, de éstas el 14% indicaron que sus hermanas padecían la misma enfermedad .el 91,2% presentó una masa como síntoma clínico inicial al momento del diagnóstico, se observó que en el estudio imagenológico al momento del diagnóstico, el 56,1% fue mamografía y el 26,3% ecografía.

Al 87,7% se les realizó trucut como tipo de biopsia, en cuanto a los diagnósticos histopatológicos, se observa que en el 89,5 % de las pacientes, se les diagnosticó carcinoma ductal infiltrante.

Al 56,1% de las pacientes se les realizó el perfil Colombia y al 43,9%, secuenciación completa. El 89,5% de las pacientes presentaron la mutación 3450 del4. El total de pacientes presentaron brca 1 positivo y el 5,3% brca 2 positivo, este último porcentaje correspondiente al grupo de pacientes que presentaron mutaciones en ambos genes. El mi 67 se le realizó al 28% de pacientes, encontrándose un índice de proliferación alto (mayor del 14%) en el 26% de las pacientes. El 45,6% de las pacientes, presentaron receptores de estrógenos negativos, el 61,4% de pacientes receptores de progestágenos negativo y el 91,2% de las pacientes fueron negativas para sobreexpresión her 2. El 36,8% de las pacientes fueron reportadas con receptores negativos tanto para estrógenos progestágenos y her2, siendo clasificadas en el grupo triple negativo. En cuanto tratamiento quirúrgico, al 45,6% se le realizó cirugía radical, y al 49,1% cirugía conservadora. Al total de las pacientes de cirugía conservadora fueron sometidas a procedimientos oncoplásticos de los cuales, el 35,1% correspondió a colgajo mamario, el 7% a prótesis y el 10,5% era colgajo mas prótesis como tipos de reconstrucción. El total de las pacientes objeto del estudio recibió radioterapia dentro de su esquema de manejo, mientras que el 98,2% de estas se les asoció al manejo quimioterapia. El 17,5% de todas las pacientes tuvo recaída tumoral, de las cuales el 14% fue sistémico y el 5,3% fue local. Del total de pacientes con cáncer de mama hereditario objeto del 15,8% fallecieron durante el periodo establecido. Las variables como la edad del primer embarazo entre 15 a 25 años ($p=0,011$, or:7,6), el haber realizado lactancia ($p=0,044$, or:4,75), estadio tumoral IIIB ($p=0,024$, or:11,5), área clínica comprometida central ($p=0,011$, or:23,5), recaída tumoral ($p=0,041$, or: 5,6) y que el tipo de recaída fuera sistémica ($p=0,001$, or: 18,75) fueron hallados como factores de riesgo para mortalidad. Además, se encontró que las variables área clínica comprometida (cuadrante supero externo) ($p=0,032$, or: 0,185) y la ausencia de recaída tumoral ($p=0$, or: 0,049) se identificaron en éste estudio como factores protectores para mortalidad.

En el análisis bivariado de pacientes con cáncer de mama triple negativo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el estadio tumoral ni la presencia de recaída tumoral ni con mortalidad.

CONCLUSIÓN: el grupo de estudio fue variado en cuanto a las características sociodemográficas. En este estudio se determinó entre los factores de riesgo para mortalidad en cáncer de mama hereditario, la edad del primer embarazo de 15 a 25 años, la localización del cáncer en el área central, la recaída sistémica; y al

área clínica comprometida (cuadrante superior externo) y la ausencia de recaída tumoral como factores protectores para mortalidad.

RECOMENDACIÓN: Es importante determinar el factor genético en el cáncer de mama, como factor pronóstico y de tratamiento. Además, tener el conocimiento acerca de estas mutaciones en la familia, nos ayuda a implementar medidas de prevención oportunas de esta entidad

Palabras Claves: Cáncer de mama hereditario, Gen BRCA 1 , Gen BRCA 2.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Refers to breast cancer as a public health problem worldwide, and the importance of the genetic component, given mainly by mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes

OBJECTIVE: To describe the epidemiological, clinical, hormonal, genetic and therapeutic properties, and its association with mortality in patients with diagnosis of hereditary breast cancer and Neiva University Hospital oncology unit Surcolombiana neiva in the period between June 2009 and December 2015.

METHODS: A retrospective study where sociodemographic, clinical, hormonal and genetic patients with hereditary breast cancer captured in Huila included

RESULTS: 57 medical records of patients with breast cancer and a mutation in the BRCA1 and / or BRCA 2 genes The largest age group affected by hereditary breast cancer at diagnosis were analyzed in this group was from 31 to 40 years with 31.5%. 61.4% of the patients came from Neiva. 64.9% had completed high school or college. 84.2% came from the urban area and 15.8% in rural areas. With regard to health insurance, 66.7% appeared to contributory scheme, 33.3% belonged to the subsidized regime. 49.1% of patients had menarche after 12 years. 33.3% had experienced menopause between 40 to 50 years and 29.8% had not yet developed menopause. 73.7% were between 1-5 feats and 14% were between 6-10 deeds. Regarding the age of first pregnancy, 14% were under 15, 28.1% were between 15-25 years and 14% were between 26-36 years. 1.8% had a history of alcohol and 10.5% of smoking. 86% of patients had not previously been exposed to radiotherapy, and 84.2% had not previously biopsied. 49.1% of patients had stage IIB tumor at diagnosis, stage IIA 19.3%, 19.3% and stage IIIA; It was observed in 57.9% of patients the cancer was located in the right breast. The clinical area with the highest percentage was committed ceases to 75.4%. 66.7% of women reported having a family history of cancer. Of those who reported a history, 31.6% had 1st degree relatives with breast cancer, 14% of them indicated that their sisters suffering the same disease .The 91.2% had a mass as initial clinical symptoms at the time of diagnosis, noted that the imaging study at diagnosis, 56.1% was 26.3% mammography and ultrasound.

87.7% received trucut biopsy type, as for histopathological diagnosis, it is observed that in 89.5% of patients were diagnosed with infiltrating ductal carcinoma.

56.1% of patients underwent profile Colombia and 43.9%, complete sequencing. 89.5% of patients had the mutation DEL4 3450. Total positive patients had BRCA1 and BRCA2 positive 5.3%, this percentage for the group of patients who had mutations in both genes. MI was performed 67 to 28% of patients, finding high proliferation index (greater than 14%) in 26% of patients. 45.6% of patients had estrogen receptor-negative, 61.4% of patients receiving progesterone negative and 91.2% of patients were negative for overexpression her 2. 36.8% of patients were reported with negative receptors for both estrogen progesterone and HER2, they are classified in the triple negative group. as surgery, 45.6% underwent radical surgery, and 49.1% conservative surgery. the total conservative surgery patients were subjected to oncoplastic procedures of which 35.1% were breast flap 7% to 10.5% prosthesis and prosthesis was more like types flap reconstruction. The total number of patients under study received radiotherapy within their management scheme, while 98.2% of these were associated with the handling chemotherapy. 17.5% of all patients had tumor relapse, of which 14% was systemic and 5.3% was local. of all patients with hereditary breast cancer object of 15.8% they died during the set period. Variables such as age at first pregnancy between 15-25 years ($p = 0.011$, OR 7.6), having made breastfeeding ($p = 0.044$, OR = 4.75), tumor stage IIIB ($p = 0.024$, OR center clinical 11.5) committed area ($p = 0.011$, OR: 23.5), tumor relapse ($p = 0.041$, OR = 5.6) and type out systemic relapse ($p = 0.001$, OR: 18,75) were found as risk factors for mortality. also it found that the variables committed clinical area (quadrant exceeded external) ($p = 0.032$, OR: 0.185) and the absence of tumor recurrence ($p = 0$, OR: 0.049) were identified in this study as protective factors for mortality. in the bivariate analysis of patients with triple negative breast cancer, no statistically significant association with tumor stage or the presence of tumor recurrence nor mortality they were found.

CONCLUSION: The study group was varied in terms of sociodemographic characteristics. This study found among the risk factors for mortality in hereditary breast cancer, age at first pregnancy from 15 to 25 years, cancer location in the central area, systemic relapse; and committed clinical area (upper outer quadrant) and the absence of tumor relapse as protective factors for mortality.

RECOMMENDATION: It is important to determine the genetic factor in breast cancer, prognostic factors and treatment. Additionally, having knowledge about these mutations in the family, it helps us implement appropriate prevention measures this entity

Key words. Hereditary breast cancer gene BRCA 1 gene BRCA2

INTRODUCCIÓN

La etiología del cáncer de mama es desconocido, pero se han implicado factores de riesgo hormonales , reproductivos y hereditarios. Aunque la mayoría de los cánceres de mama son esporádicos , los avances de la genética han demostrado la base hereditaria para un subgrupo de formas de cáncer. Actualmente, el cáncer de mama hereditario representa aproximadamente entre 5 y 10% de todos los casos de cáncer de mama^{1,2,3,6}.

Debido a la alta sobrevivencia del cáncer de mama ,cuando es tratado en estadios tempranos, poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo a través de los exámenes genéticos tiene una implicación muy importante en cuanto a salud pública y a mortalidad ^{4,5}.

Se han descrito síndromes de cáncer hereditario donde existen mutaciones en la línea germinal, entre las que se encuentran mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer hereditario de mama-ovario^{2,7}

El descubrimiento de los genes BRCA1 y BRCA2 ha llevado a la introducción de pruebas genéticas cada vez más sofisticadas para medir el riesgo de cáncer de mama de origen hereditario, entre otras cosas^{2,7}

En los genes BRCA 1 y BRCA 2 , se han encontrado mutaciones específicas en poblaciones, que constituyen un *efecto fundador*[8,9]. Esto implica que hay mutaciones que tienen una alta frecuencia y, por lo tanto, se pueden desarrollar estrategias de tamización que permiten una alta detección. El examen para un número limitado de mutaciones requiere menos mano de obra, tiempo y recursos, que la secuenciación completa, lo que reduce los costos a menos de 5%, lo cual facilitaría la implementación de éste estudio en la población de riesgo ^{21, 22}

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ CUAL ES EL PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLINICO, HISTOPATOLOGICO, INMUNOHISTOQUIMICO , Y SU ASOCIACION CON MORTALIDAD, EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA Y UNIDAD ONCOLOGICA SURCOLOMBIANA DE NEIVA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO DE 2009 Y DICIEMBRE DE 2015 ?

En el mundo , en el año 2008, el cáncer de mama fue el que se presentó con mayor incidencia, con 39 casos por cada 100.000 mujeres. En Estados Unidos, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. En Antioquia, en el periodo 2007 a 2009, éste cáncer fue el diagnosticado con mayor frecuencia entre las mujeres. En el análisis de este periodo, el cáncer de mama, aportó el 29,3% de los diagnósticos de malignidad , observándose un continuo aumento con respecto a otros períodos, tal como lo refiere GLOBOCAN 2008, en donde se menciona que este tumor es el más importante, seguido por el cáncer de cérvix y colon. Al analizar el comportamiento de este tumor por grupo de edad, se identificó que el 16,3% corresponde al grupo de las pacientes entre 45 a 49 años, con un porcentaje acumulado del 38% en menores de 50 años^{13,16}

En Colombia, esta enfermedad se perfila como un problema de salud pública debido a que por su causa, anualmente fallecen 2.649 mujeres. Así mismo, la ocurrencia de mayor mortalidad del cáncer de mama ocurre en las grandes ciudades del país, lo que podría ser explicado por la presencia de factores de riesgo comunes en las ciudades, relacionada con la urbanización y el desarrollo.

La edad tardía al primer embarazo, la baja paridad, la no práctica de lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales; sumados a otros factores de riesgo como una menor prevalencia de la práctica de actividad física y una mayor prevalencia de la obesidad en el contexto urbano son consecuencias de lo que estamos viendo en el país frente a esta patología

En el Huila , se presentan al año 160 casos nuevos de cáncer de mama, con una prevalencia aproximada de 1.666 casos en los últimos 11 años (2005 a 2015) , haciendo de ésta enfermedad un problema de salud publica ²³.

2. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varía de acuerdo con el país y el grupo étnico. En Norteamérica se estima que la frecuencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 oscila desde 1 en 250 mujeres a 1 en 800 mujeres. Entre los diferentes grupos étnicos la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos asquenazí (1 en 50). Otros grupos con alta prevalencia de mutaciones incluyen países como Islandia, Canadá (especialmente franco-canadienses), Polonia y Holanda. Estas altas tasas de prevalencia se deben a la presencia de mutaciones fundadoras, que son una o más mutaciones específicas en esa población que han sido heredadas de un ancestro común y que se han ido amplificando a través de las generaciones, contribuyendo a ello el aislamiento geográfico de la población. Por ejemplo, en la población judía asquenazí, existen dos *mutaciones fundadoras* en BRCA1 (185 del AG y 5382insC) y una en BRCA2 (6174delT) que representan más de 90% de las mutaciones observadas en esta población. Pero en países o regiones donde los orígenes de la población son mixtos debido a la variedad y a la mezcla de razas, siguen siendo necesarias más pruebas genéticas de secuenciamiento completo en ambos genes para poder determinar con precisión mutaciones fundadoras^{10,12}

El riesgo de desarrollar cáncer en los portadores de una mutación BRCA1 o BRCA2 es mucho mayor que el de la población general; se llega a la conclusión de que detectar una mutación en una población permitiría establecer medidas preventivas y ofrecer un tratamiento precoz, causando un impacto en cuanto a morbimortalidad se refiere^{18,19}.

Las pacientes portadoras de una mutación BRCA son consideradas de forma diferente a las pacientes de la población general. A estas pacientes se les ofrecen pruebas de vigilancia más intensas con la idea de realizar una detección del cáncer más temprana, de indicar quimioterapia profiláctica o de practicar mastectomía para reducir el riesgo^{18,19}.

Los factores que sugieren que una mutación BRCA1 o BRCA2 pudiera ser encontrada en una familia en particular, incluyen el número de parientes afectados con cáncer de mama u ovario, la edad del diagnóstico del cáncer de mama (la edad no influye en caso del cáncer de ovario), tener ancestros judíos, ciertas características anatomopatológicas de los cánceres de mama y de ovario, y que tengan los receptores triple negativos^{18,19}.

En Colombia , la identificación de *mutaciones fundadoras* en los genes BRCA 1 y BRCA 2 , permite implementar estrategias de detección temprana del Cancer de Mama, para personas con alta susceptibilidad e implementar medidas profilácticas, que se pueden extender a su grupo familiar ²⁰

Con éste trabajo queremos determinar las características epidemiológicas , clínicas, hormonales y genéticas de las pacientes con cáncer de mama hereditario (BRCA 1 y/o BRCA 2 positivos) y su asociación con mortalidad, diagnosticadas en el departamento del huila, en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2015 (Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y unidad oncológica surcolombiana de neiva), conocer su frecuencia y establecer pautas que permitan implementar estrategias en la detección temprana del cáncer de mama hereditario, con miras a disminuir la morbimortalidad por ésta entidad.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Describir las características epidemiológicas, clínicas, hormonales , genéticas y terapéuticas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario del hospital universitario de neiva y la unidad oncológica surcolombiana de Neiva en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2015.

Determinar las asociaciones entre las características epidemiológicas, clínicas, hormonales , genéticas y terapéuticas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario , en éste grupo de pacientes y su asociación con mortalidad.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar la procedencia y escolaridad.

Establecer la edad más frecuente de diagnóstico de cáncer de mama hereditario.

Describir los factores de riesgo presentes en las pacientes con Cáncer de Mama hereditario.

Determinar los sintomas mas frecuentes por los cuales consultaron las pacientes.

Establecer cuáles fueron en orden de frecuencia las areas anatómicas comprometidas y la lateralidad afectada en cáncer hereditario de mama.

Describir la estadificación tumoral preoperatoria (TNM) de las pacientes , al momento del diagnostico

Identificar el tipo histológico más frecuente de Cáncer de mama hereditario.

Identificar el perfil inmunohistoquímico presente en las pacientes afectadas por cáncer hereditario de mama.

Identificar la mutación genética más frecuente en los Genes BRCA I y BRCA 2, en el grupo de pacientes objeto del estudio.

Establecer qué porcentaje de pacientes objetos del estudio son TRIPLE NEGATIVAS, de acuerdo al perfil hormonal (estrógenos, progestagenos y erb 2) , y su relación con mortalidad.

Determinar cuál fue el método diagnóstico inicial para identificar la enfermedad. Describir el tipo de tratamiento (Quirúrgico, Quimioterapia, Radioterapia) recibido por las pacientes.

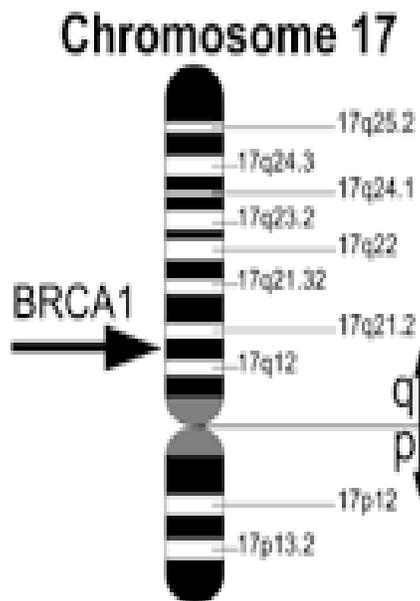
Evaluar la evolución y el estado final de las pacientes objeto de estudio, al momento de la ultima valoración y a enero de 2016.

4 MARCO TEORICO

4.1 DEFINICIONES

Cancer de mama. Tumor maligno que se origina en las estructuras glandulares y canaliculares de la mama (Sociedad Americana del Cancer)

BRCA 1. Es un gen supresor de tumores humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína BRCA1, producto de este gen, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN ²⁷



BRCA 2. Es un gen , que se localiza en brazo largo del cromosoma 13 , el cual codifica una proteína implicada en la reparación de daño cromosómico. Mutaciones en éste gen aumentan el riesgo de contraer cáncer de mama, de ovario, de próstata y de otros tipos de cáncer ²⁷

Mutaciones Fundadoras. Son mutaciones frecuentes en poblaciones originadas de un pequeño número de individuos³¹.

Síndrome de Li Fraumeni. Enfermedad hereditaria que se transmite según un patrón autosómico dominante . La principal característica de esta enfermedad es que los pacientes afectados presentan una mutación que afectan al gen supresor tumoral TP53 ,situado en el cromosoma 17p13.1, lo que les hace muy propensos a desarrollar diferentes tipos de cáncer a edades tempranas, entre ellos osteosarcomas y otros sarcomas, cáncer de mama, leucemias, linfomas y tumores cerebrales. Se puede observar la aparición de cualquier tipo de tumor maligno además de los reseñados ²⁴.

Síndrome de Lynch. También llamado Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis, en inglés HNPCC, es una condición hereditaria que incrementa la *probabilidad* de presentar cáncer de colon y cáncer de recto y en menor medida cáncer de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, páncreas, tracto urinario superior, cerebro, próstata y piel. Dicha predisposición al cáncer colorectal se debe a mutaciones germinales en los genes MSH2, MLH1, MSH6 y hPMS2 ²⁵.

Enfermedad de Cowden. También llamado síndrome de hamartomas múltiples, es una enfermedad de origen genético que se transmite según un patrón autosómico dominante. Se caracteriza por la aparición en diferentes órganos de una serie de tumores benignos que se llaman hamartomas. Las principales localizaciones son piel, tiroides, mama, tracto gastrointestinal, cerebro y útero ²⁶.

Biopsia TRUCUT. También conocida como **Punción con Aguja Gruesa**, esta técnica permite extraer un cilindro de tejido tumoral conformado no sólo por sus células sino también por los elementos de soporte, tejido conectivo, vasos linfáticos y microcapilares, la ventaja de esta técnica de biopsia estriba en que se conserva la arquitectura del tejido lo cual permite establecer con mayor precisión el potencial de malignidad e invasión de una lesión tumoral ²⁸

Biopsia BACAF. Es la **Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF)**, la cual permite extraer por aspiración algunas células de una lesión tumoral a fin de evaluar su aspecto mediante citología, el problema con esta técnica es que rara vez se conserva la arquitectura del tejido siendo en ocasiones imposible determinar el potencial maligno (o la capacidad de invasión) de la lesión tan sólo con el aspecto celular ²⁸.

Ki 67. Es un antígeno nuclear presente en todas las células que se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular; también conocido como MKI67. Durante la interfase, el antígeno Ki-67 se puede detectar exclusivamente dentro del núcleo de la célula, mientras que en la mitosis mayoría de la proteína se traslada a la superficie de los cromosomas. Proteína Ki-67 está presente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2, y mitosis), pero está ausente de las células en reposo ²⁹.

Erb 2. Es un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17, concretamente en la región 17q21.1. Se trata de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano, aunque, a la fecha no se le conocen ligandos y se lo considera un receptor huérfano. Es clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. Se ha convertido en un importante marcador y diana de tratamiento oncogénico, especialmente del cáncer de mama. Se sobreexpresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con cáncer de mama, y esto está asociado a una incrementada actividad biológica del tumor ³⁰

FISH. Es una técnica de hibridación in situ fluorescente, mediante la cual se puede determinar el número de copias que posee el paciente a partir de una biopsia de tejido, mediante el diseño de una sonda específica que hibride con el locus. La amplificación del gen se correlaciona con una sobreexpresión del mismo, lo cual da un valor pronóstico desfavorable ³⁰

Cancer de Mama Triple negativo. Es un subtipo agresivo de cáncer de mama que representa el 10-15% de los casos. El término "triple negativo", describe los tumores que no producen cantidades significativas de cualquiera de estrógenos, progestégenos o proteína HER 2; tumores TN son ER negativo (ER-), PR negativo (RP-) y HER2 negativo (HER2-) ³².

Cancer de Mama No Triple Negativo. Para este estudio, se definió como aquel cáncer que presentaba receptores de estrógenos, progestágenos y / o HER 2 positivos

Secuenciación completa. Estudio genético molecular que detecta todas las mutaciones existentes en el Gen BRCA 1 y BRCA 2, algunas de estas pueden o no predisponer a la aparición de cáncer de seno.

Perfil Colombia. Estudio genético molecular del Gen BRCA 1 y BRCA 2 , que detecta las mutaciones fundadoras colombianas. (High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. Breast cancer research and treatment. 2007 Jun 103(2):225– 32. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, *et al.* ²¹.

Epidemiología del cáncer de mama. El cáncer de mama en mujeres, es el tumor maligno más frecuente , y el que causa mayor índice de mortalidad por neoplasia. Su incidencia aumenta progresivamente en las últimas décadas, siendo el 32% de todos los cánceres en Estados Unidos, el mayor número de cánceres femeninos en dicho país, y la segunda causa de muerte por cáncer ^{4, 18, 20, 21, 22}.

Actualmente, las estadísticas estiman que el riesgo de contraer cáncer de mama en la vida de una mujer es 12,2%, o 1 de cada 8 mujeres, y que el riesgo de muerte por esta enfermedad es 3,6%, o 1 de cada 282 mujeres ^{4, 5, 18, 21, 22}

Características de Colombia: En Colombia, la incidencia estandarizada por edad para el cáncer de mama (Registro de Cali) se estimó en 38,8 pacientes por 100.000 casos, según el Instituto Nacional de Cancerología la incidencia (2007 – 2011) para el departamento de Caldas fue de 44 pacientes por 100.000 casos, Santander 34, Narilño 19 y Huila 33 casos por 100.00 habitantes (42) . De la totalidad de los casos de cáncer de mama, aproximadamente, el 10% son de origen genético. Desde 1995, una gran proporción de casos hereditarios son atribuibles a mutaciones en dos genes, BRCA1 y BRCA2 (10%). Las mujeres portadoras de una mutación en estos genes tienen un riesgo de 80% de desarrollar cáncer de mama, de ovario, o ambos durante la vida²⁰.

En nuestra población Colombiana con Cancer de Mama Genético, se han identificado *mutaciones fundadoras* del BRCA 1 y BRCA 2 dentro de las cuales están la 3450del4 (*BRCA1*), A1708E y 3034del4 (*BRCA2*) . Lo cual , ha permitido la identificación de éstas mutaciones específicas en pacientes con Factores de Riesgo, disminuyendo así los costos , frente a la realización de la secuenciación completa ²⁰.

La dieta en los países en vías de desarrollo, está basada en una asociación cereal/leguminosa, se consume mucho aceite vegetal y grasa animal, mientras que las frutas y verduras constituyen aportes poco significativos, (pero varía de acuerdo al estado socioeconómico). En otras palabras la población general tiene una alimentación deficiente de energía, proteínas, vitamina A, riboflavina, hierro, folatos y yodo, lo cual , aunque es difícil de afirmar que estos sean factores de

riesgo para enfermedades cancerosas, no se puede negar la evidencia de estudios que relacionan algunas alteraciones nutricionales con una mayor frecuencia de aparición de algunos cánceres ^{15,16}.

Como en otros cánceres, el carcinoma mamario, es más prevalente entre personas de una clase socioeconómica baja¹⁵.

Un detenido escrutinio de los estudios epidemiológicos disponibles muestran que el cáncer de mama tiene una mayor asociación demográfica y de clase social que otros cánceres¹⁵.

En la actualidad el empleo de anticonceptivos orales ha aumentado a nivel mundial, además el desarrollo actual de gestaciones en edades más avanzadas (con el consiguiente mayor tiempo de exposición del tejido mamario a la acción de los estrógenos), la disminución de mujeres que dan lactancia materna, ofrecen una explicación, que aunque parcial, es aceptable en términos generales como factores determinantes ⁴².

4.2 ETIOLOGIA

La causa directa de la aparición de un cáncer de mama es actualmente desconocida. Se supone que factores ambientales, genéticos y fisiológicos pueden actuar como promotores, aunque no conocemos cual es el grado de influencia; sin embargo, entre el 70 a 80% de las mujeres con cáncer de mama no presentan ninguno de los reconocidos factores de riesgo. *Entre los diversos factores de riesgo tenemos:*

- Edad. Este es el factor de riesgo demográfico más importante para desarrollar cáncer de mama; la incidencia aumenta claramente con la edad; tiene un porcentaje aproximado de 1 en 400 a los 50 años, siendo de 10 veces mayor que a los 30 años (1/ 4200) ³⁸.
- Edad de la menarquía. En general, el riesgo de cáncer de mama disminuye un 10-20% por cada año de retraso en el comienzo de la menstruación. La relación está dada por la exposición a los estrógenos, así como la mayor exposición a la progesterona ³⁸.

- Edad de la menopausia. Los estudios epidemiológicos demuestran consistentemente que el retraso de la menopausia está asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Entre las mujeres cuya menstruación termina de forma natural, el riesgo de cáncer de mama es alrededor de dos veces mayor en aquellas cuya menopausia ocurre a los 55 años o después en comparación con aquellas que terminan de menstruar antes de los 45 años. La relación esta dada por la mayor exposición a los estrógenos y progestágenos ³⁸.

- Paridad y edad del primer embarazo a término. Dos de las características más comunes del cáncer de mama son la disminución del riesgo asociada con el aumento en el número de hijos, y el aumento del riesgo en mujeres solteras^{1,2,10} Mac Mahon y col. Demostraron que el efecto protector de la paridad, era el resultado del efecto protector de la disminución de la edad en el momento del primer parto

Un embarazo a término ofrece varios beneficios que compensan con creces el riesgo asociado al primer período del embarazo: niveles más bajos de prolactina, niveles más bajos de estradiol y niveles más altos de la globulina transportadora del estradiol ^{1,2,10}

La nuliparidad aumenta el riesgo en 30%, si se compara con la edad temprana del primer embarazo antes de los 18 años , el cual está relacionado con la mitad del riesgo de cáncer de seno der que se presenta después de los 30 años ³⁸

- Lactancia. Las pruebas de que la lactancia reduce el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres premenopáusicas son bastante convincentes, pero menos claras con respecto al riesgo de cáncer de mama después de la menopausia ³⁸

- Peso y altura. El peso elevado aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas. En contraste, el sobrepeso parece estar asociado con una ligera disminución del riesgo en las mujeres premenopáusicas ^{38,39}

La talla no guarda relación alguna con el peligro de cáncer de mama en premenopáusicas y se ha detectado sólo una relación débil entre posmenopáusicas ^{38,39}.

