

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA EN MEDICINA**

Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama HER-2/NEU  
Positivo, tratadas con trastuzumab. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala,  
Febrero 2015.

TESIS DE GRADO

**EDUARDO ALEXANDER SILIEZAR URRUTIA**  
CARNET 10725-08

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama HER-2/NEU Positivo, tratadas con trastuzumab. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Febrero 2015.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

POR

**EDUARDO ALEXANDER SILIEZAR URRUTIA**

PREVIO A CONFERÍRSELE

EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

## **AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**

RECTOR:	P. EDUARDO VALDES BARRIA, S. J.
VICERRECTORA ACADÉMICA:	DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN:	DR. CARLOS RAFAEL CABARRÚS PELLECCER, S. J.
VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA:	P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO:	LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS
SECRETARIA GENERAL:	LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

## **AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

DECANO:	DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ
VICEDECANO:	MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA GALINDO
SECRETARIO:	DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ
DIRECTOR DE CARRERA:	MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

## **NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**

LIC. NOE VINICIO ANTONIO CASTRO SANCHEZ

## **TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN**

MGTR. ANA VICTORIA ARREAZA MORALES DE FRANCO

MGTR. JESSICA JUDITH CASTAÑEDA REYES

LIC. CLAUDIA MARIA DE LEON LEON



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Medicina  
**Comité de Tesis**

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS  
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 9 de Abril de 2015.

Comité de Tesis  
Departamento de Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: “**Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama HER-2/NEU Positivo, tratadas con trastuzumab.** / Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Febrero 2015.” del estudiante **Eduardo Alexander Siliezar Urrutia** con **carné N° 1072508**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

  
Dr. Noé Vinicio Castro Sánchez  
Asesor de Investigación  
(Firma y Sello Profesional)

Dr. Noé Castro Sánchez  
Oncología Médica  
Medicina Interna  
Col. 11423



Universidad  
Rafael Landívar

Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
No. 09307-2015

### Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado del estudiante EDUARDO ALEXANDER SILIEZAR URRUTIA, Carnet 10725-08 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09245-2015 de fecha 27 de abril de 2015, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama HER-2/NEU Positivo, tratadas con trastuzumab. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Febrero 2015.

Previo a conferírsele el título de MÉDICO Y CIRUJANO en el grado académico de LICENCIADO.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 29 días del mes de abril del año 2015.



MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA GALINDO, VICEDECANO  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad Rafael Landívar

## Resumen

**Antecedentes:** Los tumores HER-2 *neu* positivos, son más agresivos y tienen una mayor incidencia de metástasis cerebral. En Guatemala no se han identificado la presencia de factores de riesgo de metástasis cerebral específicos de este grupo de pacientes.

**Objetivos:** Identificar los factores de riesgo asociados a metástasis cerebral de la población y caracterizarla clínica y demográficamente.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, analítico y observacional. Se revisaron 86 expedientes de pacientes Her-2 *neu* positivo tratadas con trastuzumab entre el 1ero de Enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012. Se empleó el test de Fisher y odds ratio para identificar asociación entre factores de riesgo y metástasis cerebral, calculando también intervalos de confianza de 95% para caracterizar a la población.

**Resultados:** Factores de riesgo: Diagnóstico de cáncer <36 años (P: 0.0008, OR: 28.4), tumores de alto grado histológico (P: 0.0302, OR: 4.1), tumores  $\geq 2$  cm (P=0.0118, OR: 12.9) un estado ganglionar  $\geq$  N2 (P: 0.0048, OR: 6.1) y diagnóstico de metástasis visceral primaria (P: 0.0001, OR: 13.9). Un período de tiempo libre de metástasis  $\leq 24$  meses (P: 0.797) y receptores hormonales negativos (P: 0.108) no presentaron una relación estadísticamente significativa. Características frecuentes: Edad >50 años: 77%. Casadas: 64%. Residencia: Guatemala 66%. Comorbilidades: 60%, Con tratamiento adyuvante: 55%. Mujeres con hijos: 83%. Edad media de menarquía: 13 años. Menopausia: 76%. Adenocarcinoma ductal infiltrante: 83%.

**Conclusiones:** Todos los factores de riesgo presentaron una relación estadísticamente significativa al desarrollo de metástasis cerebral a excepción de; un período de tiempo libre de metástasis  $\leq 24$  meses y receptores hormonales negativos. Población con edad media de 61.6 años, 66% residen en Guatemala. 60% presentaron comorbilidades y 44% de los casos presentaban Diabetes y/o hipertensión. El 83% tienen hijos, con edad media de menarquía de 13 años, 76% presentaban menopausia. El 34% presentaban metástasis a distancia y 16% metástasis a SNC. Ninguna variable clínica presentó una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis cerebral.

**Palabras Clave:** Her-2/*neu*, trastuzumab, metástasis cerebral

## Índice

Contenido	Página
1. Introducción.....	1
2. Marco Teórico.....	2
3. Objetivos.....	27
4. Materiales y métodos.....	27
5. Resultados.....	34
6. Análisis y discusión de resultados.....	38
7. Conclusiones.....	47
8. Recomendaciones.....	48
9. Bibliografía.....	49
10. Anexos.....	54

## 1. Introducción

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales de los lóbulos o ductos de la glándula mamaria. Es el tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial y se estima que es la causa de 1/3 de todos los casos de cáncer en mujeres.<sup>(1)</sup> De acuerdo a las estadísticas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el año 2009 se diagnosticaron un promedio de tres casos diarios nuevos de cáncer de mama y para el primer cuatrimestre del 2010 se habían diagnosticado 56 casos nuevos. La edad promedio del diagnóstico es entre los 40 a 60 años. De estos casos más del 50% llegan en etapas avanzadas, con lo cual las posibilidades de curación son bajas.<sup>(2)</sup> En aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer de mama existe expresión incrementada del receptor de membrana HER-2 neu. Cuando existe una ampliación genética del receptor HER-2, ocasiona la sobreexpresión en la superficie celular del mismo, contribuyendo a la transformación maligna, crecimiento y división celular incontroladas, de las células epiteliales del tejido mamario. Los tumores HER-2 *neu* positivos, son cánceres más agresivos y tienen una mayor incidencia de metástasis cerebral.<sup>(3)</sup> El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une selectivamente al receptor HER-2, bloqueando su actividad celular en todas las células que presenten sobre-expresión del mismo.<sup>(4)</sup> El uso de trastuzumab se considera un factor de riesgo de metástasis cerebral ya que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene acción sobre las células migratorias malignas que se puedan encontrar en el cerebro.<sup>(5)</sup>

Los efectos adversos de la metástasis cerebral se podrían evitar o disminuir si esta fuera detectada o eliminada tempranamente. Existen diversos factores de riesgo en las pacientes con cáncer de mama HER-2, *neu* positivo, que han demostrado ser predictivos de metástasis cerebral.<sup>(6)</sup> En Guatemala no existe ningún estudio que haya identificado la presencia de factores de riesgo de metástasis cerebral específicos de este grupo de pacientes. Y tampoco que exista una caracterización clínica y demográfica de dicho grupo.

Para este estudio se utilizaron expedientes médicos de pacientes con cáncer de mama Her-2 neu que recibieron tratamiento con trastuzumab y que fueron atendidas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) La Autonomía entre el 1ero de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2012. Se definieron diferentes variables con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados a metástasis cerebral en las pacientes con cáncer de mama Her-2 neu positivo y caracterizarlas clínica y demográficamente. Se utilizaron medidas de tendencia central e intervalos de confianza de 95% para caracterizar a la población. Se estimó el cociente de probabilidades (odds ratio) y se calculó la P mediante la prueba de Fisher para identificar si existió una relación estadísticamente significativa ( $P \leq 0.05$ ) entre los factores de riesgo y el desarrollo de metástasis cerebral. Estos resultados proveerán a los médicos oncólogos de información con valor estadístico local, con el fin de identificar tempranamente a pacientes de alto riesgo. Y poder así diagnosticar, prevenir y tratar tempranamente los posibles casos de metástasis cerebral que acudan a esta institución, evitando de esta manera las consecuencias adversas de esta condición clínica.



## 2. Marco Teórico

### 2.1 Epidemiología del cáncer de mama

Es el tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial y se estima que es la causa de 1/3 de todos los casos de cáncer en mujeres. En el mundo es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. <sup>(1)</sup> Cada año más de un millón de mujeres a nivel mundial, se les diagnostica cáncer de mama, de las cuales más de la mitad morirán de esta enfermedad <sup>(7)</sup>. En Norteamérica es el segundo tipo de cáncer con mayor mortalidad en mujeres después del cáncer de pulmón. En México, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer. Hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%.<sup>(8)</sup>

En Centroamérica el 19% de todos los nuevos casos de cáncer son de mama. <sup>(8)</sup> De acuerdo a las estadísticas del IGSS, en el año 2009 se diagnosticaron un promedio de tres casos diarios nuevos de cáncer de mama y para el primer cuatrimestre del 2010 se habían diagnosticado 56 casos nuevos. La edad promedio del diagnóstico es entre los 40 a 60 años. De estos casos más del 50% llegan en etapas avanzadas, con lo cual las posibilidades de curación son bajas. <sup>(2)</sup>

En promedio 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida. <sup>(9)</sup> Aproximadamente 1 de cada 4 casos de cáncer de mama son Her-2, neu Positivos.<sup>(10)</sup> Debido a que el cáncer de mama es una enfermedad dependiente de hormonas, las mujeres sin ovarios funcionales y que nunca recibieron terapia de reemplazo hormonal con estrógenos no desarrollan este tipo de cáncer. La relación mujer-hombre de cáncer de mama es de 150:1. La incidencia de cáncer de mama aumenta proporcionalmente con cada año de vida de la mujer, pero disminuye después de la menopausia. Existen 3 momentos en la vida de una mujer que tienen un mayor impacto en la incidencia de cáncer de mama: Edad al momento de la menarquía, edad del primer embarazo a término y edad al momento de la menopausia. <sup>(1)</sup>

Las mujeres que tienen su menarquía a la edad de 16 años tienen solo el 50-60% de riesgo de padecer cáncer de mama que tiene una mujer que tuvo su menarquía a los 12 años; este menor riesgo permanece durante toda la vida. Similarmente cuando la menopausia sucede 10 años antes de la edad media de aparición (52 años), ya sea natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama un 35% para el resto de su vida. Las mujeres que tienen su primer embarazo a término a la edad de 18 años, tienen un 30-40% de menor riesgo de padecer de cáncer de mama comparado con mujeres nulíparas.

Un meta-análisis demostró que la duración de la lactancia materna se correlaciona con una reducción substancial del riesgo de cáncer de mama, independientemente del número de hijos o edad a la que se tuvo el primer

embarazo a término. La duración de la vida menstrual de una mujer, específicamente el período comprendido entre la menarquía y el primer embarazo a término, es un componente substancial del riesgo total de padecer cáncer de mama en una mujer. <sup>(1)</sup>

### 2.1.1 Factores de riesgo de cáncer de mama

Las causas específicas del cáncer de mama se mantienen elusivas. Pero a lo largo del tiempo se han identificado y definido varios factores de riesgo que aumentan la probabilidad de una mujer de padecer cáncer de mama. <sup>(12)</sup> (Ver tabla #1)

<b>Tabla # 1: Factores de riesgo para cáncer de mama</b>	
<b>Factor de riesgo</b>	<b>Riesgo relativo</b>
Cualquier enfermedad benigna de la mama	1.5
Terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica (estrógeno con o sin progestina)	1.5
Menarquia antes de los 12 años.	1.1-1.9
Ingesta moderada de alcohol (2-3 bebidas/día)	1.1-1.9
Menopausia después de los 55 años	1.1-1.9
Incremento de la densidad ósea	1.1-1.9
Estilo de vida sedentario y falta de ejercicio	1.1-1.9
Enfermedad proliferativa de la mama no atípica	2
Edad de primer parto a término >30 años o nulípara	2-4
Pariente de 1er grado con cáncer de mama	2-4
Obesidad postmenopáusica	2-4
Clase socioeconómica alta	2-4
Historia personal de cáncer endometrial u ovárico.	2-4
Radiación torácica significativa	2-4
Incremento de la densidad de la mama, en reporte de mamografía.	2-4
Edad avanzada	>4
Historia personal de cáncer de mama (in situ o invasivo)	>4
Enfermedad proliferativa de la mama atípica	>4
Dos parientes de 1er grado con cáncer de mama	5
Hiperplasia atípica y pariente de 1er grado con cáncer de mama	10
Fuente: Cecil Medicine, 23era edición. Tabla 208-1; Pagina 1501.	

## 2.2 Genética del cáncer de mama

Menos del 10% de los casos de cáncer de mama en humanos se pueden relacionar directamente a mutaciones germinales. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutación en el gen supresor de tumores p-53, por lo cual las personas con este síndrome tienen una elevada incidencia de cáncer de mama así como de sarcomas ontogénicos y otros tumores malignos. Mutaciones heredadas en el gen PTEN se han reportado en casos de cáncer de mama. Las mujeres que heredan, de cualquier padre, un alelo mutado del gen supresor de tumores BRCA-1 tienen al menos un 60-80% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama durante su vida, y un 33% de probabilidad de cáncer de ovario. Otro gen supresor de tumores, el BRCA-2 también se ha visto relacionado con una mayor incidencia de cáncer de mama. <sup>(1)</sup>

Más importante que el rol que estos genes tienen, en los tipos de cáncer de mama hereditarios, es el que se ha reportado en cánceres de mama esporádicos (no hereditarios). La mutación en el gen p-53 esta presente en casi el 40% de todos los casos de cáncer de mama como un defecto adquirido y las mutaciones en PTEN ocurren en el 10% de los casos. En aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer de mama existe expresión incrementada de un oncogén dominante. Este gen codifica al receptor, miembro de la súper familia de factores de crecimiento epidermoides, llamado *erbB2* (HER-2, *neu*) Esta familia de receptores (HER 1-4) están involucrados en el crecimiento, diferenciación y división de distintos grupos celulares, mediante la activación de cascadas de segundos mensajeros. <sup>(1)</sup>

Cuando existe una ampliación genética del receptor HER-2, ocasiona la sobreexpresión en la superficie celular del mismo, contribuyendo a la transformación maligna, crecimiento y división celular incontroladas, de las células epiteliales del tejido mamario. Por lo cual es el objetivo específico de terapias sistémicas efectivas, utilizadas en la terapia adyuvante y/o tratamiento de metástasis. <sup>(1)</sup>

## 2.3 Diagnóstico

La evaluación diagnóstica para la detección de cáncer de mama se ve motivada, ya sea por síntomas que presente la paciente, que ella o un médico le detecten una masa palpable o que se realice una mamografía la cual reporte alguna masa sospechosa. La mayoría de masas encontradas en las glándulas mamarias de mujeres jóvenes pre menopáusicas son benignas. Sin embargo todas las masas deben ser evaluadas. En las mujeres pre menopaúsicas si la masa detectada es pequeña y sea probablemente un quiste pueden estar bajo observación de 2 a 4 semanas hasta el próximo periodo menstrual. <sup>(12)</sup>

