

**IDENTIFICACION Y EVALUACION DE LOS METODOS DE DETECCION DE  
CARCINOMA DE LA GLANDULA MAMARIA Y FACTORES ASOCIADOS EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**DEIVIS JESUS LOPEZ MELO, M.D.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA**

**2011**

**IDENTIFICACION Y EVALUACION DE LOS METODOS DE DETECCION DE  
CARCINOMA DE LA GLANDULA MAMARIA Y FACTORES ASOCIADOS EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**DEIVIS JESUS LOPEZ MELO, M.D.**

Proyecto de grado presentado para para optar al título de especialista en Cirugía  
General

Directores

**ALVARO NIÑO, M.D**

**HERNANDO YEPES PEREZ, M.D.**

Asesor Epidemiológico

**Miguel Enrique Ochoa, M.D, MSc**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA**

**2011**

## RESUMEN

TITULO: IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER\*

AUTOR: LOPEZ MELO Deivis Jesus\*\*

Palabras Claves: BIRADS , cáncer de mama, incidencia, neoplasia y epidemiología.

### DESCRIPCIÓN

En el campo de la Oncología quirúrgica el tumor maligno de la glándula mamaria es el tumor más frecuentemente diagnosticado en la mujer en todo el mundo; su incidencia se ha estabilizado y en otros informes parece disminuir en los países desarrollados no siendo el caso de los países subdesarrollados donde la incidencia va en aumento. Se estima en que en Latinoamérica mueren aproximadamente 300.000 mujeres por cáncer de la glándula mamaria lo que se traduce en aproximadamente 83 muertes diarias por este motivo.

Se considera que la mamografía es el único método de tamizaje que ha logrado la identificación temprana del cáncer mamario en un punto de su evolución donde puede ser tratado con técnicas quirúrgicas que tienen un menor impacto físico y mayor probabilidad de producir curación, se ha calculado en estudios poblacionales una reducción de la mortalidad por cáncer de seno entre el 24 al 28% con su implementación como método de tamizaje alcanzando coberturas del 80% de la población en riesgo en los países desarrollados muy superiores cuando se compara con otros países como el nuestro donde no existe un verdadero programa de tamizaje a pesar de existir normas como 412 y 3384 del 2000 que intentan coordinar esta problemática alcanzando una cobertura entre el 20 – 50% según el régimen de salud encargado del cuidado del paciente.

Es por esta razón es que se coordinó un estudio retrospectivo en el departamento de cirugía general de la Universidad Industrial de Santander entre los años 2005 y 2008 para destacar la importancia clínica del uso de la mamografía para el diagnóstico del cáncer mamario y la necesidad de la implementación de programas de tamizaje organizados que permitan cambiar la situación del cáncer mamario en las mujeres de Colombia.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Director: Alvaro Niño

## .SUMARY

TITULO: IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER\*

AUTOR: LOPEZ MELO Deivis Jesus\*\*

KEY WORDS: Microcalcifications BIRADS, breast cancer, incidence, neoplasms and epidemiology.

### DESCRIPTION

In the field of oncology surgically malignant tumors of the mammary gland tumor is the most frequently diagnosed cancer in women worldwide, its incidence has stabilized and in other reports seems to decrease in developed countries not the case of underdeveloped countries where the incidence is increasing. It is estimated that approximately 300.000 Latin-American women die of breast cancer resulting in approximately 83 deaths per day due to this.

It is believed that mammography is the only means of early screening detection of breast cancer at a point in its evolution where it can be treated with surgical techniques that have less impact and a greater likelihood of producing a cure, it has been estimated from population studies a reduction in breast cancer mortality between 24 to 28% with its implementation as a method of screening coverage reaching 80% of the population at risk in developed countries much higher when compared with other countries like ours where there is no real screening programmed despite the existence of standards 412 and 3384 from 2000 to try to coordinate this issue eventually covering between 20-50% depending on the health system in charge of patient care.

It is for this reason that hindsight study was coordinated at the general surgery department of Santander Industrial University between 2005 and 2008 to highlight the clinical importance of the use of mammography for breast cancer diagnosis and the need to implement organized screening programs to change the status of cancer among women in Colombia.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Director: Alvaro Niño

## CONTENIDO

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO	10
1. CONTENIDO DE LA PROPUESTA	11
1.1 RESUMEN DE LA PROPUESTA	11
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
1.3 OBJETIVOS	13
1.3.1 General	13
1.3.2 Específicos	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 ESTADO DEL ARTE	15
2.2 FACTORES PRONÓSTICOS, HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOFENOTÍPICOS	16
2.3 FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS	17
2.4 MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO	18
2.4.1 AUTOEXAMEN DE LAS GLÁNDULAS MAMARIA.	19
2.4.2 EXAMEN CLÍNICO PERIÓDICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA.	20
2.4.3 MAMOGRAFÍA	20
3. METODOLOGÍA	30
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	30
3.2 MUESTRA	30
3.3 SITIO DE ESTUDIO	31
3.4 ANALISIS ESTADISTICO Y EPIDEMIOLOGICO	31
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	32
3.6 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO	32
4. RESULTADOS.	34
4. 1 ANALISIS UNIVARIADO. IDENTIFICACION Y HALLAZGOS DE LA ENFERMEDAD ACTUAL	34
4.2 RESULTADOS DE LA REVISION DEL EXAMEN FISICO PRACTICADO A LAS PACIENTES	38
5. DISCUSIÓN.	53
CONCLUSIONES.	63

BIBLIOGRAFÍA

65

ANEXOS

73

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Formato de recolección de datos.	73
Anexo B. Tabla de descripción de variables	75
Anexo C. TABLAS DE PRESUPUESTO	78

## IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

No. DE RADICACIÓN DE LA RECEPCIÓN DEL TRABAJO (FECHA Y HORA DE ENTREGA):	
TÍTULO DE LA PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN:	Identificación y evaluación de los métodos de detección de carcinoma de la glándula mamaria y factores asociados en el Hospital Universitario de Santander.
GRUPO DE INVESTIGACIÓN:	Grupo de Investigación en Cirugía y Especialidades
NOMBRE DEL DIRECTOR:	Álvaro Niño, M.D. Hernando Yepes Pérez, M.D.
CORREO ELECTRÓNICO:	<a href="mailto:devislopez.86@hotmail.com">devislopez.86@hotmail.com</a>
TELÉFONO Y EXTENSIÓN:	3208380136
DESCRIPTORES / PALABRAS CLAVES : (Identifique palabras claves que definen el proyecto y que permiten ubicarlo en sistemas de información de entidades financiadoras o cofinanciadoras).	Neoplasias de la glándula mamaria, factores asociados, diagnóstico, calidad diagnóstica (DeCS)
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN A LA QUE SE ADSCRIBE EL PROYECTO:	Ciencia y tecnología de la salud CyT Medicina - Cirugía
DURACIÓN DEL PROYECTO:	12 meses

## **1. CONTENIDO DE LA PROPUESTA**

### **1.1 RESUMEN DE LA PROPUESTA**

Este documento presenta los resultados de un estudio que pretende evaluar los métodos y estrategias diagnósticas empleadas en el carcinoma de la glándula mamaria en el Hospital Universitario de Santander y a su vez, determinar los factores asociados con su diagnóstico. El carcinoma de la glándula mamaria es la neoplasia maligna más frecuente en la población femenina de nuestra región y el mundo. La aplicación del cribado mediante mamografía, así como la mejora del tratamiento sistémico adyuvante y una disminución en el uso de la terapia de reemplazo hormonal han dado lugar a una disminución de la incidencia del Carcinoma de la glándula mamaria en muchos países, y en especial en la mortalidad en los países desarrollados, en los últimos 5 años; sin embargo, la incidencia del carcinoma de la glándula mamaria, ha crecido en nuestro país. En la actualidad no se conoce el rendimiento de los métodos diagnósticos empleados en nuestro medio y no se han determinado los factores asociados al diagnóstico de carcinoma de la glándula mamaria. Por lo cual se plantea como objetivo determinar los factores asociados a la identificación de esta neoplasia y evaluar las estrategias diagnósticas usadas en el HUS durante los años 2005 y 2009. Para esto se realizará un estudio analítico, tipo corte transversal, con una población a estudio que corresponde a las usuarias del HUS a quienes se les realizó biopsia mamaria por sospecha de neoplasia. En el análisis del estudio, se determinarán los factores asociados, y la validez de los diagnósticos emitidos por las diferentes pruebas empleadas en la población con sospecha de neoplasia mamaria.