- Actividad física. Estudios epidemiológicos han mostrado un menor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres activas. El riesgo de cáncer de mama entre mujeres con un promedio de más de 4 horas de ejercicio semanales durante sus años fértiles , fue casi un 60% menor que el de mujeres inactivas ³⁸
- Hormonas exógenas. Varios estudios han mostrado que el uso crónico de anticonceptivos aumenta el riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años y posiblemente antes de los 45 años, edades en las cuáles el cáncer de mama es relativamente poco común. El riesgo es mas pronunciado con más de 5 años de uso, con un Riesgo Relativo de 1.14 ^{38,39,40}.
- Historia familiar. Existen dos niveles de riesgo muy diferentes en mujeres con historia familiar de cáncer de mama. Uno es aquel con predisposición genética heredada, y el otro es aquel asociado con mayor incidencia familiar de cáncer de mama. Actualmente, mutaciones en los genes p53, BRCA-1 y BRCA-2 se han asociado con predisposición genética de cáncer de mama ³⁸.

El cáncer de mama genético tiene una baja frecuencia, ocupa sólo el 5 a 10 % de todos los carcinomas mamarios en Estados Unidos ^{38,40}

Las características clínicas que sugieren una predisposición genética son (NCCN):

- Independientemente de la historia familiar si:
 - Antecedente de una mutación conocida ó herencia Ashkenazi
 - Cáncer de ovario epitelial, cáncer tubárico o primario peritoneal
 - Pacientes mayores de 60 años con cáncer de mama triple negativo
 - Un caso de cáncer de mama en paciente menor de 45 años
 - Un caso de cáncer de mama bilateral en menor de 40 años
- Familias con dos miembros afectos con cáncer de mama y/o cáncer de ovario y al menos una de las siguientes características:
 - Varón con cáncer de mama

- Uno de ellos es un cáncer de ovario , cáncer tubárico o primario peritoneal
- Ambos casos diagnosticados en menores de 50 años
- Familias con 3 ó más individuos con cáncer de mama y/o cáncer de ovario en la misma rama de la familia
- Familias con dos familiares (1° , 2° ó 3° grado) con cáncer de páncreas y/o próstata (Gleason score 7)

Se distinguen 3 formas hereditarias de Cáncer de mama:

- Síndrome canceroso hereditario (Cáncer de mama hereditario de origen temprano, Cáncer de mama y ovario, Síndrome de Li Fraumeni, Síndrome de Lynch, Enfermedad de Cowden)³⁸.
- Síndrome autosómico recesivo de reparación defectuosa del ADN ³⁸.
- Cánceres familiares ³⁸.

Los genes más estudiados hasta el momento son el BRCA-1 y BRCA-2. El BRCA-1, está localizado en el cromosoma 17q21, y sus mutaciones se asocian con mayor riesgo tanto para cáncer de mama, como de ovario. Hasta el momento se han identificado mas de 600 mutaciones distintas de este gen. El riesgo de padecer cáncer mamario durante toda la vida , asociado a mutaciones BRCA 1 , va de 50 a 85 por ciento. Un segundo primario aparece en 40 a 60 por ciento de las mujeres. El riesgo de aparición de cáncer ovárico en mujeres con mutación BRCA 1, es del 16 al 44 por ciento , así como se asocia a riesgo de cáncer de colon y cáncer de próstata en hombres ³⁸.

El BRCA-2 se localiza en el cromosoma 13, y sus mutaciones parecieran tener el mismo nivel de riesgo que las del BRCA-1. Esta mutación causa del 10 al 30 por ciento de los cánceres mamarios familiares. El riesgo en toda la vida para el desarrollo de cáncer de ovario en mujeres portadoras de la mutación BRCA 2 , es del 10 al 20 por ciento con un mayor riesgo de cáncer mamario masculino³⁸.

- Enfermedades benignas de la mama. Pacientes con trastornos mamarios proliferativos demostrados por biopsia, tienen mayor riesgo de cáncer invasivo ; va desde 1.5 a 2 veces en la hiperplasia de tipo habitual moderada o florida , adenosis esclerosante y papiloma, lo cual le confiere un riesgo ligeramente aumentado. Con un riesgo moderado de 4 a 5 veces , se tiene a la hiperplasia atípica o lesiones fronterizas , hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica. En alto riesgo con 8 – 10 veces la posibilidad de cáncer está el carcinoma ductal in situ no comedo y el carcinoma lobulillar in situ ^{38,41}

- Otros posibles factores de riesgo

- Dieta y Consumo de Alcohol. El consumo de alcohol , los betacarotenos y el ácido fólico se han identificado como posible factor de riesgo. El aumento del estradiol sérico ha sido relacionado con consumo de alcohol , llegando a establecer un riesgo de 1.2 veces en mujeres consumidoras, en comparación con las que nunca lo hicieron . Consumo de 6 meses o más, mayor que el promedio general, tiene un riesgo de 2.6 veces mayor ³⁸.

La relación existente en este tipo de hallazgo , está dada por la deficiencia de ácido fólico , aumento del estradiol , prolactina y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), que se observa en las consumidoras de alcohol. No se tiene una relación directa entre el aumento en el consumo de dieta rica en grasa y el riesgo de cáncer mamario³⁸.

- Tabaquismo. Las mujeres fumadoras con antecedente familiar de tumor mamario sólido y ovárico , tienen un riesgo de 2.4 veces más de cáncer mamario que las no fumadoras; este riesgo aumenta a 5.8 en mujeres con cinco o más parientes de primer grado con cáncer mamario u ovárico ³⁸.

- Factores intrauterinos. La exposición intrauterina a concentraciones elevadas de estrógenos durante el embarazo podría ser importante en la etiología del cáncer de mama ³⁸

- Irradiación. Entre mujeres menores de 40 años, la exposición del seno a una dosis moderada o alta de radiación está asociada con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Aunque el riesgo de dosis bajas de radiación, como la que se recibe en el curso de un procedimiento diagnóstico, no se conoce³⁸

- Otros riesgos ambientales . Un estudio mostró una asociación entre el uso de pesticidas y el riesgo de padecer cáncer de mama.^{1, 2, 4, 5, 10,17, 19, 20, 21, 22, 25, 31, 36}

4.3 SIGNOS Y SINTOMAS

El carcinoma usualmente aparece como una masa única en la mama, de consistencia dura o firme, indolora con márgenes mal definidos provocados por infiltración local. Con mayor frecuencia aparece en el cuadrante superior externo, y más en la mama izquierda que en la derecha⁴.

El tiempo de duplicación de las células en el cáncer mamario varía de varias semanas en una lesión de crecimiento rápido hasta casi un año en una de crecimiento lento. Los cánceres de crecimiento rápido tienen una evolución preclínica mucho más corta y mayor tendencia a enviar metástasis a ganglios regionales o sitios más distantes en el momento de su detección clínica. Se considera que es mucho más larga la fase preclínica que la fase clínica, la cual es muy corta, una lesión de un centímetro de diámetro que es palpable ha pasado por unas 30 duplicaciones o 75% de su vida tumoral.^{1, 7, 13, 18, 29, 32,37}

Entre otros signos del cáncer de mama tenemos los siguientes:

- Inflamación de una parte del seno
- Irritación o hendiduras de la piel
- Dolor o retracción del pezón
- Enrojecimiento o descamación de la piel del seno o del pezón
- Telorrea, con secreción serosa y sanguinolenta, telorragia.

4.3.1 Clasificación histológica

Ductal

- Intraductal (in situ)
- Invasor con componente Intraductal predominante
- Invasor
- Comedón

- Inflamatorio
- Medular con Infiltración Linfocítica
- Mucinoso
- Papilar
- Tubular

Lobular

- In situ
- Invasor con componente predominante in situ
- Invasor

Pezón

- Enfermedad de Paget
- Enfermedad de Paget con Carcinoma Intraductal
- Enfermedad de Paget con Carcinoma Ductal invasor

Otros

- Cistoadenoma Phyllodes
- Angiosarcoma
- Linfoma Primario de la mama

Cáncer Ductal In Situ. El carcinoma ductal in situ (DCIS, siglas en inglés) , es una neoplasia no invasora que surge del epitelio ductal y puede a veces progresar a cáncer invasor, es el cáncer del seno en sus primeras etapas (etapa 0)

Muy pocos casos presentan una masa palpable; 80% se diagnostican solamente con una mamografía ^{4, 10,14, 26, 32, 34}

Carcinoma Lobular In Situ. La denominación de cáncer lobular in situ (LCIS) es un término engañoso. Es más apropiado llamarle a esta lesión "neoplasia lobular". Estrictamente, no se conoce como una lesión premaligna, sino más bien como un marcador que identifica a las mujeres que corren mayor riesgo de desarrollar posteriormente cáncer invasor del seno. Este riesgo permanece elevado aún después de 2 decenios, y la mayoría de los cánceres que aparecen después , son ductales en vez de lobulares (4, 29, 35)

La mayoría de los casos de LCIS se pueden manejar con observación , en forma conservadora, después de la biopsia ^{4, 29,35}

Carcinoma Lobular Infiltrante o Invasivo (ILC). Este cáncer comienza en las glándulas mamarias (lóbulos). Puede propagarse a otras partes del cuerpo. Entre el 10% y el 15% de los tumores cancerosos del seno son de este tipo ^{1, 37}

Información sobre las Etapas. Este sistema de clasificación de The American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés) - Comité Norteamericano Conjunto sobre el Cáncer-, proporciona una estrategia para agrupar los pacientes con respecto a su pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan en parte de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación, pero principalmente de acuerdo al estado de los ganglios linfáticos, a los niveles del receptor de estrógeno y del de progesterona en el tejido tumoral, al estado menopáusico y a la salud general de la paciente. (1, 7, 27, 34)

El AJCC ha designado las etapas mediante la clasificación TNM

Tamaño del Tumor primario

Tx: El tumor primario no puede ser evaluado

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ; carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget o del pezón sin tumor que lo acompañe

T1: Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.

T1a: Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en su mayor dimensión

T1b: Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en su mayor dimensión.

T1c: Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en su mayor dimensión

T2: Tumor de más de 2,0 cm pero no más de 5,0 cm en su mayor dimensión

T3: Tumor mayor de 5,0 cm en su mayor dimensión.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel.

T4a: Extensión a la pared torácica.

T4b: Edema (incluso piel de naranja), ulceración de la piel del seno o nódulos satélites de la piel limitados al mismo seno.

T4c: Ambos casos mencionados arriba (T4a y T4b).

T4d: Carcinoma inflamatorio.

Compromiso de ganglios regionales

Clasificación Clínica:

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)

N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos

N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles

N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras

N3: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales

4.3.2 Clasificación patológica (pN):

pNX: No puede detectarse metástasis a ganglios regionales.

pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

pN1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles

pN1a: Solo micro-metástasis (ninguno mayor de 0,2 cm)

pN1b: Metástasis a los ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 0,2 cm

pN1bi: Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 0,2 cm de tamaño y todos menores de 2,0 cm en su mayor dimensión.

pN1bii: Metástasis a cuatro o más ganglios linfáticos, cualquiera mayor de 0,2 cm

de tamaño y todos menores de 2,0 cm en su mayor dimensión.

pN1biii: Extensión del tumor más allá de la cápsula de un ganglio linfático; metástasis menor de 2,0 cm en su mayor dimensión.

pN1biv: Metástasis a un ganglio linfático de 2,0 cm o más en su mayor dimensión

pN2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras.

pN3: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales mamarios internos.

Metástasis distante:

Mx: No se puede evaluar la presencia de metástasis distante.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Presencia de metástasis distante (incluye metástasis a los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales)

Grupos de clasificación de la AJCC (The American Joint Committee on Cancer)

Tabla 1. Clasificación por estadios TNM.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
Estadio IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

4.4 CLASIFICACION MOLECULAR

Los primeros estudios realizados por Perou y Sorlie , identificaron cambios en la expresión génica en el cáncer de mama, estableciendo patrones (diversos fenotipos moleculares), sugiriendo la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios, estableciendo cuatro subtipos principales: 1) Luminal; 2) Similar al basal; 3) Similar al normal y 4)HER2/ERBB2. Este procedimiento identificó subgrupos de tumores más homogéneos con un comportamiento clínico similar. Sin embargo, existe variabilidad de respuesta terapéutica dentro de un mismo grupo, planteando la teoría de que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por genes distintos ³³.

Estudios posteriores (Sorlie y cols, 2001) , depuraron la lista de genes capaces de diferenciar los cuatro patrones previamente descritos y reducirla a 476 genes, algo que actualmente se conoce como *perfil intrínseco de expresión* ³³.

De esta forma, se han logrado relacionar perfiles de expresión genómica con la supervivencia global de las pacientes. En consecuencia, los subtipos ERB2 y el basal parecen relacionarse con una menor esperanza de vida. Asimismo, los tumores de los subgrupos luminal se identificaron como entidades clínicas con un curso más agresivo, en particular en relación con la reincidencia del tumor ³³.

De manera paralela, el grupo de investigación de Vant' Veer y col , identificó un patrón de 70 genes que resultó altamente predictivo para el desarrollo de metástasis a distancia en un periodo de 5 años en pacientes sin evidencia de afectación ganglionar local. Este trabajo demuestra la utilidad de los mapas moleculares para detectar patrones de expresión que tienen un mayor valor predictivo que los parámetros clínicos tradicionales. Además, permite reconocer a los pacientes que se beneficiarán en mayor o menor proporción del tratamiento adyuvante. Este trabajo es sobre el que se apoya actualmente el test de Mammaprint®³³

Fue en el año 2003, cuando el grupo de Sorlie y col, modificaron la clasificación, en los patrones de expresión génica que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis. Estos autores dividieron el cáncer de mama en dos grandes grupos, basados en la positividad para el receptor de estrógeno³³ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los tumores mamarios de acuerdo a receptores de estrógeno.

Receptor de Estrógeno Positivo	Luminal A Luminal B Luminal HER2/neu
Receptor de Estrógeno Negativo	Basal HER2/neu Normal Like

1. Neoplasias de bajo grado (expresan receptores de estrógeno y progesterona)
2. Neoplasias de alto grado (no expresan receptores de estrógeno ni progesterona, pero en las cuales existe una sobreexpresión y/o amplificación de HER2)

4.4.1 Tumores receptor de estrógeno positivo. Este grupo de tumores comprende los tumores luminales, los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc), receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Habitualmente son de bajo grado histológico y tienen mutación de p53 en menos del 20% ^{33,34}.

Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados debido a su elevada frecuencia con el Luminal A y B.

- **Luminal A:** es el más frecuente (67%), posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular.

- **Luminal B:** presenta unos menores niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación celular

Es necesario mencionar el subtipo Luminal HER2/neu, que se caracteriza además por tener citoqueratinas CK9 y CK10.

Mas adelante Estudios de inmunotinción (Cheang y cols, 2009) implementando cuatro marcadores, establecen el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67. Se estudió un total de 357 cánceres de mama con este panel, siendo posible la discriminación entre los subtipos Luminal A y Luminal B ^{34,36}

De esta forma los tumores luminales fueron divididos en tres grupos:

- **Luminal A** (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación)

- **Luminal B** (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto.

- **Luminal HER2/neu** (receptores de estrógeno y progesterona negativos, HER2/neu positivo y alto índice de proliferación)

Se determinó que un punto de corte para el valor de Ki-67 podría ser el 14% o superior para considerarlo de alto índice de proliferación (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación de los tumores luminales.

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice de proliferación Ki-67
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (< 14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (> 14%)
Luminal HER2/neu	-	-	+	Alto

La importancia pronóstica de la citada subtipificación , se determinó a través de microarrays c-DNA. Al compararlos con el subtipo Luminal A, tanto el Luminal B

como el Luminal HER2/neu, se asociaron a peores tasas de supervivencia, en presencia o ausencia de terapia con Tamoxifeno y/o quimioterapia^{34,36}.

Los tipos A y B son de buen pronóstico, pero el tipo B tiene un peor pronóstico que el A, ya que al expresar menor cantidad de receptores de estrógeno, la respuesta al tratamiento también va a ser menor. No obstante, en ambos casos el tratamiento de elección es la hormonoterapia³⁴.

Se ha descrito que los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia comparado con los tumores que no expresan dichos receptores. Los tumores Luminales tienen un 6% de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante en comparación al 45% en los subtipos basal y HER2/neu (34-36)

4.4.2 Tumores receptor de estrógeno negativo. Existen dos grandes grupos: el subtipo basal y el subtipo con sobreexpresión de HER2/neu.

Subtipo Basal. También llamado subtipo mioepitelial, se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, al comprobarse que expresan citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 y CK7) en sus células mioepiteliales. Este subtipo también expresa c-kit (tirosina quinasa del epitelio mamario), factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina1, caveolina y laminina (34)

Este subtipo basal, fue reconocido como triple negativo por ser RE (receptores de estrógenos) negativo, RP (receptores de progestágenos) negativo y HER2/neu negativo. Asocian además alteraciones en los genes reparadores del ADN. El promotor BRCA1 está metilado, ocasionando un silenciamiento de su expresión génica o una inactivación transcripcional. *El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones BRCA1 tienen un subtipo basal, aunque estos casos suponen un pequeño porcentaje del total de tumores del subtipo basal, ya que la mayoría son de tipo esporádico*³⁴

El subtipo basal, supone entre el 2% y el 18% del total de los cánceres de mama y los datos clínicos actuales muestran que es el subtipo más agresivo, con una supervivencia global baja, debido a que las terapias endocrinas y con Trastuzumab son ineficaces en este grupo de tumores³⁴

Subtipo de sobre-expresión de HER2/neu. Este subtipo supone entre el 10 al 15% del total de cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el

cromosoma 17q. Incluyen el gen del EGFR-2 (ERBB2) y el grow factor receptor bound protrein 7 (GRB7), además de sobreexpresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal ^{34,36}

El ERBB2 es un proto-oncogén que cuando aparece amplificado y se asocia con caracteres histopatológicos de mal pronóstico, tales como alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a la terapia. Van a suponer la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos ^{34,36}

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, por la ausencia de receptores hormonales. Sin embargo, los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa de los pacientes. La amplificación de ERBB2 y la sobreexpresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH o IHQ ^{34,36}

Finalmente Schnitt en el año 2009 realizó modificaciones a la clasificación de los subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica (Tabla 4) ³⁶

Tabla 4. Clasificación de acuerdo a los perfiles de expresión génica.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

La importancia de determinar el subtipo molecular de Cáncer de Mama, radica principalmente en el tratamiento posterior que se le implementará al paciente, lo cual quedó claramente estipulado en el Consenso de San Gallen 2013 (Tabla 5) ³⁷.

Tabla 5. Relación del subtipo de cáncer de mama con el tratamiento indicado.

SUBTIPO	TRATAMIENTO
Luminal A	Terapia Endocrina
Luminal B (HER 2 NEGATIVO)	Terapia Endocrina (para todos los pacientes), Terapia Citotóxica (para la mayoría)
Luminal B (HER 2 POSITIVO)	Citotóxicos + Anti HER 2 + Terapia Endocrina
HER 2 POSITIVO (no luminal)	Citotóxicos + Anti HER 2
Triple Negativo (Ductal)	Citotóxicos

Correlación entre perfiles de expresión genómica y patrones de alteración del DNA. En términos comparativos, los tumores del subtipo basal presentan más alteraciones en el número de copias del DNA que los otros subtipos, lo que indica un mayor grado de inestabilidad cromosómica ³⁶.

Entre los sitios de interés de amplificación relacionados con peor pronóstico clínico se encuentran 8q33.3 (EDD1, WDSOF1), 8q24.11-13 (THRAP6, DCC1, SQLE, SPG8) y 11.q14.1 (NDUFC2, ALG8, USP35). La amplificación de cualquiera de estas regiones permite identificar a pacientes con una menor tasa de supervivencia y presentación de metástasis a distancia al margen de otros parámetros clínicos ³⁶.

4.5 APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES. PLATAFORMAS GENÓMICAS

Como se ha descrito anteriormente, los estudios que utilizan perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos. La enorme cantidad de datos que generan estos estudios deben ser evaluados con modelos matemáticos y

estadísticos, para determinar aquellos grupos de genes que discriminan estableciendo así diferentes plataformas genómicas^{33, 34}

Actualmente existen multitud de plataformas genómicas que describen el comportamiento del cáncer de mama, siendo las de mayor uso y distribución mundial el Mammaprint, Oncotype DX y Mammostrat^{33, 34}

Test Mammaprint. La prueba de Mammaprint, es una plataforma de expresión genética para la que se requiere tejido tumoral en bloque de parafina que incluya un mínimo del 30% de células malignas. Usa una plataforma genética de 70 genes para clasificar a las pacientes como alto o bajo riesgo de recidiva a distancia del cáncer de mama en mujeres en estadio temprano de la enfermedad, para establecer si está indicado o no el uso de la quimioterapia como tratamiento adyuvante^{33, 34}

Los estudios de expresión genética, llegaron a la conclusión de que aquellas pacientes con perfil genético desfavorable presentaron tasas de supervivencia libre de recaída, a diez años, del 50.6%, mientras que, en las pacientes con el perfil favorable, esta tasa fue del 85%. El perfil genético resultó un factor pronóstico con un Odds ratio (OR) de 5.1 para las metástasis a distancia, independiente de otros factores pronósticos en el análisis multivariante^{33,34}

En el Congreso Internacional de Expertos de St Gallen celebrado en el año 2013 se llega a la conclusión de que el tratamiento primario del cáncer de mama temprano debe incluir mapas de expresión genómica como indicador para el uso de la terapia adyuvante³⁷.

Test OncotypeDX. Es un test que valora , mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer de mama y cinco de referencia, en el ARN obtenido del tejido tumoral y fijado en formalina e incluido en parafina. El nivel de expresión de los genes se analiza y se obtiene un valor que se denomina una puntuación de recaída ,que define el riesgo de recaída de la enfermedad^{33,34}

El test se desarrolló y validó en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II sin afectación ganglionar y con expresión positiva a receptores de estrógeno que recibieron tamoxifeno^{33, 34}

Su uso está destinado a estimar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo en estadios temprano (III), así como el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Otra indicación de la prueba es estimar el riesgo de recurrencia del carcinoma ductal in situ o la probabilidad paciente-específico de respuesta a la radioterapia después de la cirugía del carcinoma ductal in situ ^{33, 34}

Mammostrat. Es un test genético que estima el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad y que presentan receptores hormonales positivos, independientemente de la proliferación y el grado histológico. Se basa en cinco biomarcadores (SLC7A5, HTF9C, P53, NDRG1, CEACAM5) que se combinan en un algoritmo matemático definido, resultando un índice de riesgo que clasifica a las pacientes en bajo, medio y alto riesgo ^{33,34}

Por lo tanto, la puntuación de riesgo Mammostrat añade información sobre el riesgo residual después de la terapia hormonal en el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo . De esta forma, las pacientes que se incluyen en el grupo de alto riesgo tienen más posibilidades de beneficiarse de la terapia adyuvante sistémica, además de la terapia hormonal, después de la cirugía. Sin embargo, en las pacientes de bajo riesgo, se podría evitar el uso de la quimioterapia, la cual probablemente no aportaría beneficios, evitando así el sobret ratamiento y los efectos secundarios que de ello deriva ^{33, 34}

4.6 DIAGNOSTICO

4.6.1 Anamnesis. Su principal valor es el detectar los factores de riesgo aumentados de cáncer de mama y obtener aquella información sobre la sintomatología subjetiva de la paciente, que pueda favorecer a la formulación de un correcto juicio diagnóstico ^{1,2, 4, 6, 12, 13}

4.6.2 Autoexploración de la mama. El mejor momento para hacerse el autoexamen de los senos es aproximadamente una semana después del período menstrual, cuando los senos no están sensibles ni inflamados. Si no se tienen períodos menstruales regulares se recomienda hacer el autoexamen de los senos el mismo día de cada mes.(2, 6, 18, 24, 27, 32,34)

4.6.3 Mamografía. Es un término que denota un estudio radiológico de la mama , cuyas *indicaciones* son las siguientes:

- Valorar cada mama, cuando se ha hecho el diagnóstico de cáncer mamario potencialmente curable, y a partir de entonces , cada año.
- Valorar una masa mamaria dudosa o mal definida, o cualquier otro cambio mamario sospechoso.
- Buscar un cáncer mamario oculto en una mujer con enfermedad metastásica de los ganglios linfáticos axilares o en cualquier otro punto, sin tumor primario evidente.
- Investigar, a intervalos regulares, a un grupo seleccionado de mujeres en riesgo alto de desarrollar cáncer mamario.
- En las mujeres entre 35 y 39 años debe obtenerse un estudio basal; en mujeres mayores de 40 años debe llevarse a cabo cada 12 o 24 meses y en mujeres mayores de 50 años se recomienda una mamografía por año.

Los criterios mamográficos que deben hacer sospechar cáncer mamario son:

- Tumoración dominante o asimétrica
- Microcalcificaciones
- Patrón estelar de tejido más denso de contornos irregulares y borrosos
- Extensión de bandas de tejidos más densos hacia la grasa subcutánea
- Retracción cutánea o del pezón
- Engrosamiento e infiltración de la piel
- Patrón vascular asimétrico
- Radiológicamente el volumen del tumor es inferior al volumen palpable.^{1, 5,7,9, 13, 27}

4.6.4 Ultrasonido. Método útil y certero para la evaluación y diferenciación entre una masa sólida o quística. Una de las ventajas del uso del ultrasonido es la ausencia de radiaciones y dolor, aunque por otra parte, las masas menores de 5 a 10 milímetros pueden no ser detectadas y pasar inadvertidas.

Hay algunos hallazgos ultrasonográficos que pueden ser indicativos de enfermedad maligna, tales como:

a. Limite de eco ,y forma irregular o polimorfo

b. Eco interno no homogéneo o totalmente irregular

c. Aparecimiento del signo de la sombra acústica o la disminución del eco posterior como resultado de la atenuación del ultrasonido y la absorción por parte del tejido canceroso, relacionado principalmente por el contenido de fibras colágenas o tejido conectivo en el cáncer mamario.^{1,13,23,32,34,37}

4.6.5 Tomografía axial computarizada. Es útil para valorar la extensión de la enfermedad a la pared torácica o a los ganglios linfáticos en las diversas regiones de diseminación linfática del cáncer y para valorar los sitios de entrada de la radioterapia^{1,13,23}

4.6.6 Resonancia magnética. Es beneficiosa como técnica no penetrante de clasificación por etapas, ya que permite observar los ganglios axilares y diferenciar entre lesiones quísticas y sólidas. Es más específica en la investigación de enfermedades metastásicas a nivel de cerebro, médula espinal y órganos parenquimatosos^{1,23,25,37}.

4.6.7 Biopsia. La biopsia continúa siendo el método de elección para determinar si una anomalía es benigna o es maligna. Su indicación más frecuente es una tumoración predominante o una zona de engrosamiento en la mama o axila. La secreción unilateral por el pezón es otra indicación, ya sea sanguinolenta, serosa o transparente. Son motivos menos frecuentes de realización biopsia mamaria ,la aparición de costras o eczemas en la superficie del pezón (probable enfermedad de Paget); eritema persistente de la piel (probable carcinoma inflamatorio); hundimientos cutáneos y edema de la piel (piel de naranja o retracción del pezón)^{2, 4, 23, 25}

Las técnicas de biopsia pueden clasificarse en cerradas y abiertas.