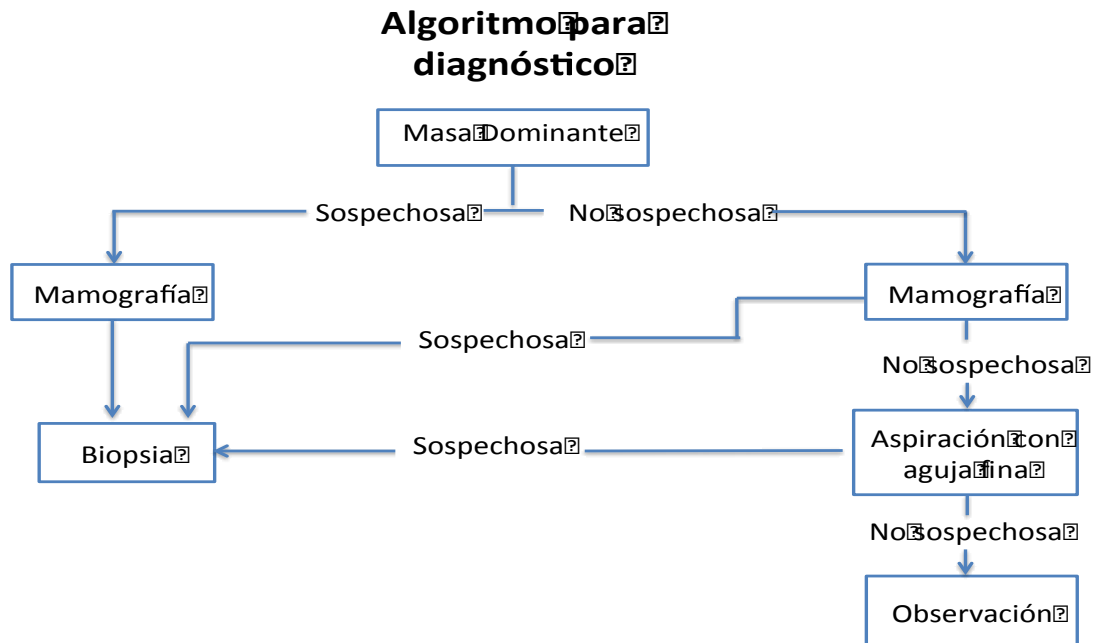
Si la masa persiste, está indicado realizar una biopsia; todas las masas en mujeres post-menopáusicas deben ser investigadas a profundidad. Los estudios de imágenes como la mamografía, ultrasonidos y resonancia

magnética pueden ayudar en la identificación de masas y también a detectar anomalías en el tejido mamario no involucrado. A todas las masas persistentes se les debe realizar biopsia aún cuando todos los estudios de imágenes sean reportados como normales. Casi del 15 al 25% de todos los casos de cáncer de mama palpables no son detectados mediante la mamografía. <sup>(13)</sup>

### 2.3.1 Técnica del triple diagnóstico

En algunas pacientes con masas palpables persistentes, se puede utilizar la llamada técnica del triple diagnóstico. Esta consiste de tres pasos; Palpación, mamografía y aspiración. Esta con el fin de prevenir biopsias innecesarias ya que muchas veces, especialmente en mujeres pre-menopáusicas, se tratan de quistes benignos. Primero mediante la palpación se identifica la masa y se cataloga como sospechosa o no sospechosa de acuerdo a sus características. A ambos tipos se les realizan mamografías luego de lo cual a las sospechosas se procede inmediatamente a realizar biopsia. A las no sospechosas se les realiza una punción de la masa con aguja fina y se aspira el contenido de la misma, si este es no sanguinolento se trata de un quiste y el tratamiento y el diagnóstico se han realizado al mismo tiempo. <sup>(14)</sup> (Ver Fig. #1)

Figura #1



## **2.4 Clasificación histológica**

Los carcinomas se dividen en carcinomas in situ y carcinomas invasores. El carcinoma in situ hace referencia a una población neoplásica de células limitada a conductos y lobulillos por la membrana basal. En algunos casos, las células pueden extenderse hacia la piel subyacente sin atravesar la membrana basal y aparecen clínicamente como enfermedad de Paget. Sin embargo, el carcinoma in situ no invade los ganglios linfáticos ni los vasos sanguíneos, ni puede metastatizar. <sup>(15)</sup>

El carcinoma invasor (sinónimo de carcinoma infiltrante) ha invadido más allá de la membrana basal hasta el estroma, donde las células también pueden invadir los vasos sanguíneos y, de ahí, llegar a los ganglios linfáticos regionales y a distancia. Incluso los carcinomas invasores más pequeños tienen cierta capacidad metastásica. El carcinoma in situ se clasificó originalmente como ductal o lobulillar según el parecido de los espacios afectados con conductos y lobulillos. Los carcinomas ductales y lobulillares invasores se denominaron así por su asociación con el componente in situ característico. Aunque estos términos descriptivos aún se utilizan, se cree que todos los carcinomas se originan en la unidad lobulillar ductal terminal, y los términos "ductal" y "lobulillar" no implican un lugar o tipo celular de origen. <sup>(16)</sup>

### **2.4.1 Carcinoma Ductal in situ**

El número de casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) ha aumentado rápidamente en las últimas 2 décadas de menos del 5% de todos los carcinomas antes del cribado con mamografía hasta el 15-30% de los carcinomas en poblaciones bien estudiadas. Entre los cánceres detectados por mamografía casi la mitad son CDIS. La mayoría de CDIS se presentan en forma de calcificaciones mamográficas. En menor cantidad, se detectan como una zona de densidad mamográfica, una masa vagamente palpable o con secreción por el pezón o en casos muy raros se puede detectar mediante una biopsia de otra lesión. <sup>(15)</sup>

El CDIS está formado por una población maligna de células limitada a conductos y lobulillos por la membrana basal. Las células mioepiteliales están conservadas, aunque pueden disminuir de número. El CDIS es una proliferación de clones y suele afectar un único sistema ductal. Sin embargo, las células pueden diseminarse por conductos y lobulillos y producir lesiones amplias que afecten a todo un sector de la mama. Cuando el CDIS afecta a los lobulillos, los acinos mamarios con frecuencia están distorsionados y desdoblados y tienen el aspecto de conductos pequeños. <sup>(15)</sup> Ha sido difícil determinar la historia natural del CDIS en el pasado; todas las mujeres se trataban con mastectomía y la práctica actual de realizar una extirpación quirúrgica seguida de radioterapia es en gran parte curativa.

El consenso parece ser que muchos casos de CDIS pequeño, de bajo grado y probablemente la mayoría de casos de CDIS de alto grado y extensos progresan hacia un carcinoma invasor. Destacando la importancia de un diagnóstico y tratamiento adecuados para esta patología. <sup>(17)</sup>

La mastectomía por CDIS es curativa en más del 95% de los casos. La rara recidiva y/o muerte normalmente son debidas a un CDIS residual en conductos del tejido adiposo subcutáneo no extirpados durante la intervención o focos ocultos de invasión que no se detectaron al hacer el diagnóstico. La conservación de la mama es adecuada en mujeres con CDIS, pero tiene un riesgo ligeramente superior de recidiva y, por tanto, de muerte por cáncer de mama. Los principales factores de riesgo de recidiva son: El grado, el tamaño y los márgenes de resección. Las muertes por cáncer de mama en mujeres con un CDIS tratado son muy raras (<2% de los casos), incluso con la conservación de la mama <sup>(15)</sup>

#### **2.4.1.1 Enfermedad de Paget**

La enfermedad de Paget del pezón es una rara manifestación del cáncer de mama (1-2% de los casos) y se presenta como una erupción eritematosa unilateral con una costra con escamas. El prurito es común y la lesión puede confundirse con un eccema. Las células malignas, conocidas como células de Paget, se extienden desde el CDIS del sistema ductal hacia la piel del pezón sin atravesar la membrana basal. Las células tumorales alteran la barrera epitelial normal y ello permite que el líquido extracelular se filtre hacia la superficie del pezón. Las células de Paget se detectan fácilmente por biopsia del pezón o preparaciones citológicas del exudado. <sup>(15)</sup>

Se detecta una masa palpable en el 50-60% de las mujeres con enfermedad de Paget y casi todas tendrán un carcinoma invasor subyacente. Por el contrario, menos de la mitad de las mujeres sin una masa palpable tendrán un carcinoma invasor. Los carcinomas suelen estar mal diferenciados y sobre-expresar HER-2/neu. La producción por los queratinocitos de heregulina- $\alpha$ , que actúa a través del receptor HER-2/neu, puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad. <sup>(18)</sup>

El pronóstico depende de la extensión del carcinoma subyacente y no esta alterado por la presencia o ausencia de CDIS con afección cutánea, cuando se equiparan edad, tamaño tumoral, grado, estado HER-2/neu y estado ganglionar. <sup>(19)</sup>

#### **2.4.2 Carcinoma lobulillar in situ**

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) siempre es un hallazgo casual en una biopsia realizada por otra causa, ya que no se asocia a calcificaciones ni a una reacción de la estroma que forma una zona de densidad. Por tanto, sigue siendo infrecuente (1-6% de todos los carcinomas) con o sin cribado con mamografía. El CLIS es bilateral en el 20-40% de las mujeres con biopsias de las dos mamas, en comparación con el 10-20% de los casos de CDIS. El CLIS es más común en mujeres jóvenes, y del 80-90% de los casos se producen antes de la menopausia. <sup>(15)</sup>

Debido a que el CLIS es frecuentemente multicéntrico y bilateral y los carcinomas posteriores se producen con la misma frecuencia en las dos mamas, se ha sugerido que el CLIS no es una neoplasia real sino un marcador de riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, las células del CLIS y del carcinoma lobulillar invasor tienen un aspecto idéntico y en ambos carecen de la expresión de e-cadherina, la proteína transmembrana responsable de la adhesión de las células epiteliales. <sup>(20)</sup>

Las mujeres con un CLIS desarrollan carcinomas invasivos con una frecuencia similar a la de las mujeres con un CDIS no tratado. En pacientes controladas durante más de 20 años se desarrolla un carcinoma invasor en el 25-35% de los casos o en alrededor del 1% al año. Estudios más antiguos indican que las dos mamas tienen el mismo riesgo, pero otro artículo más reciente señala que la mama ipsilateral tiene un mayor riesgo en mujeres con una neoplasia lobulillar. <sup>(21)</sup>

Los carcinomas invasores que se desarrollan en las mujeres después de un diagnóstico de CLIS tienen una probabilidad tres veces mayor de ser de tipo lobulillar en comparación con los carcinomas en general, pero la mayoría no muestra un morfología lobulillar específica. Las opciones terapéuticas incluyen mastectomía bilateral profiláctica, tamoxifeno o, de forma más frecuente. Seguimiento clínico y cribado. <sup>(15)</sup>

#### **2.4.3 Carcinoma invasor o infiltrante**

En mujeres jóvenes o mayores no sometidas a un cribado con mamografía, el carcinoma invasor casi siempre se presenta como una masa palpable. Para cuando un cáncer llega a palparse, casi la mitad de las pacientes tienen metástasis ganglionares axilares. Los carcinomas más grandes pueden fijarse a la pared torácica o producir retracción en la piel. Los ganglios linfáticos pueden afectarse hasta tal punto que pueden bloquear el área local de drenaje cutáneo y producir linfedema y engrosamiento de la piel, conocido como piel de naranja. La fijación de la piel de la mama por los ligamentos de Cooper da un aspecto parecido a la piel de naranja.

Cuando el tumor afecta a la parte central de la mama puede producirse una retracción del pezón. <sup>(15)</sup> En mujeres mayores sometidas a una mamografía, los carcinomas invasores se presentan comúnmente como una zona de densidad y, de promedio, tienen la mitad del tamaño de un cáncer palpable. Menos del 20% tendrán metástasis ganglionares. Los carcinomas invasores que se presentan como calcificaciones mamográficas sin zona de densidad asociada son muy pequeños y las metástasis son infrecuentes. El término "carcinoma inflamatorio" hace referencia a la presentación clínica de un carcinoma que afecta a los ganglios linfáticos dérmicos produciendo una tumefacción eritematosa de la mama. <sup>(15)</sup>

El carcinoma subyacente normalmente tiene un patrón infiltrativo difuso y no suele formar una masa palpable discreta. Esto puede crear una confusión con los trastornos inflamatorios y retrasar el diagnóstico. El diagnóstico se realiza por clínica y no se correlaciona con un tipo histológico específico de carcinoma. Raramente, el cáncer de mama se presenta como una metástasis ganglionar axilar o a distancia. En la mayoría de casos, el carcinoma primario es pequeño o está oculto por tejido mamario denso. El número de carcinomas primarios que siguen ocultos en estos casos es bajo con el empleo de mamografía, ecografía y resonancia magnética para examinar la mama. <sup>(15)</sup>

En la tabla #2 se enumeran los tipos histológicos más comunes del adenocarcinoma de mama:

<b>Tabla # 2 Distribución de los tipos histológicos del cáncer de mama</b>	
<b>Cánceres totales</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Carcinoma in situ</b>	<b>15-30%</b>
<b>Carcinoma ductal in situ</b>	80%
<b>Carcinoma lobulillar in situ</b>	20%
<b>Carcinoma invasor</b>	
<b>Carcinoma invasor</b>	<b>70-85%</b>
<b>Carcinoma de tipo no especial (ductal)</b>	79%
<b>Carcinoma lobulillar</b>	10%
<b>Carcinoma tubular/cribiforme</b>	6%
<b>Carcinoma mucinoso (coloide)</b>	2%
<b>Carcinoma medular</b>	2%
<b>Carcinoma papilar</b>	1%
<b>Carcinoma metaplásico</b>	<1%
Fuente: Robbins y Cotran Patología estructural y funcional, 7. <sup>a</sup> edición. Tabla 23-4; pagina 1147.	