## 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las enfermedades neoplásicas malignas de la glándula mamaria, son un grupo heterogéneo y diverso de patologías, estas lesiones pueden tener diferentes orígenes, derivándose de los tejidos que en forma usual conforman este órgano: epitelio, estroma y tejido linfoide <sup>1</sup>. Las neoplasias de origen epitelial o carcinomas de la glándula mamaria han sido agrupados en diferentes categorías; sin embargo, tumores muy similares morfológicamente presentan un comportamiento clínico bastante heterogéneo, lo cual dificulta su diagnóstico y manejo terapéutico<sup>1,2</sup>. Este comportamiento clínico diverso se ha relacionado con múltiples factores y genes, los cuales están implicados en el desarrollo de estas neoplasias<sup>3,4,5</sup>.

Recientemente estas características han sido adoptadas por una innovadora clasificación que subdivide los carcinomas de la glándula mamaria en 4 tipos: luminal A, luminal B, HER 2 like y basal like, siendo de peculiar importancia los últimos ya que poseen un peor pronóstico y dificultad en su tratamiento<sup>4,5,6,7</sup>. Con el fin de identificar estos diferentes tipos de carcinoma de la glándula mamaria se han propuesto múltiples estrategias diagnósticas, entre las más utilizadas se encuentran la mamografía, la ecografía, la citología de muestras obtenidas por punción por aguja fina, el análisis histopatológico de las muestras obtenidas por punción con aguja gruesa y la biopsia mamaria.

Estas estrategias poseen un grado diverso de rendimiento en el cual se han implicado numerosos factores como el tipo de carcinoma presente y la forma en que se realice este estudio. En general se ha visto que con el empleo adecuado de estos métodos se logra un alto rendimiento diagnóstico. Sin embargo, estos métodos no se han evaluado en nuestro medio y además no se han estudiado los factores asociados con la presencia o no de carcinoma en cada uno de ellos, incluyendo los factores moleculares recientemente descritos.

Con el avance en la interpretación radiológica de los cambios en la arquitectura mamaria por mamografía se ha logrado establecer una adecuada correlación entre estas y la probabilidad de encontrar cáncer mamario en las biopsias realizadas;

correlación que aún no ha sido evaluada en nuestro medio; motivo por el cual se propone la realización de este estudio.

### **1.3 OBJETIVOS**

**1.3.1 General.** Evaluar el rendimiento de la mamografía respecto al resultado histológico de las muestras tomadas de tejido mamario por ACAF, biopsias por trucut, incisionales, escisionales o con arpón en el diagnóstico de carcinoma de la glándula mamaria y determinar los factores asociados a su presencia en el Hospital Universitario de Santander durante los años 2005 y 2008.

**1.3.2 Específicos.** Caracterizar la población con sospecha de neoplasia maligna de la glándula mamaria en el Hospital Universitario de Santander.

Conocer los hallazgos citológicos y anatomopatológicos de las pacientes con sospecha de carcinoma de la glándula mamaria.

Determinar la frecuencia de los diferentes tipos de patologías de la glándula mamaria en el Hospital Universitario de Santander.

Determinar el rendimiento diagnóstico de los diferentes métodos diagnósticos utilizados en neoplasias de la glándula mamaria en el Hospital Universitario de Santander, utilizando como prueba de referencia el diagnóstico histopatológico final.

## 2. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, el cáncer de mama es considerado como el más frecuente en todas las mujeres siendo diagnosticado en aproximadamente 1.383.000 casos nuevos al año<sup>1</sup>, lo que corresponde al 23% de todos los cánceres en mujeres; y se le diagnostica en aproximadamente 1 de cada 3 a 8 mujeres estadounidenses<sup>1</sup>; esta neoplasia puede poner en peligro la vida de muchas mujeres y es en algunos países como el nuestro, la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres según las estadísticas del DANE para el año del 2006.

Durante las dos últimas décadas, la investigación del cáncer de mama ha conducido a importantes avances en nuestra comprensión de la enfermedad, con resultados más eficaces y tratamientos menos tóxicos. En los países desarrollados el cáncer mamario ocupa desde hace varias décadas el primer lugar de incidencia y uno de los primeros en mortalidad en pacientes entre los 40 a 65 años<sup>1</sup>; por lo que el objetivo fundamental en esta patología está determinada por la detección de diagnósticos precoces donde se pueden llevar a cabo estrategias terapéuticas curativas, gracias a la implementación de pruebas de tamizaje que permiten cumplir con este objetivo con una reducción en la mortalidad en aproximadamente del 40% de los casos<sup>2</sup>. Sin embargo, estas pruebas pueden ser diferentes para cada país y han variado a través del tiempo con el advenimiento de mejores equipos que permiten tener excelentes imágenes para la detección temprana de cáncer mamario; no siendo así en Colombia donde la incidencia de diagnóstico temprano es cercana al 20%, en una serie de casos reportada por el Dr. Robledo de 1328 pacientes para el año del 2008<sup>3</sup>.

Como consecuencia, el manejo del cáncer mamario ha evolucionado de forma continua en las últimas décadas con la implementación de pruebas inmunostquímicas que permiten definir qué pacientes se benefician de algunos esquemas de quimioterapia neo-adyuvante y adyuvantes, manejo de hormonoterapia y con la aceptación del concepto de la cirugía de seno oncolástica la cual ha evolucionado en la última década.

## 2.1 ESTADO DEL ARTE

Desde el inicio del estudio de los carcinomas de la glándula mamaria, se han propuesto diferentes categorías diagnósticas morfológicas para estas neoplasias<sup>1,2</sup>. A pesar de este esfuerzo, el comportamiento del carcinoma de la glándula mamaria más frecuente, el carcinoma ductal invasor es bastante diverso<sup>4-5-6</sup>; esto llevó a que en el año de 1957 *Bloom* y *Richardson* crearan una escala que graduaba este tipo de neoplasias, la cual, al parecer, se correlacionaba con el pronóstico que tenían las mujeres afectadas por esta enfermedad<sup>8</sup>.

Posteriormente, esta escala fue modificada en el año de 1991 por *Elston* y *Ellis*, quienes se basaron en la anterior escala de *Bloom* y *Richardson* para diseñar un método que permitía una graduación histológica cuantificable<sup>9-10-14-15</sup>. Esta escala fue implementada en el año de 1952, a nivel global, como el *Índice Pronóstico de Nottingham para el Cáncer de la Mama Primario*<sup>11-23</sup>. A pesar de los anteriores esfuerzos, carcinomas ductales con el mismo grado histológico, seguían presentando un comportamiento pronóstico diverso<sup>2</sup>. Por lo cual, se iniciaron y se profundizaron los estudios de biología molecular en este tipo de neoplasias, para dilucidar así su comportamiento<sup>3-31</sup>.

La etiología del cáncer mamario es desconocida en una gran parte de estos pacientes; sólo en un 5 al 10% de los casos se debe a alteraciones genéticas como el BRCA 1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 17q y el BRCA 2 en el cromosoma 13; siendo este riesgo mayor para los pacientes portadores del BRCA 1 con una incidencia de cáncer mamario entre el 37 al 82 % a los 70 años de edad<sup>1</sup>.

Aproximadamente un 66% de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo conocido. Entre los factores de riesgo identificados para cáncer mamario se encuentra: género femenino, incremento de la edad del paciente, menarquía temprana, menopausia tardía; primer parto a una edad > 30 años, terapia de remplazo hormonal > a 5 años, radioterapia en la pared torácica, enfermedad proliferativa del seno con presencia de atipias y los factores genéticos ya previamente comentados<sup>10-12</sup>. El 85 al 90% de los tumores malignos originados de la glándula mamaria se derivan del epitelio ductal.

## 2.2 FACTORES PRONÓSTICOS, HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOFENOTÍPICOS

Al momento de enfrentarse ante una paciente con cáncer de glándula mamaria, lo más relevante es identificar la información relevante para ella, para su pronóstico y tratamiento<sup>6-32</sup>. Es así como desde el punto de vista diagnóstico, lo más importante es establecer si la neoplasia es benigna o maligna, si la neoplasia es in-situ o invasora, así como el tipo histológico y el estadio<sup>1-2-32</sup>; además se deben determinar diferentes factores histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares, que van a predecir el grado de respuesta al tratamiento y además van a permitir identificar las diferentes dianas terapéuticas<sup>32</sup>.