Técnicas cerradas:

1. Aspiración para citología (cuando se sospecha de un carcinoma)
2. Biopsia en sacabocado para estudio histológico utilizando una aguja especial

3. La biopsia mediante localización con aguja

Técnicas abiertas:

1. La biopsia incisional
2. La biopsia escisional
4. La biopsia del pezón

4.7 TRATAMIENTO

La tasa de progresión de la enfermedad, la presencia o ausencia de afecciones médicas y la preferencia del médico y del paciente influirán en la selección de la terapia para cada paciente en particular, ya que actualmente esta enfermedad requiere un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía, irradiación y quimioterapia.

4.7.1 Quimioprevención. La quimioprevención se aplica como mecanismo para reducir el riesgo de cáncer de mama, en mujeres con lesiones benignas de la mama de alto riesgo y lesiones proliferativas, en éste caso el tamoxifeno es el tratamiento estándar³⁸.

Definición de Alto Riesgo:

Mujeres que se han reconocido de mayor riesgo que la media de la población, para desarrollar cáncer de mama , han sido identificadas como:

- Aquellas asociadas con una larga exposición a niveles de estrógenos circulantes , incluyendo:

- Edad avanzada
- Menarquia precoz y menopausia tardía
- Nuliparidad
- Edad avanzada para el primer embarazo a término
- Historia de tratamiento hormonal sustitutivo actual o pasado (conteniendo estrógenos y progestágenos)

- Además , también se consideran de alto riesgo aquellas mujeres con :

- Una historia familiar de cáncer de mama
- Historia personal de biopsia/as de mamas previas
- Diagnóstico de enfermedad benigna de la mama de carácter proliferativo
- Historia personal de exposición a radiaciones
- Mujeres que tienen mutaciones genéticas específicas (BRCA 1, BRCA 2 , p53 ó PTEN)

Modelos predictivos de riesgo. El modelo más utilizado es el modelo de riesgo de GAIL. Expresa el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo a los 5 años. Este es un modelo predictivo validado, que utiliza 5 factores : edad actual , edad de la menarquia , biopsias previas en la mama, edad del primer parto de hijo vivo e historia familiar de cáncer de mama en parientes de primer grado. Un riesgo a los 5 años de 1.66% ó mayor se relaciona con un riesgo elevado de cáncer de mama y es de considerar para realizar estrategias de quimioprevención³⁸.

4.7.2 Tratamiento quirúrgico. Mastectomía radical y mastectomía radical ampliada: la introducción de la anestesia (1846) y la antisepsia (1867) cambiaron para siempre el campo de la cirugía. A William Halstead se le atribuye la primera descripción de la mastectomía

Ambos cirujanos preferían la escisión del tumor en bloque, a la extirpación del tumor en fragmentos, y ambos recomendaban la extirpación no solamente de la mama, la piel que recubría el tumor y los ganglios linfáticos, sino también la del músculo pectoral mayor. Además, Meyer recomendaba la extirpación del músculo pectoral menor.

Esta línea de pensamiento dominó el campo quirúrgico durante los siguientes 100 años, lo cual dió como resultado la descripción de la mastectomía "suprarradical" o radical ampliada a mediados de siglo, la cual representaba una modalidad quirúrgica más agresiva, ya que se extirpaban los ganglios linfáticos del cuello y de la cadena mamaria interna ^{3, 5, 8, 9,10,11,16, 17,18, 32,37}

Mastectomía radical modificada: la primera descripción de la mastectomía radical modificada fue publicada por primera vez también a mediados de siglo. La operación consiste en la extirpación completa de la mama y de la piel que haya sido invadida por el tumor, así como de los ganglios linfáticos axilares. La mayor

diferencia con la mastectomía radical es que respeta los músculos pectorales y la mayor parte de la piel que cubre la mama ^{3, 5, 8, 32, 37}

El procedimiento de la mastectomía radical modificada desafió los principios de Halsted, porque reconoció que la diseminación sistémica del tumor era la causa usual de recurrencia, y que el procedimiento de erradicar todos los ganglios linfáticos que drenaban el tumor no prevenía que esto ocurriera ^{5,8,32}

Lumpectomía. Extirpación solamente de la protuberancia del seno y de un borde de tejido normal. Después de dicho procedimiento ,generalmente se administra radioterapia por alrededor de seis semanas ^{1, 5,8, 32}

Disección Axilar. Extirpación de los ganglios linfáticos debajo del brazo para determinar si el cáncer se ha propagado a éstos, el principal efecto secundario de la extirpación de estos ganglios linfáticos es el linfedema ^{1, 5, 8}

Biopsia de Ganglio Linfático Centinela. En dicho procedimiento, se inyecta un colorante o una sustancia radiactiva en la región del tumor, la cual es transportada por el sistema linfático hacia el primer ganglio (centinela) en recibir linfa del tumor. Este ganglio es el que tiene más probabilidades de contener células cancerosas si el cáncer se ha propagado ^{1,5,8,32}

Tratamiento conservador de la mama. Es la terapia referida para las etapas I y II del Cáncer de mama, aunque hay que tomar en cuenta ciertas contraindicaciones como las siguientes:

- Contraindicaciones para la radioterapia
- Enfermedad vascular y del colágeno, dependiente de esteroides
- Microcalcificaciones difusas
- Tumor mayor de 5 centímetros de diámetro
- Relación seno - tumor

Cirugía de Implante de Seno o Reconstructiva. Estos procedimientos no tratan el cáncer, se hacen para restaurar la apariencia normal después de la mastectomía ^{1, 5, 6,17,20}

4.7.3 Tratamiento con radioterapia. La aplicación de radiaciones ionizantes altera las moléculas vitales para la célula provocando su lesión o su muerte. Este es el efecto que utiliza la radioterapia al actuar sobre los tejidos mamarios, respondiendo a la ley de todo o nada.

La aplicación de irradiación debe ser fraccionada en dosis limitadas diariamente para evitar efectos secundarios. Se suele irradiar la mama completamente y se realiza una dosificación en el lecho tumoral. La radioterapia se utiliza sobre el tejido mamario restante en casos de tratamiento conservador. A veces si el tumor es muy extenso, se aplica también al lecho de la mastectomía. Generalmente la axila no necesita ser irradiada, tan solo en los casos que más de 4 ganglios estén afectados o bien en aquellas ocasiones en las que se hallen células tumorales en la grasa interganglionar ^{1, 5, 9, 10}

4.7.4 Tratamiento sistémico. Las células tumorales se diseminan por el organismo a través de los vasos linfáticos. Se sabe que la cirugía y la radioterapia, pueden ser efectivas para el tratamiento de la enfermedad locorregional, pero un porcentaje importante de pacientes pueden desarrollar posteriormente lesiones neoplásicas a distancia. La selección de pacientes , que deben ser sometidas a un tratamiento sistémico debe ser cuidadosa y selectiva, tomando en cuenta la extensión del tumor, los factores pronósticos y las características individuales de cada paciente. El tratamiento sistémico puede realizarse con hormonoterapia y quimioterapia ^{1,5,11,15,19,25}

Hormonoterapia. Se basa en el efecto anabolizante que tienen las hormonas sexuales para las células mamarias, así , tumores mamarios con células muy semejantes a sus originales responden incrementando su actividad ante las hormonas sexuales. La utilización de fármacos como el Tamoxifeno que actúa bloqueando los receptores endógenos , es la base de este tratamiento. Entre los efectos secundarios que puede producir tenemos: hemorragia uterina anormal, trombosis venosa profunda , embolia pulmonar, desarrollo de quistes ováricos benignos, efectos tóxicos oftalmológicos, entre otros. Se administra por vía oral y por períodos no inferiores a 4 años.

Otro grupo de fármacos , son los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), estos actúan bloqueando la secreción de hormonas a nivel central, la hipófisis. Tienen más efectos secundarios que los medicamentos bloqueantes de los receptores produciendo una menopausia de características más bruscas ^{5, 9, 16, 17, 19, 23, 25, 26, 33}

Quimioterapia. Se basa en la aplicación de fármacos que producen la destrucción de células cancerosas, el problema de su administración es la destrucción de células vitales para el organismo, como son las células de la médula ósea. Entre sus efectos secundarios tenemos: molestias gastrointestinales, pérdida del cabello, hiperuricemia, mareos , etc. ^{1, 5, 16 19, 23}

Factores Pronósticos:

Los factores pronósticos de cáncer de mama son:

Tamaño del tumor:

* La tasa de sobrevida a 5 años oscila entre 45% para tumores de 5 centímetros y ganglios axilares positivos, y 96% para tumores de 2 centímetros y ganglios axilares negativos.

Metástasis ganglionares axilares. El pronóstico global es bastante mejor para pacientes con ganglios axilares negativos, 70 a 75% no tendrán recurrencia después de la cirugía del tumor primario, y podrán no requerir otro tratamiento ^{1, 4, 5, 9, 16, 32}

Tabla 6. Supervivencia relativa a 5 años de acuerdo al estadio tumoral.

ESTADIO TUMORAL	SUPERVIVENCIA RELATIVA A 5 AÑOS
0	100%
I	98%
IIA	88%
IIB	76%
IIIA	56%
IIIB	49%
IV	16%

5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Se define como variable dependiente en el estudio al Riesgo Predictivo de Cáncer de mama según Gail y como variables independientes las restantes.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
PROCEDENCIA	RELACIÓN AL MUNICIPIO DE COLOMBIA REFERIDO POR LA PACIENTE	NEIVA, AIPE, OTROS	NOMINAL POLITÓMICA
AREA DE PROCEDENCIA	RELACION A SI EL SITIO DE PROCEDENCIA CORRESPONDE A ZONA URBANA O RURAL	RURAL O URBANA	NOMINAL DICOTÓMICA
REGIMEN DE SEGURIDAD EN SALUD	TIPO DE ASEGURACION AL REGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD DE COLOMBIA	CONTRIBUTIVO, SUBSIDIADO, OTRO	NOMINAL POLITÓMICA
NIVEL EDUCATIVO	NIVEL MÁXIMO DE FORMACIÓN ACADEMICA QUE TIENE LA PACIENTE	PRIMARIA, SECUNDARIA, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	NÚMERO DE AÑOS CUMPLIDOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA	45, 50 , ETC	NUMÉRICA CONTINUA
EDAD DE LA MENARQUIA	NÚMERO DE AÑOS CUMPLIDOS EN EL MOMENTO DE LA PRIMERA MENSTRUACIÓN	12,13, ETC	NUMÉRICA CONTINUA
EDAD DE LA MENOPAUSIA	NÚMERO DE AÑOS CUMPLICOS HASTA UN AÑO DESPUÉS DE LA ÚLTIMA MENSTRUACIÓN	45, 48, 52, ETC	NUMÉRICA CONTINUA
USO DE ANTICONCEPTIVOS	SE REFIERE A SI LA PACIENTE USABA O NO ANTICONCEPTIVOS	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA

TIPO DE ANTICONCEPTIVOS	DIFERENCIA QUÉ ANTICONCEPTIVO USABA LA PACIENTE	HORMONAL, NO HORMONAL , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
NUMERO DE GESTAS	CANTIDAD DE EMBARAZOS QUE TUVO LA PACIENTE	1, 2 , 5 ,....	NUMÉRICA CONTINUA
EDAD DEL PRIMER EMBARAZO	NUMERO EN AÑOS CUMPLIDOS AL MOMENTO DEL NACIMIENTO DEL PRIMER HIJO	23, 25 ...	NUMÉRICA CONTINUA
LACTANCIA	CONDICION DE ALIMENTACION DEL SENO CON LECHE MATERNA	SI , NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
ANTECEDENTE DE CONSUMO ALCOHOL	REFERENCIA DE LA PACIENTE ACERCA DEL CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS, TOMANDO COMO REFERENCIA INGESTA DE 2 TRAGOS , DE 30 ML , AL DIA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
TABAQUISMO	CONSUMO FRECUENTE DE CIGARRILLO O SIMILARES	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
EXPOSICION PREVIA A RADIOTERAPIA	ANTECEDENTE PERSONAL DE EXPOSICION A RADIACIONES IONIZANTES	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
BIOPSIA MAMARIA PREVIA	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO PREVIO , QUE CONFIRMA LA PRESENCIA O NO DE PROCEDO ONCOPROLIFERATIVO	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
ANTECEDENTES DE CANCER EN LA FAMILIA	SE REFIERE A LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD NEOPLASICA MALIGNA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA

	EN ALGUN INTEGRANTE DE SU GRUPO FAMILIAR (CONSANGUINEO)		
FAMILIAR EN PRIMER GRADO CON CANCER DE MAMA	PRESENCIA DE FAMILIARES DE PRIMER ORDEN CON ANTECEDENTE DE CANCER DE MAMA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
FAMILIAR EN PRIMER GRADO CON CANCER DE MAMA (CONSANGUINIDAD)	DETERMINA QUÉ CONSANGUINIDAD TIENE EL FAMILIAR AFECTADO EN PRIMER GRADO , POR EL CANCER DE MAMA, CON LA PACIENTE	HIJA, HERMANA , MADRE, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITOMICA
FAMILIAR EN SEGUNDO GRADO CON CANCER DE MAMA	PRESENCIA DE FAMILIARES DE SEGUNDO ORDEN CON ANTECEDENTE DE CANCER DE MAMA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
FAMILIAR EN SEGUNDO GRADO CON CANCER DE MAMA (PIRMAS)	DETERMINA SI EL FAMILIAR AFECTADO EN SEGUNDO GRADO , POR EL CANCER DE MAMA , ERA PRIMA DE LA PACIENTE	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
FAMILIAR EN PRIMER GRADO CON CANCER DE OVARIO	PRESENCIA DE FAMILIARES DE PRIMER ORDEN CON ANTECEDENTE DE CANCER DE OVARIO	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
ESTADIO TUMORAL	DESCRIBE LA GRAVEDAD DEL CANCER, BASANDOSE EN EL TAMAÑO TUMORAL, EL COMPROMISO GANGLIONAR Y LAS METÁSTASIS	I, IIA, III B , ETC	NOMINAL POLITOMICA
LOCALIZACION MAMA	SITIO DEL TUMOR DE ACUERDO A LA LATERALIDAD DE LA MAMA COMPROMETIDA	DERECHA , IZQUIERDA	NOMINAL DICOTÓMICA

AREA CLINICA COMPROMETIDA	SITIO DEL TUMOR DE ACUERDO AL CUADRANTE DE LA MAMA COMPROMETIDA	CSE, CII, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
SINTOMA CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	SINTOMA CLINICO INICIAL QUE MANIFESTÓ LA PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	MASA, DEFORMIDAD	NOMINAL POLITÓMICA
ESTUDIO IMAGENOLOGICO INICIAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	SE REFIERE AL ESTUDIO DE IMÁGENES INICIAL QUE HIZO SOSPECHAR O CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA	MAMOGRAFIA, ECOGRAFIA, BX, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
TIPO DE BIOPSIA	HACE REFERENCIA A LA FORMA EN QUE SE OBTUVO LA MUESTRA DE PATOLOGÍA QUE CONFIRMÓ EL DIAGNOSTICO	TRUCUT, BACAF, BIOPSIA ABIERTA, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
RESULTADO HISTOPATOLÓGICO	TIPO DE NEOPLASIA MALIGNA MAMARIA SEGÚN ESTUDIO HISTOLÓGICO	IN SITU, DUCTAL INFILTRANTE, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
TIPO DE ESTUDIO GENETICO	HACE REFERENCIA AL TIPO DE SECUENCIACION REALIZADA A LOS GENES BRCA 1 Y 2 , PARA LA DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN	PERFIL COLOMBIA, SECUENCIACION COMPLETA	NOMINAL DICOTÓMICA
ESTUDIO GENÉTICO BRCA 1	DETECCIÓN DE MUTACIÓN EN EL GEN BRCA1	SI, NO	NOMINAL DICOTÓMICA
ESTUDIO GENÉTICO BRCA 2	DETECCION DE MUTACIÓN EN EL GEN BRCA2	SI, NO	NOMINAL DICOTÓMICA
MUTACION ENCONTRADA	REFERENCIA SI DETECTÓ LA MUTACION 3450del4, U OTRA	MUTACIÓN 3450del4 U OTRA	NOMINAL DICOTÓMICA

Ki 67	ANTÍGENO NUCLEAR PRESENTE EN TODAS LAS CÉLULAS QUE SE ENCUENTRAN EN LA FASE PROLIFERATIVA DEL CICLO CELULAR, CUANDO ES MAYOR DEL 14% SE DEFINE COMO ALTA TASA DE PROLIFERACIÓN CELULAR	<14%, >14%, NO SE REALIZÓ...	NOMINAL POLITÓMICA
ESTRÓGENOS	PRESENCIA DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS EN EL TUMOR	SI, NO, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
PROGESTÁGENOS	PRESENCIA DE RECEPTORES DE PROGESTÁGENOS EN EL TUMOR	SI, NO, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
SOBRE EXPRESION DEL HER 2	REFERENCIA AL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO	GRADO DE POSITIVIDAD O NEGATIVO	NOMINAL POLITÓMICA
CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	REFERENCIA AL TUMOR QUE TIENE RECEPTORES DE ESTROGENOS, PROGESTAGENOS Y HER2, NEGATIVOS	SI, NO, INDETERMINADO	NOMINAL POLITÓMICA
FISH	TECNICA DE HIBRIDACION IN SITU FLUORESCENTE, MEDIANTE LA CUAL SE DETERMINA EL NUMERO DE COPIAS DE LA CELULA TUMORAL, SU SOBREENSPRESION SE RELACIONA CON PRONOSTICO DESFAVORABLE	SI, NO, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITOMICA
TRATAMIENTO QUIRURGICO	MANEJO QUIRURGICO DEL TUMOR DE MAMA	SI, NO, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA

RECONSTRUCCION MAMARIA	HACE REFERENCIA A LA REALIZACION DE RECONSTRUCCION DE LA MAMA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
TIPO DE RECONSTRUCCION	FORMA EN QUE SE REALIZÓ LA RECONSTRUCCIÓN DE LA GLANDULA MAMARIA	COLGAJO, PROTESIS, ETC	NOMINAL POLITÓMICA
QUIMITERAPIA	TRATAMIENTO CON AGENTES CITOTÓXICOS PARA EL CANCER DE MAMA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
RADIOTERAPIA	TRATAMIENTO CON RADIACIÓN IONIZANTE PARA EL CANCER DE MAMA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
RECAIDA TUMORAL	REAPARICIÓN DEL TUMOR MALIGNO TRAS UN PERIODO MÁS O MENOS LARGO DE AUSENCIA DE ENFERMENADA	SI, NO , SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
TIPO DE RECAIDA	FORMA EN QUE REAPARECE EL TUMOR DESPUES DE UN PERIODO DE AUSENCIA DE LA ENFERMEDAD	LOCAL , SISTEMICA, SIN INFORMACION	NOMINAL POLITÓMICA
ESTADO ACTUAL 2016	HACE REFERENCIA AL ESTADO DE LA PACIENTE A ENERO DE 2016	VIVA O MUERTA	NOMINAL DICOTÓMICA

6 DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo descriptivo

6.2 POBLACION

El grupo de objeto del estudio, corresponde a pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico Clínico e Histopatológico de Cáncer de Mama, en el Hospital Universitario de Neiva y Unidad Oncológica Surcolombiana de Neiva , en el periodo comprendido entre Junio de 2009 y Diciembre de 2015 , con estudio genético que identifica alguna mutación en los GENES BRCA 1 y/o BRCA 2 (a los pacientes se les realizaron una de dos pruebas: perfil colombia o secuenciación completa)

6.3 MUESTRA

De un universo de 1666 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el departamento del huila, se analizaron 57 pacientes, de sexo femenino, con diagnóstico histopatológico de Cáncer de Mama , en el Hospital Universitario de Neiva y Unidad Oncológica Surcolombiana de Neiva , en el periodo comprendido entre Junio de 2009 y Diciembre de 2015 , a quienes se les realizo estudio genético buscando las mutaciones en los genes BRCA 1 y/o BRCA 2, (con las pruebas perfil colombia o secuenciación completa).

6.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres de cualquier edad , con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de mama.

Resultado positivo en el estudio genético que demuestre alguna mutación, de los genes BRCA1 y/o BRCA2.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

Mujeres con cáncer de mama, con prueba genética negativa , para mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 .

6.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección de datos fué la observación directa no participativa.

Se realizó la revisión documental de las historias clínicas, registrando los datos de éstas en un formulario que contiene datos epidemiológicos, demográficos, sociales, factores de riesgo, características clínicas , perfil hormonal , perfil genético, métodos diagnosticos , tratamiento y estado final del paciente al final de la recolección de datos del estudio (instrumento). El INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN: ver anexo 1.

6.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Previo permiso de la institución se realizó la recolección de los datos, durante un periodo de 6 meses (1 de julio del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2015), hasta alcanzar el tamaño de muestra calculado. Además asistimos periodicamente a las unidades de consulta externa del hospital Hernando Moncaleano Perdomo y de la unidad Oncológica del Huila con el fin de obtener los datos respectivos de la historia clínica.

6.8 PLAN DE TABULACIÓN Y PROCESAMIENTO

Los resultados obtenidos en el estudio serán almacenados en excel y se analizarán en un programa estadístico electrónico computarizado (stata 10.0), para su tabulación, cruce de variables en los casos en que se considero necesario y representado en este documento mediante gráficas y tablas.

6.9 DISEÑO METODOLOGICO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo para conocer el perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de pacientes con cáncer de mama hereditario del hospital universitario de Neiva y unidad oncológica surcolombiana de Neiva en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2015, además se determinaron los factores asociados a la mortalidad de las pacientes.

Para este análisis, los datos se caracterizaron de forma individual (la edad, el nivel educativo, la procedencia, edad de la menarquia, del primer parto y la menopausia, antecedentes personales y familiares de cáncer, biopsias de mama previamente realizadas, antecedentes de lactancia materna, ingestión de anticonceptivos orales o de terapia hormonal sustitutiva, ingestión de bebidas alcohólicas, características clínicas, estadificación tumoral, perfil de receptores hormonales, sobreexpresión HER2 , KI 67, tratamiento quirúrgico, uso de radioterapia , uso de quimioterapia y estado final de la paciente al final de la recolección de datos del estudio), y además se realizó un análisis bivariado de las características descritas previamente , en relación con la mortalidad.

Primero se determinaron las frecuencias de cada una de las variables y luego se relacionaron con la mortalidad por medio de análisis estadísticas: χ^2 o Prueba exacta de Fisher (P) y Odds Ratio (O.R.) con I.C. 95% confianza. Utilizando el programa de SPSS versión 23 (Periodo de prueba gratuita).

6.10 CONSIDERACIONES ETICAS

Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud , en su Artículo 16 párrafo primero¹, y por tratarse de un estudio descriptivo de revisión de historias clínicas no requiere la obtención del consentimiento informado; siendo considerado un estudio de bajo riesgo. Sin embargo, a pesar de esto , la información obtenida, de las historias clínicas para la elaboración de este trabajo, se realizó única y exclusivamente con fines científicos e investigativos, respetando de esta manera el derecho de reserva de identidad y manteniendo la integridad de los pacientes. Se solicitó el respectivo permiso a la institución y comité de ética médica de la Universidad Surcolombiana para la utilización de la información. En ningún momento, personas diferentes a los investigadores y médicos tratantes tuvieron acceso a la información.

¹ Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

7 DISEÑO ADMINISTRATIVO

7.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Para la realización de éste proyecto, se llevaron a cabo una serie de fases consecutivas, en forma organizada. La primera fase , fue la fase de concepción en la que se planteó la idea y se realizó todo el sustento teórico de la investigación con la respectiva revisión bibliográfica. La segunda fase, fué la de planificación, en ella se realizó el diseño metodológico, se definió el tipo de estudio y el instrumento a utilizar en la recolección de los datos. La tercera fase fue la de implementación, en ella se realizó la recolección de la información. La cuarta fase fue, la de análisis, en la que se tomaron los datos obtenidos en la fase anterior y se procesaron de acuerdo a lo planteado en el diseño metodológico. Los datos obtenidos se analizaron, obteniéndose las respectivas conclusiones del estudio, y finalmente se elaboró el informe final de la investigación.

Tabla 7. Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																										
MESES	1				2				3				4				5				6					
SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
ANTEPROYECTO	X	X																								
MARCO TEORICO			X	X	X																					
DISEÑO METODOLOGICO						X	X																			
AJUSTES POR LOS TUTORES									X	X																
AJUSTE DEL INSTRUMENTO										X	X															
APROBACION DEL COMITE DE ETICA												X	X	X												
RECOLECCION DE DATOS															X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ANALISIS																				X	X					
ELABORACION DEL INFORME FINAL																					X	X				

7.2 PRESUPUESTO

Se requirió del siguiente presupuesto, el cual se explica en las siguientes tablas:

Tabla 8. Presupuesto global por fuentes de financiación.

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	\$4.000.000
EQUIPOS	2.000.000
SOFTWARE	0
MATERIALES	591.000
SALIDAS DE CAMPO	0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0
PUBLICACIONES Y PATENTES	0
SERVICIOS TECNICOS	200.000
VIAJES	0
CONSTRUCCIONES	0
MANTENIMIENTO	0
ADMINISTRACION	0
TOTAL	6.791.000

Tabla 9. Descripción de los gastos de personal.

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
CAROLINA RENDON	Médico Residente de Ginecología	Elaboración del documento inicial, recolección de datos, análisis y elaboración del documento final	600 horas	2.000.000
JORGE BAHAMON	Médico Residente de Ginecología	Elaboración del documento inicial, recolección de datos, análisis y elaboración del documento final	600 horas	2.000.000
TOTAL				4.000.000

Tabla 10. Descripción de los equipos adquiridos.

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
PC	Recolección de datos y análisis de datos	2.000.000
Total		2.000.000

Tabla 11. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios.

EQUIPO	VALOR
PC	2.000.000
Total	2.000.000

Tabla 12. Materiales y suministros.

Materiales	JUSTIFICACION	Valor
Papel	Anotación de datos	15.000
Lapiceros	Apuntes de datos	6.000
Gasolina	Transporte	450.000
Teléfono	Llamadas relacionadas con la investigación	120.000
Total		591.000

Tabla 13. Servicios técnicos.

EQUIPO	JUSTIFICACION	Valor
MANTENIMIENTO DE EQUIPOS	ANTIVIRUS, OTROS SOFTWARE.	200.000
Total		200.000

7.3 ANALISIS UNIVARIADO

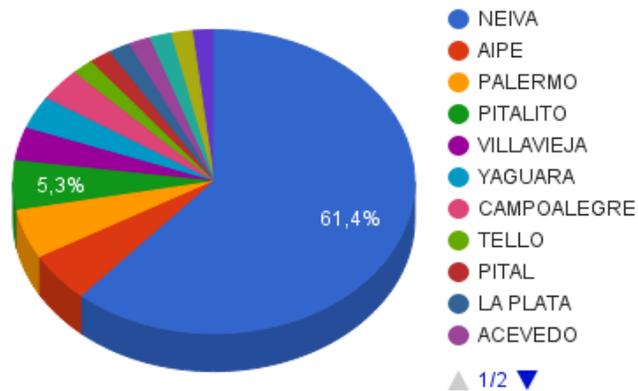
7.3.1 Caracterización socioeconómica. La muestra del estudio fue variada en la mayoría de sus características. El 61,4% de las pacientes provenían de de Neiva, 16% de Aipe, Palermo y Pitalito, 10% de Yaguara, Villavieja y Campoalegre, y 12.6% correspondía a otros municipios.

El 64,9% habían cursado secundaria o universidad. En cuanto al área de residencia el 84,2 % era urbano y el 15,8 % era rural. Con respecto al aseguramiento en salud, el 66,7% figuraba al régimen contributivo, el 33,3% pertenecían al régimen subsidiado.