## 2.5 Grado Histológico

Es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado <sup>(22)</sup> que consta de los siguientes parámetros:

- a. **Formación de túbulos:** Cuando el 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10 a 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y el tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.
- b. **Grado nuclear:** Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).
- c. **Número de mitosis:** Sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas, siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Por ejemplo para el área de 0.274 mm cuadrados se asigna un punto para 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 a 19 mitosis y tres puntos para 20 o más mitosis por 10 campos de gran aumento. El área del campo de gran aumento se debe determinar para cada microscopio.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta. <sup>(23)</sup>

## **2.6 Receptores de la membrana celular tumoral**

Los diferentes tipos de receptores expresados sobre la membrana celular de los tumores de la glándula mamaria, son de especial importancia por el rol que juegan en el crecimiento descontrolado de las células cancerígenas del tejido mamario. Identificarlos por medio de pruebas de inmunohistoquímica es parte del protocolo de diagnóstico del cáncer de mama, ya que estos tienen dos funciones vitales; su presencia o ausencia se utiliza como factor pronóstico y también determinan el tratamiento específico de cada paciente.<sup>(24)</sup>

### **2.6.1 Receptores Hormonales**

En 1896, se estableció por primera vez la asociación entre el cáncer de mama y el sistema endocrino. Desde esa época hasta la fecha los numerosos estudios científicos realizados, han demostrado que la terapia endocrina es un tratamiento elegible para las pacientes con tumores mamarios que expresan los receptores hormonales. La investigación clínica realizada hasta nuestros días ha aportado evidencias de nuevos esquemas terapéuticos con mayores beneficios para las pacientes.<sup>(25)</sup>

Los tumores mamarios hormono sensibles son el blanco de los análogos de las hormonas luteinizantes, de las progestinas, de los estrógenos, andrógenos y especialmente de los antagonistas estrogénicos, entre los cuales el tamoxifeno ha sido durante décadas, y sigue siendo la primera línea de tratamiento de los tumores primarios y de las metástasis que expresan los receptores hormonales.<sup>(26)</sup> La utilidad clínica de los receptores hormonales se comenzó a estudiar desde hace más de 30 años. En 1975 aparecieron los primeros reportes de la importancia clínica de estas moléculas,<sup>(27)</sup> dos años más tarde se confirma su relación con el grado de diferenciación de las células tumorales y son considerados como factores pronósticos independientes.<sup>(28)</sup>

La expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos se correlaciona con tumores de bajo grado histológico que responden a tratamiento hormonal sobretodo en pacientes postmenopáusicas. Solamente hay una diferencia absoluta del 8 a 10% en sobrevida libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos.<sup>(29)</sup> Sin embargo, son factores altamente predictivos de respuesta a terapia hormonal, aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos.<sup>(30)</sup> El 11% de las pacientes no responden cuando ambos receptores son positivos, y aproximadamente el 33% de las pacientes con receptores positivos no responden a terapia hormonal.<sup>(31)</sup>

La determinación de RE y RP en el tumor de pacientes con cáncer de glándula mamaria se realiza de manera rutinaria. En la década de los ochenta se determinaban por el método bioquímico de carbón-dextrán y en los noventa se empezaron a determinar por inmunohistoquímica en tejidos fijados en formaldehído e incluidos en parafina, observando una buena correlación e incluso en algunos aspectos superando el primer método. <sup>(32)</sup>

Los receptores hormonales se deben determinar en cortes del tumor y metástasis que estén bien preservados e incluso se pueden realizar en biopsia trucut, siempre y cuando se tenga suficiente material. En la medida que sea posible debe contarse con un control interno positivo de tejido normal y si no es así se recomienda siempre correr al mismo tiempo controles positivos ya conocidos. <sup>(24)</sup> Los tumores de la glándula mamaria que no presentan expresión de receptores hormonales de progesterona y estrógeno, se han visto relacionados a una mayor incidencia de metástasis cerebral. <sup>(7)</sup>

### **2.6.2 Sobreexpresión del receptor HER-2/neu**

En aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer de mama existe expresión incrementada de un oncogén dominante. El proto-oncogén HER-2/neu está localizado en el cromosoma 17q y codifica para una glicoproteína transmembrana de 185 KDa, que posee actividad tirosina cinasa intrínseca. <sup>(33)</sup>

Este gen codifica al receptor, miembro de la súper familia de factores de crecimiento epidermoides, llamado *erbB2* (HER-2, *neu*) Esta familia de receptores (HER 1-4) están involucrados en el crecimiento, diferenciación y división de distintos grupos celulares, mediante la activación de cascadas de segundos mensajeros. <sup>(3)</sup>

Una célula cancerígena HER2-positiva, tiene aproximadamente 2 millones de proteínas HER-2 en su superficie, cerca de 100 veces más que una célula normal. <sup>(34)</sup>

Cuando existe una ampliación genética del receptor HER-2, ocasiona la sobreexpresión en la superficie celular del mismo, estos receptores se dimerizan con otros miembros de la familia *erbB2*, iniciando cascadas de señalización intracelular que contribuyen a la transformación oncogénica y la génesis tumoral. Induciendo la transformación maligna, el crecimiento y división celular incontrolados, de las células epiteliales del tejido mamario. <sup>(3)</sup>

Los tumores HER-2, *neu* positivos, tienen una actividad biológica aumentada donde sus células se reproducen de forma acelerada y tienen una mayor respuesta a los niveles normales de factores de crecimiento celular. <sup>(35)</sup>

Este tipo de tumores son más agresivos y tienen un peor pronóstico comparado con los tumores que no sobre-expresan el receptor HER-2. Las pacientes con este tipo de tumor tienen de 2 a 4 veces más probabilidades de desarrollar metástasis cerebral que las pacientes que no sobre-expresan HER/2.<sup>(3)</sup> La sobre-expresión de HER-2 se observa en carcinomas de mama poco diferenciados con alto grado histológico, algunos de ellos se asocian a carcinomas ductales in situ de tipo comedo-carcinoma y habitualmente son negativos a receptores hormonales.<sup>(36)</sup> Las técnicas usadas para detectar anomalías en la amplificación del gen HER-2/neu o en la sobre expresión de su proteína incluyen inmunohistoquímica, “Fluorescence In-Situ Hybridization” (FISH), “Chromogenic In-Situ Hybridization” (CISH), Real time-PCR y el ensayo de ELISA.<sup>(33)</sup>

La sobre expresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal; específicamente en tratamientos con tamoxifen. También es predictiva de resistencia a la quimioterapia con CFM (Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo); por otro lado, las pacientes con tumores que sobre expresan HER-2 se benefician mejor con un tratamiento que incluya antraciclinas que aquellas que no sobre expresan HER-2.<sup>(35)</sup>

### **2.6.3 Tumores triple negativo**

Los tumores triple negativo se caracterizan por la ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y también de Her-2. Este tipo de cáncer de mama se caracteriza por ser histológicamente de tipo ductal, de alto grado histológico y altas tasas mitóticas y proliferativas. También se ha asociado a una peor prognosis, un alto riesgo de recurrencia local, y bajas tasas de sobrevivencia.<sup>(39)</sup>

Debido a sus características las mujeres con cáncer de mama triple negativo no se pueden beneficiar de terapias biológicas dirigidas contra receptores Her-2 como el trastuzumab o terapias endocrinas dirigidas contra los receptores hormonales como el tamoxifeno. Solo existen pocas opciones terapéuticas para este tipo de cáncer, y la quimioterapia convencional es probablemente el único tratamiento que puede ser efectivo después de la cirugía y la radiación dirigida.<sup>(39)</sup> Se han asociado varios factores de riesgo de padecer este tipo de cáncer. Se encontró que las mujeres de raza negra tienen una mayor probabilidad de desarrollar este tipo de tumores. También se han asociado otros factores de riesgo independientes, de presentar cáncer de mama triple negativo; como edad joven, estatus pre menopaúsico, mujeres multíparas, uso de hormonas anticonceptivas, edad temprana de menarquía y no dar lactancia materna.<sup>(39)</sup>

## 2.7 Estadificación

La estadificación del cáncer de mama permite individualizar el pronóstico de cada paciente y orienta el tratamiento. Actualmente se utiliza la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer staging) que toma en cuenta el tamaño del tumor (T) el estado ganglionar (N) [ver anexo #1] y la presencia de metástasis a distancia (M). (Ver tabla #3)

<b>Tabla # 3 Estadificación del cáncer de mama: Sistema TNM</b>	
<b>Tumor primario (T)</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ Enfermedad de Paget del pezón
<b>T1</b>	Tumor $\leq$ 20 mm
<b>T1mi</b>	Tumor $\leq$ 1mm en su diámetro mayor
<b>T1a</b>	Tumor > 1mm pero $\leq$ 5 mm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor > 5mm pero $\leq$ 10mm en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	Tumor > 10mm pero $\leq$ 20mm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor > 20mm pero $\leq$ 50mm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor > 50mm en su diámetro mayor
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica, no incluye solo adherencia o invasión al musculo pectoral
<b>T4b</b>	Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
<b>T4c</b>	T4a y T4b combinados
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio
<b>Estado ganglionar (N)</b>	
<b>Nx</b>	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
<b>N0</b>	No hay metástasis en los ganglios regionales
<b>N1</b>	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
<b>N2</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
<b>N2a</b>	Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
<b>N2b</b>	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables
<b>N3</b>	Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar. Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.
<b>N3a</b>	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
<b>N3b</b>	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
<b>N3c</b>	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales

<b>Metástasis (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
<b>cM0 (i+)</b>	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2mm en un paciente sin síntomas de metástasis.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia detectables
<b>Fuente: AJCC Cancer Staging Manual. Seventh ed. 2009;419-460</b>	

### 2.7.1 Tamaño del tumor

El tamaño del tumor primario es un factor pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente. El carcinoma mínimo de la glándula mamaria se ha definido como aquel carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o carcinoma invasor que mide menos de 0.5 cm de diámetro. Se ha reportado que el 28% de estos carcinomas tienen metástasis ganglionares. Aunque algunos autores las reportan en sólo 3 a 5%, se ha observado que cuando el tamaño del tumor aumentaba de 0.6 a 1 cm también aumenta su incidencia hasta el 16 %.<sup>(40)</sup>

En un estudio se reportó una sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87% a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor  $\leq 1$  cm, por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un período de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente.<sup>(41)</sup>

Es importante que el informe patológico reporte el tumor de la forma más exacta posible por lo que se deben cumplir con las siguientes características:<sup>(24)</sup>

- a. El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.
- b. El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse. En tumores con amplio componente in situ, solo se tomará como tamaño del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- c. Cuando se encuentran dos o más tumores estos se deben reportar por separado.

Un mayor tamaño del tumor primario se ha visto relacionado con un mayor riesgo de metástasis cerebral.<sup>(7)</sup>

### **2.7.2 Estado ganglionar**

En el presente el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer temprano de glándula mamaria es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos.

El número de ganglios afectados también es importante, aquellas pacientes con 4 o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico.<sup>(42)</sup> El método de aclaramiento con técnicas especiales aumenta el número de ganglios detectados en un 30 a 40 %, sin embargo, no se ha observado cambio al momento de estadificar con los métodos habituales de disección de ganglios.<sup>(43)</sup>

Actualmente se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 15 a 20 ganglios. El reporte de patología incluye la cantidad total de ganglios, especificando el número afectado por metástasis, el estado de su cápsula y la presencia de neoplasia en el tejido adiposo periférico.

También se menciona la presencia de conglomerados metastásicos. La micro-metástasis es  $\leq 2$  mm de diámetro en el ganglio linfático. En 9 a 13 % de las pacientes con ganglios negativos se pueden encontrar pequeños focos microscópicos metastásicos en múltiples rebajes teñidos con hematoxilina-eosina y el porcentaje aumenta hasta en un 15 a 20% cuando se utiliza inmunohistoquímica para detectar células neoplásicas metastásicas en los ganglios.<sup>(44)</sup>

### **2.7.3 Metástasis**

La metástasis se define como la aparición de uno o más focos patológicos secundarios a otro primitivo, con o sin desaparición de éste, en regiones o partes no contiguas del punto de evolución del foco primario. En sentido estricto es la metástasis tumoral, la cual se efectúa por vía sanguínea, linfática, cavidades serosas y espacios cerebro-espinales.<sup>(45)</sup>

Las células tumorales migratorias que metastatizan son aquellas que logran generar un tumor secundario con manifestaciones clínicas. Las principales fases del proceso de metastatización son: penetración, desprendimiento o propagación, implantación, colonización y crecimiento hasta formar una tumoración hija.<sup>(44)</sup>

Los principales sitios a donde metastatiza el cáncer de mama son: hueso, hígado y pulmón. Las pacientes con cualquier tipo de metástasis se consideran de alto riesgo y solo tienen una tasa de supervivencia de 14% a los 5 años.<sup>(14)</sup>

Casi la mitad de las pacientes que son tratadas por cáncer de mama aparentemente localizado, terminan desarrollando enfermedad metastásica. Aunque un pequeño número de estas pacientes, disfrutan de remisiones largas cuando son tratadas con combinaciones terapéuticas tanto sistémicas como locales, pero la mayoría terminan falleciendo por la enfermedad metastásica.<sup>(14)</sup>

### **2.7.3.1 Metástasis cerebral**

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes estos aparecen en el 20-40% de todos los pacientes oncológicos. Se producen por diseminación hematológica y su localización habitual es el parénquima cerebral.<sup>(45)</sup> Los tumores primarios que más frecuentemente producen metástasis cerebrales son los de pulmón y mama, seguidos por el melanoma y el cáncer colorrectal.<sup>(46)</sup>

La clínica neurológica que presentan estos pacientes es secundaria al crecimiento tumoral y al edema cerebral que lo acompaña: cefalea, déficits motores, convulsiones y disfunción cognitiva. La técnica de elección en su diagnóstico es la resonancia magnética nuclear con contraste, presentándose la mayoría de las veces como lesiones múltiples supratentoriales. La radiografía de tórax demuestra un cáncer primario de pulmón o metástasis pulmonares de otros tumores en más de la mitad de los casos.<sup>(46)</sup>

Aunque la metástasis cerebral es menos común que la metástasis de hueso o visceral en las pacientes con cáncer de mama, se estima que un 10-30% de estas pacientes desarrollarán metástasis cerebral.<sup>(46)</sup> La prognosis general de las pacientes es pobre ya que las mujeres con metástasis cerebral no tienen una buena respuesta a las terapias sistémicas comparado con las pacientes con metástasis en otros sitios. La metástasis cerebral se ha asociado a una reducción de la calidad de vida debido al deterioro neurológico progresivo que presentan.<sup>(46)</sup>

En autopsias realizadas a pacientes con cáncer de mama se identificó metástasis cerebral en el 16-30% de todos los casos, y la incidencia parece estar en aumento. Aunque la mayoría de las metástasis al sistema nervioso central (SNC) se diagnostican en respuesta a los síntomas clínicos que reportan las pacientes, el uso más frecuente de métodos de detección sensibles como la resonancia magnética puede ser la causa del aumento de la incidencia. También el hecho que hay una mayor conciencia sobre la metástasis cerebral, entre las pacientes y los médicos, podría ser otra causa del aumento de la incidencia.<sup>(47)</sup>



Aún cuando las terapias sistémicas y adyuvantes con trastuzumab pueden disminuir el riesgo de metástasis a distancia en general y prolongar la supervivencia global, el hecho que no penetra la barrera hematoencefálica puede aumentar el riesgo de metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama.<sup>(48)</sup>

### **2.7.3.1.1 Factores de Riesgo**

Se han asociado varios factores de riesgo con el desarrollo de metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama metastásico, entre los que se incluyen: edad joven (<50 años), presencia de dos o más sitios de metástasis, tumores de alto grado histológico, tumores >2cm al momento de diagnóstico de metástasis, y tumores HER-2 positivos.<sup>(49)</sup> Los pacientes con tumores triple negativo también tienen un mayor riesgo de desarrollar metástasis a SNC. Estos tumores se han asociado a altas tasas, de metástasis cerebral, como sitio de primera recurrencia.<sup>(50)</sup> Las metástasis a SNC están asociadas a tasas de supervivencia de 8% a los 2 años, 6.9% a los 3 años y 1.3% a los 5 años. La mayoría de pacientes con metástasis a SNC mueren por progresión sistémica de la enfermedad.<sup>(51)</sup>

En un estudio realizado en China en el 2012 se encontró que el primer sitio de metástasis visceral primaria no era un factor de riesgo de padecer una metástasis cerebral subsecuente en sí, pero el simple hecho de presencia de metástasis si aumentaba significativamente el riesgo de metástasis cerebral. Por este hecho cualquier paciente que presente metástasis no cerebral tiene mayor riesgo de presentar metástasis cerebral con el tiempo, esto puede deberse a la capacidad metastásica de estos tumores y no al primer sitio de aparición.<sup>(7)</sup>

El mismo estudio evidenció que; un diagnóstico de cáncer de mama antes de los 36 años de edad, 4 o más linfonodos con metástasis, tumores con expresión de receptores estrogénicos negativos, sobreexpresión de HER-2 y un período de tiempo  $\leq 24$  meses libres de enfermedad metastásica después del diagnóstico de cáncer de mama, eran fuertes factores, independientes, predictivos de aparición de metástasis cerebral.<sup>(7)</sup> La mediana de supervivencia, para los pacientes con cáncer de mama, con metástasis cerebral no tratada es de 4 semanas; esta se puede aumentar de 4-6 meses

con radioterapia cerebral total y radiocirugía estereotáctica o puede llegar a los 16 meses si se trata de un único foco de metástasis que pueda ser removido por medio de cirugía.