En efecto, los factores pronósticos para el cáncer de mama han sido modificados ampliamente en los últimos años. Es así, como en el año 1.999 los factores pronósticos para este tipo de cáncer eran la expresión de receptores hormonales de estrógenos y progestágenos, los cuales confieren un buen pronóstico inicialmente, y permiten identificar las pacientes beneficiarias de tratamientos antiestrogénicos como el tamoxífeno; estos receptores tienden a perder su efecto con el tiempo de evolución de la enfermedad<sup>2-32-33-34</sup>. Otro factor pronóstico relevante muy conocido es la expresión de la ciclina E, una proteína reguladora del ciclo celular que se encuentra elevada en el 30% de los cánceres de mal pronóstico<sup>9</sup>. Uno de los más importantes avances en los factores pronósticos de cáncer de mama, fue el descubrimiento del gen HER 2/neu (*del inglés, Human Epidermal growth factor Receptor 2*) y su correlación con el pronóstico, el cual aumento aún más en relevancia al ser sintetizados y empleados medicamentos específicos que lo inhiben, como el trastuzumab<sup>9-41</sup>. Hallazgo que permitió la identificación de una nueva diana terapéutico<sup>9-35-42</sup>.

Diversos estudios de marcadores de proliferación molecular han asociado también su expresión a diferentes desenlaces<sup>9-36-37</sup>. Los marcadores de proliferación más estudiados son el índice mitótico<sup>9-38-43</sup>, la cuantificación de ADN (Acido desoxirribonucleico) por medio de la densitometría de flujo, la cuantificación de la fase S por medio de densitometría de flujo<sup>9-44</sup>, la cuantificación de la timidina<sup>9-45</sup>, y la cuantificación de la expresión inmunohistoquímica de la proteína molecular Ki67<sup>9</sup>.

De los anteriores marcadores de proliferación los más estudiados en tiempos recientes son la cuantificación de la fase S, la cuantificación de la timidina y la cuantificación del Ki67. El estudio inmunofenotípico de la célula la maligna ha permitido que a los pacientes con neoplasia maligna del seno se puedan clasificar en 4 grupos que a su vez permiten orientar el manejo terapéutico que mejor se beneficia cada paciente y predecir de esta forma respuesta terapéutica.

LUMINAL A	ESTROGENOS +	PROGESTAGENOS +	HER2 W NEG	KIT 67 BAJO
LUMINAL B	ESTROGENOS +	PROGESTAGENOS +	HER2W NEG	KIT 67 ALTO
HER 2 LIKE	ESTROGENOS -	PROGESTAGENOS -	HER2W POS	
BASAL LIKE	ESTROGENOS -	PROGESTAGENOS -	HER2W NEG	

Es de vital importancia conocer la genética de la célula maligna por lo que en los últimos años se han diseñado pruebas como el mamoprint aprobado por la FDA en el 2007 que consiste en un dispositivo que evalúa el pronóstico de esta enfermedad en las mujeres que se han sometido a cirugía e indica el riesgo de sufrir una recaída en función de la actividad de una selección de 70 genes y de esta forma unos pacientes recibirán un fármaco y otros pueden que no requieran quimioterapia, si el ADN de su muestra tumoral dice que el riesgo de metástasis es muy remoto<sup>6</sup>. Entre otras pruebas genéticas utilizadas se encuentra el ALRED la cual viene siendo implementada en Europa en los últimos años con características similares al anterior.

### 2.3 FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS

Recientemente, los estudios genéticos, han permitido establecer diferentes tipos de cáncer ductal de la glándula mamaria con el empleo de la técnica de *microarrays*, el cuál es un estudio que permite el análisis de múltiples fragmentos del ADN<sup>9-34</sup>. Esto se logra mediante diferentes fases que van desde la construcción del micromatriz, la hibridación, y la posterior cuantificación y análisis de los resultados con diagramas históricos y de *multidimensional scaling plot*<sup>9-35-36</sup>, con el fin de descubrir diferentes clases de neoplasias, comparar diferentes clases de tumores cuando no existe ninguna preestablecida, así como de comparar diferentes clases de los mismos

cuando existen clases conocidas e identificar factores predictores del pronóstico y de respuesta al tratamiento<sup>9-46-47</sup>.

El análisis de los genes de los diferentes carcinomas ductales de la glándula mamaria fue realizado por primera vez por *Perau y Therese Sorli* en el año 2001<sup>9-48-49</sup>. Este trabajo permitió la identificación de los diferentes tipos de carcinomas de la mama por medio de su expresión genética, estableciendo cuatro clases diferentes de carcinoma, cada una de ellas con genes implicados diferentes<sup>9-50-51</sup>. Estas clases genéticas se asociaron a diferentes pronósticos, teniendo particular importancia el subtipo basal-like porque confería peor pronóstico y dificultad en su tratamiento, ya que este grupo no respondía a los inhibidores de receptores estrogénicos, ni al trastuzumab u otros inhibidores del HER2/neu<sup>9-53</sup>. Es así como se obtuvo un carcinoma de glándula mamaria tipo luminal A, otro luminal B, que fueron denominados así por su semejanza citogenética con las células luminales de los conductos de la glándula mamaria.

Otro tipo denominado tipo basal, llamado así por su semejanza con las células basales de los ductos de la glándula mamaria y otro tipo conocido como HER2, por su semejanza con las células que expresan normalmente HER2/neu<sup>9-53</sup>. Con lo anterior, se conforman diversos grupos de tumores malignos de la glándula mamaria que tienen una expresión genética diferente y que se asocian a desenlaces muy heterogeneos<sup>9-53</sup>.

El pronóstico visto en los carcinomas de células basales de la glándula mamaria se debe a que este tipo de neoplasia, es el carcinoma menos diferenciado de todos los tipos de tumores malignos estudiados en la patología maligna mamaria<sup>9-53</sup>.

## **2.4 MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO**

La detección temprana del carcinoma mamario sigue siendo la estrategia disponible para prevenir el desarrollo de un carcinoma de mama con capacidad de amenazar la vida. Los tumores de mama que son más pequeños o no palpables son fácilmente tratables si se detectan, y por tanto, tienen un pronóstico más favorable. La

mamografía ha demostrado beneficio en la supervivencia gracias a la detección precoz en múltiples estudios<sup>2, 17</sup>. Es por ello, que la detección temprana es ampliamente respaldada por las distintas organizaciones que emiten recomendaciones clínicas para el manejo del cáncer de mama. Es así como en general se propone para las mujeres menores de 50 años, el auto examen de mama mensual, junto con la práctica del examen médico para la glándula mamaria cada año en mujeres entre los 20 y 49 años. El método más ampliamente recomendado luego de los 50 años ha sido el tamizaje con la mamografía cada 2 años<sup>1</sup>.

#### **2 .4.1 AUTOEXAMEN DE LAS GLÁNDULAS MAMARIA.**

Tanto el auto examen de mamas como el examen médico de la glándula mamaria, son métodos no invasivos, de bajo costo, y de fácil implementación que permiten el examen periódico de los senos (es decir, mensual para el auto-examen del seno y anualmente para el examen médico). Su eficacia ha sido controvertida. En un estudio en Shanghai, China publicado en el 2002 no encontró diferencias en la mortalidad ni en el estadio en que se realiza el diagnóstico de las pacientes con cáncer mamario que se sometieron a auto examen comparado con aquellas que no lo hicieron; solo aquellas pacientes que reportaron un cambio reciente en la glándula mamaria mostraron un beneficio en la detección de cáncer mamario<sup>7</sup>.

En conclusión, no se recomienda el auto examen como método de tamizaje; su promoción debe darse como un elemento de autoconocimiento de la forma normal de las mamas, de sensibilización y de concientización. La realización periódica y sistemática del auto examen de la mama, se hace a partir de los veinte años de edad<sup>10</sup> el cual debe ser practicado ocho días después del primer día del ciclo menstrual. Si la mujer ya no menstrúa se debe hacer en un día fijo de cada mes.

La manera recomendada y evaluada de realizar el autoexamen es como sigue: En posición en pie, con un brazo detrás o sobre la cabeza, frente a un espejo, usar la mano contraria y efectuar un movimiento circular de adentro hacia fuera, usando las yemas de los dedos segundo, tercero y cuarto (índice, corazón y anular), palpando el pezón, palpando bajo los brazos y prestando atención ante la existencia de hoyuelos, bultos o decoloraciones. En posición acostada realice la misma palpación. Ante cualquier anormalidad se debe consultar al médico para continuar con el

estudio imagenológico de la glándula mamaria<sup>10</sup>. La sensibilidad del auto examen es del 20 al 30%<sup>7</sup>.

#### **2.4.2 EXAMEN CLÍNICO PERIÓDICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA.**

Se debe realizar como mínimo 1 vez al año en todas las mujeres como parte de su valoración clínica a partir de los 20 años por un médico entrenado. A pesar de su popularidad existen muy pocos estudios clínicos controlados que aportan información acerca de su importancia, debido a que la mayoría de los estudios evalúan de manera central la importancia del tamizaje con la mamografía. La sensibilidad del examen clínico es del 54% y con una especificidad del 94%<sup>11</sup>. Dada su baja sensibilidad no se recomienda como método de tamizaje pero se puede utilizar como elemento de aproximación diagnóstica<sup>10</sup>.