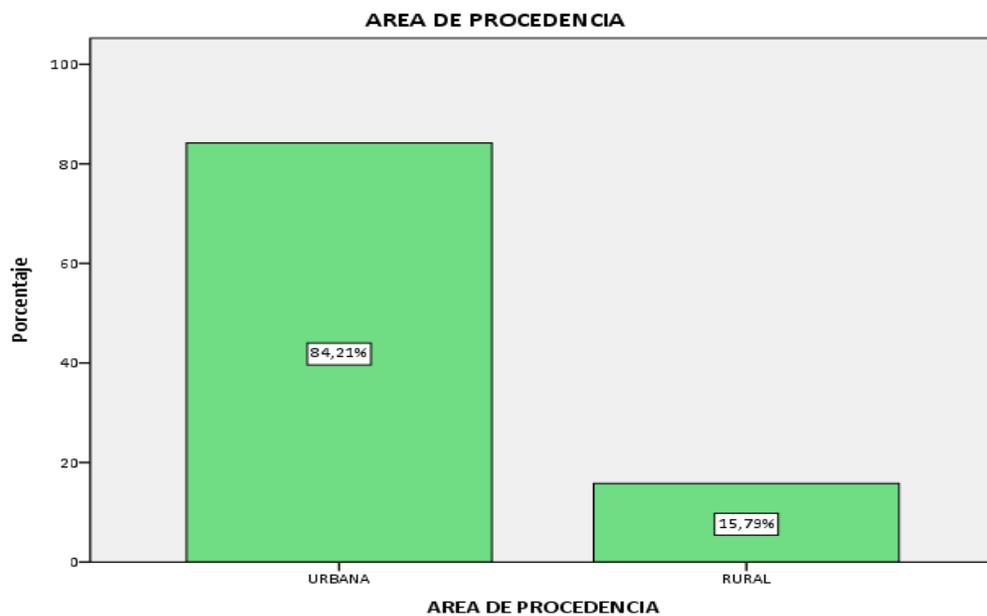
Tabla 14. Aspectos sociodemograficos.

	n	Porcentaje (%)
PROCEDENCIA		
NEIVA	35	61.4
AIPE	3	5,3
PALERMO	3	5.3
PITALITO	3	5.3
VILLAVIEJA	2	3.5
YAGUARA	2	3.5
CAMPOALEGRE	2	3.5
TELLO	1	1.8
PITAL	1	1,8
LA PLATA	1	1.8
ACEVEDO	1	1,8
SAN VICENTE DEL CAGUAN (CAQUETA)	1	1,8
FLORENCIA (CAQUETA)	1	1.8
GAITANIA (TOLIMA)	1	1.8
AREA DE PROCEDENCIA		
URBANA	48	84,2
RURAL	9	15,8
REGIMEN DE SEGURIDAD		
CONTRIBUTIVO	38	66,7

SUBSIDIADO	19	33,3
NIVEL EDUCATIVO		
PRIMARIA	8	14,0
SECUNDARIA	26	45,6
UNIVERSITARIA	11	19,3
SIN INFORMACIÓN	12	21,1



Grafica 1. Area de procedencia.



Grafica 2. Regimen de seguridad.

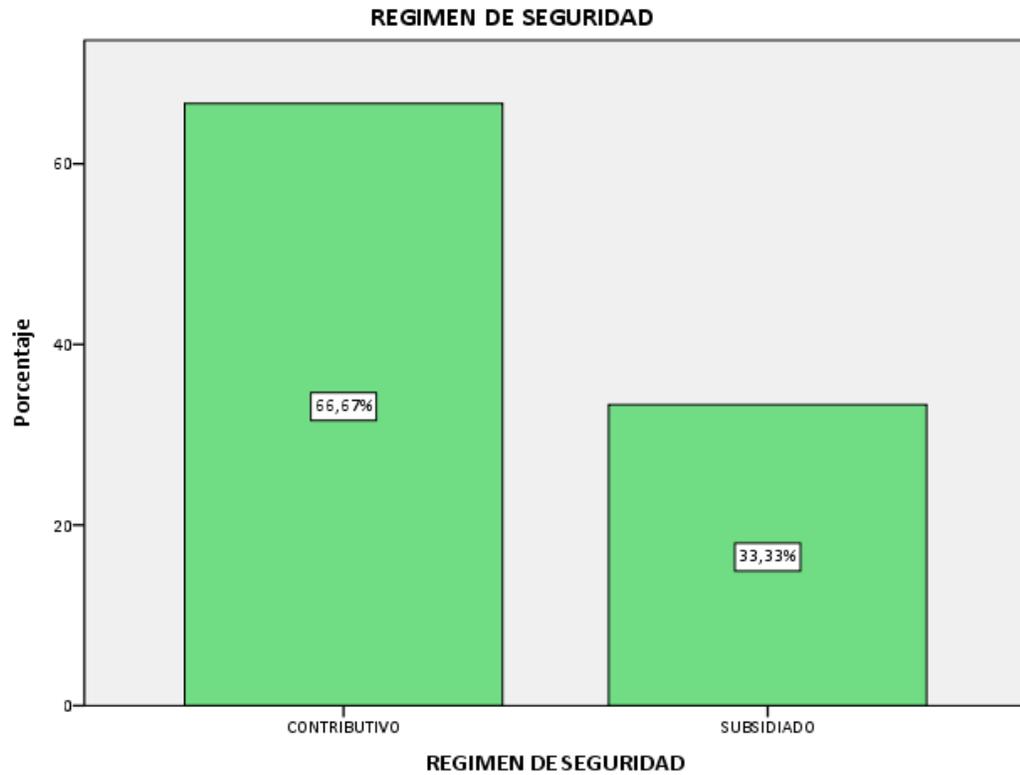


Tabla 15. Nivel educativo.

NIVEL EDUCATIVO		Frecuencia	Porcentaje
Válido	PRIMARIA	8	14,0
	SECUNDARIA	26	45,6
	UNIVERSITARIA	11	19,3
	SIN INFORMACIÓN	12	21,1
	Total	57	100,0

Grafica 3. Nivel educativo.

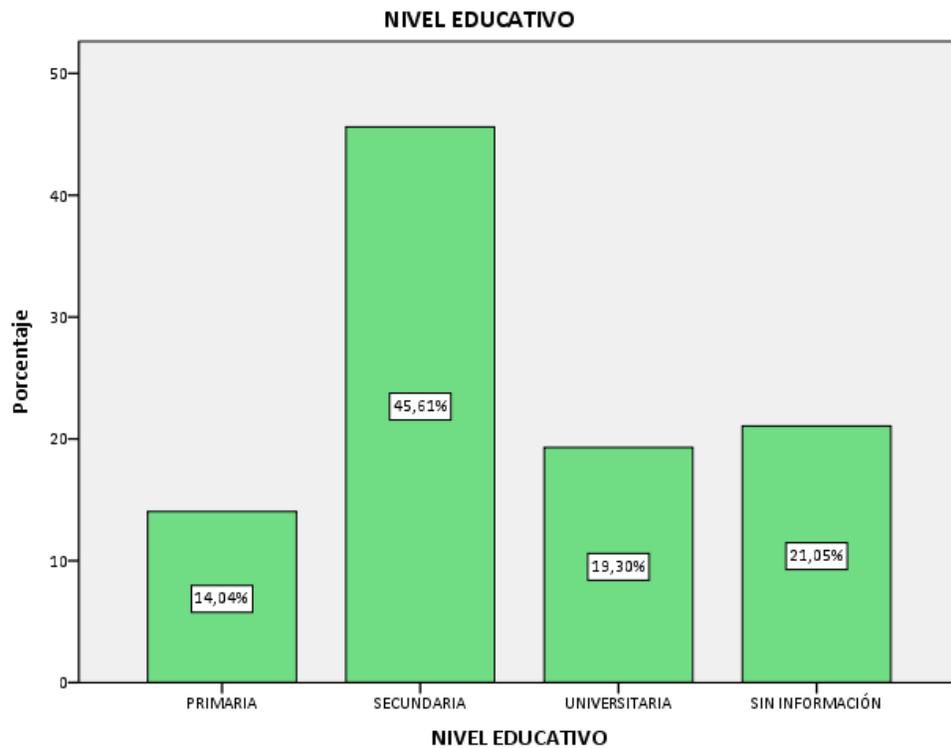


Tabla 16. Estadísticas.

Estadísticos						
		EDAD (AÑOS)	TIEMPO DE USO DE AC. HORMONALES EN AÑOS	EDAD DE DX DE CANCER DE MAMA (AÑOS)	EDAD DE DX DE CANCER DE MAMA	EDAD DE DX DE CANCER DE OVARIO
N	Válido	57	11	57	9	4
	Perdidos	0	46	0	48	53
Media		46,35	5,09	43,95	43,11	48,75
Desviación estándar		12,159	5,069	11,362	8,710	4,573
Varianza		147,839	25,691	129,086	75,861	20,917
Rango		49	15	49	27	10
Mínimo		26	0	26	32	42
Máximo		75	15	75	59	52

Percentiles	10	31,60	,40	29,80	32,00	42,00
	20	35,00	2,00	34,00	36,00	42,00
	25	36,00	2,00	35,50	37,00	44,00
	30	38,00	2,00	36,00	38,00	46,00
	40	43,00	2,80	38,20	39,00	50,00
	50	46,00	3,00	43,00	40,00	50,50
	60	48,00	3,00	47,00	42,00	51,00
	70	52,60	5,80	49,20	50,00	51,50
	75	54,00	10,00	52,00	51,00	51,75
	80	55,00	11,80	54,00	52,00	.
	90	63,20	14,60	62,00	.	.

Tabla 17. Análisis univariado de acuerdo a la edad.

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO(AÑOS)	N	Porcentaje (%)
20 - 30	8	14%
31 – 40	18	31.5%
41 - 50	16	28%
51 - 60	9	15.7%
>60	6	10.5%
TOTAL	57	100%

7.3.2 Antecedentes personales. En la muestra, cerca del 33,3% de las pacientes presentaron la menarca entre los 10-12 años de edad, y el 49,1% tuvieron la menarca después de los 12 años de edad . El 33,3% habían tenido menopausia entre los 40 a 50 años y el 29,8% aún no habían desarrollado la menopausia. El 26,3% usaba anticonceptivos, del cual 17,5% eran hormonales y el 7% era no hormonales. El 73,7% tenían de 1 a 5 gestas y el 14% tenían de 6 a 10 gestas. En cuanto a La edad del primer embarazo, el 14% eran menores de 15 años, el 28,1% tenían de 15 a 25 años y el 14% tenían de 26 a 36 años. El 1,8% habían tenido antecedentes de consumo de alcohol y el 10,5% de tabaquismo.

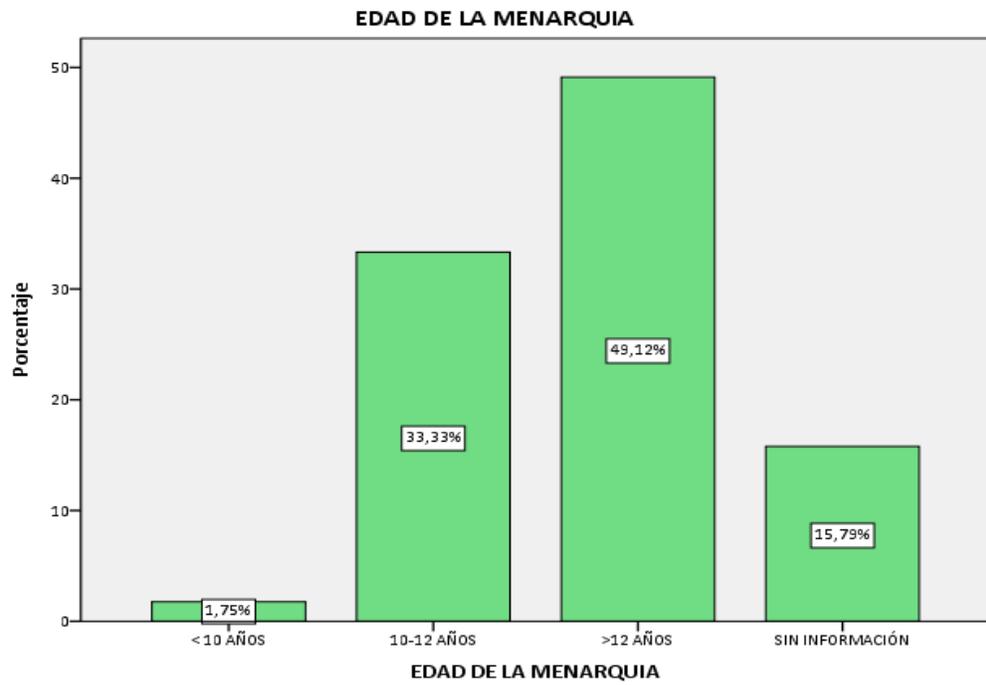
El 86% de las pacientes , no habían estado expuestas a radioterapia previamente , y al 84,2% no le habían realizado la biopsia previamente.

Tabla 18. Antecedentes personales.

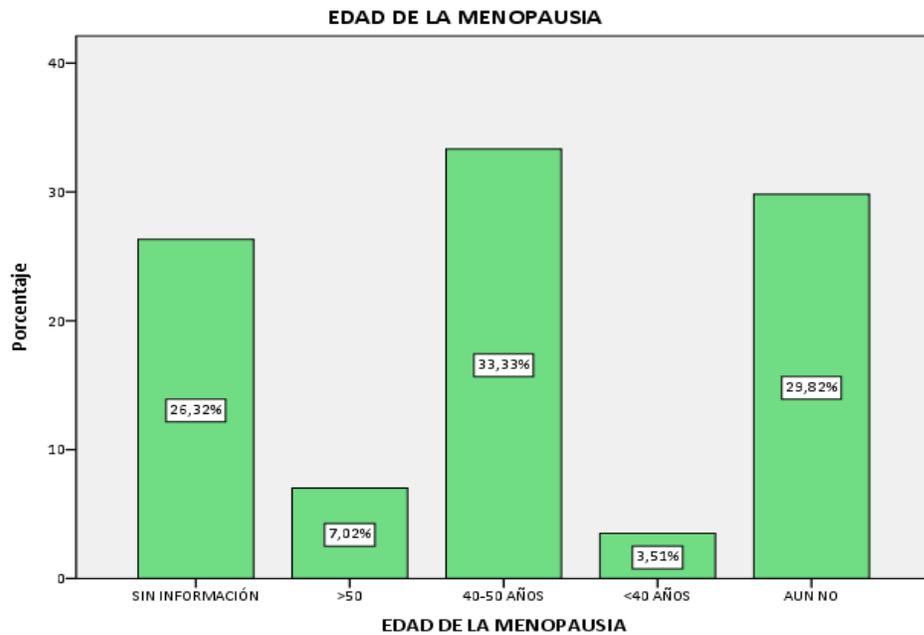
ANTECEDENTES PERSONALES		
	n	Porcentaje (%)
EDAD DE LA MENARQUIA		
< 10 AÑOS	1	1,8
10-12 AÑOS	19	33,3
>12 AÑOS	28	49,1
SIN INFORMACIÓN	9	15,8
EDAD DE LA MENOPAUSIA		
SIN INFORMACIÓN	15	26,3
>50	4	7,0
40-50 AÑOS	19	33,3
<40 AÑOS	2	3,5
AUN NO	17	29,8
USO DE ANTICONCEPTIVOS		
SIN INFORMACIÓN	21	36,8
SI	15	26,3
NO	21	36,8
TIPO DE ANTICONCEPTIVOS		
SIN INFORMACIÓN	22	38,6
HORMONALES	10	17,5
NO HORMONALES	4	7,0
NO APLICA	21	36,8
No. DE GESTAS		
1-5 GESTAS	42	73,7
6-10 GESTAS	8	14,0
SIN INFORMACIÓN	3	5,3
NULIGESTA	4	7,0
EDAD DEL PRIMER EMBARAZO		

SIN INFORMACIÓN	21	36,8
<15 AÑOS	8	14,0
15-25 AÑOS	16	28,1
26-36	8	14,0
NO APLICA	4	7,0
LACTANCIA		
SIN INFORMACIÓN	35	61,4
SI	15	26,3
NO	7	12,3
ANTECEDENTE DE CONSUMO DE ALCOHOL		
SIN INFORMACIÓN	14	24,6
SI	1	1,8
NO	42	73,7
TABAQUISMO		
SIN INFORMACIÓN	11	19,3
SI	6	10,5
NO	40	70,2
EXPOSICION PREVIA A RADIOTERAPIA		
SIN INFORMACIÓN	6	10,5
SI	2	3,5
NO	49	86,0
BIOPSIA MAMARIA PREVIA		
SIN INFORMACIÓN	4	7,0
SI No. 1	5	8,8
NO	48	84,2

Grafica 4. Edad de la menarquía.



Grafica 5. Edad de la menopausia.



Grafica 6. Uso de anticonceptivos.

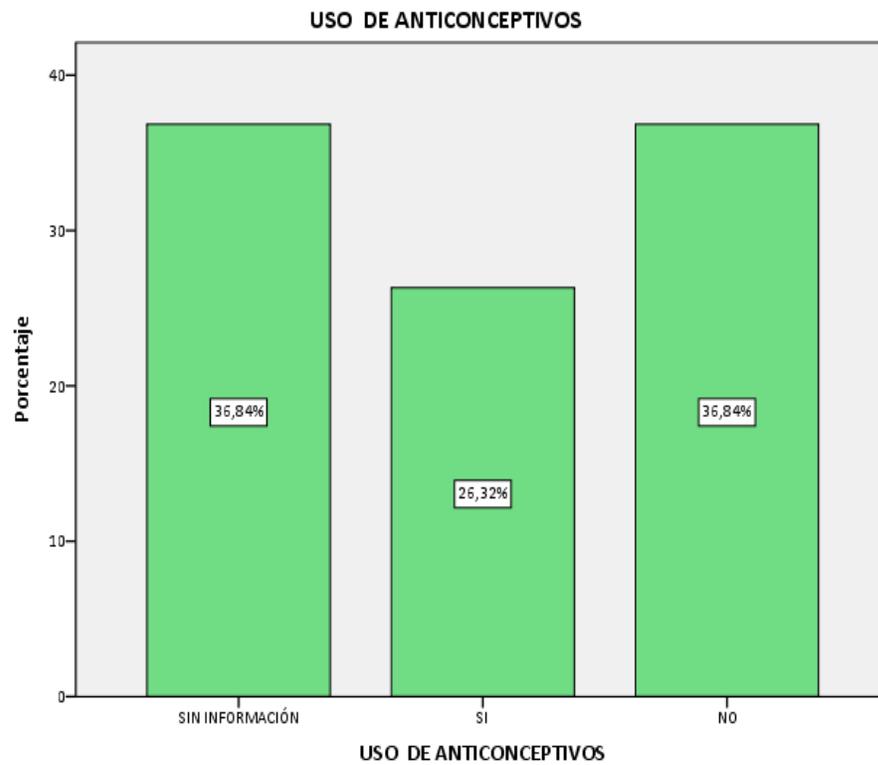


Tabla 19. Uso de anticonceptivos.

USO DE ANTICONCEPTIVOS		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SIN INFORMACIÓN	22	38,6
	HORMONALES	10	17,5
	NO HORMONALES	4	7,0
	NO APLICA	21	36,8
	Total	57	100,0

Grafica 7. Tipo de métodos anticonceptivos.

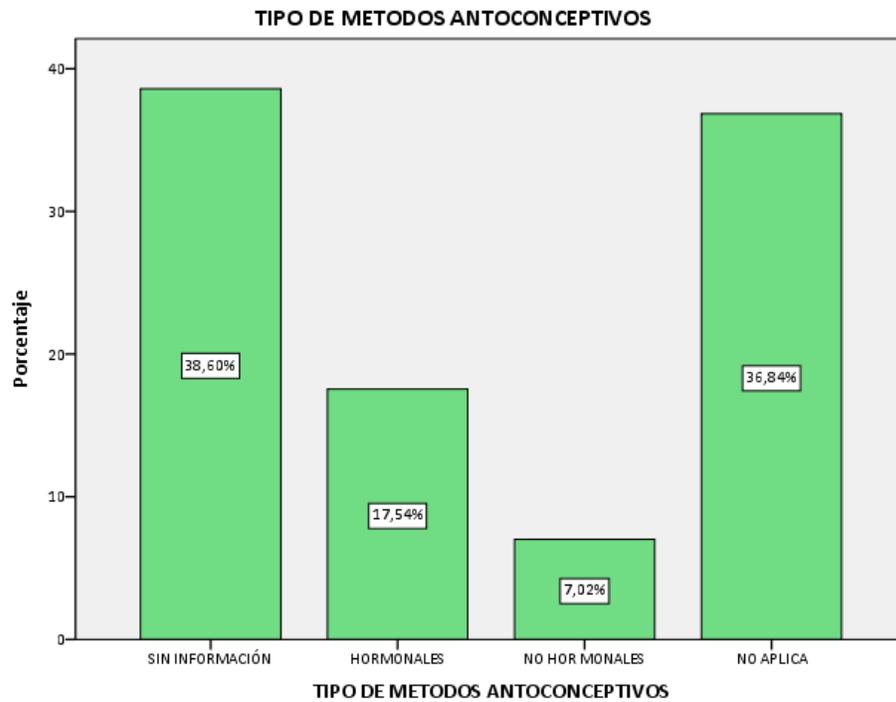


Tabla 20. Número de gestas.

NUMERO DE GESTAS		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1-5 GESTAS	42	73,7
	6-10 GESTAS	8	14,0
	SIN INFORMACIÓN	3	5,3
	NULIGESTA	4	7,0
	Total	57	100,0

Grafica 8. Numero de gestas.

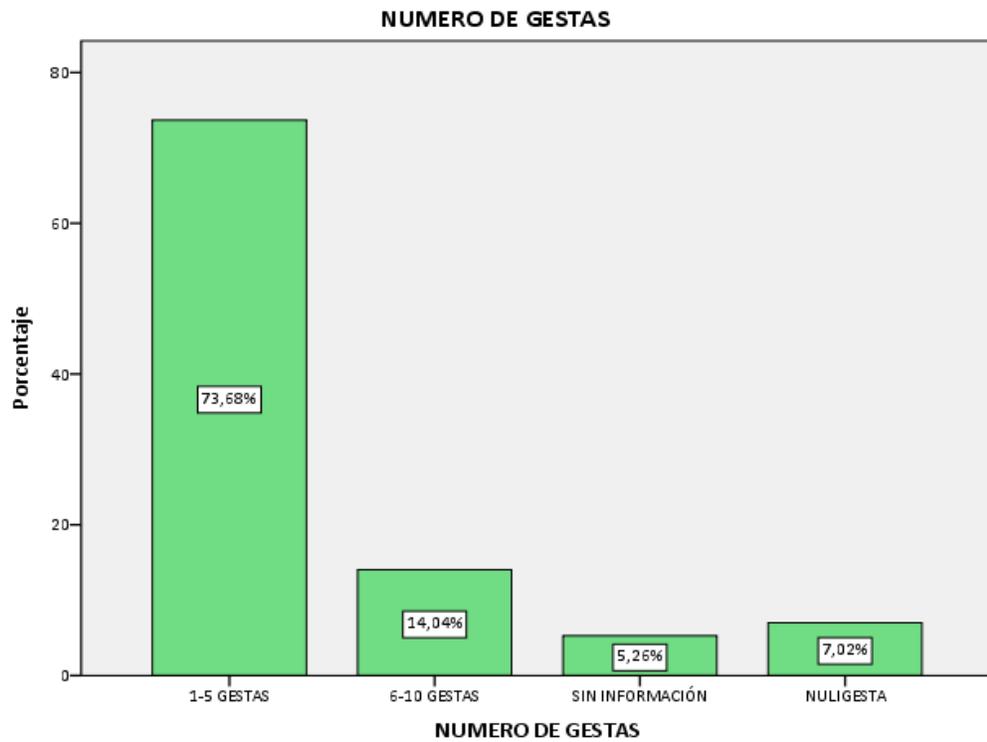
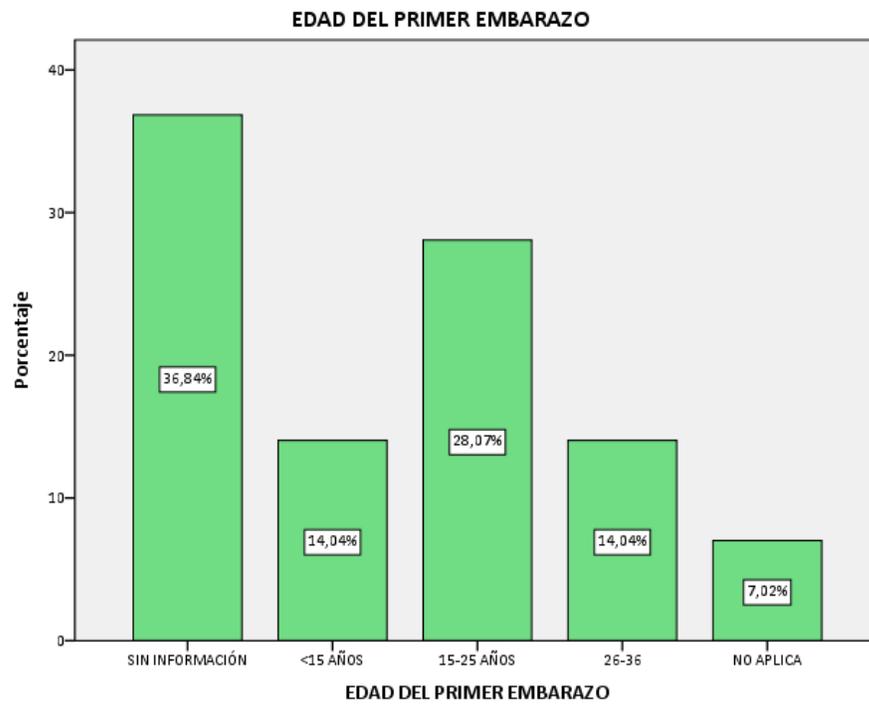


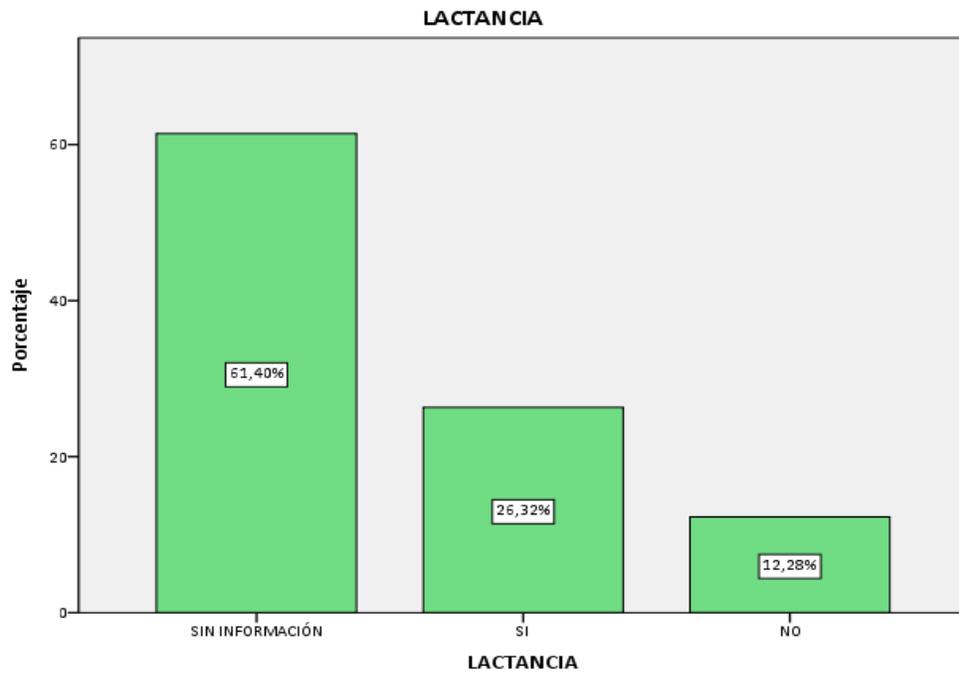
Tabla 21. Edad del primer embarazo.