La cirugía de las lesiones metastásicas se puede considerar en pacientes con buen estado general, tumor primario controlado y menos de cuatro metástasis cerebrales.<sup>(52)</sup>

La capacidad de realizar actividades diarias es un factor pronóstico que se debe medir en cada caso de cáncer de mama con metástasis cerebral y se debe documentar el avance o deterioro de cada paciente, para esto se utiliza la escala de Karnofsky (KPS).<sup>(53)</sup>

## 2.8 Estadificación Grupal

La estadificación grupal tiene el fin de individualizar el pronóstico de cada paciente y orientar el tratamiento. La estadificación grupal se hace basada en el estadio que se reporta de cada variable del sistema TNM. (Ver tabla).

#

<b>Tabla #4 Estadificación grupal según TNM</b>			
<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tix	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1M1	M0
	T1	N1M1	M0
<b>IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Fuente: AJCC Cancer Staging Manual. Seventh ed. 2009;419-460**

## **2.9 Tratamiento**

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorreccionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares.

### **2.9.1 Carcinoma in situ**

El carcinoma in situ localizado no se considera una lesión maligna, sino un marcador de mayor riesgo de presentar un cáncer de mama subsecuente; las mujeres con este tipo de cáncer tienen un 25% de riesgo más alto de padecer un cáncer ductal invasivo en cualquier mama. Por lo cual los pacientes con carcinoma in situ localizado se deben someter a exámenes físicos anuales junto con mamografía sin cirugía o irradiación adicional.<sup>(12)</sup>

Aún con la mejor prognosis del carcinoma ductal in situ, comparado con un cáncer invasivo, el tratamiento primario debe ser multidisciplinario ya que debe ser manejado por cirujanos, especialistas en radioterapia y médicos oncólogos.

La mayoría de los pacientes con carcinoma ductal in situ se manejan de mejor manera mediante una lumpectomía (escisión de la masa tumoral dejando márgenes limpios alrededor del tumor) e irradiación, pero algunos pacientes que únicamente presenten lesión muy pequeñas, se pueden tratar de forma adecuada únicamente con una lumpectomía. Esta combinación de lumpectomía y radiación es favorable ya que permite conservar la mama afectada.<sup>(12)</sup>

Actualmente el mejor valor predictivo de recurrencia en estos pacientes es únicamente la cantidad de tejido normal en el margen que rodea la lesión. Las pacientes con un margen alrededor de la lesión de 1cm o más tienen una tasa de recurrencia del 10% o menos. En pacientes con lesiones mayores de 2.5cm multifocales con márgenes cortos, esta indicada la mastectomía. Rara vez se ven involucrados los ganglios linfáticos por lo que no es indicada la disección axilar.<sup>(12)</sup>

## 2.9.2 Cirugía

El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades.

El objetivo es lograr el mejor control oncológico, para esto deben tenerse en consideración factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia. Parte fundamental en la toma de decisiones es indiscutiblemente la preferencia del paciente con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica en conjunto.<sup>(57)</sup>

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global. Las indicaciones para mastectomía incluyen:

1. Contraindicación para recibir radioterapia.
2. Enfermedad multicéntrica.
3. Dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.<sup>(57)</sup>

Existen varios tipos de mastectomía, la mastectomía total extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezón. En la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el complejo areola-pezón, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del complejo areola-pezón con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada.<sup>(58)</sup>

La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en nuestro país debido a los estadíos localmente avanzados en los que realizamos el diagnóstico en nuestras pacientes e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares I y II, procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados.<sup>(58)</sup>

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local.

Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes.<sup>(58)</sup>

En la actualidad la disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa. La técnica ideal para su búsqueda consiste en la técnica combinada de inyección de un colorante (azul patente) y un material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) de forma subdérmica periareolar y en el borde del tumor, y en condiciones ideales la complementación con un estudio de linfocentelleografía, aunque puede ser realizado con una sola técnica mientras se obtenga una baja tasa de fallas en la identificación (<5%).<sup>(59)</sup>

### **2.9.3 Tratamiento Neoadyuvante**

El tratamiento neoadyuvante se refiere a todo tratamiento que se le da a la paciente previo a la cirugía. Una mujer puede recibir quimioterapia neoadyuvante del cáncer de seno para reducir el tamaño de un tumor que no se puede operar en su estado actual para que pueda ser extirpado quirúrgicamente. Una mujer cuyo tumor puede ser extirpado por mastectomía podría recibir terapia neoadyuvante en vez de dicha cirugía con el fin de reducir el tamaño del tumor lo suficiente para realizar cirugía de conservación del seno.<sup>(14)</sup>

#### **2.9.3.1 Tratamiento sistémico**

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años y se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. Se recomienda un esquema basado en taxanos y antraciclenos durante seis a ocho ciclos. El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas.<sup>(65)</sup>

En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes con buena respuesta, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa.<sup>(65)</sup>

En los pacientes con sobreexpresión de HER2 está indicada la adición de trastuzumab a la quimioterapia. En caso de presentarse tumores con receptores hormonales positivos con baja tasa de proliferación y bajo grado nuclear se recomienda terapia endocrina neoadyuvante, la duración óptima de este tratamiento es de seis meses o hasta obtener la máxima respuesta. Se prefieren los inhibidores de la aromatasas.<sup>(65)</sup>

## 2.9.4 Tratamiento Adyuvante

La terapia adyuvante para el carcinoma de glándula mamaria es cualquier tratamiento que se administra después de la cirugía para aumentar la posibilidad de supervivencia prolongada sin recurrencia.<sup>(14)</sup>

### 2.9.4.1 Quimioterapia

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clones resistentes, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes.<sup>(60)</sup> La quimioterapia basada en antraciclinas disminuye 33% las recaídas y 27% la mortalidad en mujeres menores de 50 años. A 15 años de seguimiento, la mortalidad en números absolutos disminuyó 7% (78% vs 71%) en pacientes con ganglios negativos y 11% (53 vs 42%) en pacientes con ganglios positivos. En mujeres de 50 a 69 años de edad el beneficio fue de 2% (69 vs 67%) en ganglios negativos y 3% (49 vs 46%) en ganglios positivos.<sup>(60)</sup> El beneficio de la quimioterapia es independiente del estado ganglionar, menopáusico, expresión de los receptores hormonales u otras terapias adyuvantes. Se ha demostrado que la adición de taxanos a la quimioterapia adyuvante, ya sea de forma secuencial o concomitante a los antraciclenos mejora la supervivencia libre de enfermedad (SVLE), sin embargo, no todos los estudios han demostrado beneficio en supervivencia global (SVG). Un meta-análisis del empleo de taxanos adyuvantes en cáncer de mama, concluye un beneficio a cinco años en período libre de enfermedad de 5% y de la supervivencia global de 3%.<sup>(14)</sup>

#### 2.9.4.1.1 Terapia Endocrina

Entre 50 y 70% de los pacientes con cáncer de mama, el tumor tendrá receptores hormonales en su superficie por lo que se podrán beneficiar de una de las siguientes modalidades de manejo. La decisión dependerá de las condiciones de la paciente, comorbilidades, biología tumoral y perfil de seguridad de cada tratamiento. Con cualquiera de estas modalidades terapéuticas no está recomendada la quimioterapia concomitante, y en la actualidad se pueden combinar con terapia biológica.<sup>(14)</sup>

- **Tamoxifén**

En el terreno adyuvante, la administración de tamoxifén durante cinco años ha demostrado una disminución en el riesgo a recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, así como reducción en el desarrollo de otro cáncer de mama, lo que se traduce en un beneficio absoluto a 15 años de 12% y de muerte de 9%.

Los beneficios del tamoxifén son similares en mujeres pre menopáusicas que en postmenopáusicas. Es importante considerar que el uso de tamoxifén está relacionado con eventos adversos mayores tales como cáncer endometrial en 1% y enfermedad tromboembólica en 2% (22).<sup>(61)</sup>

- **Inhibidores de aromatasas**

Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante exclusivo de mujeres postmenopáusicas, administrados de forma inicial o secuencial, han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad, no así en la supervivencia global.

La decisión del tipo de inhibidor se relaciona con el perfil de toxicidad y características de riesgo en cada paciente. La duración óptima recomendada es de cinco años. El beneficio absoluto es de 3% de disminución de la recurrencia.<sup>(62)</sup>

Los mayores efectos secundarios de estos fármacos son osteoporosis y fracturas secundarias aunque dichos efectos son reversibles al suspender el tratamiento y se pueden disminuir con el uso de bisfosfonatos; por lo anterior es muy importante la vigilancia de la densidad ósea.<sup>(63)</sup>

- **Ablación o supresión ovárica**

En mujeres premenopáusicas, la ablación ovárica se ha asociado con disminución en recaída y en mortalidad, los beneficios son similares en magnitud a los obtenidos con quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos. La ablación o la supresión ovárica pueden conseguirse con irradiación, cirugía o agonistas de la hormona liberadora-gonadotropina (GnRH) o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).<sup>(60)</sup>

Esta opción de tratamiento se recomienda para pacientes que rechazan o que tienen alguna contraindicación para la quimioterapia o para tamoxifén.

Los efectos secundarios de esta opción son los propios de la ablación/supresión ovárica, es decir, síntomas menopáusicos. En la actualidad la supresión ovárica no ha demostrado un beneficio para preservar fertilidad en pacientes que recibirán quimioterapia.<sup>(60)</sup>

#### **2.9.4.1.2 Trastuzumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína de superficie HER2-neu. Diversos estudios han evaluado el beneficio de trastuzumab concomitante o secuencial con quimioterapia de forma adyuvante, los resultados combinados demuestran disminución relativa del riesgo de recurrencia o muerte por cualquier causa de 38%.<sup>(37)</sup>

El trastuzumab se ha visto asociado a tasas de respuesta de hasta un 15% en pacientes que recibieron quimioterapia previamente. Cuando se utiliza en combinación con quimioterapia tiene una tasa de respuesta de hasta 70-80%.<sup>(3)</sup>

El trastuzumab prolonga tanto la duración de la respuesta como la supervivencia de los pacientes con tumores HER-2+ cuando se administra en conjunto con quimioterapia comparado con quienes reciben únicamente quimioterapia. Previo al desarrollo de éste, las pacientes con cáncer de mama HER-2+ tenían un peor pronóstico terapéutico comparado con las pacientes que no lo presentaban.<sup>(3)</sup>

Los niveles de trastuzumab en líquido cefalorraquídeo son, en promedio, 300 veces más bajo que los niveles serológicos. Lo cual indica que tiene nula o mínima capacidad de atravesar la membrana hematoencefálica por lo cual no es efectivo en el tratamiento de metástasis en el sistema nervioso central. En datos históricos se reporta que únicamente un 10% de las pacientes con cáncer de mama metastásico desarrollan metástasis cerebral sintomática. Sin embargo un estudio en pacientes post-mortem reveló que de todas las pacientes que fallecieron a causa del cáncer de mama, 29.6% de estas presentaban enfermedad del sistema nerviosos central.<sup>(3)</sup>

Esto indica la hipótesis de que las pacientes a quienes se les prolonga la supervivencia mediante terapias que no penetran en el sistema nervioso central tendrán una mayor incidencia de metástasis cerebral sintomática antes de morir, por lo cual el tratamiento con trastuzumab se considera un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis cerebrales.<sup>(3)</sup>

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 (+) que recibieron regímenes terapéuticos que incluían trastuzumab presentaron una incidencia de metástasis a sistema nervioso central de 28 a 43%, esta incidencia es más alta que la reportada históricamente antes de la introducción del trastuzumab.<sup>(38)</sup>



### **2.9.3.2 Radioterapia**

El tratamiento con radioterapia está indicado en todos los pacientes que hayan sido sometidos a cirugía conservadora. El boost o sobreimpresión se considera estándar, y se administra usando electrones. La irradiación parcial de la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños como parte integral del tratamiento conservador, <sup>(64)</sup> puede administrarse en forma de:

1. Raquiterapia intersticial con implante de tasa alta.
2. Braquiterapia intracavitaria (catéter o balón).
3. Radioterapia intraoperatoria.
4. Radioterapia externa conformacional.

La radioterapia post mastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios; y aumenta la supervivencia global en 10%. Está indicado en los pacientes con cuatro o más ganglios positivos, y/o con márgenes quirúrgicos cercanos y/o con tumor  $\geq 5$  cm de diámetro. <sup>(64)</sup>

### **2.9.5 Seguimiento**

Consiste en valoración clínica periódica (trimestral los primeros dos años, del año 3 al año 5 es semestral, y posteriormente, anual), los objetivos son: detectar recaída local, regional o sistémica y la presencia de un segundo primario. Se debe realizar una mastografía y tele de tórax anuales así como densitometría ósea semestral (en postmenopáusicas o tratadas con inhibidores de aromatasa).