#### **2.4.3 MAMOGRAFÍA**

La mamografía durante muchas décadas y por condicionamientos puramente técnicos estuvo desacreditada como método diagnóstico. Inicialmente el estudio se empezó a través del estudio radiológico de los especímenes quirúrgicos productos de la mastectomía por el Dr. Albert Salomón en Berlín en 1913 y en el año de 1949 el Dr. Raúl Leborgne en Uruguay demostró que el 30% de los especímenes quirúrgicos presentaban microcalcificaciones<sup>12</sup>.

En 1963-1966 el Health Insurance Plan (HIP) patrocina en Nueva York el primer screening de cáncer de mama combinando la mamografía y el examen clínico de la glándula mamaria, viendo así como bajaba la mortalidad por cáncer de mama al compararla con el grupo control.

En 1981-1982 empieza el screening de cáncer de mama en Suecia utilizando una sola proyección radiológica, la mediolateral oblicua. En los años 90 se desarrolla la mamografía digital y en el año 2000 la FDA aprueba el primer mamógrafo de campo completo.

Como un asesoramiento a la interpretación de la mamografía, el Colegio Americano de Radiología (ACR) desarrolla un sistema, el *Breast Imaging Reporting and Data System*(BI-RADS), el cual se basa en la utilización de un lenguaje estandarizado y

amplio, que permite la incorporación de conceptos que faciliten la realización de los informes radiológicos. Se trata de un sistema que se ha actualizado en 4 ediciones (1993, 1996, 1998 y 2003). La última edición agrega la categoría BIRADS 6, y subdivide al grupo 4 en tres subgrupos (4A, 4B y 4C), lo que deberá tenerse presente en futuras revisiones. De esta manera, el sistema Birads, se crea con el fin de lograr un lenguaje universal, uniforme, definido y comprensible que permita categorizar las lesiones de acuerdo al grado de sospecha de cáncer y establecer la conducta a seguir<sup>12</sup>.

La mamografía ha demostrado ser una herramienta eficaz para la prevención del cáncer de mama avanzado en mujeres con riesgo medio. La mamografía actualmente se encuentra a disposición de una gran cantidad de población, por lo tanto, se constituye en el mejor método para detectar el cáncer de mama en sus etapas iniciales, cuando el tratamiento es más eficaz<sup>13</sup>. La mamografía a menudo revela una lesión antes de que sea palpable en un examen clínico de mama y, en promedio, 1.2 años antes de ser observada en el autoexamen de mamas<sup>13</sup>. Los avances recientes en mamografía, incluyen el desarrollo de la mamografía digital y la mayor utilización de diagnóstico asistido por computador. .

En la actualidad los radiólogos disponen de una clasificación para informar los hallazgos encontrados en la mamografía o ecografía según la clasificación BIRADS (Breast Imaging Report and Database System) en un intento de reunir a los pacientes en grupos con factores y probabilidades de encontrar hallazgos de benignidad o malignidad y según estos determinar la necesidad de biopsias que se describen a continuación<sup>12-13</sup>:

#### CATEGORIA BIRADS MASAS

BIRADS 1: mama normal. Control habitual.

BIRADS 2: patología benigna. Hallazgo: imagen oval con calcificaciones o con grasa. Control habitual.

BIRADS 3: sugestiva de benignidad. Valor predictivo positivo menor al 2%. Hallazgo: imagen redonda, oval, lobulada, o densidad focal asimétrica. Control cada 6 meses.

BIRADS 4A: baja a moderada sospecha. Valor predictivo positivo de 5%. Hallazgo: imagen redonda, oval o lobulada palpable. Estudio cito/histológico.

BIRADS 4B: moderada sospecha. Valor predictivo positivo 25%. Hallazgo: imagen micro lobulada con bordes netos o parcialmente definidos. Estudio histológico.

BIRADS 4C: moderada a alta sospecha. Valor predictivo positivo 70%. Hallazgo: imagen irregular o con bordes totalmente indefinidos. Estudio histológico.

BIRADS 5: alta sospecha. Valor predictivo positivo 95%. Imagen estelar. Estudio histológico.

BIRADS 6: malignidad confirmada. Valor predictivo positivo 100%. Anatomía patológica confirmada.

BIRADS 0: estudio insuficiente. Opacidades asimétricas, formaciones palpables.

Estudios complementarios.

#### CATEGORIA BIRADS CALCIFICACIONES

BIRADS 1: mama normal. Hallazgo: calcificación en cascara de huevo, calcificaciones vasculares, en forma de bastón (finas, grandes), distroficas. Control habitual.

BIRADS 2: patología benigna. Hallazgo: calcificaciones esféricas o con centro claro, redondas, puntiformes, dispersas. Control habitual.

BIRADS 3: sugestiva de malignidad. Valor predictivo positivo menor al 2%. Hallazgo: calcificaciones redondas lobulillares, puntiformes agrupadas. Control cada 6 meses.

BIRADS 4A: baja a moderada sospecha. Valor predictivo positivo 5%. Hallazgo: calcificaciones heterogéneas. Estudio histológico.

BIRADS 4B: moderada sospecha. Valor predictivo positivo 25%. Hallazgo: calcificaciones amorfas o puntiformes con proyección lineal. Estudio histológico.

BIRADS 4C: moderada a alta sospecha. Valor predictivo positivo 70%. Hallazgo: calcificaciones granulares. Estudio histológico.

BIRADS 5: alta sospecha. Valor predictivo positivo 95%. Hallazgo: calcificaciones lineales, ramificadas y granulares. Estudio histológico.

BIRADS 6: malignidad confirmada. Valor predictivo positivo 100%.

BIRADS 0: estudio insuficiente. Hallazgo: microcalcificaciones. Sugerencia: Magnificación.

La aplicación de pruebas de tamizaje con mamografía en países pobres o con limitaciones en los recursos económicos se ve afectada por el costo y a la complejidad de la técnica para su realización<sup>16</sup>.

En el rendimiento operativo de la mamografía convencional se ve influenciado por la edad, la grasa y la densidad mamaria es así como la sensibilidad en mujeres con senos densos puede ser del 63% y la especificidad del 89% comparada con una sensibilidad del 87% y especificidad del 97% en mujeres con mamas menos densas<sup>17</sup>. Estas estimaciones pueden ser variables y e inestables para cada región dependiendo de la frecuencia de la neoplasia, de los equipos con los que se realiza la prueba y del personal que realiza la lectura.

Existe controversia con respecto a la edad de inicio de los programas de tamizaje con la mamografía, debatiéndose si iniciar a los 40 años o a los 50 años, pero no tanta, con respecto a su terminación (69 años) así también como a la periodicidad con la que se debe realizar. Existen pocos meta-análisis que evalúan la efectividad de la mamografía por grupos de edad, y solo uno ha demostrado su beneficio con una reducción de la mortalidad de forma significativa en pacientes a quienes se les inicia el tamizaje a partir de los 40 años con la mamografía (RR de 0,85)<sup>18</sup>.

En Colombia se recomienda practicar mamografía (de cuatro proyecciones) cada dos años, por encima de los 50 años de edad, independiente de la presencia o no de signos o síntomas en la mama<sup>10</sup>.

Para el Reino Unido, se recomienda realizar mamografía a partir de los 50 años y continuar cada 3 años; en los Estados Unidos se recomienda iniciar a los 40 años y luego continuar cada 2 años

Se recomienda realizar mamografía de forma anual a toda paciente que se le haya realizado radioterapia en el tórax a partir de los 10 años post – radioterapia y no antes de los 25 años<sup>18</sup>.

Realizar mamografía a las pacientes con antecedentes familiares y con predisposición genética para cáncer mamario entre los 5 a 10 años antes del caso de menor edad positivo para cáncer mamario pero no antes de los 25 años<sup>18</sup>

Se recomienda realizar mamografía cada año en pacientes que se le realice diagnóstico de lesión hiperplasia atípica desde el mismo momento del diagnóstico<sup>18</sup>.

## 3.5 TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

**3.5.1 Tratamiento Quirúrgico.** La cirugía era considerada el tratamiento primario, o la piedra inicial, en el carcinoma de la glándula mamaria. Muchos pacientes en etapa temprana se curan únicamente con cirugía. Los objetivos de la cirugía del cáncer de mama incluyen la resección completa del tumor primario con márgenes negativos para reducir el riesgo de recidivas locales y la clasificación patológica del tumor y de los ganglios linfáticos axilares para proporcionar información pronóstica relevante<sup>19</sup>.