EDAD DEL PRIMER EMBARAZO		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SIN INFORMACIÓN	21	36,8
	<15 AÑOS	8	14,0
	15-25 AÑOS	16	28,1
	26-36	8	14,0
	NO APLICA	4	7,0
	Total	57	100,0

Grafica 9. Edad del primer embarazo.

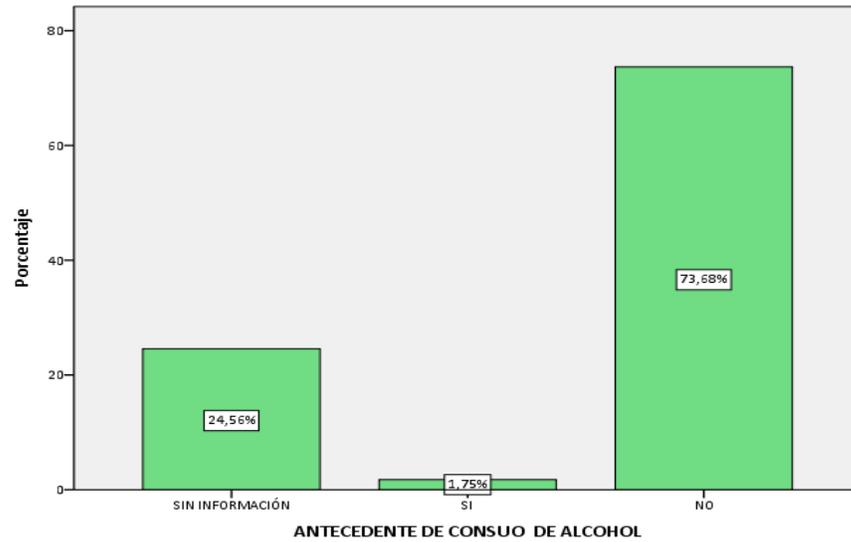


Grafica 10. Lactancia.

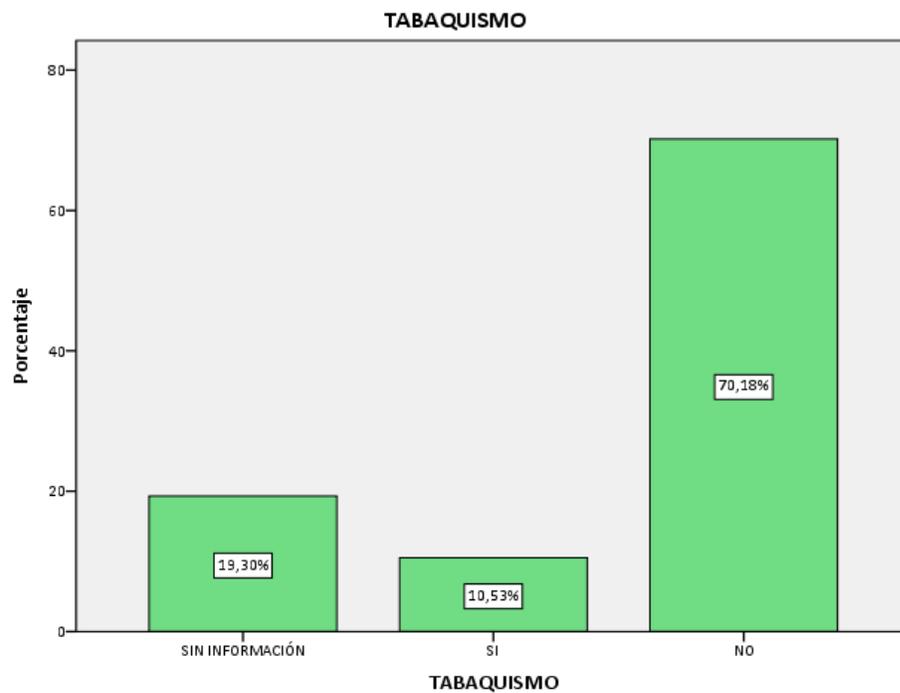


7.4 ANTECEDENTE DE CONSUMO DE ALCOHOL

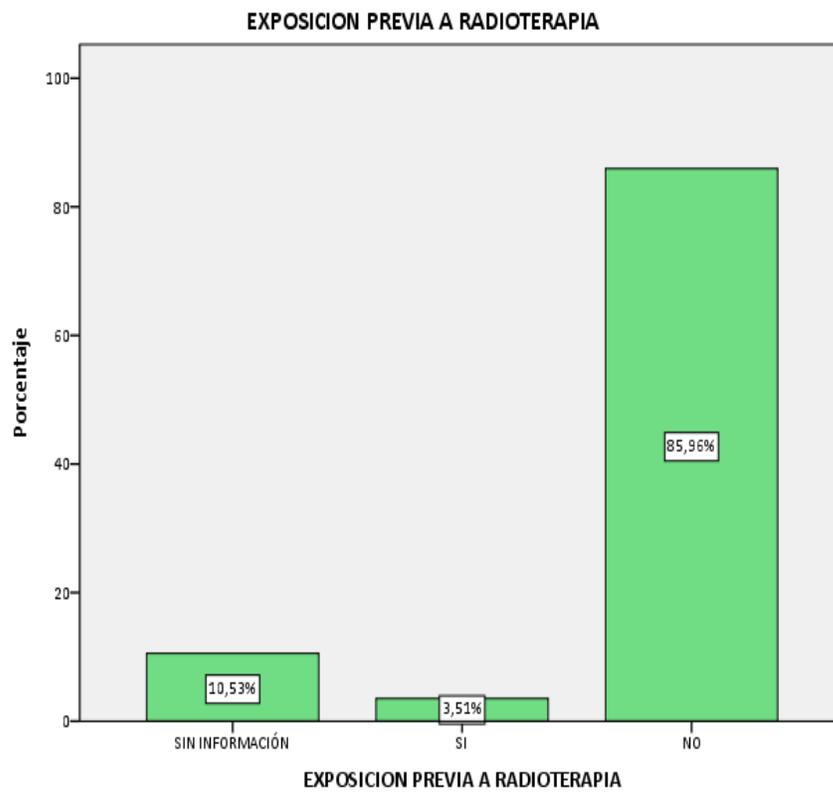
Grafica 11. Antecedentes de consumo de alcohol.



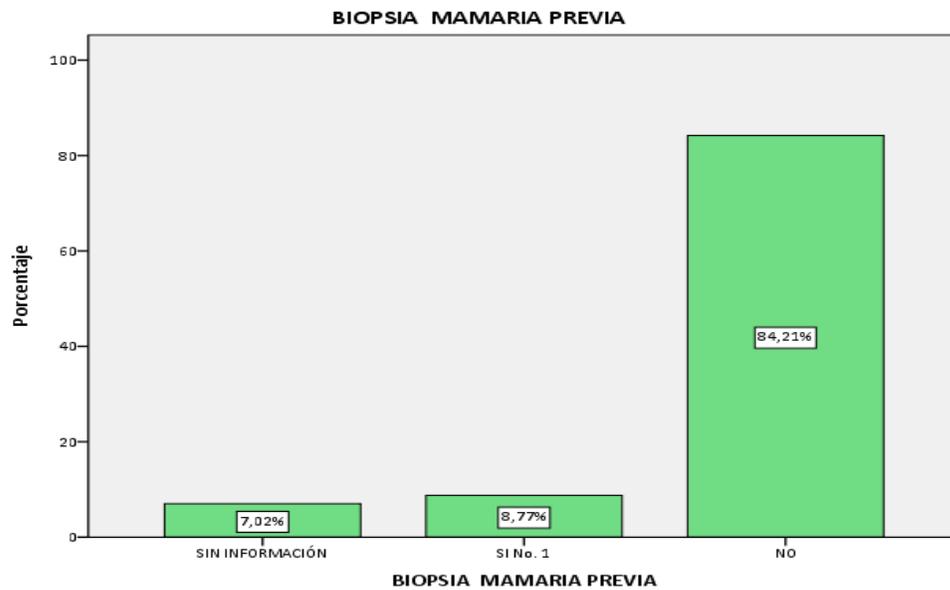
Grafica 12. Tabaquismo.



Grafica 13. Exposicion previa a radioterapia.



Grafica 14. Biopsia mamaria previa.



7.5 ANTECEDENTES FAMILIARES

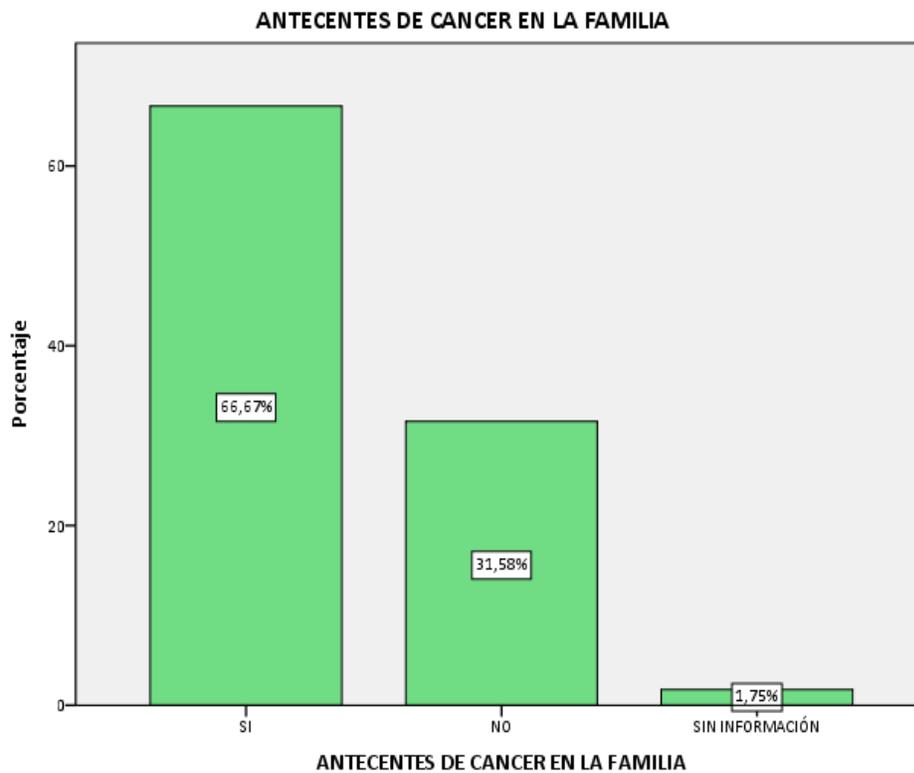
7.5.1 Características de antecedentes familiares. El 66,7 % de las mujeres refirió tener antecedentes familiares de cáncer. De las que informaron antecedentes, el 31,6% tenían familiares de 1er grado con cáncer de mama, de éstas el 14% indicaron que sus hermanas padecían la misma enfermedad. Un 12,3 % manifestó tener familiar de 1er grado con cáncer de ovario. El 14% de las mujeres declararon tener familiares de 2do grado con cáncer de mama.

Tabla 22. Antecedentes familiares.

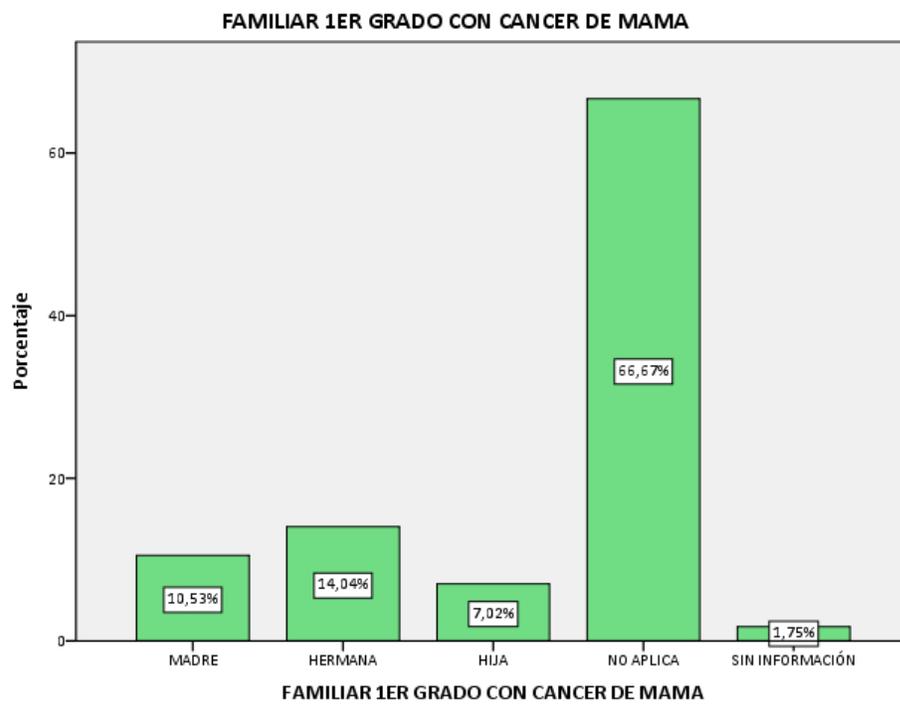
	n	Porcentaje (%)
ANTECEDENTES DE CANCER EN FAMILIA		
SI	38	66,7
NO	18	31,6
SIN INFORMACIÓN	1	1,8
FAMILIARES 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA		
SIN INFORMACIÓN	1	1,8
SI	18	31,6
NO	38	66,7
FAMILIAR 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA		
MADRE	6	10,5
HERMANA	8	14,0
HIJA	4	7,0
NO APLICA	38	66,7
SIN INFORMACIÓN	1	1,8
FAMILIAR 2DO GRADO CON CANCER DE MAMA (PRIMAS)		
SIN INFORMACIÓN	2	3,5
SI	8	14,0

NO	47	82,5
FAMILIARES 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO		
SIN INFORMACIÓN	5	8,8
SI	7	12,3
NO	45	78,9
FAMILIAR 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO		
MADRE	4	7,0
HERMANA	3	5,2
NO APLICA	45	78,9
SIN INFORMACIÓN	5	8,8

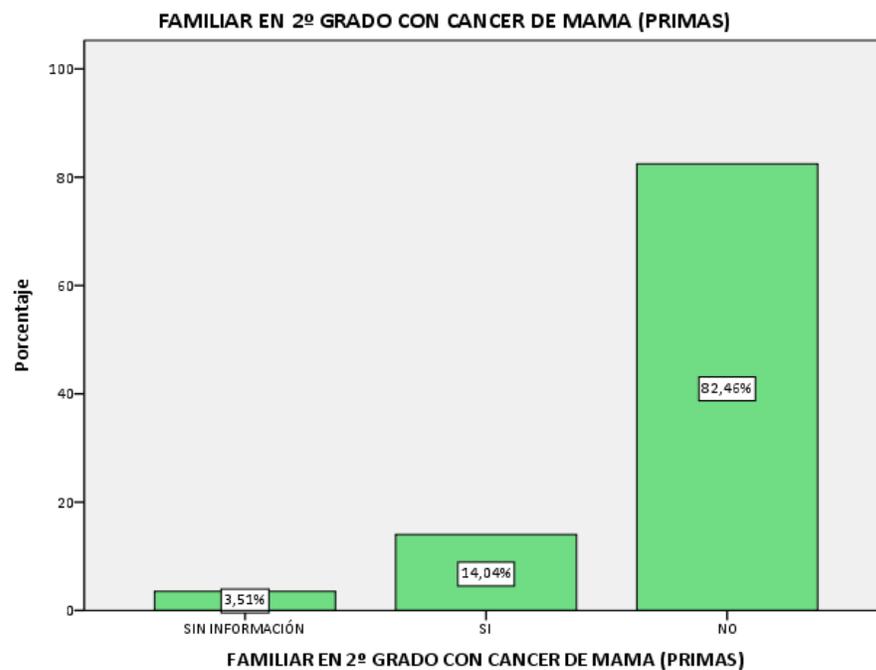
Grafica 15. Antecedentes cáncer de mama.



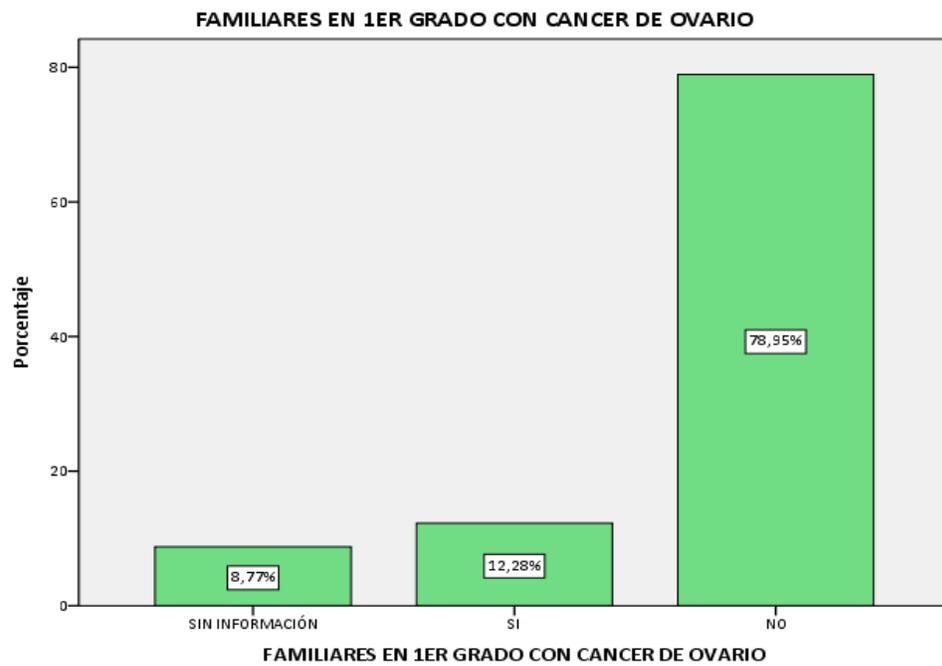
Grafica 16. Familiar primer grado con cáncer de mama.



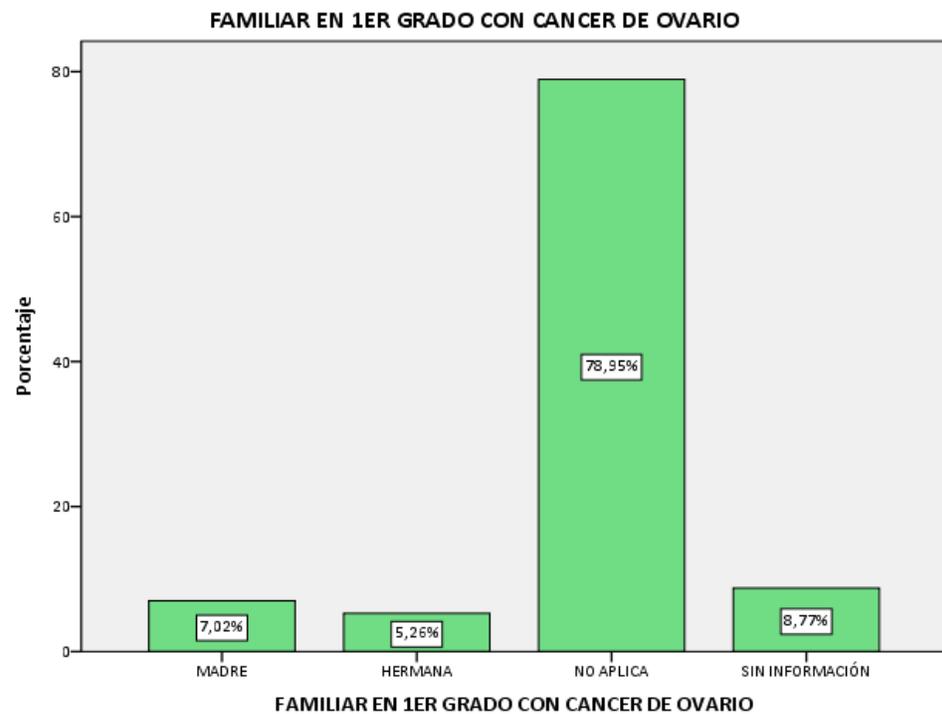
Grafica 17. Familiar en segundo grado con cáncer de mama- primas.



Grafica 18. Familiar en primer grado con cancer de ovario.



Grafica 19. Familiar en primer grado con cáncer de ovario.



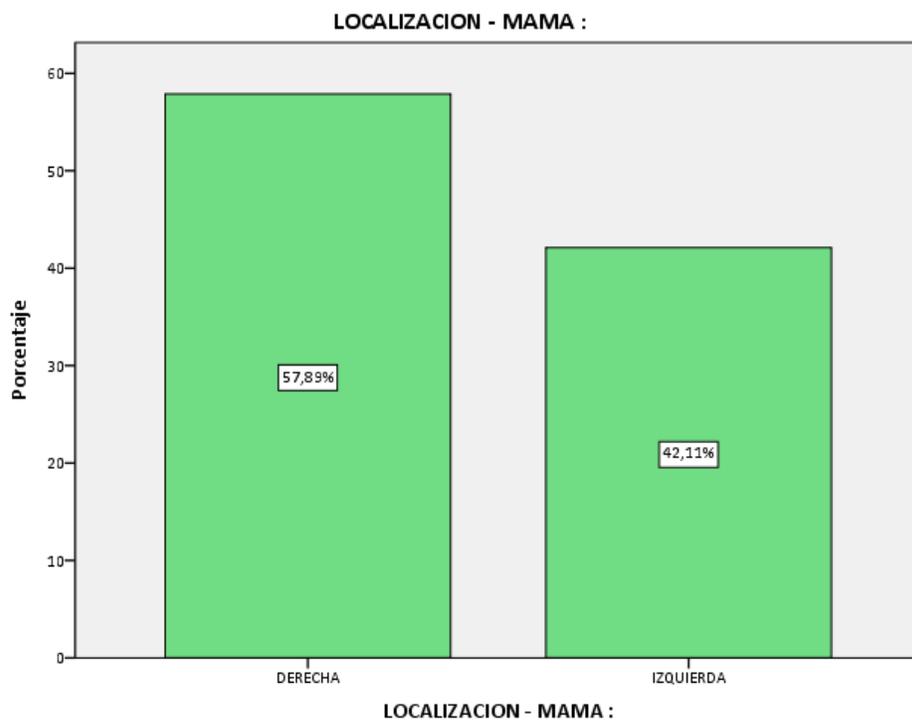
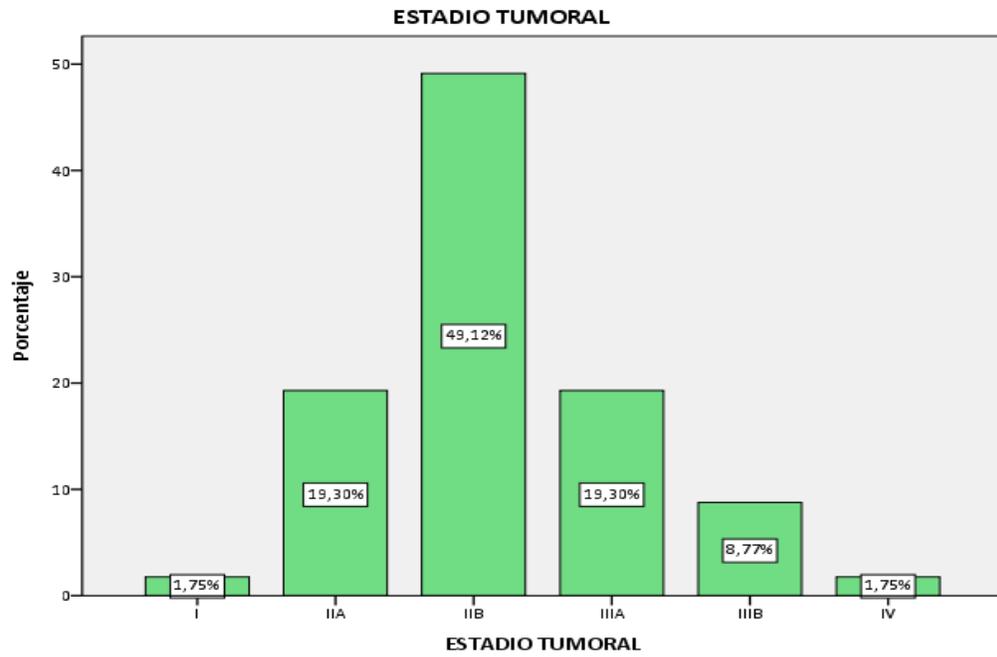
7.5.2 Características del tumor de las pacientes estudiadas. Se observó que el 49,1 % de las mujeres , es decir, la mayoría de las pacientes, presentaban estadio tumoral IIB al momento del diagnóstico , un 19,3% estadio IIA, y un 19,3% estadio IIIA ; se observó que en el 57,9 % de las pacientes el cáncer se localizaba en la mama derecha.

El área clínica comprometida con mayor porcentaje fue CSE con un 75,4%.

Tabla 23. Resultados clínicos.

	N	Porcentaje (%)
ESTADIO TUMORAL		
I	1	1,8
IIA	11	19,3
IIB	28	49,1
IIIA	11	19,3
IIIB	5	8,8
IV	1	1,8
LOCALIZACION MAMA		
DERECHA	33	57,9
IZQUIERDA	24	42,1
AREA CLINICA COMPROMETIDA		
CSE	43	75,4
CSI	7	12,3
CIE	3	5,3
CENTRAL	4	7,0

Grafica 20. Estadio tumoral.



Grafica 21. Area clínica comprometida.

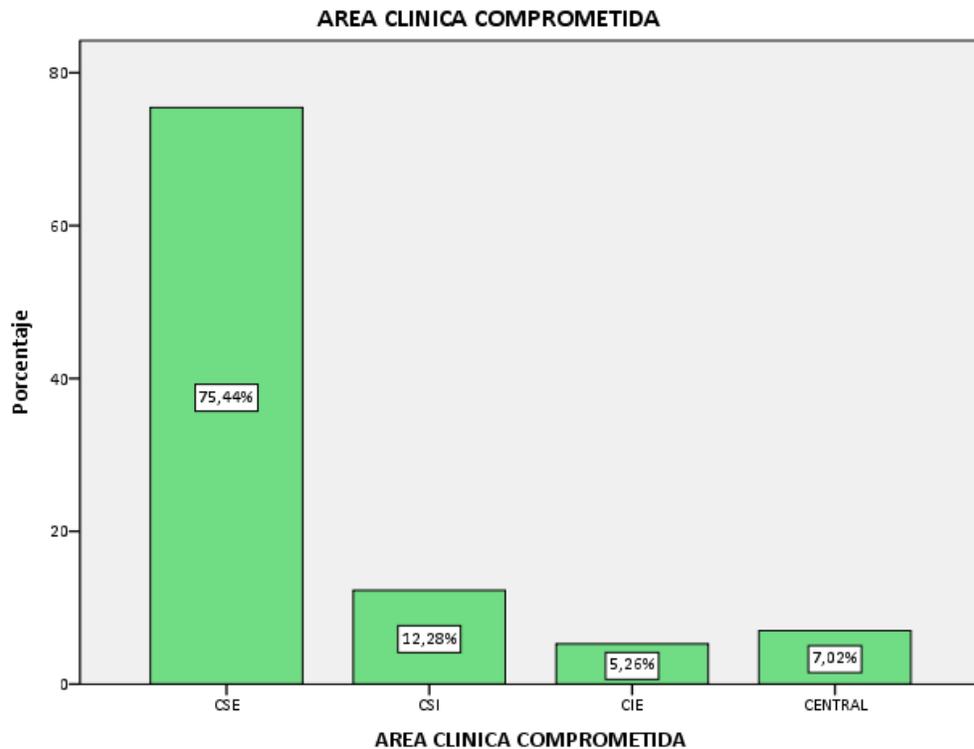


Tabla 24. Area clínica comprometida.