El abordaje clínico debe ser completo con énfasis en sitios probables de recaída o complicaciones de tratamiento previo, según los hallazgos se realizan estudios de laboratorio y gabinete intencionados. Es importante recomendar a la paciente realizar ejercicio aeróbico, evitar sobrepeso así como medidas de protección para linfedema ya que esto puede afectar su calidad de vida. Se debe proveer información y soporte psicosocial al paciente y familiares. <sup>(14)</sup>

### 3. Objetivos

#### **Objetivo General**

Identificar los factores de riesgo asociados a metástasis cerebral presentados por las pacientes con cáncer de mama her-2 neu tratadas con trastuzumab, en la consulta externa de oncología del IGSS La Autonomía, de Enero de 2008 a Diciembre de 2012.

#### **Objetivo específico**

Caracterizar demográfica y clínicamente a las pacientes con cáncer de mama HER-2 *neu* positivo tratadas con trastuzumab.

### 4. Materiales y métodos

Se utilizó un diseño de estudio Retrospectivo (casos y controles), analítico y observacional. Se definió un único criterio de inclusión en el cual se estudiaron únicamente aquellos expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión del receptor Her-2 *neu*, tratadas con trastuzumab, que hayan sido atendidas en la consulta externa de oncología del IGSS *La Autonomía*, del 1ero de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2012. La población fueron todos aquellos expedientes que cumplieran con el criterio de inclusión, y se definió como criterio de exclusión todos aquellos expedientes a los que no se pudiera tener acceso. El instrumento de recolección de datos (Ver anexo No. 2) fue creado basado en los objetivos y variables definidas para el estudio. (Ver tabla No. 6) se validó utilizándose con 10 expedientes del IGSS, sin incluirse los resultados de estos. La identificación de los expedientes fue realizada utilizando la base de datos digital MEDI-IGSS, con la cual se identificaron y se listaron los registros médicos de todos los expedientes de pacientes con cáncer de mama her-2 neu positivo, que fueron atendidas en el período de tiempo determinado, identificando un total de 227 casos. Luego de esto la lista definitiva de registros médicos fue entregada al departamento de archivo del IGSS.

Con los resultados obtenidos del instrumento, se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2011 para crear la base de datos y se realizaron tablas para observar la distribución de los resultados obtenidos para su posterior análisis. Se clasificó a las pacientes con metástasis cerebral como casos y el resto de pacientes sin metástasis cerebral como grupo control. Se clasificaron los resultados de cada variable según fueran factores de riesgo o datos demográficos y clínicos. Las variables clínicas y demográficas se analizaron utilizando medidas de tendencia central (moda, media y mediana) y se calcularon intervalos de confianza de 95% para la caracterización de la población estudiada.

Se utilizó el programa Prism 6 de GraphPad Software inc. Para identificar la asociación de los factores de riesgo y de las variables clínicas con el desarrollo de metástasis cerebral, calculando P mediante la prueba exacta de Fisher. Se tomó como asociación significativa una  $P \leq 0.05$ . También se calculó el cociente de probabilidades (odds ratio) con intervalo de confianza de 95%, de cada factor de riesgo asociado.

**Tabla # 5 Variables**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
<b>11.1 Variables Demográficas</b>				
<b>Edad Actual</b>	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Se calculará el número de años desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa, de razón	Edad en años
<b>Estado civil</b>	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles	Situación legal y/o sentimental del individuo.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Soltera</li> <li>➤ Casada</li> <li>➤ Unida</li> </ul>
<b>Lugar de residencia actual</b>	Departamento de residencia en el momento del diagnóstico	Domicilio registrado en el expediente clínico por referencia del paciente	Cualitativa, nominal	Departamento que aparece registrado en el listado de la Secretaria de Planificación y Programación de la Presidencia.
<b>Profesión u ocupación</b>	Empleo, oficio o actividad que se realiza habitualmente a cambio de un salario	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Profesión u ocupación relacionada con servicios de salud.</li> <li>➤ Profesión u ocupación no relacionada con servicios de salud</li> <li>➤ Ninguna</li> </ul>
<b>11.2 Variables Clínicas</b>				
<b>Comorbilidades</b>	Diagnóstico de cualquier enfermedad concomitante y distinta a la estudiada.	Información obtenida del expediente clínico.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diabetes</li> <li>➤ Hipertensión</li> <li>➤ Neoplasia no relacionada a tejido mamario</li> <li>➤ Otras</li> <li>➤ Ninguna</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	Todo régimen de quimioterapia, terapia hormonal, y radioterapia recibida antes (neoadyuvante) y/o después (adyuvante) del tratamiento principal. (cirugía)	Dato se obtendrá del primer tratamiento reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Adyuvante</li> <li>➤ Neo-adyuvante</li> </ul>
<b>Número de hijos</b>	Clasificación de una mujer por el número de gestas de niños vivos.	Información obtenida de los antecedentes obstétricos, del expediente clínico, referidos por la paciente.	Cuantitativa discreta, de razón.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1 hijo</li> <li>➤ 2 o más hijos</li> <li>➤ Ninguno</li> </ul>
<b>Edad de menarquía</b>	Edad de la paciente al momento de	Información obtenida de los antecedentes	Cuantitativa, de razón.	Edad en años

	presentar la primera menstruación.	gineco-obstétricos, del expediente clínico, referidos por la paciente.		
<b>Menopausia</b>	Estado reproductivo estéril de la mujer, después del cese total de la menstruación.	Información obtenida de los antecedentes gineco-obstétricos, del expediente clínico, referidos por la paciente.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Si</li> <li>➤ No</li> </ul>
<b>Edad de menopausia</b>	Edad de la paciente al momento de su última menstruación	Información obtenida de los antecedentes gineco-obstétricos, del expediente clínico, referidos por la paciente.	Cuantitativa, de razón.	Edad en años
<b>Tipo histológico</b>	Tipo celular del tejido mamario del cual se originó el tumor cancerígeno.	<p>Dato se obtendrá del informe anatómico-patológico del expediente clínico.</p> <p>El tipo histológico según las características celulares del tumor y si estas están confinadas a los ductos y lobulillos (carcinoma in situ ductal o lobulillar) o si trata de tumores invasores del estroma mamario (ductal, lobulillar, tubular, mucinoso, medular, papilar o metaplásico)</p>	Cualitativa, nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tipo de tumor.</li> </ul>
<b>Estadificación</b>	La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta del tratamiento.	<p>Dato se registrará de acuerdo con el reportado por el médico oncólogo tratante, en el expediente clínico de cada paciente.</p> <p>Estadificación grupal según la calificación total de cada estrato del sistema TNM de la AJCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estadío 0: Tix-N0-M0</li> <li>➤ Estadío IA: T1-N0-M0</li> <li>➤ Estadío IB: (T:0,1)-N1-M0</li> <li>➤ Estadío IIA: (T: 0, 1,2)-(N: 1, 1,0)-M: 0</li> <li>➤ Estadío IIB: (T: 2,3)-(N: 1,0)-M0</li> </ul>	Cualitativa, ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estadío: 0</li> <li>➤ Estadío: IA</li> <li>➤ Estadío: IB</li> <li>➤ Estadío: IIA</li> <li>➤ Estadío: IIB</li> <li>➤ Estadío: IIIA</li> <li>➤ Estadío: IIIB</li> <li>➤ Estadío: IIIC</li> <li>➤ Estadío: IV</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estadio IIIA: (T: 0,1,2,3,3)-(N: 2,2,2,1,2)-M0</li> <li>➤ Estadio IIIB: (T: 4,4,4)-(N: 0,1,2)-M0</li> <li>➤ Estadio IIIC: T: Cualquiera-N:3-M0</li> <li>Estadio IV: Cualquier T- Cualquier N- M:1</li> </ul>		
<b>11.3 Factores de riesgo</b>				
<b>Edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama</b>	Edad de la paciente al momento del diagnóstico de cáncer de mama	Información se obtendrá según la edad descrita en el primer informe patológico que reporte por primera vez cáncer de mama	Cuantitativa, de razón.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≤35 años</li> <li>➤ ≥36 años</li> </ul>
<b>Grado de diferenciación histológica (SBR)</b>	Calificación dada al tejido tumoral de la paciente según los parámetros del sistema de gradificación histológica Scarff-Bloom-Richardson modificado.	<p>Dato será obtenido del informe anatómico-patológico del expediente clínico.</p> <p>Grado de diferenciación celular según la puntuación dada por la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Grado I: bien diferenciados (3-5)</li> <li>➤ Grado II: moderadamente diferenciados (6-7)</li> <li>➤ Grado III: poco diferenciados (8-9)</li> </ul>	Cualitativa, Ordinal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Grado I</li> <li>➤ Grado II</li> <li>➤ Grado III</li> </ul>
<b>Tamaño del tumor</b>	Clasificación según el tamaño del tumor, basada en la escala de estadificación TNM para cáncer de mama.	<p>Dato será obtenido del informe anatómico-patológico del expediente clínico.</p> <p>Clasificación del tamaño del tumor en milímetros según la escala TNM de la AJCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ T0: No hay evidencia de tumor primario.</li> <li>➤ TIS: Carcinoma in situ</li> <li>➤ T1a: Tumor &gt;0.1 cm pero ≤ 0.5 cm</li> <li>➤ T1b: Tumor &gt;0.5 cm pero ≤1 cm</li> <li>➤ T1c: Tumor &gt;1 cm pero ≤2 cm</li> <li>➤ T2: Tumor &gt;2 cm pero ≤5 cm</li> <li>➤ T3: Tumor &gt;5 cm</li> </ul>	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ T0</li> <li>➤ TIS</li> <li>➤ T1a</li> <li>➤ T1b</li> <li>➤ T1c</li> <li>➤ T2</li> <li>➤ T3</li> <li>➤ T4</li> <li>➤ T4a</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica, inflamación, lesiones satelitales, ulceraciones.</li> <li>➤ T4a: Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral.</li> <li>➤ T4b: Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio.</li> <li>➤ T4c: T4a y T4b combinados</li> <li>➤ T4d: Carcinoma inflamatorio</li> </ul>		
<b>Estado Ganglionar</b>	Clasificación según el grado de invasión de células tumorales a los ganglios linfáticos regionales, basada en la escala de estadificación TNM para cáncer de mama.	<p>Dato será obtenido del informe anatómico-patológico del expediente clínico de cada paciente.</p> <p>Clasificación según el nivel de extensión de células tumorales a ganglios linfáticos regionales basada en el sistema TNM de la AJCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N0: No hay metástasis en los ganglios regionales</li> <li>➤ N1: metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila.</li> <li>➤ N2: Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en</li> </ul>	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N0</li> <li>➤ N1</li> <li>➤ N2</li> <li>➤ N2a</li> <li>➤ N2b</li> <li>➤ N3</li> </ul>

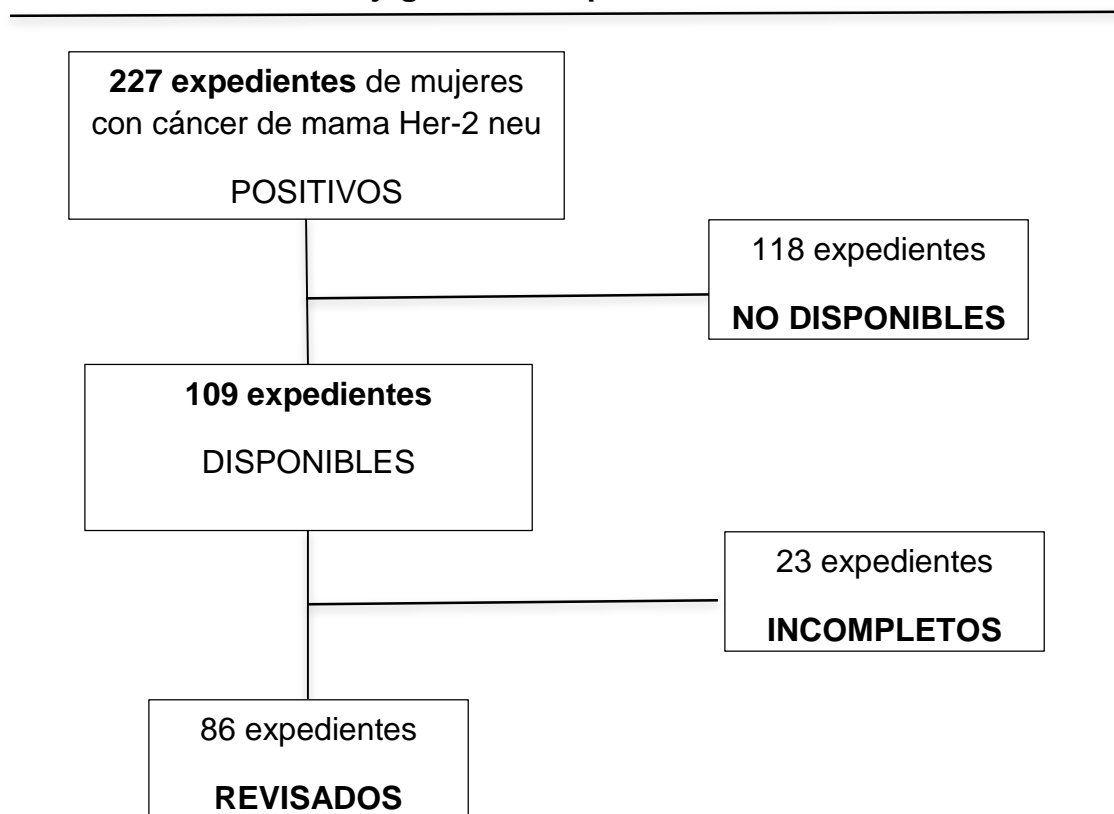
		<p>ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N2a: Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras.</li> <li>➤ N2b: Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables.</li> <li>➤ N3: Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar. Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.</li> <li>➤ N3a: Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales.</li> <li>➤ N3b: Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna.</li> <li>➤ N3c: Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales.</li> </ul>		
<b>Metástasis a distancia</b>	Clasificación según evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia	Dato será obtenido del expediente clínico de cada paciente.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Si</li> <li>➤ No</li> </ul>

	basada en la escala de estadificación TNM para cáncer de mama.	Clasificación basada en la presencia de metástasis a distancia según el sistema TNM de la AJCC: ➤ M0: no hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia. ➤ M1: metástasis a distancia detectable.		
<b>Período de tiempo libre de metástasis.</b>	Período de tiempo entre la fecha del diagnóstico inicial de cáncer de mama y la fecha de detección de metástasis primaria visceral.	Dato se calculará a partir de la fecha del primer informe patológico que confirma el diagnóstico de cáncer de mama y la fecha del diagnóstico clínico y radiológico de metástasis visceral primaria en las pacientes que lo presenten.	Cuantitativa, de razón	➤ Meses
<b>Receptores hormonales</b>	Son receptores de progesterona (RP) y de estrógeno (RE) que tienen una sobreexpresión en la membrana celular del tumor que se detectan mediante pruebas de inmunohistoquímica.	Presencia o no de receptores de estrógeno y progesterona según el informe de inmunohistoquímica del expediente clínico de cada paciente.	Cualitativa nominal	➤ Positivo ➤ Negativo



## 5. Resultados

### Flujograma de expedientes



Se identificaron 227 casos de pacientes femeninas con cáncer de mama Her-2 neu positivos atendidas entre el 1ero de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012. De estos, 118 expedientes no entraron en el estudio al no estar disponibles durante la recolección de datos, debido a que no se encontraban físicamente en el departamento de archivo al estar siendo utilizados por otros departamentos del IGSS. De los 109 expedientes disponibles que fueron revisados, 23 expedientes incompletos fueron descartados al no contar con la información necesaria para cumplir con los objetivos y las variables del estudio. Finalmente 86 expedientes entraron al estudio (n=86).