**3.5.1.1 Cuadrantectomía:** La lumpectomía se define como la resección quirúrgica completa del tumor primario con el objetivo de alcanzar márgenes negativos (lo ideal es un margen de 1 cm)<sup>20</sup>. Una quadrantectomía es un tipo de lumpectomía que se define como la extirpación completa del cuadrante afectado. En general, se considera como un margen libre el estar a 2 mm o más del tumor, en las pacientes con un margen menor de 2 mm es recomendado una re intervención para mejorar las tasas de recidiva local, de ahí la importancia de la correcta orientación de la lesión, sin embargo estos conceptos han cambiado a partir del mejor conocimiento en la genética de la célula cancerígena<sup>6-20-22-47</sup>.

La quadrantectomía es como muchas de las cirugías que han tenido que pasar por una serie de dificultades para su aceptación; desde los años 60 en el Guy's Hospital de Londres se realizó, uno de los primeros ensayos aleatorizados, el cual demostró un aumento de la mortalidad en las mujeres sometidas a tratamiento conservador. Estos resultados paralizaron los estudios comparativos entre la mastectomía radical clásica de Halsted con operaciones más conservadoras<sup>20</sup>.

En 1969 la OMS autorizó al Instituto de Tumores de Milán a iniciar un nuevo estudio multicéntrico aleatorizado. Los resultados fueron publicados en 1981, que junto otros trabajos posteriores constituyen los argumentos más sólidos en la defensa del tratamiento conservador del cáncer de mama<sup>20-21</sup>.

**Mastectomía:** La palabra mastectomía proviene del griego *mastos*, que significa mama y *ektoméē*, que significa extirpación, es decir, “extirpación de la glándula

mamaria". En la antigüedad, se consideraba el cáncer de mama como un proceso local, de ahí que el empleo de la mastectomía en el tratamiento de lo que hoy conocemos como cáncer de mama era la única opción terapéutica. Se puede decir que el cáncer de mama es tan antiguo como la humanidad, lo mismo que la mastectomía<sup>19</sup>. Así, en papiros egipcios, como el de Nínive (2250 a.C.), se hace referencia a mastectomías.

Hacia el siglo XIX se considera el cáncer de mama como una enfermedad local regional, por tanto se debían realizar grandes cirugías local regionales. El mayor empuje histórico al desarrollo y expansión del uso de la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama se lo debemos a Halsted y a Meyer, que en 1890 introdujeron la mastectomía radical como intervención reglada, con unas bases científicas para el tratamiento, con finalidad radical, del cáncer de mama<sup>19</sup>.

Finalmente, en la actualidad, el cáncer de mama es considerado como una enfermedad sistémica, que requiere un tratamiento multidisciplinario, en el cual la cirugía sigue teniendo un peso específico e importante, con intervenciones menos agresivas.

La mastectomía radical también conocida como mastectomía radical de Halsted y de Meyer, es la clásica mastectomía, y consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y vaciamiento axilar completo. Halsted comenzaba la intervención por la mama y terminaba en la axila; Meyer empezaba por el vaciamiento axilar y seguía con los pectorales para acabar con la mama. La incisión empleada era vertical, y los resultados estéticos eran pésimos. Ha sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama hasta hace 30 años<sup>19</sup>. En los casos donde se resecaban los ganglios de la cadena mamaria interna recibía el nombre de mastectomía radical ampliada<sup>19</sup>.

La mastectomía radical modificada se puede clasificar en: a). mastectomía radical modificada de Patey, en la que se extirpa la glándula mamaria con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, con vaciamiento axilar completo y b) mastectomía radical modificada de Madden y Auchincloss, en la que se extirpa la glándula mamaria sin pectorales, con resección de la fascia del pectoral mayor, con vaciamiento axilar completo. La incisión empleada es horizontal, con lo cual se mejora el resultado cosmético<sup>19</sup>.

Mastectomía simple que consiste en la extirpación de la glándula mamaria, sin vaciamiento axilar, a través de una incisión generalmente horizontal. Este tipo de mastectomía tiene una indicación o finalidad más paliativa que curativa, es decir, de limpieza en la mayoría de las ocasiones<sup>19</sup>.

Con el objetivo de realizar tratamientos curativos y mejores resultados estéticos se introduce el concepto de cirugía conservadora del seno en 1981 que consiste en la resección del área de tumor (clínicamente palpable o identificado por imagen a través de una guía radiológica con arpón) con márgenes quirúrgicos adecuados, Se acompaña en casi todos los casos de linfadenectomía axilar homolateral por dos razones: el estado ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes y que se debe tener en cuenta al plantear las medidas adyuvantes posteriores y, por otro lado, reduce la tasa de recurrencia axilar; consiguiendo de esta forma la conservación de un órgano con la técnica apropiada y mejores resultados estéticos; sin embargo dado que el comportamiento biológico tumoral de la glándula mamaria que se caracteriza por lesiones multicéntricas y multifocales se hace necesario complementar el tratamiento con radioterapia post – quirúrgica en todos los casos<sup>21</sup>.

Con la introducción de la cirugía oncoplástica ha permitido la introducción de dos variantes modernas de la mastectomía total las cuales incluyen: la mastectomía total ahorradora de piel y la mastectomía total con conservación del complejo areola-pepón. Estas operaciones son dirigidas a las pacientes que eligen someterse a una reconstrucción inmediata, con lo que se consiguen mejores resultados estéticos para la patología mamaria maligna que en su comienzo del tratamiento era muy radical con resultados desfavorables al bienestar emocional de las pacientes sometidas a estos procedimientos que en sus inicios eran con un objetivo mutilante<sup>19</sup>.

**3.5.1.3 Ganglio centinela.** El ganglio linfático centinela es una disección mínimamente invasiva diseñada para evaluar la axila en pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos. Los ganglios centinela son el primer nodo o primer grupo de ganglios que drenan desde la mama hasta la axila. El mapeo linfático puede realizarse con radioisótopos, solos o radioisótopos más azul de

metileno. Estos son extirpados y se analizan con métodos de histopatología e inmunohistoquímica<sup>21</sup>.

**Disección ganglionar linfática.** La linfadenectomía axilar para el cáncer de mama es la resección completa de los ganglios linfáticos del nivel I y II. El nivel I, son los ganglios laterales al músculo pectoral menor, y el nivel II son los ganglios que están por debajo del músculo pectoral menor, el nivel III son los ganglios que se localizan en la región medial al músculo pectoral menor. Los ganglios del nivel III no se eliminan quirúrgicamente a menos que haya sospecha o sean palpables<sup>21</sup>.

**3.5.2 Tratamiento hormonal.** Hasta el final del siglo XX, el tamoxifeno era el indiscutible "rey" de la terapia hormonal para el cáncer de mama, relegando al segundo lugar al acetato de megestrol y aminoglutetimida, un inhibidor de la aromatasa de primera generación, lo que inhibe la formación de estrógenos a partir de los andrógenos en las mujeres posmenopáusicas. El desarrollo de inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol, exemestano), que se caracterizan por un poder y especificidad mejorada, han cambiado la secuencia del uso de estos agentes hormonales.

Inicialmente, los inhibidores de la aromatasa se compararon con el acetato de megestrol o la aminoglutetimida tras el fracaso del tratamiento con tamoxifeno. Estos estudios aleatorizados han mostrado un incremento en uno o más de los siguientes parámetros: la supervivencia global, tiempo hasta la progresión, tiempo para fracaso del tratamiento, y la tasa de respuesta<sup>24</sup>.

Estos resultados, generados por varios estudios independientes han implicado la participación de 3 000 mujeres y la superioridad de los inhibidores de aromatasa con respecto al acetato de megestrol o la aminoglutetimida han llevado a la utilización preferente de estos fármacos en la segunda línea tratamiento tras el fracaso del tratamiento con tamoxifeno<sup>25</sup>.

El siguiente paso implicó una comparación directa de los nuevos inhibidores de la aromatasa con el tamoxifeno como primera línea de tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado. Estos estudios se han beneficiado de la participación de más de 2 600 mujeres posmenopáusicas, y con ellos se ha establecido que son al menos igual de eficaces, dando como resultado, según el caso, una mayor tasa de

respuesta objetiva y / o aumentar el intervalo hasta la progresión de la enfermedad y / o prolongación de la supervivencia a corto plazo<sup>26</sup>.