Area Clínica Comprometida		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CSE	43	75,4
	CSI	7	12,3
	CIE	3	5,3
	CENTRAL	4	7,0
	Total	57	100,0

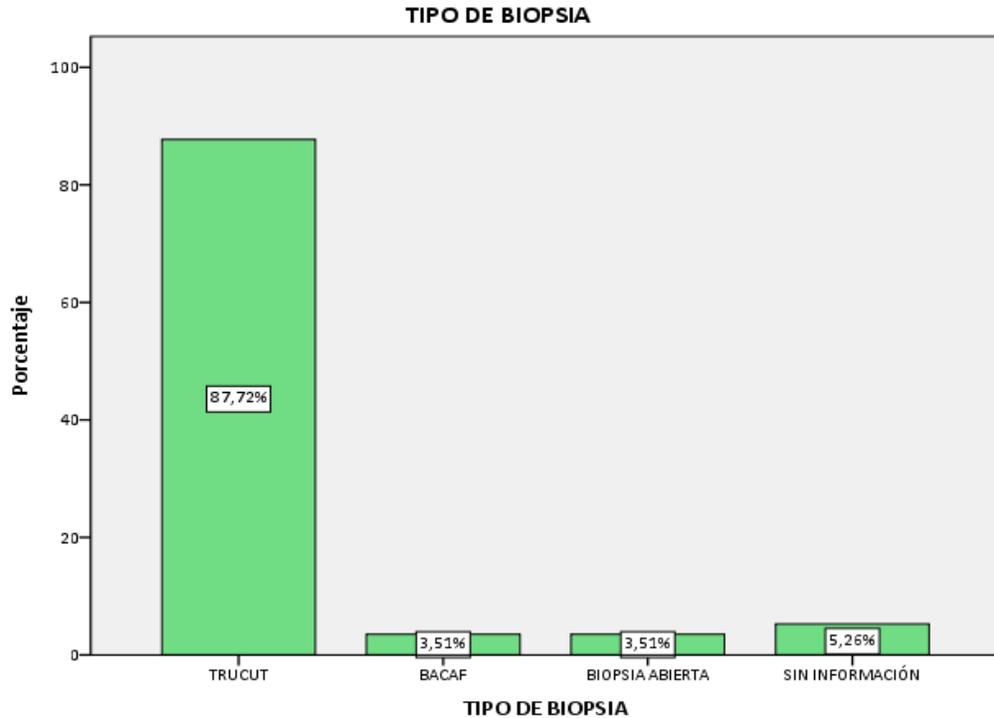
Caracterización del diagnóstico: El 91,2% presentó una masa como síntoma clínico inicial al momento del diagnóstico, se observó que en el estudio imagenológico al momento del diagnóstico, el 56,1% se realizó por mamografía y el 26,3% por ecografía.

Al 87,7% se les realizó Trucut como tipo de biopsia, En cuanto a los diagnósticos histopatológicos, se observa que en el 89,5 % de las pacientes, se les diagnosticó carcinoma ductal infiltrante.

Tabla 25. Diagnóstico.

	N	Porcentaje (%)
SINTOMA CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO		
MASA	52	91,2
OTRO	5	8,8
ESTUDIO IMAGINOLÓGICO INICIAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO		
MAMOGRAFIA	32	56,1
ECOGRAFIA	15	26,3
NINGUNO	10	17,5
TIPO DE BIOPSIA		
TRUCUT	50	87,7
BACAF	2	3,5
BIOPSIA ABIERTA	2	3,5
SIN INFORMACIÓN	3	5,3
RESULTADO HISTOPATOLOGICO		
CARCINOMA DUCTAL INFILTANTE	51	89,5
CARCINOMA IN SITU	1	1,8
OTRO TIPO HISTOLOGICO	5	8,8

Grafica 22. Tipo de biopsia.



Estudio genético: A el 56,1% de las pacientes se les realizó el perfil Colombia y al 43,9% , secuenciación completa. El 100% de las pacientes del estudio de perfil colombia mostraron mutación 3450 del4 (89.5% del total de pacientes del estudio), mientras que en las pacientes participantes de secuenciación completa 6 e ellas presentaron mutaciones diferentes (4523G>A, 5123>A, 3331, 3334). El total de pacientes presentaron BRCA 1 positivo y el 5.3% BRCA 2 positivo, este último porcentaje correspondiente al grupo de pacientes que presentaron mutaciones en ambos genes.

- El Ki 67 se implementó como factor del perfil molecular en el consenso de St Gallen 2011, desde entonces se estableció su uso en el hospital Universitario y la Unidad Oncológica Surcolombiana, por tanto solo al 28% se le realizó encontrándose un índice de proliferación alto (mayor del 14%) en el 26% de las pacientes.

El 45,6% de las pacientes, presentaron receptores de estrógenos negativos , el 61,4% de pacientes receptores de progestágenos negativo y el 91.2% de las pacientes fueron negativas para sobreexpresión HER 2.

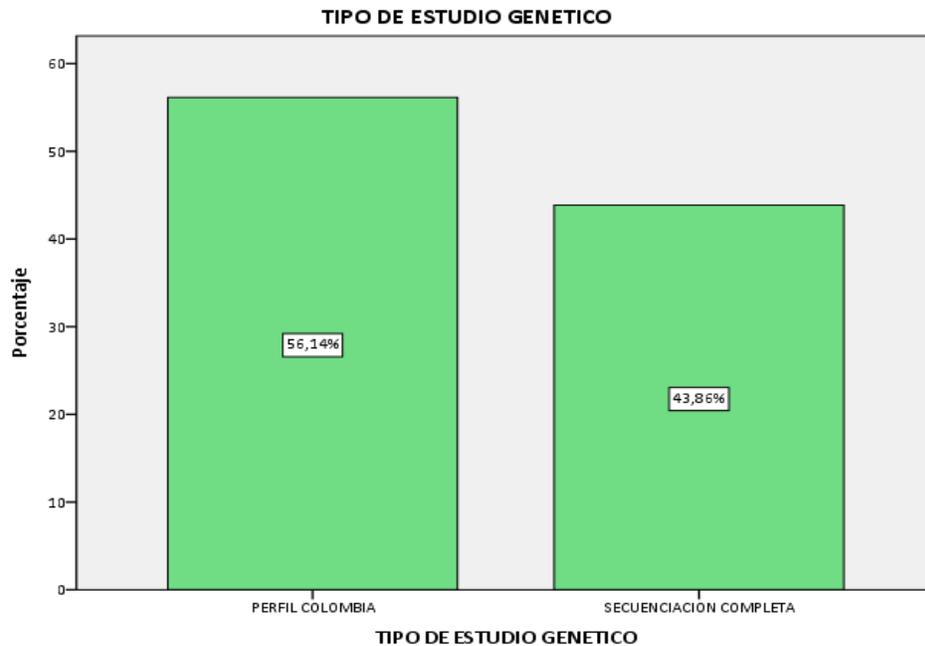
El 36,8% de las pacientes fueron reportadas con receptores negativos tanto para estrógenos progestagenos y HER2, siendo clasificadas en el grupo triple negativo.

Tabla 26. Genética.

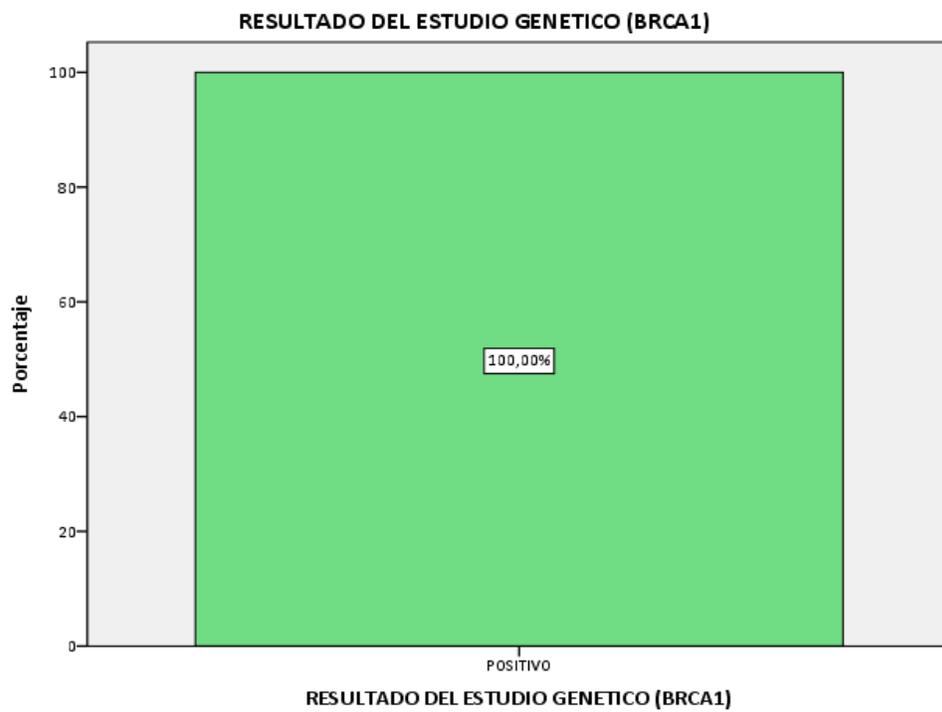
	n	Porcentaje (%)
TIPO DE ESTUDIO GENETICO		
PERFIL COLOMBIA	32	56,1
SECUENCIACION COMPLETA	25	43,9
ESTUDIO GENETICO BRCA 1		
POSITIVO	57	100,0
NEGATIVO	0	0,0
ESTUDIO GENETICO BRCA 2		
POSITIVO	3	5,3
NEGATIVO	54	94,7
MUTACION ENCONTRADA		
3450 de I4	51	89,5
OTRA	6	10,5
KI 67		
NO SE REALIZO	41	71,9
<14%	1	1,8
>14%	15	26,3
ESTROGENOS		
POSITIVO	27	47,4
NEGATIVO	26	45,6
NO SE REALIZO	4	7,0
PROGESTAGENOS		

POSITIVO	18	31,6
NEGATIVO	35	61,4
NO SE REALIZO	4	7,0
SOBREEXPRESION HER 2		
ERB 2 ++	2	3,5
ERB2 +++	3	5,3
NEGATIVO	52	91,2
CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
SI	21	36,8
NO	31	54,4
INDETERMINADO	5	8,8
FISH		
NO SE REALIZO	50	87,7
POSITIVO	1	1,8
NEGATIVO	6	10,5

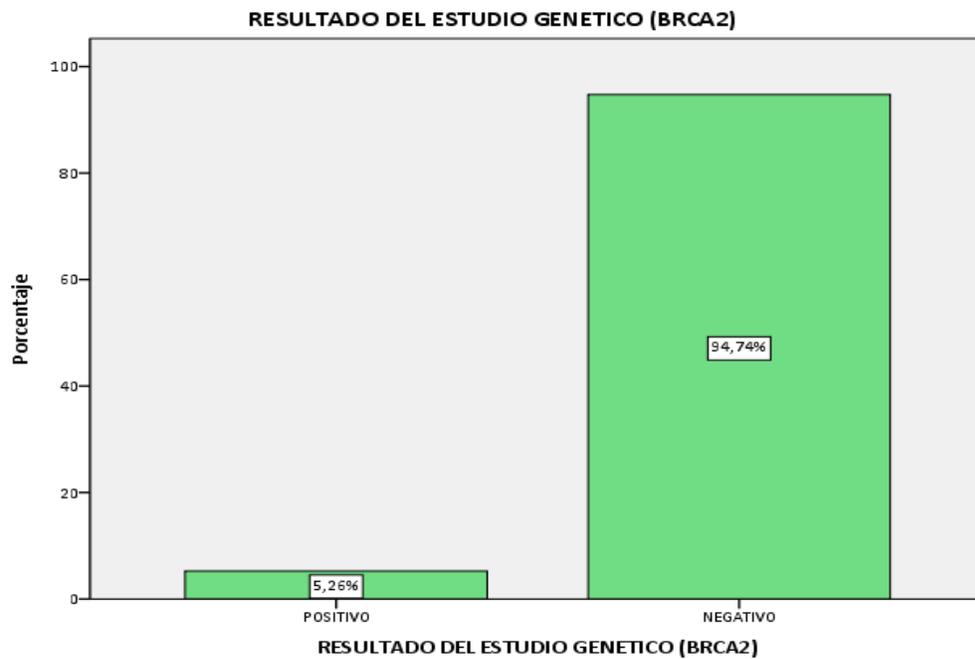
Grafica 23. Tipo de estudio genético.

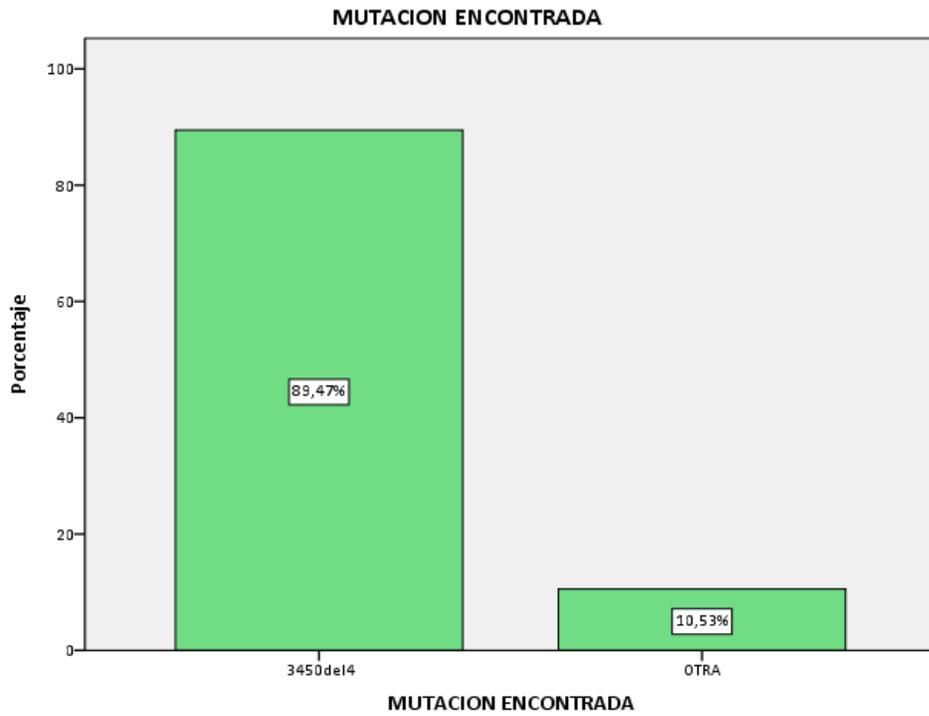


Grafica 24. Resultado del estudio genético BRCA1.

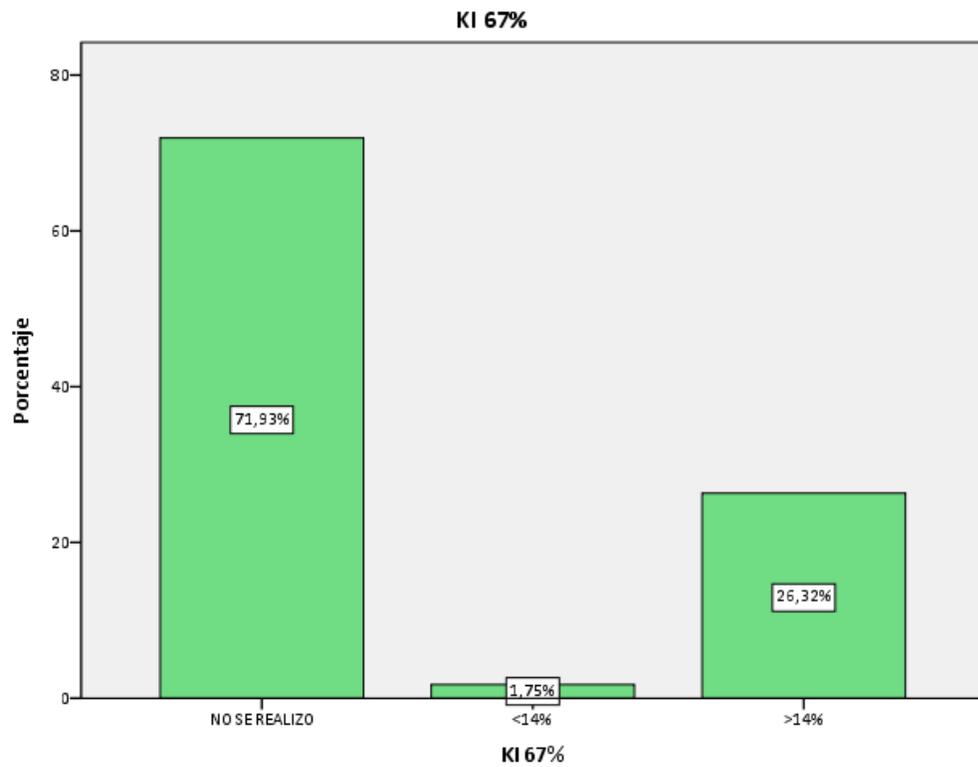


Grafica 25. Resultado del estudio genético BRCA2.

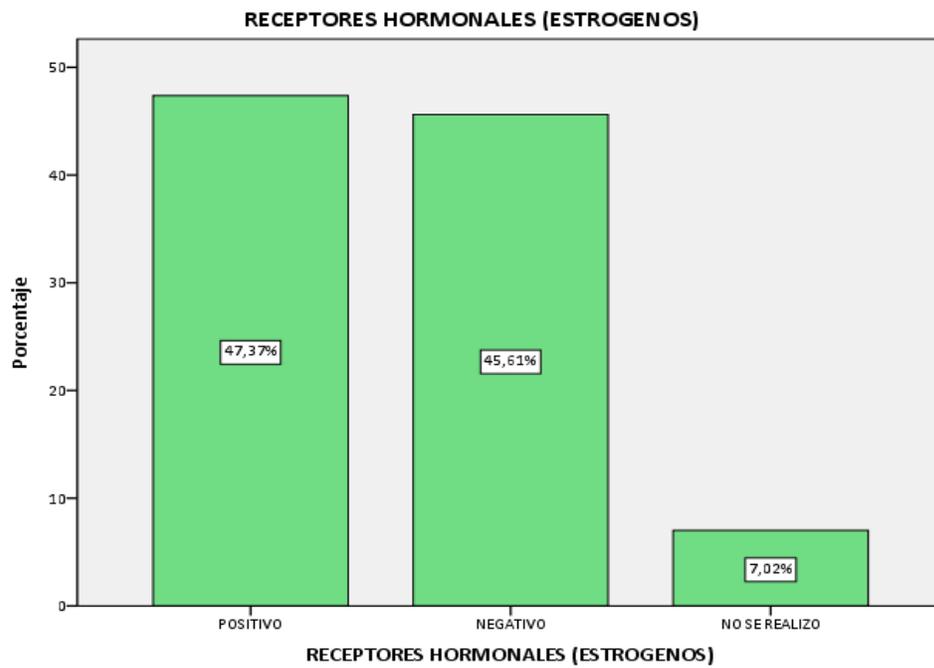




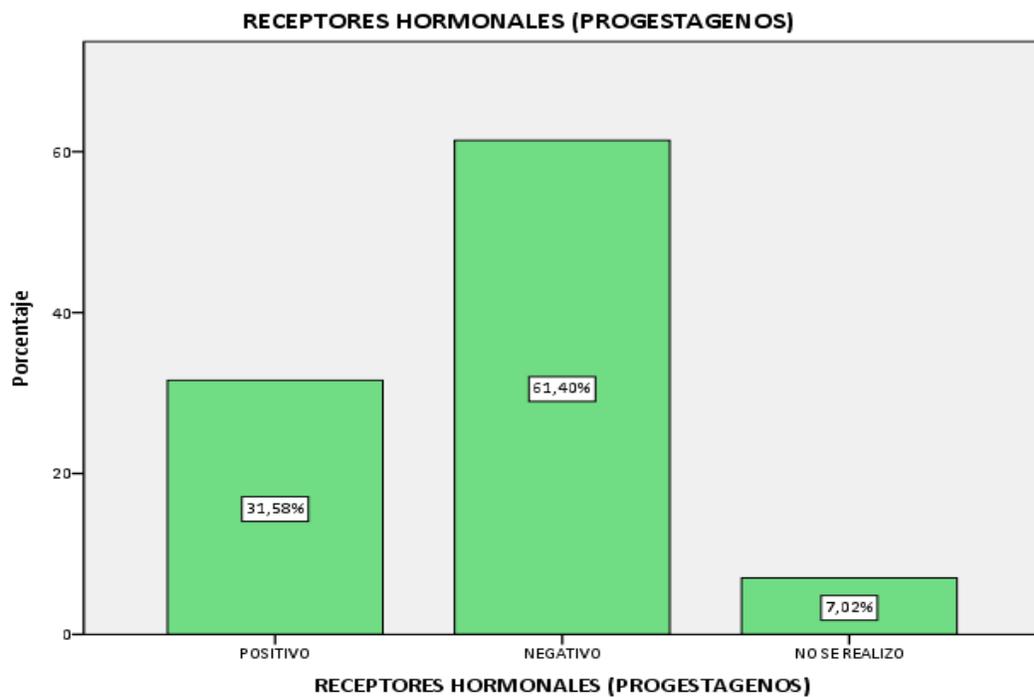
Grafica 26. K1 67%.

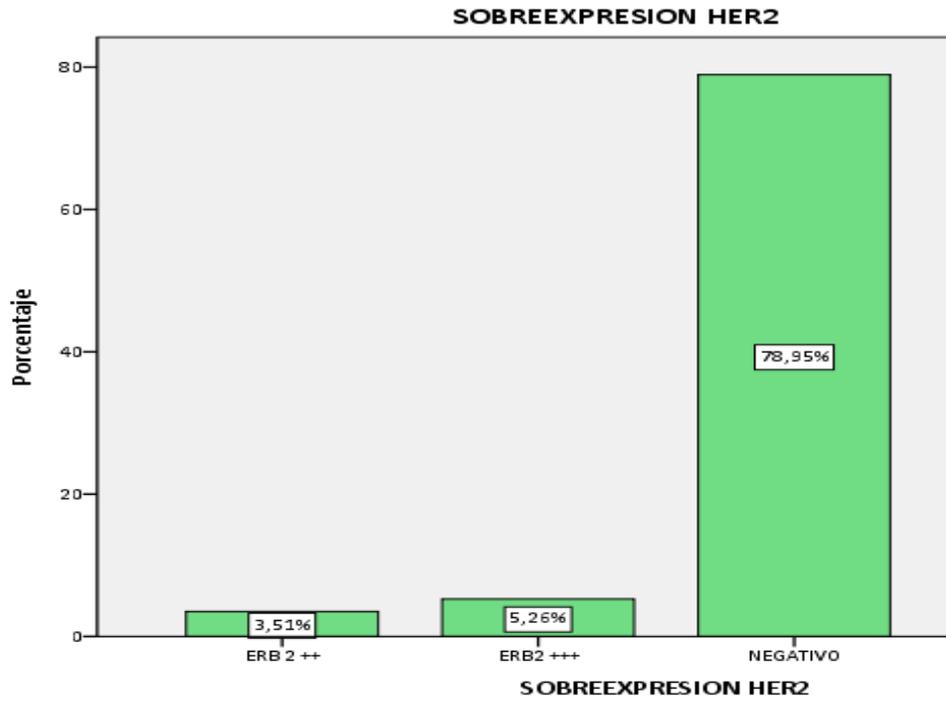


Grafica 27. Receptores hormonales – estrógenos.

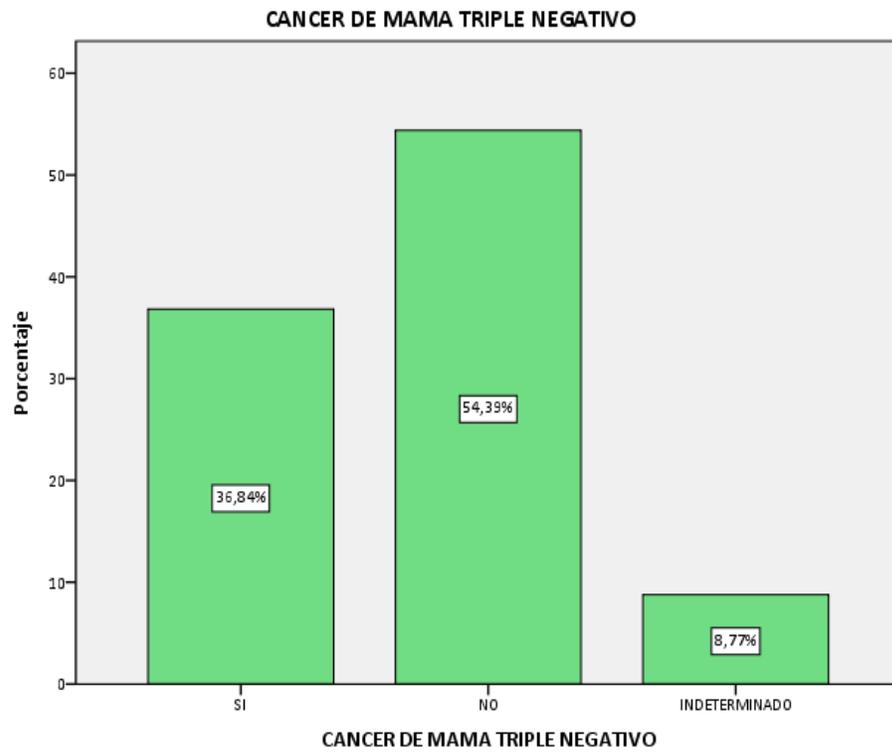


Grafica 28. Receptores hormonales –prostagénos.





Grafica 29. Cancer de mama triple negativo.



7.5.3 Tratamiento. Realizado, recaídas y estado final de las pacientes. Tratamiento Quirúrgico En cuanto tratamiento quirúrgico, al 45,6% se le realizó cirugía radical , y al 49,1% cirugía conservadora.

Al total de las pacientes de cirugía conservadora fueron sometidas a procedimientos oncoplásticos de los cuales, el 35,1% correspondió a colgajo mamario, el 7% a prótesis y el 10,5% era colgajo mas prótesis como tipos de reconstrucción.

Tratamiento adyuvante. El total de las pacientes objeto del estudio recibió radioterapia dentro de su esquema de manejo, mientras que el 98.2% de estas se les asoció al manejo quimioterapia.

Recaída. El 17,5% de todas las pacientes tuvo recaída tumoral, de las cuales el 14% fue sistémica y el 5,3% fue local.

Del total de pacientes con cáncer de mama hereditario objeto del 15,8% fallecieron durante el periodo establecido. En el análisis bivariado se establecerá su relación con las distintas variables.