**Tabla #6 Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral**

Factores de riesgo	Clasificación	Casos (n=86)	% (IC 95%)	Fisher (P)	OR (IC 95%)
Edad de diagnóstico de cáncer de mama	≤36 años	5	6% (2% a 13%)	P= 0.0008	OR: 28.4 (2.877 a 280.4)
	>36 años	81	94% (87% a 98%)		
Grado de diferenciación histológica	Grado SBR I	9	10% (5% a 19%)	P= 0.0302	OR: 4.1 (1.228 a 13.62)
	Grado SBR II	46	54% (43% a 64%)		
	Grado SBR III	31	36% (27% a 47%)		
Tamaño del tumor	TIS	2	3% (0.14% a 9%)	P= 0.0118	OR: 12.92 (0.737 a 226.4)
	T1a	2	2% (0.14% a 9%)		
	T1b	2	2% (0.14% a 9%)		
	T1c	16	19% (12% a 28%)		
	T2	30	35% (26% a 45%)		
	T3	25	29% (20% a 39%)		
	T4b	5	6% (2% a 13%)		
	T4c	2	2% (0.14% a 9%)		
Estado Ganglionar	N0	28	33% (24% a 43%)	P= 0.0048	OR: 6.1 (1.71 a 21.5)
	N1	27	31% (22% a 42%)		
	N2a	16	19% (12% a 28%)		
	N2b	3	3% (0.7 a 10%)		
	N3a	5	6% (2% a 13%)		
	N3b	4	5% (1% a 12%)		
	N3c	3	3% (0.7 a 10%)		
Metástasis a distancia	Si	29	34% (25% a 44%)	P= 0.0001	OR: 13.9 (3.44 a 56.4)
	No	57	66% (56% a 75%)		
Período de tiempo libre de metástasis*	≤24 meses	18	62% (44% a 77%)	P= 0.7974	
	>24 meses	11	38% (23% a 56%)		
Receptores Hormonales	Positivo	56	65% (55% a 74%)	P= 0.1088	
	Negativo	30	35% (26% a 45%)		

\* Población de casos con metástasis a distancia (n=29)

**Tabla #7 Caracterización clínica y asociación con metástasis cerebral**

Variable	Clasificación	Casos (n=86)	% (IC 95%)	Fisher (P)
<b>Comorbilidades</b>	Solo Diabetes	8	9% (5% a 18%)	P= 0.3152
	Diabetes/Hipertensión	13	15% (9% a 24%)	
	Solo Hipertensión	17	20% (13% a 30%)	
	Neoplasia no relacionada a tejido mamario	3	3% (0.7 a 10%)	
	Otras	11	13% (7% a 22%)	
	Ninguna	34	40% (30% a 50%)	
<b>Tratamiento</b>	Adyuvante	47	55% (44% a 65%)	P= 0.7739
	Neoadyuvante	39	45% (35% a 56%)	
<b>Número de Hijos</b>	Ninguno	15	17% (11% a 27%)	P= 0.7640
	1 hijo	17	20% (13% a 30%)	
	2 o más hijos	54	63% (52% a 72%)	
<b>Edad de menarquía</b>	≤12 años	26	30% (21% a 41%)	P= 0.3410
	>12 años	60	70% (59% a 78%)	
<b>Menopausia</b>	Si	65	76% (65% a 84%)	P= 0.3152
	No	21	24% (16% a 35%)	
<b>Edad de Menopausia*</b>	<52 años	54	83% (52% a 72%)	P= 1.0
	≥52 años	11	17% (7% a 22%)	
<b>Tipo Histológico</b>	Adenocarcinoma ductal infiltrante	71	83% (73% a 89%)	P= 0.7038
	Adenocarcinoma lobulillar infiltrante	11	13% (7% a 22%)	
	Adenocarcinoma papilar infiltrante	2	2% (0.14% a 9%)	
	Adenocarcinoma mucinoso coloide infiltrante	1	1% (0.01% a 7%)	
	Carcinoma intraductal focal in situ	1	1% (0.01% a 7%)	
<b>Estadificación</b>	0	1	1% (0.01% a 7%)	
	IA	12	14% (8% a 23%)	
	IIA	11	12% (7% a 22%)	
	IIB	18	20% (14% a 31%)	
	IIIA	12	14% (8% a 23%)	
	IIIB	4	5% (1% a 12%)	
	IIIC	1	1% (0.01% a 7%)	
	IV	29	33% (25% a 44%)	
<b>*Población de casos con menopausia (n=65)</b>				

**Tabla # 8 Sitio de metástasis primaria**

Órgano	Casos (n=29)	% (IC 95%)
Cerebral	3	10% (3% a 27%)
Hepática	4	14% (5% a 31%)
Ósea	10	35% (20% a 53%)
Pulmonar	12	41% (26% a 59%)

**Tabla #9 Caracterización demográfica**

Variable	Clasificación	Casos (n=86)	% (IC 95%)
<b>Edad actual</b>	≤50 años	20	23% (15% a 33%)
	>50 años	66	77% (67% a 84%)
<b>Estado Civil</b>	Soltera	28	33% (23% a 43%)
	Casada	55	64% (53% a 73%)
	Unida	3	3% (0.7% a 10%)
<b>Profesión</b>	Relacionada con servicios de salud	12	14% (8% a 23%)
	No relacionada con servicios de salud	74	86% (77% a 92%)
<b>Lugar de Residencia</b>	Alta Verapaz	1	1% (0.01% a 7%)
	Baja Verapaz	1	1% (0.01% a 7%)
	Chimaltenango	1	1% (0.01% a 7%)
	Chiquimula	2	3% (0.14% a 9%)
	Escuintla	4	5% (2% a 12%)
	Guatemala	57	66% (56% a 75%)
	Huehuetenango	2	2% (0.14% a 9%)
	Jalapa	2	2% (0.14% a 9%)
	Jutiapa	3	4% (0.7 a 10%)
	Petén	1	1% (0.01% a 7%)
	Quetzaltenango	3	4% (0.7 a 10%)
	San marcos	2	2% (0.14% a 9%)
	Suchitepéquez	2	2% (0.14% a 9%)
Zacapa	5	6% (2% a 13%)	

## 6. Análisis y discusión de resultados

### 6.1 Caracterización demográfica.

De los 86 expedientes utilizados, se encontró que la edad media de las pacientes con cáncer de mama HER-2 neu positivo fue de 61.6 años. La menor edad documentada fue de 34 años y la mayor de 88 años. Con un intervalo de confianza del 95% se deduce que la edad media real de la población se encuentra entre 58.8 y 64.4 años.

El 77% de la población estudiada reportaban ser mayores de 50 años, esto se puede correlacionar con el hecho de que la incidencia de cáncer de mama aumenta proporcionalmente con cada año de vida de la mujer, aumentando su incidencia después de los 35 años. <sup>(1)</sup>

De los expedientes estudiados, se documentó que el 64% de las pacientes estaban casadas, 33% reportaban estar solteras y un 3% convivían con su cónyuge sin ningún lazo legal.

El 14% de las pacientes ejercían una profesión relacionada con servicios de salud, 86% reportaban tener una profesión no relacionada a servicios de salud.

El ejercer una profesión no relacionada con servicios de salud no se ha reportado como un factor de riesgo de padecer cáncer de mama o metástasis cerebral y tampoco se ha descrito en la literatura médica que ejercer una profesión que si esté relacionada a servicios de salud, sea un factor protector.

Sin embargo se encontró que 9 casos de las pacientes con profesión relacionada a servicios de salud presentaban comorbilidades, en su mayoría diabetes, hipertensión o una combinación de ambas. Este dato es importante ya que según un meta-análisis realizado en el 2013 en Holanda, el padecer diabetes está relacionado a un mayor riesgo de padecer cáncer de mama y de morir por cáncer de mama. <sup>(67)</sup>

El departamento de Guatemala fue con 66%, el lugar de residencia con mayor número de casos. Según datos globales sobre el cáncer de mama, este tiene una mayor incidencia en los países desarrollados debido a estilos de vida y factores de riesgo que presentan las poblaciones, así como un mejor acceso a servicios médicos por lo cual se diagnostican y reportan más casos. <sup>(8)</sup>

El mayor número de casos de cáncer de mama her-2 neu positivo provenientes del departamento de Guatemala se podría explicar por el hecho de que la capital del país es el lugar donde la mayoría de población de clase económica media y alta residen, pudiendo ser sus estilos de vida parecidos a los de personas viviendo en un país desarrollado.

Un mejor acceso a servicios médicos podría ser otra explicación al ubicarse en el área urbana del país los principales centros hospitalarios públicos y privados. Debido a que esta institución del IGSS es donde se manejan únicamente los casos de oncología a los cuales se puede dar seguimiento por consulta externa, no todos los casos de cáncer de mama Her-2 neu del país que sean atendidos por entidades del IGSS, se presentan a esta institución.

Por lo cual el hecho que esta institución se encuentre en la capital explicaría por qué la mayoría de casos residen en la región metropolitana. Después de Guatemala es Zacapa, con 5 casos, el departamento con mayor número de casos. Contribuyendo a que la región de norte y sur oriente del país sea con 12 casos la región fuera del área metropolitana con más casos de cáncer de mama her-2 neu positivo.

## **6.2 Caracterización clínica y asociación a metástasis cerebral.**

Se determinó que 60% de la población estudiada presentaba alguna enfermedad concomitante con el cáncer de mama Her-2 neu positivo. Se evidenció que un 44% de la población estudiada presentaba Diabetes y/o hipertensión.

La hipertensión por si sola, como fue el caso de 17 expedientes de la población estudiada, no se ha demostrado que sea un factor de riesgo de peor pronóstico en las pacientes con cáncer de mama. En total 29 expedientes de toda la población estudiada presentaron metástasis a distancia. De estos, el 69% presentaron también algún tipo de comorbilidad.

El grupo con la comorbilidad que más casos de metástasis se documentó fueron los casos que reportaban diabetes y diabetes en conjunto con hipertensión, con 15 casos.

Los resultados de este estudio concuerdan con lo que reportaron los resultados del meta-análisis realizado en Holanda en el 2013, en donde las pacientes con diabetes tuvieron un riesgo 23% más alto de padecer cáncer de mama y un 38% más de probabilidades de morir a causa de esta enfermedad en comparación con las personas que no tenían diabetes. <sup>(67)</sup> Ya que las pacientes con metástasis a distancia tienen mayores probabilidades de morir por cáncer de mama. <sup>(1)</sup>

Sin embargo al realizarse la prueba de Fisher para demostrar una relación entre la diabetes y la metástasis cerebral, se calculó una  $P= 0.3152$  la cual al ser  $>0.05$  nos indica que no existe una relación estadísticamente significativa entre presentar diabetes y desarrollar metástasis cerebral.

De la población estudiada 55% recibieron tratamiento adyuvante y el 45% restante recibieron tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante 21 reportaban tumores de tamaño T3 o mayores. Los 9 casos de tumores clasificados T4 de toda la población recibieron tratamiento neoadyuvante.

Esto se debe a que en caso de tumores de gran tamaño está indicado iniciar tratamiento neoadyuvante por medio de diferentes terapias ya sean hormonales, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estas, guiándose siempre por las características individuales de cada paciente y la tolerancia y respuesta terapéutica que presente el paciente a estas. <sup>(14)</sup>

Esto indica que se cumple el tratamiento indicado en las guías terapéuticas. Utilizando la prueba exacta de Fisher no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento recibido y el desarrollo de metástasis cerebral ya que se calculó una  $P= 0.7739$  y al ser esta  $>0.05$  no se puede comprobar que exista una relación estadística.

Aún cuando el cáncer de mama Her-2 neu positivo tiene un mayor componente genético que hormonal en el desarrollo de la patología, <sup>(1)</sup> el 83% de la población estudiada reportaban tener 1 o más hijos y 15 casos reportaban no tener hijos.

Tomando en cuenta lo anterior, se esperaría que el grupo de casos sin hijos presentara una mayor proporción de receptores hormonales negativos. Sin embargo se encontró que ambos grupos presentaban una proporción parecida de casos negativos para receptores hormonales con 33% en el grupo de casos sin hijos y 35% en el grupo de casos con hijos.

El hecho de no tener hijos no se ha reportado que sea un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis por cáncer de mama, y el tener hijos antes de los 18 años y dar lactancia materna únicamente se ha relacionado a un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama en general. <sup>(1)</sup>

Se encontró que en el grupo de mujeres sin hijos, 7 casos desarrollaron metástasis a distancia, de estos 7 casos 5 desarrollaron metástasis visceral primaria y 3 presentaron eventualmente metástasis cerebral. Sin embargo al realizar la prueba exacta de Fisher se encontró una  $P= 0.7640$  y al ser  $>0.05$  se encontró que en la población estudiada no existe una relación estadísticamente significativa entre tener 1 o ningún hijo y el desarrollo de metástasis cerebral.

De toda la población estudiada el 70% de las pacientes presentaron su menarquía después de los 12 años y un 30% antes o a los 12 años de edad. Presentar la menarquía a los 12 años o antes es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con un riesgo relativo entre 1.1 y 1.9, <sup>(12)</sup> lo cual podría haber contribuido a que las pacientes con menarquía a los 12 años o antes desarrollaran cáncer de mama en un inicio.

Basándose en lo anterior, la edad de menarquía podría no ser una razón por la cual el 70% restante de la población desarrolló cáncer de mama, sin embargo hay que tomar en cuenta que la edad media de menarquía, la mediana y la moda en la población fueron de 13 años. Con un intervalo de confianza de 95% se puede deducir que la edad media real de la población se encuentra entre 12.8 y 13.3 años.