El estudio más destacado a este respecto fue una comparación a doble ciego de letrozol a tamoxifeno con la inclusión de 900 pacientes, la mitad recibió las dos drogas en una secuencia, luego de un *crossover* se documentaron diferentes parámetros. Este estudio es el estudio del papel del tratamiento hormonal más grande jamás realizado en cáncer de mama avanzado y es el que se acerca más a la práctica clínica (donde el *cruce* se hace a menudo). Esto demuestra una clara superioridad de letrozol sobre tamoxifeno en primera línea, en términos de tasa de respuesta objetiva y el intervalo hasta la progresión, sin embargo, el beneficio en términos de supervivencia, tanto para el primer año como a largo plazo ya no es detectable, esto sugiere que el tamoxifeno es un medio muy eficaz en segunda línea<sup>27</sup>.

Por lo tanto, es una prioridad en la investigación clínica, identificar cual es la terapia hormonal y / o biológicas más eficaz, tras el fracaso de un inhibidor de la aromatasas. La investigación futura debería centrarse en particular en los nuevos anti-estrógenos, como fulvestrant (Faslodex ®)<sup>28</sup>.

Otros resultados del estudio ATAC (anastrozol, tamoxifeno o la combinación de dos drogas) se han publicado recientemente, en este estudio 9366 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo se asignaron al azar después del tratamiento de su tumor primario con cirugía ± radioterapia ± quimioterapia, en tres grupos: placebo + anastrozol, tamoxifeno + placebo, y tamoxifeno + anastrozol durante 5 años. Los objetivos principales de este estudio fueron determinar si existen diferencias en términos de supervivencia libre de enfermedad, la tolerancia y efectos secundarios. El estudio también examinó la incidencia de nuevos tumores. Los primeros resultados disponibles mostraron una disminución significativa en la recurrencia, la muerte y en la aparición de nuevos tumores en el grupo que recibió anastrozol como terapia única<sup>29</sup>.

Por el momento, parece razonable recomendar en la práctica clínica: 1) la preferencia por el tamoxifeno, en general, y en mujeres con osteoporosis severa, 2) la preferencia por anastrozol<sup>29</sup>.

**3.5.3 Agentes biológicos.** Al mejorar el conocimiento sobre el comportamiento de las células neoplásicas malignas a puesto de manifiesto el importante papel que juegan los receptores presentes en ellas, estas proteínas se convierten en potenciales dianas terapéuticas para frenar o inhibir el crecimiento tumoral<sup>30</sup>.

El líder indiscutible de los nuevos agentes biológicos es el trastuzumab que es un bloqueador del receptor HER2W. Este receptor pertenece a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano dependiente de tirosina quinasas, del cual hay cuatro subtipos.

El receptor HER2 (o erbB2 o neu), induce una cascada de fosforilación intracelular con la participación de varias proteínas intracelulares como Ras y Raf. Este receptor se expresa en exceso en el 25 al 30% de los cánceres de mama y se ha identificado como un factor pronóstico relevante. Las pacientes que tienen alteración en este gen pueden llegar a responder al trastuzumab, lo cual lo ha convertido en una necesidad crítica de un enfoque terapéutico para el cáncer de mama metastásico<sup>30</sup>.

Desafortunadamente, el rendimiento técnico de los laboratorios en este ámbito es muy pobre con resultados muy variables, por lo anterior es razonable que en la práctica clínica siempre se compruebe la determinación del HER2 en laboratorios de referencia.

**3.5.4 Radioterapia y quimioterapia.** La radioterapia y quimioterapia cumplen un papel fundamental en el manejo del carcinoma de la glándula mamaria que se salen de los objetivos del estudio por lo que no se describen sus características dentro del marco teórico.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio analítico, tipo corte transversal, con una población de estudio que corresponde a las pacientes que asisten a consulta externa del HUS por sintomatología mamaria y que dentro de sus estudios para descartar cáncer de seno se encuentra una biopsia mamaria con previo estudio por mamografía. La información fue tomada de los archivos de historias clínicas del HUS (Anexo A) y la información relevante se transcribió a un formato previamente diseñado para la recolección de los datos. Los datos recolectados con este formato fueron llevados a una base de datos creada para este objetivo (Programa Epi-Info 2004, CDC). Se realizó doble digitación para controlar errores en la misma. Los anteriores pasos se hicieron en forma enmascarada y en todos los aspectos técnicos del estudio se contó con el apoyo de colaboradores expertos.

#### **3.2 MUESTRA**

Como muestra se seleccionó la población de usuarias del Hospital Universitario de Santander con enfermedades de la glándula mamaria estudiadas en el servicio de cirugía durante los años 2005 y 2008.

##### **Criterios de inclusión:**

Ser paciente del Hospital Universitario de Santander lo cual se definió como toda usuaria del Hospital Universitario.

Usuarias con enfermedades de la glándula mamaria con diagnóstico histopatológico comprobado.

Biopsia mamaria tomada posterior a estudio mamográfico.

##### **Criterios de exclusión:**

Pacientes sin información clínica, quirúrgica o de patología que permita cumplir con los objetivos del estudio, o que no tengan seguimiento en la institución.

### **3.3 SITIO DE ESTUDIO**

La investigación se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Santander, Institución Prestadora de Servicios de Salud, de III nivel de complejidad, ubicada en Bucaramanga, Colombia, centro oficial de atención del Nororiente Colombiano. En este centro asistencial se atienden aproximadamente 48000 pacientes al año. El Hospital cuenta con una unidad de oncología y médicos especializados en el manejo de las enfermedades neoplásicas de la glándula mamaria lo cual propicia el ambiente óptimo para conducir estudios de esta naturaleza.

VARIABLES: Se tomó la información de las historias clínicas. Esta información fue catalogada en 9 apartados: 1) datos de identificación, 2) anamnesis, 3) antecedentes, 4) examen físico, 5) mamografía, 6) biopsia por punción con aguja fina y gruesa, 7) diagnóstico histopatológico, 8) estadio, 9) tratamiento. El formato de recolección de datos se encuentra disponible con los investigadores principales del proyecto (Ver anexo A y B).

### **3.4 ANALISIS ESTADISTICO Y EPIDEMIOLOGICO**

En el análisis descriptivo para las variables discretas se establecieron medidas de proporción y para las variables continuas se crearon medidas de tendencia central y dispersión. En el análisis del estudio de corte transversal, se determinó la validez de los diferentes métodos de diagnóstico clínico, utilizando como prueba de referencia el diagnóstico histopatológico final. Fueron calculados por medio de un muestreo transversal la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor Predictivo negativo (VPN) de los diferentes métodos diagnósticos al ser comparados con el resultado final del espécimen quirúrgico. Se utilizaron como métodos estadísticos para establecer asociación: la prueba de  $\chi^2$  en las variables nominales, no corregido para poblaciones en las celdas de cuadros de contingencia de dimensiones 2x2 mayores de 5 y el test exacto de Fischer para celdas con menos de 5 individuos. La prueba de la t de Student en las variables paramétricas de dos categorías y el test de ANOVA para categorías múltiples. El nivel de significancia

fue de 0,05. Para el manejo estadístico de los datos se utilizó el programa Stata™ Versión 10.0.

### **3.5 ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación fue realizada acorde con la legislación nacional (Constitución Política Nacional de 1991 y resolución 008430 de 1993) e internacional (Declaración de Helsinki). Es catalogada como una investigación sin riesgo, y se mantendrá confidencialidad sobre los datos de identificación de los sujetos participantes en el estudio, utilizando para su identificación solo datos codificados sin usar el nombre o documento de identificación nacional. Se obtuvo también autorización de las directivas del departamento de cirugía del HUS, para la utilización de los protocolos y la información clínica requerida para la realización del estudio.

### **3.6 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

**Reconocimiento del área y entrenamiento del equipo de trabajo.** Las personas participantes en la realización del estudio asistieron a un curso de inducción y realizaron seminarios durante dos semanas, dirigidos por expertos del departamento de cirugía sobre las enfermedades de la glándula mamaria.

**Recolección de los datos.** Los encuestadores fueron adiestrados sobre la forma correcta de diligenciar los formatos de recolección de datos.

**Sistematización de datos.** Los datos recolectados fueron llevados a una base de datos realizada para dicho propósito.

**Análisis interno de datos.** Cada tres meses se realizó un análisis parcial de los datos y se comparó manualmente para asegurar la veracidad de los resultados.

**Procesamiento de bases de datos, resultados y análisis de datos.** Se realizó un análisis de los datos según lo establecido anteriormente.

**Redacción de informe final, manuscritos y ponencias en eventos.** Al final se preparó el informe de la investigación, se redactaron manuscritos que serán

sometidos a publicación en revistas indexadas y se hará una difusión de los resultados en forma de ponencias en eventos.