Tabla 27. Tratamiento y evolución.

	n	Porcentaje (%)
TRATAMIENTO QUIRURGICO		
CIRUGIA RADICAL	26	45,6
CIRUGIA CONSERVADORA	28	49,1
NO SE REALIZO	3	5,3
RECONSTRUCCION MAMARIA (PROTESIS, COLGAJO+PROTESIS, TRAM)		
SI	11	42
NO	15	58

TIPO DE RECONSTRUCCION		
TRAM	1	1,8
PROTESIS	4	7,0
COLGAJO+ PROTESIS	6	10,5

QUIMIOTERAPIA		
SI	56	98,2
NO	1	1,8

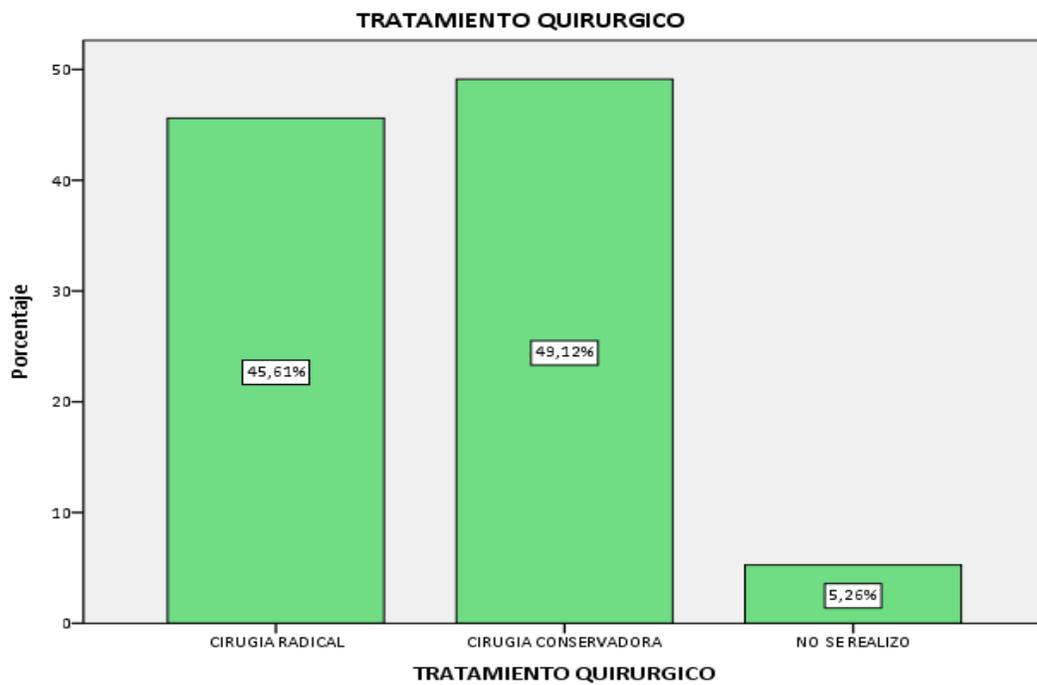
RADIOTERAPIA		
SI	57	100,0
NO	0	0,0

RECAIDA TUMORAL		
SIN INFORMACIÓN	3	7,0
SI	11	17,5
NO	43	75,4

TIPO DE RECAIDA		
TIPO DE RECAIDA	n	Porcentaje (%)
LOCAL	3	5,3
SISTEMICA	8	14,0
SIN IINFORMACIÓN	4	5,3
SIN RECAIDA	43	75,4

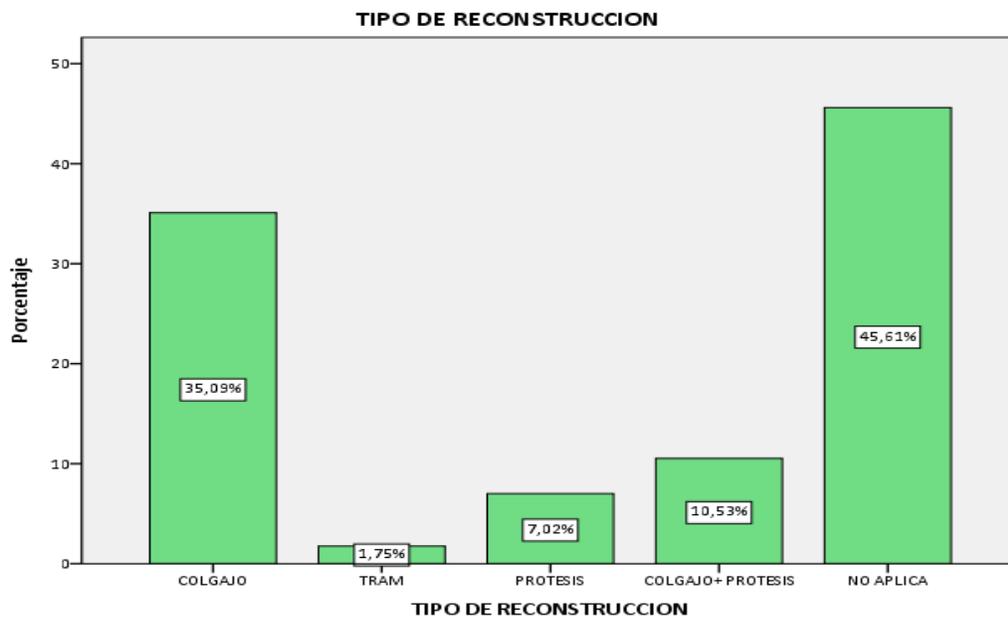
ESTADO ACTUAL 2016		
VIVO	48	84,2
MUERTO	9	15,8

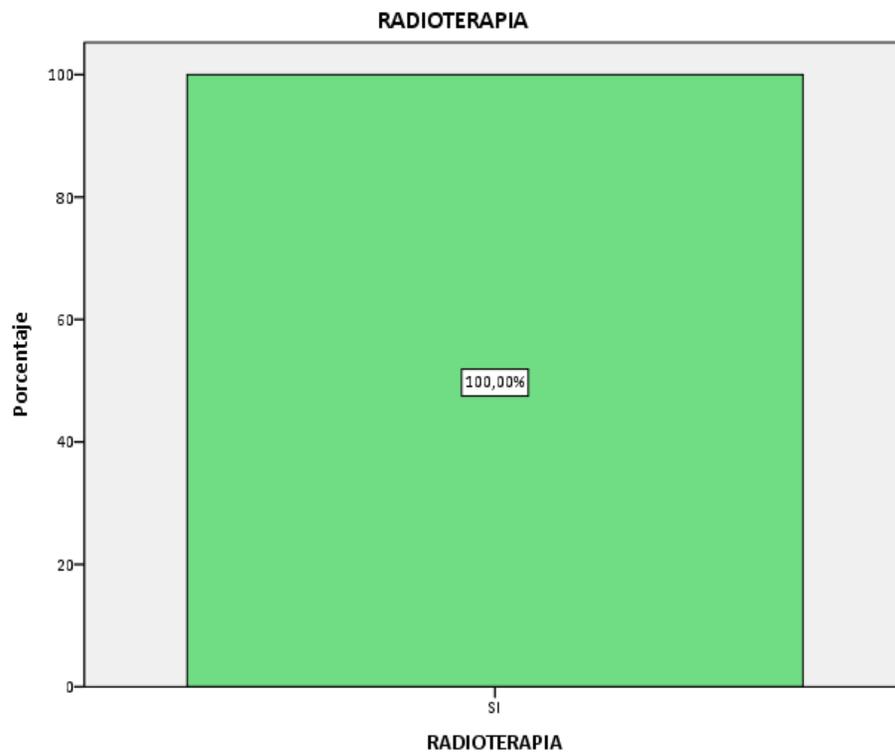
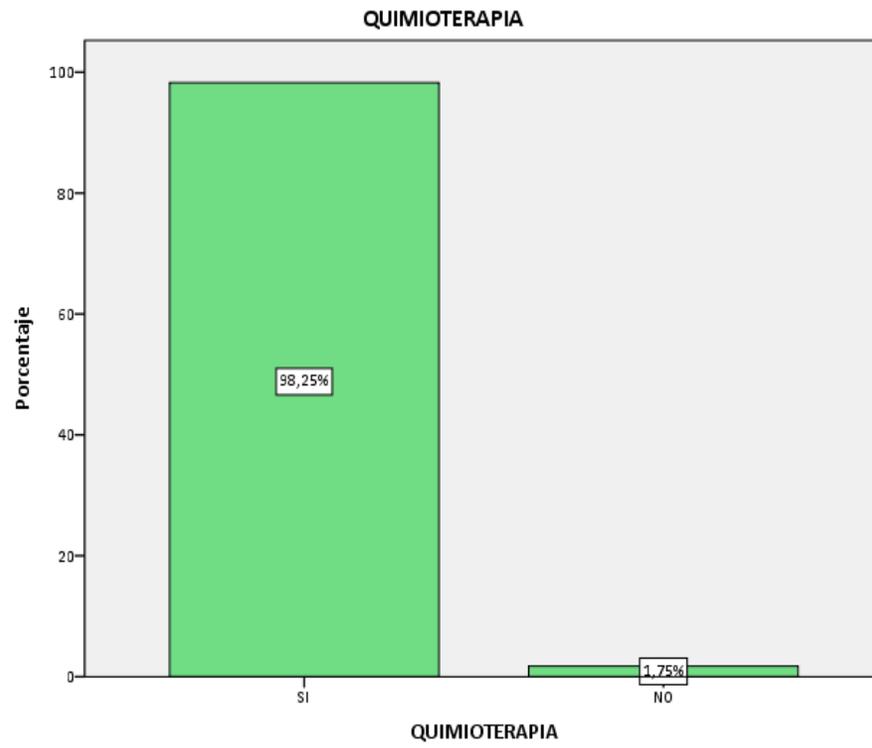
Grafica 30. Tratamiento quirúrgico.



7.6 RECONSTRUCCION MAMARIA

Grafica 31. Tipo de reconstrucción.





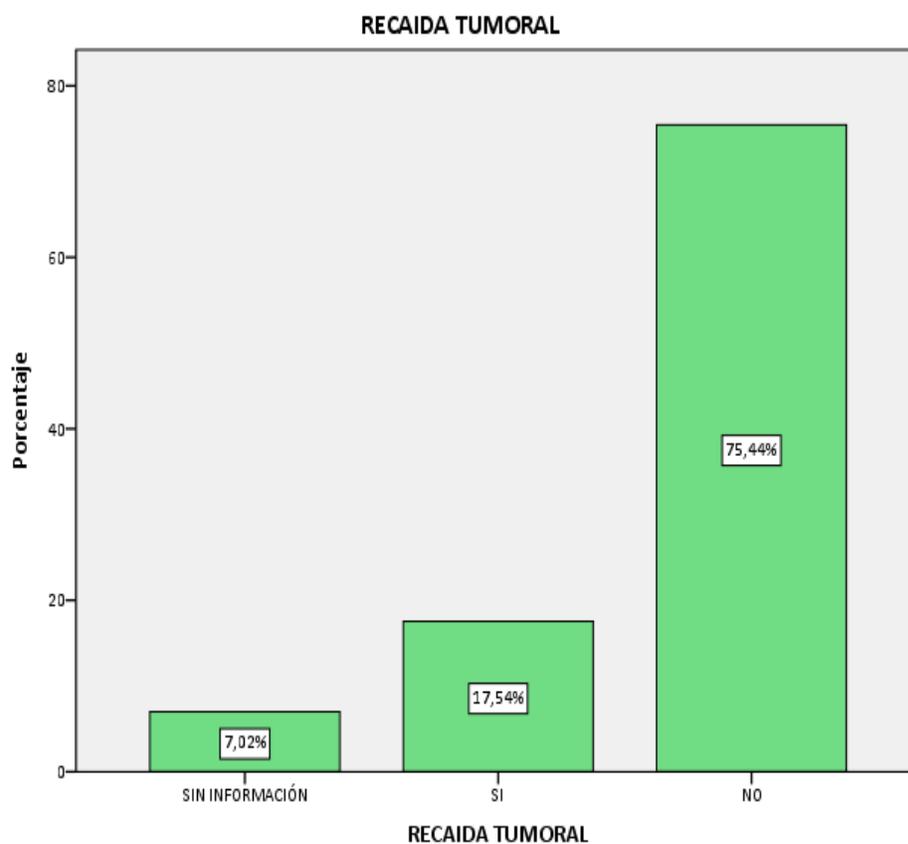
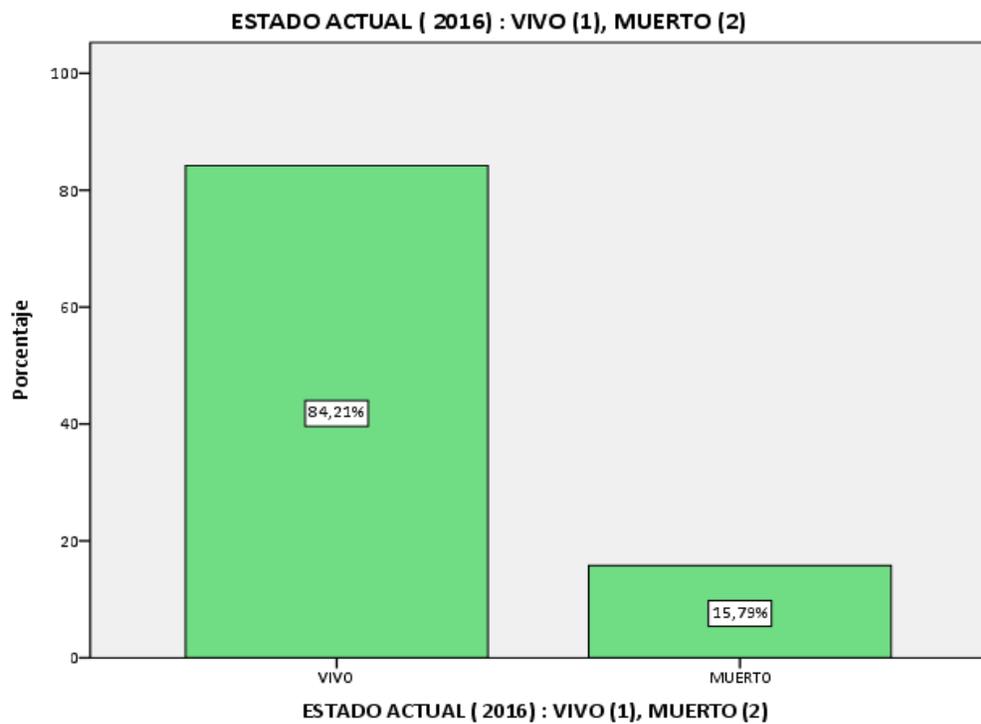
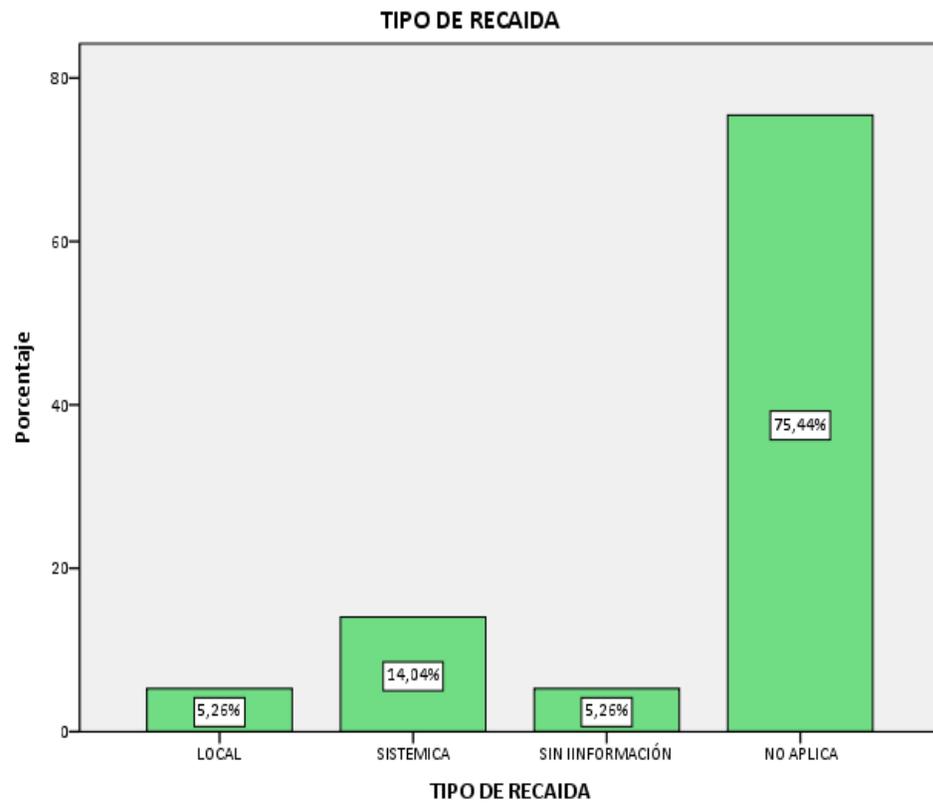


Tabla 28. Tipos de recaída.

TIPO DE RECAIDA		Frecuencia	Porcentaje
Válido	LOCAL	3	5,3
	SISTEMICA	8	14,0
	SIN IINFORMACIÓN	3	5,3
	SIN RECAIDA	43	75,4
	Total	57	100,0

Grafica 32. Tipo de recaída.



7.7 ANALISIS BIVARIADO

Las variables sociodemográficas como el nivel educativo, área de procedencia y régimen de seguridad no mostraron mayor relación con la mortalidad.

Las variables como la edad del primer embarazo entre 15 a 25 años ($p=0,011$, OR:7,6), el haber realizado lactancia ($p=0,044$, OR:4,75), estadio tumoral IIIB ($p=0,024$, OR:11,5), área clínica comprometida central ($p=0,011$, OR:23,5), recaída tumoral ($p=0,041$, OR: 5,6) y que el tipo de recaída fuera sistémica ($p=0,001$, OR: 18,75) fueron hallados como factores de riesgo para mortalidad.

Además, se encontro que las variables área clínica comprometida (cuadrante supero externo) ($p=0,032$, OR: 0,185) y la ausencia de recaída tumoral ($p=0$, OR: 0,049) se identificaron en éste estudio como factores protectores para mortalidad.

Tabla 29. Análisis bivariado para mortalidad.

variable	P	OR	I. C. (95%)	
			Inferior	Superior
AREA DE PROCEDENCIA				
URBANA	1	1,6	0,175	14,631
RURAL	1	0,625	0,068	5,715
REGIMEN DE SEGURIDAD				
CONTRIBUTIVO	0,703	1,919	0,358	10,282
SUBSIDIADO	0,703	0,521	0,097	2,793
NIVEL EDUCATIVO				
PRIMARIA	1	0,732	0,079	6,795
SECUNDARIA	0,065	5,342	1,001	28,508
UNIVERSITARIA	0,182	-	-	-
EDAD DE LA MENARQUIA				
<10 AÑOS	0,158	-	-	-
10-12 AÑOS	0,143	3,036	0,709	13,002
>12 AÑOS	0,47	0,46	0,103	2,056

EDAD DE LA MENOPAUSIA				
>50 AÑOS	0,507	1,875	0,173	20,358
40-50 AÑOS	1	1	0,221	4,528
<40AÑOS	0,293	5,875	0,333	103,761
AUN NO	1	1,214	0,266	5,548
USO DE ANTICONCEPTIVOS				
SI	1	0,769	0,141	4,192
TIPO DE METODOS ANTOCONCEPTIVOS				
HORMONALES	0,507	1,875	0,173	20,358
NO HORMONALES	1	0,833	0,185	3,75
NUMERO DE GESTAS				
1-5 GESTAS	0,42	3,294	0,376	28,852
6-10 GESTAS	1	0,732	0,079	6,795
NULIGESTA	1	-	-	-
EDAD DEL PRIMER EMBARAZO				
<15 AÑOS	0,332	-	-	-
15-25 AÑOS	0,011	7,6	1,611	35,847
26-36 AÑOS	0,599	2	0,334	11,969
NO APLICA	1	-	-	-
LACTANCIA				
SI	0,044	4,75	1,073	21,032
NO	0,582	-	-	-
ANTECEDENTE DE CONSUMO DE ALCOHOL				
SI	1	-	-	-
NO	1	1,3	0,239	7,084
TABAQUISMO				
SI	1	1,075	0,11	10,466

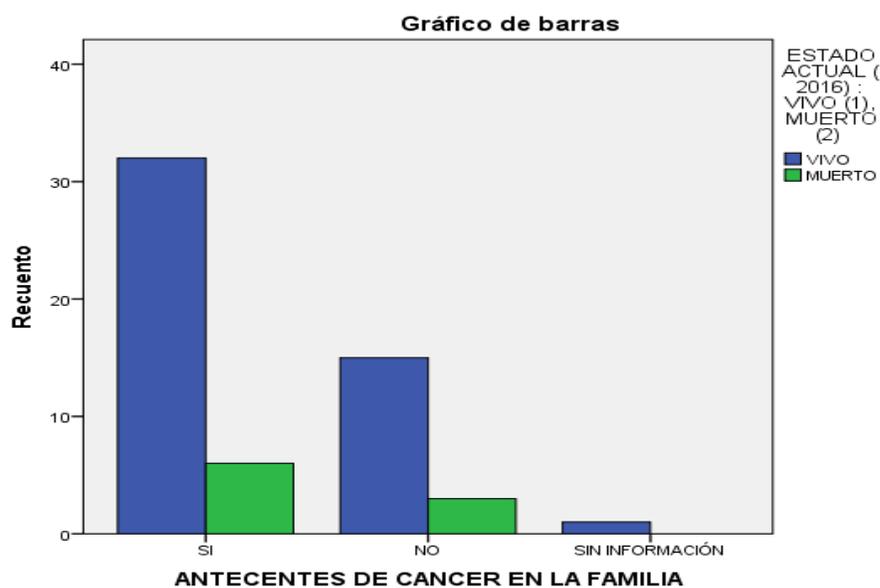
NO	0,71	1,591	0,295	8,586
EXPOSICION PREVIA A RADIOTERAPIA				
SI	0,293	5,875	0,333	103,761
NO	0,599	0,5	0,084	2,992
BIOPSIA MAMARIA PREVIA				
SI No. 1	0,173	4,286	0,605	30,377
NO	0,623	0,598	0,102	3,487
ANTECEDENTES DE CANCER EN LA FAMILIA				
SI	1	1	0,221	4,528
NO	1	1,1	0,242	5,001
FAMILIARES 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA				
SI	0,442	1,943	0,454	8,321
NO	0,463	0,568	0,133	2,421
FAMILIAR 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA				
MADRE	1	1,075	0,11	10,466
HERMANA	0,103	4,3	0,812	22,77
HIJA	1	-	-	-
NO APLICA	0,463	0,568	0,133	2,421
FAMILIAR EN 2º GRADO CON CANCER DE MAMA (PRIMAS)				
SI	0,332	-	-	-
NO	0,336	-	-	-
FAMILIARES EN 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO				
SI	0,304	2,457	0,397	15,227
NO	1	0,921	0,165	5,138
FAMILIAR EN 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO				
MADRE	0,507	1,875	0,173	20,358
HERMANA	0,409	2,875	0,232	35,559

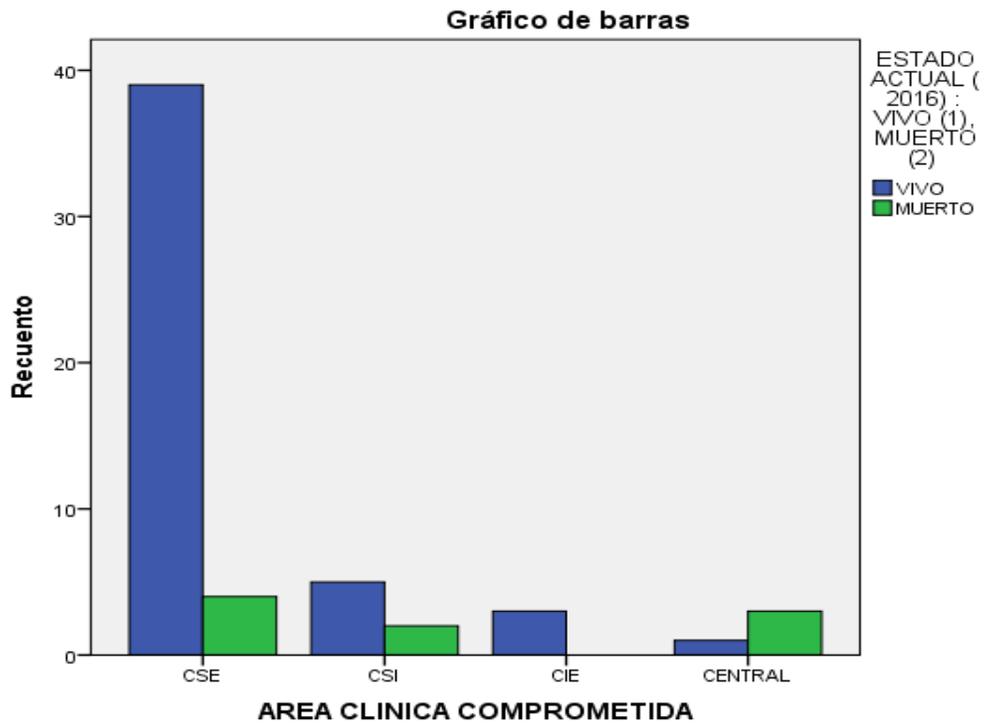
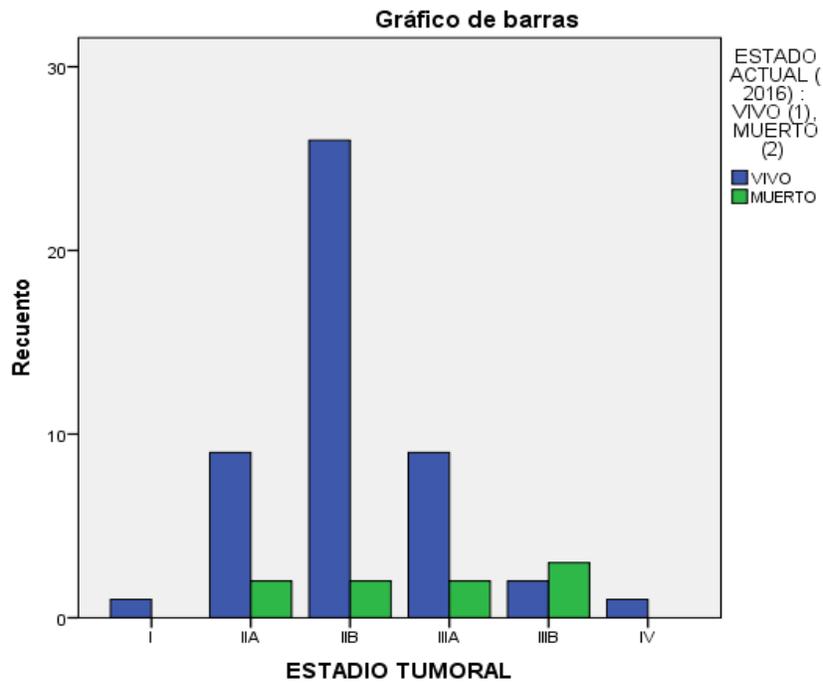
NO APLICA	1	0,921	0,165	5,138
ESTADIO TUMORAL				
I	1	-	-	-
IIA	1	1,238	0,219	6,988
IIB	0,144	0,242	0,045	1,285
IIIA	1	1,238	0,219	6,988
IIIB	0,024	11,5	1,586	83,388
IV	1	-	-	-
AREA CLINICA COMPROMETIDA				
CSE	0,032	0,185	0,041	0,828
CSI	0,304	2,457	0,397	15,227
CIE	1	-	-	-
CENTRAL	0,011	23,5	2,095	263,597
SINTOMA CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO				
MASA	0,582	-	-	-
OTRO	0,582	-	-	-
ESTUDIO IMAGENOLÓGICO INICIAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO				
MAMOGRAFIA	0,485	0,571	0,136	2,399
ECOGRAFIA	0,685	1,5	0,324	6,942
NINGUNO	0,65	1,429	0,249	8,182
TIPO DE BIOPSIA				
TRUCUT	0,582	-	-	-
BACAF	1	-	-	-
BIOPSIA ABIERTA	1	-	-	-
RESULTADO HISTOPATOLOGICO				
CARCINOMA DUCTAL INFILTANTE	1	0,93	0,096	9,056
CARCINOMA IN SITU	1	-	-	-
VARIABLE	P	OR	IC 95% INFERIOR	IC 95% SUPERIOR

OTRO TIPO HISTOLOGICO	1	1,375	0,136	13,952
TIPO DE ESTUDIO GENETICO				
PERFIL COLOMBIA	0,485	0,571	0,136	2,399
SECUENCIACION COMPLETA	0,485	1,75	0,417	7,346
KI 67%				
NO SE REALIZO	1	1,441	0,266	7,812
<14%	1	-	-	-
>14%	1	0,769	0,141	4,192
RECEPTORES HORMONALES (ESTROGENOS)				
POSITIVO	1	0,87	0,208	3,639
NEGATIVO	0,488	0,543	0,122	2,429
NO SE REALIZO	0,113	6,571	0,793	54,481
RECEPTORES HORMONALES (PROGESTAGENOS)				
POSITIVO	0,247	0,228	0,026	1,979
NEGATIVO	1	1,31	0,292	5,883
NO SE REALIZO	0,113	6,571	0,793	54,481
SOBREEXPRESION HER2				
ERB 2 ++	1	-	-	-
ERB 2 +++	0,409	2,875	0,232	35,559
NEGATIVO	0,38	0,462	0,097	2,205
NO SE REALIZO	0,304	2,457	0,397	15,227
CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO				
SI	0,461	0,436	0,082	2,327
NO	1	1,058	0,253	4,429
INDETERMINADO	0,173	4,286	0,605	30,377
TRATAMIENTO QUIRURGICO				
CIRUGIA RADICAL	0,718	1,607	0,383	6,737
CIRUGIA CONSERVADORA	0,144	0,242	0,045	1,285
NO SE REALIZO	0,062	13,429	1,071	168,303

TIPO DE RECONSTRUCCION				
TRAM	1	-	-	-
PROTESIS	1	-	-	-
COLGAJO+PROTESIS	0,237	3,143	0,482	20,503
SIN RECONSTRUCCION	0,065	5,342	1,001	28,508
RECAIDA TUMORAL				
VARIABLE	P	OR	IC 95% INFERIOR	IC 95% SUPERIOR
SI	0,041	5,6	1,167	26,878
NO	0	0,049	0,008	0,285
TIPO DE RECAIDA				
LOCAL	1	-	-	-
SISTEMICA	0,001	18,75	3,229	108,888
SIN RECAIDA	0	0,049	0,008	0,285
FISH				
NO SE REALIZO	1	1,143	0,121	10,821
POSITIVO	1	-	-	-
NEGATIVO	1	1,075	0,11	10,466

Grafica 33. Antecedentes de cáncer en la familia.