Una mujer que tiene su menarquía a la edad de 16 años tiene solo el 50-60% de riesgo de padecer cáncer de mama que tiene una mujer que tuvo su menarquía a los 12 años; este menor riesgo permanece toda la vida. El 67% de la población total presentó menarquía a los 13 años o antes por lo cual los resultados concuerdan con lo descrito en la literatura médica, donde se describe que presentar la menarquía a una edad joven representa un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama por el resto de la vida de la mujer. <sup>(1)</sup> No se encontró una relación estadísticamente significativa entre presentar la menarquía  $\leq 12$  años ya que utilizando la prueba de Fisher se determinó una  $P > 0.05$  con un valor de 0.3410.

Se encontró que el 76% de la población estaban en etapa postmenopáusica. Al ser 61.6 años la edad promedio de la población no es un dato sorprendente que la mayoría de la población hayan presentado ya la menopausia, siendo 52 años la edad media de aparición. Utilizando la prueba de Fisher con el fin de comprobar si existe una relación entre presentar la menopausia y el desarrollo de metástasis cerebral, se encontró una  $P = 0.3152$ , por lo tanto no existe una relación estadísticamente significativa entre esta variable y el desarrollo de metástasis cerebral ya que  $P > 0.05$ .

Cuando la menopausia sucede 10 años antes de la edad media de aparición, ya sea natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama un 35% para el resto de su vida. <sup>(1)</sup> por lo cual se esperaría encontrar una mayor población de mujeres que presentaron la menopausia después de los 52 años, sin embargo el 83% de las pacientes con menopausia establecida la presentaron antes de los 52 años de edad. Los datos obtenidos de esta variable fueron analizados con la prueba de Fisher calculando una  $P = 1.0$  demostrando que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre presentar la menopausia después de los 52 años y el desarrollo de metástasis cerebral ya que  $P$  fue  $> 0.05$ .

Siendo 46.5 años la edad media de menopausia, la moda y la mediana fueron de 48 años. Con un intervalo de confianza de 95% se puede deducir que la edad media real de menopausia fue entre 44.9 y 48.1 años. Se debe tomar en cuenta que una proporción desconocida de mujeres dentro del grupo de casos que presentaron la menopausia antes de los 52 años, tuvieron una menopausia quirúrgicamente inducida.

Entre un 70% y 85% de los tipos histológicos de cáncer son de tipo invasor o infiltrante los cuales tienen una mayor capacidad metastásica que los carcinomas in situ y de estos un 79% son de tipo no especial o ductal. <sup>(15)</sup> En la población estudiada se encontró que el 99% presentaron carcinoma de tipo infiltrante, de los cuales el 83% reportó un diagnóstico patológico de Adenocarcinoma ductal infiltrante, estos resultados concuerdan con la distribución de los tipos histológicos de cáncer de mama más frecuentes.



Se calculó mediante la prueba exacta de Fisher si existe una relación entre presentar adenocarcinoma ductal infiltrante y el desarrollo de metástasis cerebral. Se encontró que  $P = 0.7038$ , al ser  $> 0.05$  nos indica que no existe relación estadísticamente significativa entre presentar adenocarcinoma ductal infiltrante y el desarrollo de metástasis cerebral.

La estadificación grupal del cáncer de mama es un factor importante al momento de evaluar la prognosis del paciente ya que se utiliza el tamaño del tumor y el estado ganglionar para hacer la clasificación, siendo el estadio IV el de peor pronóstico con una tasa de supervivencia de solo 14% a los 5 años del diagnóstico de metástasis.<sup>(1)</sup>

En el presente estudio se encontró que el 33% de la población se clasificó como estadio VI siendo este el estadio con mayor porcentaje. Esto se debe en parte a que todo caso con diagnóstico de metástasis a distancia, sin importar el tamaño y el estado ganglionar, se clasifican en este grupo. El hecho de que los cánceres Her-2 neu positivo tienen una mayor incidencia de metástasis en general podría explicarlo también.

El estadio IIB, el cual tiene una tasa de supervivencia de 65% a los 5 años fue el segundo estadio con mayor porcentaje de casos con 20% de la población. El 53% de la población estudiada se clasificó dentro de los estadios con peor tasa de supervivencia (III A, B, C y IV) por lo cual se esperaría que  $\leq 47\%$  de estos pacientes estén vivos 5 años después del diagnóstico.

### **6.3 Factores de riesgo asociados a metástasis cerebral**

Un estudio realizado en China en el 2012 indicó que un diagnóstico de cáncer de mama a los 36 años o antes es un factor de riesgo de desarrollar metástasis cerebral.<sup>(7)</sup>

Lo anterior se demostró también en los resultados obtenidos de la población estudiada, ya que se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad de diagnóstico de cáncer de mama y el desarrollo de metástasis cerebral, con  $P = 0.0008$  al ser esta  $< 0.05$ . Las mujeres con un diagnóstico de cáncer antes de los 36 años poseen 28.4 veces (odds ratio) más probabilidad de desarrollar metástasis cerebral. Únicamente a 5 casos se les hizo el diagnóstico antes de los 36 años. De estos 5 casos 4 presentaron metástasis cerebral y en ninguno de estos casos fue el cerebro el primer sitio de metástasis.

El 86% de los casos que presentaron metástasis a distancia y 10 casos de los 14 reportados con metástasis cerebral, se encontraron dentro del 94% restante de la población a quienes se les diagnosticó el cáncer de mama después de los 36 años. Por lo cual en este grupo de casos pueden haber influido otros factores de riesgo. La edad media de diagnóstico de cáncer de mama fue de 57.7 años con una mediana de 58.5 años y una moda de 68 años. Con el intervalo de confianza se deduce con un 95% de certeza, que la edad real de diagnóstico de la población se encuentra entre 54.9 y 60.5 años.

El grado histológico es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado. <sup>(22)</sup>

Un alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta. <sup>(23)</sup>

Esto concuerda con los resultados obtenidos ya que de los 31 expedientes que reportaban un grado histológico SBR de 3, un 58% presentaron metástasis a distancia. En total 14 casos de la población reportaban diagnóstico de metástasis cerebral en 9 de esos casos se reportó un grado histológico de 3, el resto se reportaron como tumores con grado SBR de 2.

Al hacer el análisis estadístico con prueba de Fisher se encontró una  $P=0.0302$  evidenciando que en la población estudiada un alto grado histológico tiene una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis cerebral. Los casos con este factor de riesgo tienen 4.1 veces (OR) más de probabilidad de desarrollar metástasis a SNC, lo cual se puede explicar debido a la mayor capacidad metastásica de estos tumores con baja diferenciación histológica.

De toda la población estudiada los tumores de tamaño T2 con 30 casos y T3 con 25 casos fueron los más frecuentes. Varios estudios han encontrado que un tamaño tumoral mayor es un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis debido a la mayor capacidad invasiva de estos tumores. <sup>(7)</sup>

Un estudio realizado en suiza en el 2013 encontró que un tumor  $>2\text{cm}$  al momento de diagnóstico de metástasis era un factor de riesgo de desarrollar posteriormente metástasis cerebral. <sup>(49)</sup> Esto concuerda con los resultados obtenidos ya que se encontró que hay una relación estadísticamente significativa entre un mayor tamaño tumoral y el desarrollo de metástasis cerebral al calcularse una  $P=0.0118$  y ser  $<0.05$ . Y demostrarse que las pacientes con este factor de riesgo tienen 12.9 veces (OR) más de probabilidad de desarrollar metástasis. De los 29 casos que reportaban metástasis; 25 fueron de tumores mayores de 2 cm. Los 14 casos de metástasis cerebral que se documentaron, fueron todos tumores mayores de 2 cm.

En el presente el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer de mama es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos. <sup>(42)</sup>

Se encontró que las pacientes con tumores  $\geq$  a N2 tienen 6.1 veces más de probabilidad de presentar metástasis cerebral demostrándose también una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis cerebral con una  $P=0.0048$ .

El sesenta y siete por ciento de la población total presentó metástasis a ganglios linfáticos en diferentes grados. Lo cual se podría relacionar con la mayor capacidad metastásica de los tumores her-2 neu. El estadio ganglionar con mayor porcentaje reportado fue el N1 con 31% seguido por el N2a con 19%. Presentar un estadio de N2 o mayor se relaciona con un mayor riesgo de metástasis. <sup>(7)</sup>

Lo anterior podría explicar el resultado obtenido donde el 69% de los expedientes con reporte de metástasis presentaron estadios ganglionares de N2 o mayores. Los 3 casos que presentaron metástasis con estadio N3c también desarrollaron metástasis cerebral, sin embargo el estadio con más casos reportados de metástasis cerebral fue el estadio N1 con 4 casos.

Los tumores Her-2 neu son tumores más agresivos y de peor pronóstico y están relacionados con una mayor incidencia de metástasis visceral y cerebral. Un 30%-35% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama Her-2 neu positivo metastásico, desarrollarán metástasis cerebral. <sup>(6)</sup>

En este estudio se encontró que el 34% de la población presentaron metástasis a distancia y de este grupo; 11 casos desarrollaron posteriormente metástasis cerebral. Con lo cual se documentó que el porcentaje esperado fue muy parecido al encontrado. Con un intervalo de confianza de 95 % se deduce que el porcentaje real de metástasis a distancia de la población se encuentra entre 25% y 44%.

Los principales sitios a donde metastatiza el cáncer de mama son; hueso, hígado y pulmón. <sup>(14)</sup> En el presente estudio se encontró que las metástasis óseas y pulmonares fueron el sitio primario de metástasis con 10 y 12 casos respectivamente, representando el 76% de todos los casos de metástasis visceral primaria. (Ver tabla #10)

En un estudio realizado en China en el 2012 se encontró que el primer sitio de metástasis visceral primaria no era un factor de riesgo de padecer una metástasis cerebral subsecuente en sí, pero el simple hecho de presentar metástasis si aumentaba significativamente el riesgo de metástasis cerebral. Por este hecho cualquier paciente que presente metástasis visceral primaria tiene mayor riesgo de presentar metástasis cerebral con el tiempo, esto puede deberse a la capacidad metastásica de estos tumores y no al primer sitio de aparición. <sup>(7)</sup>

Con una P= 0.0001 se registró que el diagnóstico de metástasis visceral primaria tiene una relación estadísticamente significativa con la aparición de metástasis cerebral y estos casos tienen 13.9 veces (OR) más de probabilidad de desarrollar metástasis cerebral.

El período libre de metástasis se refiere al tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial de cáncer de mama y el diagnóstico de metástasis a distancia. El estudio de China del 2012 evidenció que un período libre de metástasis  $\leq 24$  meses es un fuerte factor independiente, predictivo de metástasis cerebral. <sup>(7)</sup>

En el grupo de casos que presentaron metástasis a distancia se encontró que el 62% tuvieron un período libre de metástasis  $\leq 24$  meses. La media de tiempo libre de metástasis fue de 23 meses, la mediana fue de 13 meses y la moda de 1 mes. Con un intervalo de confianza del 95% se puede deducir que la media real de tiempo libre de metástasis de este grupo se encuentra entre 13.7 y 32.1 meses.

Al ser este un factor de riesgo de metástasis cerebral podría explicar el resultado obtenido donde 9 de los 14 casos de metástasis cerebral reportaron un período de tiempo libre de metástasis  $\leq 24$  meses, sin embargo en este estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el período de tiempo libre de metástasis no cerebral y la aparición de metástasis a cerebro ya que mediante la prueba de Fisher se calculó  $P= 0.7974$  siendo esta  $>0.05$ . Esto puede deberse al hecho de que se tomó como fecha de diagnóstico de metástasis cerebral, la fecha de la consulta en la cual el médico oncólogo confirmó la metástasis cuando esta, en algunos casos, se pudo haber diagnosticado semanas antes de la cita. Por lo cual se necesitaría que la fecha de consulta sea cercana a la fecha en que se realice el diagnóstico radiológico y/o patológico, para registrar una fecha exacta de diagnóstico.

Los tumores her-2 neu positivos habitualmente no expresan receptores hormonales. Los tumores con receptores hormonales positivos tienen una mejor respuesta terapéutica a la terapia hormonal, sin embargo la sobreexpresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal; específicamente en tratamientos con tamoxifén.<sup>(35)</sup>

En la población estudiada se documentó que el 65% de la población presentaban receptores hormonales positivos. Esto podría deberse a que, para fines estadísticos, se clasificó como receptores hormonales positivos a todos aquellos casos que presentaran en cualquier porcentaje, positividad ya sea para receptores de estrógenos y/o progesterona.

Los tumores que no expresan receptores hormonales tienden a ser tumores agresivos con una respuesta pobre al tratamiento y de alto grado histológico. Los resultados obtenidos concuerdan con la literatura ya que 17 casos de la población con receptores hormonales negativos, reportaban tumores de alto grado histológico.

En el estudio realizado en China se reportó que presentar receptores hormonales negativos era un factor de riesgo de presentar metástasis cerebral.<sup>(7)</sup>

Contrario al estudio de China, en la población estudiada no se encontró una relación estadísticamente significativa entre tumores con receptores hormonales negativos y la aparición de metástasis cerebral ya que se calculó un resultado de  $P=0.1088$  siendo este  $>0.05$ .

Esto puede deberse a la clasificación utilizada en este estudio para determinar la positividad hormonal o al hecho de que la agresividad y peor pronóstico de los tumores con receptores hormonales negativos no se debe

únicamente a la presencia o ausencia de estos, ya que los tumores con receptores negativos tienen un rango terapéutico disminuido volviendo fútil cualquier tratamiento hormonal y resultando consecuentemente en tumores de peor pronóstico.

En conclusión la población estudiada con cáncer de mama her-2 neu positivo, que acuden al IGSS La Autonomía, en su mayoría provienen del departamento de Guatemala, están casadas y son mayores de 50 años. La mayoría tienen una profesión no relacionada con servicios de salud.

El 60% de la población presentaban alguna comorbilidad, siendo en su mayoría diabetes la cual fue la enfermedad concomitante que más casos de metástasis presentó. La mayoría recibieron tratamiento adyuvante y el 83% de la población reportaron tener 1 o más hijos.

Se encontró una mayor proporción de metástasis a distancia en el grupo de mujeres sin hijos. La mayoría de mujeres presentaron su menarquía a los 13 años o antes y el 76% de la población habían presentado su menopausia a una edad promedio de 61.6 años.

El adenocarcinoma ductal infiltrante fue el diagnóstico histológico más frecuente y el estadio IV el de mayor número de casos reportados. Utilizando la prueba exacta de Fisher, no se logró encontrar ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables clínicas y el desarrollo de metástasis cerebral.

La población estudiada presenta los mismos factores de riesgo asociados a metástasis cerebral descritos por la literatura a excepción del período de tiempo libre de metástasis y la ausencia de receptores hormonales ya que no se encontró una relación estadísticamente significativa entre estos factores de riesgo y la aparición de metástasis cerebral.