## 4. RESULTADOS.

Los datos presentados a continuación fueron obtenidos de la revisión de 147 historias clínicas de pacientes atendidas por consulta externa en el Hospital Universitario de Santander durante los años 2005- 2008. Es de aclarar que algunas historias no registran los datos completos, por lo cual las frecuencias muestran variaciones

### 4. 1 ANALISIS UNIVARIADO. IDENTIFICACION Y HALLAZGOS DE LA ENFERMEDAD ACTUAL

Tabla 1. Edad de las pacientes

Variable	Valor	IC 95%	Mínimo	Máximo
Edad.	47,3	44,6 – 50	12	99

Se observa que la edad promedio de las pacientes a quienes se les realizó la mamografía es de 47 años y se ubican en un rango de 12 a 99 años.

Tabla 2. Nivel de escolaridad de las pacientes

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado.
Ninguna	8	5,44	5,44
Primaria completa	14	9,52	14,97
Primaria Incompleta	13	8,84	23,81
Secundaria completa	9	6,12	29,93
Secundaria incompleta	10	6,8	36,73
Universidad	1	0,68	37,41
Sin dato	92	62,59	100
Total	147	100	

Cabe destacar que la escolaridad es una variable que se registra y se indaga muy poco en la historia clínica. En consecuencia, en el estudio realizado se percibe que el 62% de las pacientes no registró esta variable. Sin embargo, quienes lo hicieron que corresponde al 38% están entre ninguna escolaridad y el nivel universitario, predominando el nivel primario.

Tabla3. Estado civil

Estado civil	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Soltera	26	17,69	17,69
Casada	32	21,77	39,76
Unión libre	18	12,24	51,7
Separada	3	2,04	53,74
Viuda	7	4,76	58,5

Sin dato	61	41,5	100
Total	147	100	

Como se observa en la tabla 3, al 41,5 % de las pacientes no se le registró estado civil; así mismo, el estado civil más frecuente de las demás pacientes del estudio en mención corresponde a casadas, representadas en 32 pacientes (21,77%). Le siguen las solteras (17,69%) y las que viven en unión libre (12,24%)

Tabla 4. Presencia de masa como síntoma de la enfermedad

Masa	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
No	10	6,29	6,29
Si	134	93,71	100
Total	143	100	

Los datos muestran que 134 pacientes (93,71%) refirieron la presencia de masa en sus senos como síntoma de la enfermedad actual.

Tabla 5. Ubicación de la masa en la glándula mamaria.

Localización	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Derecha	76	56,3	56,3%
Izquierda	56	41,48	97,78
Bilateral	3	2,22	100
total	135	100	

Los resultados del estudio revelan que la masa se presenta con ligero predominio en la glándula mamaria derecha en 76 pacientes que equivale al 56,3% de la población. Sin embargo, un 41,48 % adolece de este problema en su glándula mamaria izquierda.

Tabla 6. Cuadrantes afectados por las lesiones

Cuadrante	frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No especificado	40	29,63	29,63
Cuadrante superior externo	58	42,96	72,59
Cuadrante superior interno	12	8,89	81,48
Cuadrante inferior externo	16	11,48	93,33
Cuadrante inferior interno	8	5,93	99,26
Más de un cuadrante	1	0,74	100
Total	135	100	

Como se puede apreciar en la tabla anterior, más de la mitad de las lesiones se presentan en los cuadrantes superiores y externos. En 58 pacientes que equivale a un 42,96% se registró masa en el cuadrante superior externo, predominando este sobre los otros cuadrantes; sin embargo, en 40 pacientes no hubo registro de la localización de la masa.

Tabla 7. Tipo de consistencia de la masa.

Consistencia	frecuencia	porcentaje	% acumulado
Duro	44	74,58	74,58
cauchoso	9	15,25	89,83
Blando	6	10,17	100
total	59	100	

Según las historias clínicas , sólo se registró consistencia en 59 pacientes durante la enfermedad actual, donde la consistencia dura se presentó en 44 de ellas, que corresponde al 74,58%.

Tabla 8. Presencia de movilidad

Movilidad	frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	49	68,06	68,06
si	23	31,94	100
total	72	100	

De las 72 pacientes en las que se registró la presencia de movilidad durante la enfermedad actual, 49 eran inmóviles (68,06%).

Tabla 9. Presencia de dolor

Dolor	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	66	51,16	51,16
Si	63	48,84	100
Total	129	100	

Es de resaltar que las pacientes que asisten a consulta por patología mamaria en los diferentes servicios lo hacen por la presencia de masa y dolor. En la revisión realizada a 129 pacientes se encontró que 63 de ellas equivalente a un 48,84%, presentaban dolor; las 66 restantes que corresponden al 51,16% no registran ese síntoma.

Tabla 10. Síntomas de secreción

secreción	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	72	80	80
Si	18	20	100
Total	90	100	

En 90 historias clínicas se registró el síntoma de secreción; sin embargo en sólo 18 se encontraba este lo que corresponde a un 20% de las pacientes; ubicándose como el tercer síntoma más importante de la consulta por patología mamaria.

Tabla 11. Presencia de inflamación

inflamación	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	42	79,25	79,25
Si	11	20,75	100
Total	53	100	

En solo 53 historias clínicas se registraron datos relacionados con la presencia de inflamación en las glándulas mamarias. Se determinó que 11 pacientes (20,75) presentan este síntoma.

Tabla 12. Presencia de masa axilar.

Adenopatías	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	44	77,19	77,19
Si	13	22,81	100
Total	57	100	

De las 57 pacientes a quienes se les interrogó en el momento de la consulta sobre la presencia de masa axilar como parte de su sintomatología, 13 de ellas, que equivale a un 22,81% refirieron este síntoma; lo que puede reflejar la presencia de cáncer avanzado de seno en el momento de la consulta inicial en aproximadamente 1 de cada 5 pacientes. De donde se puede concluir que la mayor parte de nuestras mamografías no cumplen con la finalidad de diagnóstico oportuno en estadios tempranos (tamizaje) donde permiten una disminución importante de la mortalidad.

Tabla 13. Asimetría de la glándula mamaria

Asimetría	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	54	62,07	62,07
Si	33	32,65	100
Total	87	100	

Se observa que en las historias clínicas se interroga muy poco acerca de este dato; solo en 87 pacientes se indagó este hallazgo presentando asimetría en 33 pacientes (32,65%).

Tabla 14. Variables presentadas en la enfermedad

Variable	Promedio	mínimo	Máximo
Tamaño del tumor	39,8 mm	0	70 mm
Duración de los síntomas	571 días	2	1080 días
Edad de la menopausia	50,33	42	58
Edad de la menarquía	12,72	9	17
Gestaciones	3,6	0	18
Partos	3,2	0	15
Cesárea	1,2	0	3

Se observa que las variables presentadas en la enfermedad, hacen referencia especialmente a la edad de la menopausia, la menarquía, las gestaciones, los partos

Tabla 15. Procedimientos quirúrgicos practicados

Quirúrgicos en el seno	Frecuencia	porcentaje	% acumulado
No	103	66,67	66,67
Si	24	33,33	100
Total	127	100	

Se documentó a través de la entrevista inicial que a 24( 33,33%) de las 127 pacientes les ha sido practicado algún procedimiento quirúrgico previo en la glándula mamaria.

Tabla 16. Antecedentes

Antecedente	Tabaquismo	alcohol	Radiación en el tórax
No	130 (86,64%)	145 (98,64%)	142 (94,79%)
Si	17 (13,36%)	2 (1,36%)	5 ( 5,21)
Total	147 (100%)	147 (100%)	147 (100%)

Con relación a algunos antecedentes, como tabaquismo y alcoholismo, cabe destacar que en nuestro país el hábito de fumar en las mujeres no es común. Sin embargo, en el estudio 17 pacientes(13,36%) refieren este antecedente; siendo el antecedente toxicológico más frecuentemente visto en la consulta por patología mamaria.

#### 4.2 RESULTADOS DE LA REVISION DEL EXAMEN FISICO PRACTICADO A LAS PACIENTES

En el estudio de la patología mamaria el examen físico es de vital importancia ya que los hallazgos encontrados permiten establecer una adecuada correlación con los estudios complementarios de la patología mamaria y ayudan como en el caso de la patología maligna a estadificar las lesiones tumorales y a seleccionar el mejor método para tomar muestra histológica para el diagnóstico. En el examen físico realizado se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 17. Presencia de masa en la mama.

Masa en mama	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
No	8	5.44	5.44
Si	139	94.56	100
Total	147	100	

Se observa que la mayor parte de las pacientes con patología en la glándula mamaria que asisten a consulta especializada en el centro de referencia HUS lo hacen por la presencia de masa en la mama. Así lo manifiesta 94.5% (139 pacientes).