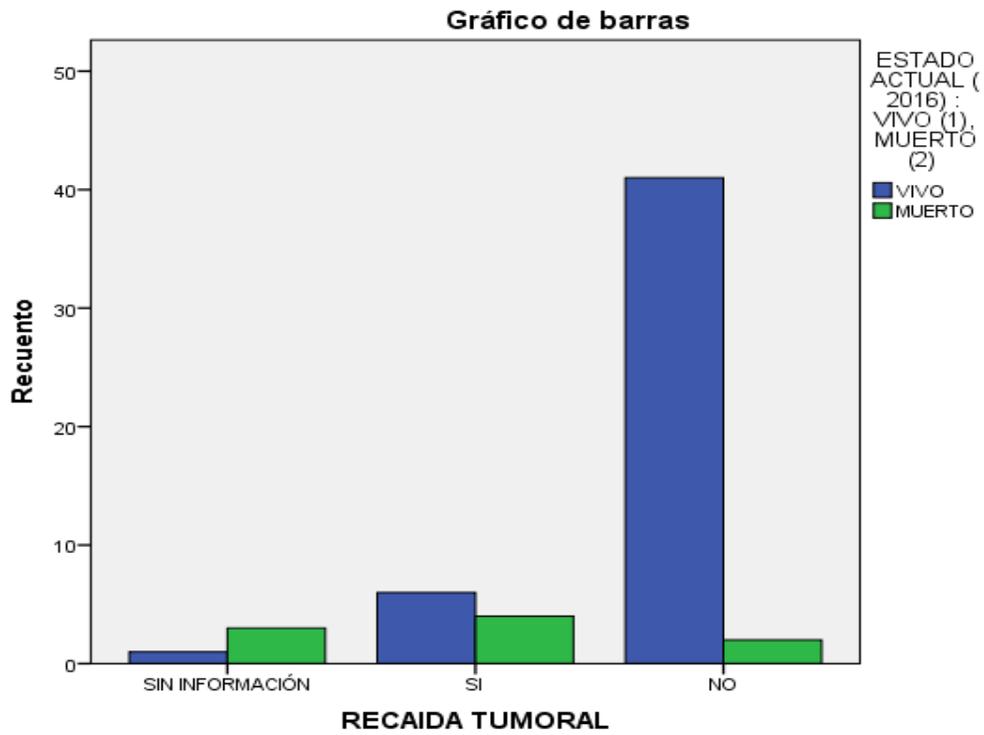
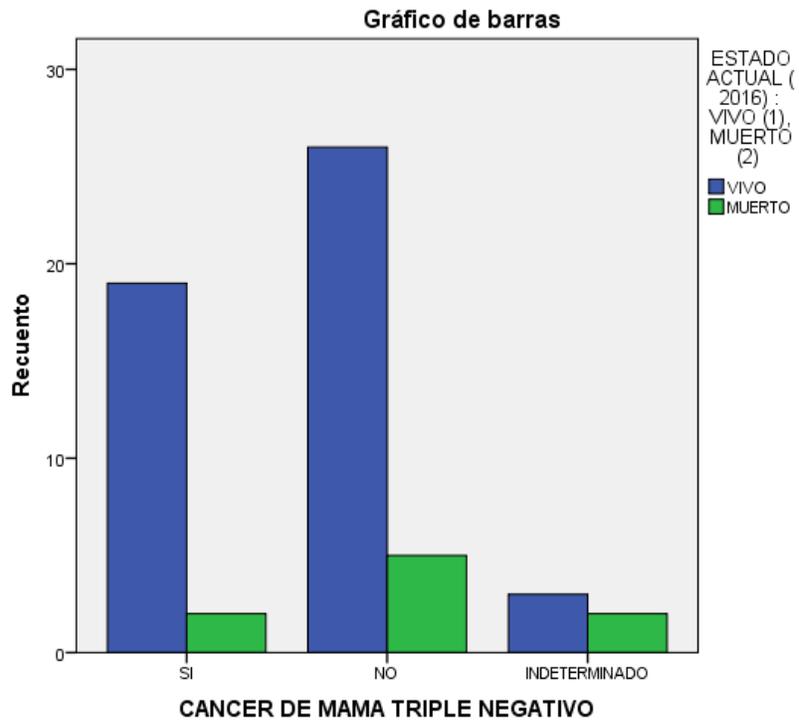


Tabla 30. Análisis bivariado para triple negativo.

variable	P	OR	I. C. (95%)	
			Inferior	Superior
ESTADIO TUMORAL				
I	1	-	-	-
IIA	0,296	2,48	0,651	9,446
IIB	1	0,909	0,31	2,669
IIIA	0,729	0,583	0,136	2,494
IIIB	1	1,158	0,177	7,559
IV	1	-	-	-
ESTADO ACTUAL (2016)				
MUERTO	0,461	0,436	0,082	2,327
RECAIDA TUMORAL				
SI	0,009	-	-	-

En el análisis bivariado de pacientes con cáncer de mama triple negativo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el estadio tumoral ni la presencia de recaída tumoral ni con mortalidad.

8 DISCUSION

La media de edad de pacientes con cáncer de mama hereditario al momento del diagnóstico en nuestro grupo de estudio, fue de 43 años, con una desviación estándar de 11 años, encontrando que el mayor grupo de edad estaba entre los 31 y 40 años , correspondiente al 31.5% del total de la población estudiada, lo cual se corresponde con la literatura mundial , en donde las mujeres menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama están en mayor riesgo de tener una mutación en el gen BRCA 1 ó BRCA 2.

En nuestro estudio, no encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre mortalidad y ciertos factores hormonales como la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, uso de anticonceptivos hormonales o número de gestaciones, pero se identificó la edad del primer embarazo entre los 15 a 25 años (p:0.011, OR 7.6, IC 95%: 1.6-35,8) y la lactancia (p:0.044, OR 4.75, IC 95%: 1,073 - 21,032) como factores de riesgo para mortalidad , lo cual se corresponde con meta-análisis (Friebe y Cols, 2014) de 44 estudios donde se evidenció la edad al primer embarazo tardío (30 años o más), como único factor de riesgo de tipo hormonal asociado con pacientes con cáncer de mama BRCA positivo.

El tipo histológico más frecuentemente hallado durante el estudio fue el carcinoma ductal infiltrante con un 89% de los casos , resultado comparable con estudio realizado en 1990 por Cortizo y Cols, un estudio observacional prospectivo transversal de pacientes con cáncer de mama hereditario, con una muestra de 150 pacientes en donde se encontró que éste mismo tipo histológico era el más frecuentemente presentado con un 38% . En éste mismo estudio se encontró que el estadio tumoral más frecuentemente hallado en la población fue el IIA con un 33.6%, diferente a los hallazgos de nuestro estudio donde el 79 % de las pacientes tenían estadios tumorales avanzados, dentro de los cuales el 49.1% corresponden al estadio IIB.

En cuanto a la localización del cáncer de mama hereditario el estudio realizado en 1990 por Cortizo y Cols se encontró que el área topográfica más comprometida fue el cuadrante superior externo con un 38.7% , coincidente con nuestros hallazgos , en donde esa misma localización estuvo presente en un 75.4% de los casos. En el estudio español se concluye que la mama más comprometida es la izquierda con un 46% y la derecha con un 44%, en nuestro estudio se encuentra que predomina en frecuencia la mama derecha en un 57% y la mama izquierda 42%

Todas las pacientes analizadas en éste estudio fueron BRCA positivas como criterio de inclusión , 100% fueron BRCA 1 positivas y 5.3% BRCA 2 positivas , de éstas el 89,5% presentaron la mutación 3450del4 y el 10,5% restante las mutaciones 45236 A , 5123 A y 3331-3334. El estudio realizado por la Dra. Diana Torres con la Universidad javeriana (2009), en donde se estudian los factores genéticos para cáncer de mama en Colombia, en el cual se les realizó estudio genético a 32 pacientes BRCA positivas , de un total de 766 pacientes con cáncer de mama, se identificó la mutación 3450del4 en el 37.5% de las pacientes y en el restante, las mutaciones A1708E y 3034 del4 , por lo cual se concluye que la mutación más frecuente en éstos dos estudios colombianos fué la 3450del4

Dentro del análisis bivariado de nuestro estudio, donde se analiza la relación de cada variable con la presencia cáncer de mama triple negativo , no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, con la recaída tumoral ni con la mortalidad.

9 CONCLUSIONES

En nuestro grupo de estudio, la media de la edad al momento del diagnóstico fue de 43 años con una desviación estándar de 11 años, siendo la paciente mas joven de 26 años y la de mayor edad de 75 años.

El 61% de las pacientes tenían como procedencia la ciudad de Neiva, siendo el área urbana la mayor población con un 84%.

En cuanto al régimen de seguridad social en salud se encontró que la mayoría de las pacientes pertenecían al contributivo en una proporción del 66%, frente al restante 33 % que se encontraba en el subsidiado.

La mayoría de las pacientes evaluadas tenían formación académica en nivel medio – alto.

Cerca de la mitad del grupo evaluado presentó menarquia después de los 12 años, y un tercio del total de pacientes presentó la menopausia entre los 40 – 50 años, pudiéndose pensar que el desarrollo de cáncer de mama hereditario no estaría influenciado por la exposición a un estímulo hormonal prolongado.

Solo un 7% de las pacientes evaluadas era nuligesta. Se encontró que la mayoría tenía al menos un antecedente de embarazo al momento del estudio.

Cerca de un 70 % de las pacientes del estudio no tenían antecedentes de tabaquismo o consumo de alcohol y el 86% no había recibido exposición a radioterapia previamente al diagnóstico.

De acuerdo a los resultados del estudio la mayor parte de las pacientes no presentaba factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Dos tercios de las pacientes presentaban antecedentes de al menos un caso de cáncer de cualquier origen en la familia, un tercio del total refirió antecedente de cáncer de mama en familiar de primer grado, siendo la hermana el familiar mas frecuente, mientras que el 14% lo presentó en las primas.

Se encontró que el 12 % de las pacientes evaluadas presentaba al menos un caso de antecedente de cáncer de ovario en familiar de 1er grado, siendo la madre el familiar mas afectado.

Se encontró que el estadio tumoral IIB fue el mas frecuentemente encontrado con un 49%, seguido por un 19,3% para el estadio estadio IIa, y un 19,3% estadio IIIA ; se observó que en el 57,9 % de las pacientes el cáncer se localizaba en la mama derecha.

La mayor parte del grupo estudiado (79%), se diagnóstico en estadios avanzados (estadio mínimo IIB).

El área clínica comprometida con mayor porcentaje fue CSE con un 75,4%

El 91,2% presentó una masa como síntoma clínico inicial al momento del diagnóstico, el porcentaje restante refirió otros hallazgos como deformidad, cambios tróficos y secreción por pezón.

Se observó que en el estudio imagenológico al momento del diagnóstico , el 56,1% se realizó por mamografía y el 26,3% por ecografía, la población restante se diagnosticó directamente por toma de biopsia.

El método de biopsia mas frecuentemente utilizado fue Trucut con un 87,7% .

El diagnóstico histopatológico mas frecuentemente encontrado en el estudio fue carcinoma ductal infiltrante con un 89.5%.

La mayoría de las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, siempre asociado a tratamiento médico con quimioterapia y radioterapia.

A el 56,1% de las pacientes se les realizó el perfil Colombia y al 43,9% , secuenciación completa. El 100% presentaron BRCA 1 positivo y solo el 5.3% BRCA 2 positivo.

A la gran mayoría de las pacientes no se les realizó la prueba de Ki 67, dado que este método diagnóstico está disponible solo desde el año 2011, por lo tanto solo al 28% se le realizó encontrándose un índice de proliferación alto (mayor del 14%) en el 26% de las pacientes.

Se encontró que el 89,5% tenían mutación 3450 del 4. El 45,6% de las pacientes presentaron receptores de estrógenos negativos, el 61,4% de las pacientes receptores de progestágenos negativos y el 78,9% de las pacientes fueron negativas para sobreexpresión HER 2.

Para Ki 67 el 26,3% tenían un índice de proliferación mayor del 14%

El 36,8% de las pacientes presentaron cáncer de mama triple negativo.

De las pacientes a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico se encontró proporción similar de cirugía radical y conservadora. El 54,4% tuvo reconstrucción mamaria de las cuales el 35,1% era colgajo mamario, el 7% era prótesis y el 10,5% era colgajo más prótesis.

El 17,5% de todas las pacientes tuvo recaída tumoral, de las cuales el 14% fue sistémica y el 5,3% fue local.

De todas las mujeres con cáncer de mama del estudio el 15,8% fallecieron.

Dentro del análisis bivariado se encontró que las siguientes variables se asociaron con mayor riesgo de mortalidad: la edad del primer embarazo entre 15 a 25 años ($p=0,011$, OR:7,6), lactancia (si) ($p=0,044$, OR:4,75), estadio tumoral IIIB ($p=0,024$, OR:11,5), área clínica comprometida central ($p=0,011$, OR:23,5), recaída tumoral ($p=0,041$, OR: 5,6) y que el tipo de recaída fuera sistémica ($p=0,001$, OR: 18,75).

Las variables área clínica comprometida (CSE) ($p=0,032$, OR: 0,185) y que no presentara recaída tumoral ($p=0$, OR: 0,049) se identificaron en este estudio como factores protectores para mortalidad.

En el análisis bivariado con cáncer de mama triple negativo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el estadio tumoral, la presencia de recaída tumoral y la mortalidad.

10 RECOMENDACIONES

Extender el estudio genético de las mutaciones en los genes BRCA 1 Y BRCA 2 al total de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y/o de ovario, lo cual permita implementar medidas de detección temprana de esta patología en el grupo familiar de la afectada.

Cada vez hay mas evidencia de que las variaciones en otros genes y las interacciones de estas mutaciones y el medio ambiente, incluidos los factores reproductivos y del estilo de vida, representan cierta asociación en el riesgo de padecer cáncer en mujeres con mutaciones BRCA. En el futuro, esta información puede ayudarnos a proporcionar estimaciones de riesgo de forma individualizada.

Implementar la realización rápida y oportuna del Ki 67 a todas las pacientes con mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, como marcador pronóstico importante de la enfermedad.

Entrenamiento continuo a médicos generales , especialistas y docentes en las técnicas para detección temprana de cáncer de mama.

Entrenamiento permanente a radiólogos , médicos y técnicos de imágenes diagnósticas en control de calidad de la mamografía.

Desarrollo de material educativo dirigido a la comunidad en general con mensajes claves para la detección temprana del cáncer de mama y el cuidado del seno .

Dar mayor educación a la mujer en relación a identificación de factores de riesgo y la detección temprana del cáncer de mama, ya que actualmente es una enfermedad que afecta a pacientes cada vez más jóvenes y se encuentra en estadios avanzados, limitando las acciones terapéuticas correspondientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Narod S, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:665-676
2. Volgestein B, Kinzler KW. *The genetic basis of human cancer*. 2nd edition. McGraw Hill Co, 2002
3. The Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349: 1505-1510
4. Narod S, Offit K. Prevention and Management of Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(8):1656-1663
5. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, et al . International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122:2017-2022
6. Hall MJ, Reid JE, et al. Women of Different Ethnicities Undergoing Testing for Hereditary Breast- Ovarian Cancer. *Cancer* 2009;115(10):2222-2233
7. Lynch H, Lynch J. Genética, Historia Natural y Consejo Genético basado en el ADN del Cáncer de Mama Hereditario. En: Winchester DJ, Winchester DP, American Cancer Society. *Cáncer de mama. Atlas de Oncología Clínica*. Ediciones Harcourt, 2001: 1-18
8. Cazap E, Buzaid AC, et al. Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology. Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey. *Cancer* 2008 ;113(8 Suppl):2359-2365
9. Calderón Del Valle SA, Gallón Villegas LJ. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2. *Rev CES Med* 2012; 26(2): 185-199

10. John EM, Miron A, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial groups. JAMA 2007; 298:2869-2876
11. Malone K, Daling J, et al. Prevalence and Predictors of BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population-Based Study of Breast Cancer in White and Black American Women Ages 35 to 64 Years. Cancer Res 2006; 66(16): 8297-8308
12. Warner E, Foulkes W, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1241-1247
13. Antioquia. Situación del cáncer en el departamento de Antioquia. Análisis de la información preliminar años 2007 a 2009. Registro poblacional de cáncer de Antioquia (RPCA)
14. ACOG Committee Opinion. Breast –Ovarian Cancer Screening. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2001 Dec; 75(3):339-340
15. Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP. Epithelial ovarian cancer. Curr Probl Surg 1999; 36 (1):1-53
16. Siegel R, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012 ; 62(4):220-241
17. Morgan D, Sylvester H, Lucas FL, Miesfeldt S. Cancer prevention and screening practices among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer after genetic counselling in the community setting. Familial Cancer 2009; 8:277-287
18. Dent R, Trudeau M, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Re 2007; 113:4429-4434
19. Lakhani SR, Reis-Filho JS, et al. Breast Cancer Linkage Consortium. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005; 11:5175-5180

20. Torres Diana y Colaboradores. Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. Univ. Med. Bogotá (Colombia). 2009; 50 (3): 297-301
21. Torres D, Rashid MU, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. Breast Cancer Res Treat. 2007;103:225-32.
22. Ferla R, Calo V, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. Ann Oncol. 2007; 18(Suppl.6):93-98.
23. Olaya Justo German . Base de datos de Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y Unidad Oncologica Surcolombiana. 2015.
24. Alonso-Cerezo, María Concepción; Pérez-Pérez, Paola: Síndrome de Li-Fraumeni, Med Clin (Barc). 2011;137:425-6
25. Recalde Cañete A: Síndrome de Lynch. Prevalencia, características clínicas y tratamiento. Universidad Nacional de Asunción (Paraguay). Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2007; Vol. 5(2)
26. Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med 1963; 58(1):136-42
27. Duncan JA, Reeves JR, Cooke TG (October de 1998). «BRCA1 and BRCA2 proteins: roles in health and disease». Molecular pathology : MP **51** (5): 237–47
28. Katz VL, Dotters D. Breast diseases: diagnosis and treatment of benign and malignant disease. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, eds. Comprehensive Gynecology. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012:chap 15
29. Rahmanzadeh R, Hüttmann G, et Al . "Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis". Cell Prolif. 2007; **40** (3): 422–30

30. Cabrera Morales, C. M.. Estudio comparativo de la amplificación de Her2/neu mediante FISH y PCR cuantitativa en tiempo real en tumores de mama (en español). *Oncología (Barc.)* [online]. 2005; vol.28: 10:26-30
31. Martin AM, Blackwood MA, et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast- ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8): 2247- 53
32. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet.* 2007; 8: 235-44
33. Wheeler DA, Srinivasan M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008;452:872-876
34. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2463-72.
35. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumor. *Nature.* 2000;406:747-52.
36. Sorlie T, Perou CM , et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-74.
37. Goldhirsch A, Winer EP , et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer . *Ann Oncol* 2013.
38. Falkenberg Steven S. Factores de riesgo de cáncer mamario. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia Temas Actuales.* Editorial McGraw Hill Interamericana . Volumen 1 . 2002. Pág 169-181
39. Ries Lag, Millar BA, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1973 – 1991 Tables and Graphs.* NIH publication number 94 2789. Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services , National Center Institute. 1994

40. Landis SH, Murray T, et al : Cancer Statistics 1998. CA cáncer J. Clin 48: 6 – 29
41. Martinez G. Consideraciones en patología no invasiva. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, suplemento Vol. 48, No 4. Pag 23
42. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015, v.1. p. 148
43. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014; 106:dju091.

ANEXOS

Anexo A. Formato de recolección de datos.

NOMBRES Y APELLIDOS

A. ASPECTOS SOCIODEMOGRAFICOS

EDAD (AÑOS)

NUMERO DE DOCUMENTO

PROCEDENCIA

- NEIVA
- YAGUARA
- CAMPOALGRE
- AIPE
- OTRO

OTRO MUNICIPIO

AREA DE PROCEDENCIA

- AREA RURAL
- AREA URBANA
- SIN INFORMACION

REGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL

- CONTRIBUTIVO
- SUBSIDIADO
- OTRO

NIVEL EDUCATIVO

- ANALFABETA
- PRIMARIA
- SECUNDARIA
- UNIVERSITARIA
- SIN INFORMACION

NUMERO TELEFONICO

B. ANTECEDENTES PERSONALES

EDAD DE LA MENARQUIA

- MENOR DE 10 AÑOS
- 10 A 12 AÑOS
- MAYOR DE 12 AÑOS
- SIN INFORMACION

EDAD DE LA MENOPAUSIA

- AUN NO
- MENOR DE 40 AÑOS
- 40 A 50 AÑOS
- MAYOR DE 50 AÑOS
- SIN INFORMACION

USO DE ANTICONCEPTIVOS

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

TIPO DE METODOS EMPLEADOS

- HORMONALES
- NO HORMONALES
- SIN INFORMACION

TIEMPO DE USO DE ANTICONCEPTIVOS

NUMERO DE GESTAS

- 0 (NULIGESTA)
- 1 - 5
- 6 - 10
- SIN INFORMACION

EDAD DEL PRIMER EMBARAZO

- < 15 AÑOS
- 15 - 25 AÑOS
- 26 - 36 AÑOS
- > 36 AÑOS
- SIN INFORMACION

LACTANCIA MATERNA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

ANTECEDENTE DE CONSUMO DE ALCOHOL

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

TABAQUISMO

- NO CONSUME
- MENOS DE 5 AÑOS
- ENTRE 6 - 10 AÑOS
- MAS DE 10 AÑOS
- SIN INFORMACION

EXPOSICION PREVIA A RADIOTERAPIA

- NO
- SI
- SIN INFORMACION
-

BIOPSIA MAMARIA PREVIA (NUMERO DE BIOPSIAS)

- NO
- No. 1
- No. 2
- No. 3
- SIN INFORMACION

EDAD DE DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA (AÑOS)

C. ANTECEDENTES FAMILIARES

ANTECEDENTE DE CANCER EN LA FAMILIA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

FAMILIARES 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

FAMILIAR 1ER GRADO CON CANCER DE MAMA

- HERMANA
- MADRE
- HIJA

EDAD DE DIAGNOSTICO DE CANCER EN FAMILIAR DE 1ER GRADO (AÑOS)

FAMILIAR EN 2º GRADO CON CANCER DE MAMA (PRIMAS)

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

FAMILIARES EN 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

FAMILIAR EN 1ER GRADO CON CANCER DE OVARIO

- HERMANA
- MADRE
- HIJA

EDAD DE DIAGNOSTICO DE CANCER DE OVARIO EN FAMILIAR DE 1ER GRADO (AÑOS)

D. CLINICA

ESTADIO CLINICO DEL TUMOR

T

N

M

ESTADIO TUMORAL DE ACUERDO AL TNM

- 0
- I
- IIA
- IIB
- IIIA
- IIIB
- IIIC
- IV

LOCALIZACION

- DERECHO
- IZQUIERDO

AREA CLINICA COMPROMETIDA

- CENTRAL
- CSE
- CSI
- CIE
- CII

SINTOMA CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

- MASA
- DEFORMIDAD
- OTRO

E. DIAGNOSTICO

ESTUDIO IMAGINOLÓGICO INICIAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

- MAMOGRAFIA
- ECOGRAFIA
- NINGUNO

TIPO DE BIOPSIA

- TRUCUT
- BACAF
- BIOPSIA ABIERTA
- SIN INFORMACION

RESULTADO HISTOPATOLOGICO

- DUCTAL INFILTRANTE
- LOBULILLAR INFILTRANTE
- CA IN SITU
- OTRO

F. GENETICA

TIPO DE ESTUDIO GENETICO

- SECUENCIACION COMPLETA
- PERFIL COLOMBIA
- OTRO

RESULTADO DEL ESTUDIO GENETICO (BRCA1)

- POSITIVO
- NEGATIVO

RESULTADO DEL ESTUDIO GENETICO (BRCA2)

- POSITIVO
- NEGATIVO

MUTACION ENCONTRADA

KI 67

- < 14 %
- > 14 %
- NO SE REALIZO

RECEPTORES HORMONALES (ESTROGENOS)

- POSITIVO
- NEGATIVO
- NO SE REALIZO

RECEPTORES HORMONALES (PROGESTAGENOS)

- POSITIVO
- NEGATIVO
- NO SE REALIZO

SOBREEXPRESION HER2

- ERB 2 +
- ERB 2 ++
- ERB 2 +++
- NEGATIVO
- NO SE REALIZO

CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

- SI
- NO
- INDETERMINADO

FISH

- POSITIVO
- NEGATIVO
- NO SE REALIZO

G. TRATAMIENTO Y EVOLUCION

CIRUGIA

- CONSERVADORA
- RADICAL
- NO SE REALIZO

RECONSTRUCCION

- SI
- NO

TIPO DE RECONSTRUCCION

- COLGAJO
- PROTESIS
- COLGAJO MAS PROTESIS
- TRAM (transverse rectus abdominis muscle)

QUIMIOTERAPIA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

RADIOTERAPIA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

RECAIDA

- SI
- NO
- SIN INFORMACION

TIPO DE RECAIDA

- LOCAL
- SISTEMICA

FECHA DE ULTIMO CONTROL

RESULTADO FINAL AL MOMENTO DE LA TERMINACION DE RECOLECCION DE DATOS

- ULTIMO CONTROL (VIVO)
- MUERTO
- VIVO

ESTADO ACTUAL (ENERO DE 2016)

- VIVO
- MUERTO