## 7. Conclusiones

- Los factores de riesgo asociados a metástasis cerebral identificados fueron: Diagnóstico de cáncer <36 años (P: 0.0008, OR: 28.4), tumores de alto grado histológico (P: 0.0302, OR: 4.1), tumores  $\geq 2$  cm (P=0.0118, OR: 12.9) un estado ganglionar  $\geq$  N2 (P: 0.0048, OR: 6.1) y diagnóstico de metástasis visceral primaria (P: 0.0001, OR: 13.9).
- Un período de tiempo libre de metástasis  $\leq 24$  meses (P: 0.797) y receptores hormonales negativos (P: 0.108) no presentaron una relación estadísticamente significativa a la aparición de metástasis cerebral.
- Treinta y cuatro por ciento de la población presentó metástasis a distancia, siendo pulmón y hueso los sitios con más casos de metástasis visceral primaria reportados. El 16% de la población presentaban diagnóstico de metástasis cerebral.
- Las características demográficas más frecuentes de la población son: El 77% son actualmente mayores de 50 años, 66% residen en Guatemala, el 64% están casadas y 86% tienen una profesión no asociada a servicios de salud.
- Las características clínicas más frecuentes en la población son: El 60% presentaban alguna comorbilidad, siendo diabetes mellitus (24%) la más frecuente. El 55% recibieron terapia adyuvante y 83% tienen hijos. El 67% presentó la menarquía a los 13 años o antes y 76% habían presentado ya la menopausia. Con 83% el adenocarcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente, El estadio IIB con 20% fue el estadio más frecuente en la población sin ningún tipo de metástasis.
- No se encontró ninguna variable clínica que presentara una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis cerebral.

## 8. Recomendaciones

- Realizar estudios que incluyan un mayor número de pacientes, de diferentes poblaciones de mujeres con cáncer de mama del país, en las cuales se pueda identificar y definir qué factores de riesgo de metástasis cerebral son específicos de la población guatemalteca con cáncer de mama Her-2 neu positivo.
- Crear un protocolo de manejo terapéutico basado en los factores de riesgo identificados en el presente estudio, para valorar el uso de radiación cerebral profiláctica en las pacientes que estén en riesgo de desarrollar metástasis cerebral.
- Iniciar campañas de educación en el país sobre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y la importancia del autoexamen de mama para un diagnóstico temprano de la enfermedad.
- Descentralizar de la región metropolitana la atención de consulta externa de oncología por parte del IGSS, generando nuevas clínicas de atención especializada en diferentes regiones del país con el fin de mejorar la atención médica y poder así caracterizar demográfica y clínicamente a las poblaciones con cáncer de mama del país.

## 9. Bibliografía

1. Lippman M, Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J, Braunwald E, Hauser SL, et al. Breast Cancer en: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17ma Edición. Estados Unidos: The Mcgraw-Hill Companies, Inc.: 2008. P. 563-569
2. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Boletín informativo cáncer de mama [homepage en internet]. Guatemala: Castro H. 2010 [actualizado Mayo 2010; citado 15 Julio 2013]. Disponible en: [http://www.igssgt.org/prensa/2010/MAYO/cancer\\_demama.pdf](http://www.igssgt.org/prensa/2010/MAYO/cancer_demama.pdf)
3. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WDJ, Burt PA, Stewart AI, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2004; (91): 639 – 643
4. Ahn E, Wang E, Glück S. Is the Improved Efficacy of Trastuzumab and Lapatinib Combination Worth the Added Toxicity? A Discussion of Current Evidence, Recommendations, and Ethical Issues Regarding Dual HER2-Targeted Therapy: Breast Cancer (Auckl) [Revista On-Line] 2012 [Consultado 15 Jul 2013]; 2012(6) Disponible en: <http://www.la-press.com>.
5. Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004; (15): 1640-1644
6. Breastcancer.org. Prophylactic Brain Radiation Therapy Doesn't Seem to Cause Cognitive Problems, research news. [Publicado 12 de diciembre de 2010; citado Octubre 2014] Disponible en: <http://www.breastcancer.org/research-news/20101212>
7. Xue J, Peng G, Yang JS, Ding Q, Cheng J. Predictive factors of brain metástasis in patients with breast cancer. Med Oncol. 2013; (30): 337
8. García M et al. Global Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007. P. 10-11
9. Organización mundial de la salud. Boletín informativo cáncer N°297 [actualizado Febrero 2009; citado Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
10. American Cancer Society. National cancer database breast cancer risk. [actualizado mayo 2011; citado octubre 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/breast-cancer-key-statistics>
11. Wolff AC, et al. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. CAP. 2007; 131:18-43.
12. Goldman L, Ausiello D, et al. Cecil Medicine. 23era edición. Estados Unidos: Saunders Elsevier: 2008. P. 1501-1509.
13. Gotzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. Cochrane database syste rev. 2006; (4): 18-77
14. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J, Braunwald E, Hauser SL, et al. Breast Cancer. en: Lippman M, Editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18va Edición. Estados Unidos: The Mcgraw-Hill Companies, Inc: 2012. P. 754-763



15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Editor. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 7ª edición. España: Elsevier Saunders: 2009. P. 1123-1158
16. Wellings SR: A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract*, (2000) 166:515
17. Page DL, et al: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer*, 1995; (76): 1197,.
18. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR: Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *Journal of the National Cancer Institute* 92:622, 2000.
19. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, Diarrigo C, Hanby AM, Ryder K: Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 95:1, 2002.
20. Hajra KM, Fearon ER: Cadherin and catenin alterations in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 34:255, 2002.
21. Page DL, Schuyler PA, DuPont WD, Jensen RA, Plummer WD jr, Simpson JF: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 361:125, 2003.
22. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *American Journal of Clinical Pathology* 1994; 102: S3-S8
23. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD y cols. Histological grading of breast cancer: significance of grade on recurrence and mortality. *Europe Journal of Surgical Oncology* 1989;15:25-31
24. Pérez et al, Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Instituto nacional de cancerología, 2008; (3): 7-17
25. Beatson, G.W. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107
26. Budzar, A., Valero V., Theriault R. L., et al. Pathological complete response to chemotherapy in related with hormonal receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: abstract; 302
27. Mass H., Engle B., Trams G. Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance. *J Steroid Biochem* 1995; 6: 743-749
28. Knigh W. A., Livingston R. B., Gregoty B. H., et al. Estrogen receptor as a independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37: 4669-4771
29. Mc Guirre WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node negative breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1756-1761
30. Mohammed RH, Lakatua AJ, Haus E y cols. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer: correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer* 1986; 58: 1076-1081

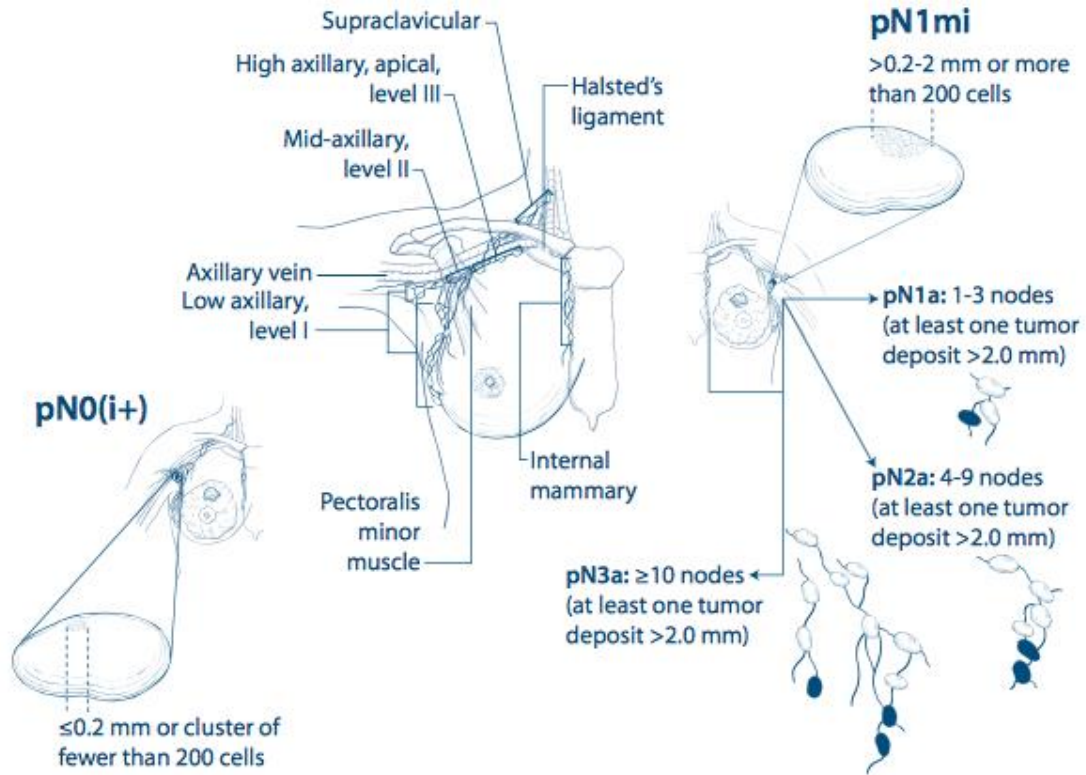
31. Butler JA; Bretsky S, Mendex BC y cols. Estrogen receptor protein of breast cancer and predictor of recurrence. *Cancer* 1985; 55: 1178-1181
32. De Mascarel, Soubeyran I, Mac Grogan G y cols. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 938 breast carcinomas concordance with biochemical assay and prognostic significance. *Appl Immunohistochemistry*. 1995; 3: 222-231
33. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology* 1999; 112: S53-S67.
34. Lewis Phillips G, et al. The Her-2 positive breast cancer in women. *Cancer Research*, 2008; 68:22.
35. Hamilton A , Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on Her-2, p-53 and bcl2. *Annals of Oncology* 2000; 11: 647-63
36. Lodato RF, Maguire HC, Greene MI y cols. Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in-situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Mod. Pathol* 1990; 3: 449-454
37. Dahabreh IA, Linardour H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008;13:620-630
38. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17:4834-43
39. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010;36:206-15
40. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, Lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63 : 181 – 87,
41. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW y cols. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long term follow up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-2100
42. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78
43. Morrow M, Foster RS. Staging of breast cancer a new national for internal mammary node biopsy. *Archives of Surgery* 1981; 116: 748
44. Noguchi S, Aihdra T, Nakamori S y cols. The detection of breast carcinoma micrometastasis in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1994; 74: 1575-1600
45. Elorza G, Oliveros J, Teitelbaum J, Bistrisky D, Clark M, et al. Diccionario médico Zamora. 2<sup>da</sup> Edición Colombia: Zamora editores Ltda; 2008. P. 786
46. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. Central Nervous System metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608 – 17.
47. Klos KJ, O'Neill BP. Brain metastases. *Neurologist* 2004;10:31-46
48. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242 – 8.

49. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013;14:244–8.
50. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *American Journal of Pathology* 2005;167:913 – 20
51. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000;17:279–86.
52. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
53. Ogawa K, Yoshii Y, Nishimaki T, et al. Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer. *Journal of Neurooncology* 2008;86:231–8.
54. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2220-4
55. Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dorken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999;35:580 – 5
56. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984 Mar;2(3):187-93.
57. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1233
58. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Pollock R. *Mama en: Schwartz Manual de Cirugía*. 8va edición. Estados Unidos: The Mcgraw-Hill Companies, Inc: 2008. P. 348-372
59. Veronesi U, Paganelli G, Giuseppe V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:546-553
60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687-1717
61. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Lancet*. 1998;352:93-97
62. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-1329
63. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A. et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Can Res Treat*. 2010; 123: 9-24

64. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126
65. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3808
66. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010; 21: 9-14
67. De Bruijn K, Van de velde C, et al. A meta-analysis on breast and colorectal cancer in diabetic patients: higher incidences and mortality rates. *Public health and epidemiology.* 2013; 1402: 2-4.
68. Glantz SA, Editor. Capitulo 5. En: *Bioestadística.* 6ta edición. Estados Unidos: The Mcgraw-Hill Companies, Inc: 2005. P. 152-159

## 10. Anexos

### 10.1. Anexo #1



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

## 10.2. Anexo #2

### Instrumento de recolección de datos

Fecha: \_\_\_\_\_ No. de expediente clínico: \_\_\_\_\_

#### A. Datos demográficos

1. Edad: \_\_\_\_\_
2. Estado civil: Soltera [ ] Casada [ ] Unida [ ]
3. Lugar de residencia actual: \_\_\_\_\_
4. Profesión u ocupación:
  - a. Profesión u ocupación relacionada con servicios de salud [ ]
  - b. Profesión u ocupación no relacionada con servicios de salud [ ]
  - c. Ninguna [ ]

#### B. Datos Clínicos

6. Comorbilidades:
  - a. Diabetes [ ]
  - b. Hipertensión [ ]
  - c. Neoplasia no relacionada a tejido mamario [ ]
  - d. Otras [ ]
  - e. Ninguna [ ]
7. Tratamiento:
  - a. Adyuvante [ ]
  - b. Neoadyuvante [ ]
8. Número de hijos:
  - a. 1 hijo [ ]
  - b. 2 o más hijos [ ]
  - c. ninguno [ ]
9. Edad de menarquía: \_\_\_\_\_
10. Menopausia:
  - a. Si [ ]
  - b. No [ ]
11. Edad de menopausia: \_\_\_\_\_
12. Tipo histológico: \_\_\_\_\_

#### C. Factores de riesgo

13. Edad de dx de cáncer de mama: \_\_\_\_\_

**14. Grado de diferenciación histológica (SBR):**

- a. Grado I [ ]
- b. Grado II [ ]
- c. Grado III [ ]

**15. Tamaño del tumor:**

- a. T0 [ ]
- b. TIS [ ]
- c. T1a [ ]
- d. T1b [ ]
- e. T1c [ ]
- f. T2 [ ]
- g. T3 [ ]
- h. T4 [ ]
- i. T4a [ ]
- j. T4b [ ]
- k. T4c [ ]
- l. T4d [ ]

**16. Estado Ganglionar:**

- a. N0 [ ]
- b. N1 [ ]
- c. N2 [ ]
- d. N2a [ ]
- e. N2b [ ]
- f. N3 [ ]
- g. N3a [ ]
- h. N3b [ ]
- i. N3c [ ]

**17. Metástasis a distancia:**

- a. Si [ ]
- b. No [ ]

**18. Periodo de tiempo libre de metástasis:\_\_\_\_\_**

**19. Estadificación:**

- a. Estadio 0 [ ]
- b. Estadio I [ ]
- c. Estadio IIA [ ]
- d. Estadio IIB [ ]
- e. Estadio IIIA [ ]
- f. Estadio IIIB [ ]
- g. Estadio IIIC [ ]
- h. Estadio IV [ ]

**20. Receptores hormonales:**

- a. Positivos [ ]
- b. Negativos [ ]