Tabla 18. Presencia de edema en piel

Edema	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
No	115	78,23	78,23
Si	32	21,77	100
Total	147	100	

En la revisión se encuentra que un 21,7% de los pacientes estudiados con mamografía presentaban edema en la piel de la glándula, lo que hace pensar la alta presencia de lesiones tumorales malignas en estadios avanzados (1 de cada 5 pacientes a quienes se les realizó mamografía).

Tabla 19. Otros hallazgos al examen físico.

Signo	No	Si	Total
Calor	137(95,24%)	10 (4,76%)	147
Rubor	143 (97,28%)	4 (2,72%)	147

La presencia de otros signos al examen físico diferentes a masa y edema de la piel de la glándula mamaria son poco frecuentes. En efecto, solo 10 pacientes (4,76%) presentaban calor al momento del examen físico y 4 pacientes rubor (2,76%).

Tabla 20. Presencia de secreción por el pezón

Galactorrea	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Si	15	10,49	10,49
No	128	89,51	100
Total	143	100	

La presencia de galactorrea al examen físico es un hallazgo que se presenta en el 10,49% de las pacientes con las que se le realizó el estudio mamográfico en el HUS.

Tabla 21. Presencia de adenomegalia

Adenomegalia	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Si	70	49,30	49,30
No	72	50,70	100
Total	142	100	

La presencia de adenomegalia fue un hallazgo frecuente al examen físico de las pacientes que asistieron a consulta especializada en el HUS y se les practicó una mamografía; esto se debe, a que es un centro de referencia donde asisten pacientes con alta probabilidad de lesión tumoral maligna de la glándula mamaria y la mayoría

de las pacientes que consultan por esta razón se encuentran en estadios avanzados. Por ello, se observa que la presencia de ganglios axilares al examen físico se da en casi la mitad de las pacientes estudiadas (49,30%).

## 2.3 RESULTADOS DE PACIENTES CON SOLO CANCER

Tabla 22. Antecedentes de tumor maligno en la familia.

ANTECEDENTE DE CANCER EN LA FAMILIA	Casos	%
cáncer de seno	8	29,63
cáncer gástrico	5	18,52
cáncer de cérvix	4	14,81
cáncer de piel	3	11,11
cáncer de pulmón	3	11,11
cáncer de colon	1	3,7
cáncer de esófago y cáncer hepático	1	3,7
cáncer hepático	1	3,7
Cáncer próstata. carcinoma renal	1	3,7
Total	27	100

De las 81pacientes con neoplasia maligna de la glándula mamaria, 27 pacientes presentaron antecedentes familiares con neoplasia maligna; 8 (29,63%) de estos casos eran positivos para cáncer de seno lo que corresponde al 9,8% del total de los pacientes analizados con diagnostico confirmado para cáncer de seno; otros antecedentes familiares de neoplasia maligna corresponden a 5 casos para cáncer gástrico y 4 casos para cáncer de cérvix; que resumen a los 3 canceres más frecuentes diagnosticados en Colombia en las diferentes publicaciones por el Instituto Nacional de Cancerología 2004 – 2007 y el DANE que en orden de frecuencia corresponden al cáncer de cérvix, cáncer de seno y cáncer gástrico. Así mismo, en una publicación del año 2004 en el Área Metropolitana de Bucaramanga, el cáncer más frecuente diagnosticado en mujeres, es el cáncer de glándula mamaria; lo que permite entender por qué el cáncer de seno, de cérvix y gástrico son los tumores malignos más frecuentemente registrados en los antecedentes familiares de las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 23. Estado tumoral de las pacientes

Estadio	Frecuencia.	Porcentaje	% acumulado.
I	1	1.23	1.23
Ila	7	8.64	9.88
Ilb	14	17.28	27.16
IIIa	8	9.88	37.04
IIIb	30	37.04	74.07
IIIc	2	2.47	76.54

IV	19	23.46	100.00
Total	81	100.00	

Es de resaltar que las pacientes con patología maligna de la glándula mamaria en estadios avanzados (estadio III o IV) que consultaron a servicios especializados de medicina en el HUS, representan aproximadamente el 71% de esta población.

Tabla 24. Tipo de biopsia realizada

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
ACAF	1	1,23	1,23
TRUCUT	68	83,9	85,19
INCISIONAL	5	6,17	91,36
ESCISIONAL	6	7,41	98,77
ARPON	1	1,23	100
TOTAL	81	100	

Como puede observarse, la biopsia que se aplica con más frecuencia para llevar a cabo el diagnóstico de patología maligna de la glándula mamaria en el HUS es el TRUCUT, en este caso, en el 85,19% de las pacientes.

Tabla 25. Estudios de extensión realizados en pacientes con cáncer.

Estudio de Extensión	Resultados	Frecuencia.	Porcentaje	% acumulado.
Ecografía abdominal	Metástasis	4	5.06	5.06
	Normal	75	94.94	100.00
	Total	79	100.00	
Gammagrafía	metástasis	13	16.46	16.46
	normal	66	83.54	100.00
	Total	79	100.00	
Radiografía	Normal	65	80.25	80.25
	Derrame pleural (+) para metástasis	9	11,11	91.36
	Sin dato	7	8,6	100.00
	Total	81	100.00	

Como lo muestra la tabla 25, se evidenció en las pacientes, enfermedad metastásica por patología maligna de la glándula mamaria en el pulmón con el 11,11 %, en el hígado con el 5,06% y de tipo ósea con el 16,46%.

Tabla 26. Diagnostico histológico

Diagnostico Histológico	frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Carcinoma Ductal in situ	1	1,23	1,23
Carcinoma Ductal infiltrante	67	82,41	83,64
Carcinoma lobulillar infiltrante	10	12,3	95,94
Tumor maligno pobremente diferenciado	2	2,46	98,40
Lesión mesenquimal maligna	1	1,23	100
Total	81	100	

Con relación al diagnóstico histológico, el tumor maligno diagnosticado con más frecuencia en la glándula mamaria según la revisión realizada, corresponde al carcinoma ductal, en aproximadamente en el 83,64% de las pacientes.

Tabla 27 Correlación del grado histológico y estadio tumoral.

Estadio	Grado1	Grado 2	Grado 3	Total
IIA	2	2	3	7
IIB	6	3	1	10
IIIA	3	4	1	8
IIIB	3	11	10	24
IIIC	0	2	0	2
IV	1	8	7	16
Total	15	30	22	67

Cabe resaltar que el grado histológico es una clasificación por patología inicialmente creada por Bloom – Richardson, la cual ha sido modificada en años posteriores y que permite clasificar el grado de diferenciación tumoral de acuerdo a la disposición para formar túbulos, del pleomorfismo nuclear y del número de las mitosis propias del tumor y que tiene como finalidad proporcionar una información subjetiva de como predecir el comportamiento tumoral de ese tumor para que sea interpretada por el clínico. En el estudio se encuentra que solo 67 pacientes con patología maligna de la glándula mamaria tenían esta clasificación histológica, y es de destacar, cómo los grado 2 y 3 que son los tumores menos diferenciados van aumentando su frecuencia en los estadios IIIB, IIIC y IV. Cuando se compara con el grado 1 que son los tumores mejor diferenciados y se ven de forma más frecuente en los estadios IIA, IIB y IIIA.

Tabla 28. Correlación del grado histológico y la edad.

Cáncer	Grado 1	Grado 2	Grado3
10 a 19 a	0	0	0
20 a 29	0	0	2
30 a 39	1	5	2

40 a 49	8	8	5
50 a 59	2	10	6
60 a 69	2	6	5
70 y mas	2	2	3
	22,3%	44,6%	33,1%

Es de enfatizar, cómo el grado histológico de la lesión tumoral maligna se hace de mayor grado (menos diferenciado) con el aumento de la edad es por esta razón que en las pacientes mayores a 50 años los grados 2 y 3 son los más frecuentes. Sin embargo, llama la atención cómo los grados 2 y 3 empiezan aparecer en las pacientes mayores a 30 años lo que puede reflejar una mayor agresividad de las lesiones malignas en estas pacientes.

Tabla 29. Estudio de receptores hormonales

RECEPTOR	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL	% POS	% NEG	TOTAL
ESTROGENOS	51	25	76	67%	33%	100%
PROGESTAGENOS	42	34	76	55%	45%	100%

Tabla 30. Estudio bivariado de receptores hormonales

	REC PROGESTAGENOS +	REC PROGESTAGENO -	TOTAL
REC ESTROGENICO +	34 (44,7%)	17 (22,3%)	51 (67,2%)
REC ESTROGENICO -	8 (10,52%)	17 (22,3%)	25 (32,8%)
TOTAL	42 (55%)	34 (45%)	76 (100%)

No hay registro de los receptores hormonales para estrógenos y progestágenos en 5 pacientes.

No hay registro de los receptores para Her2w en 8 pacientes; el receptor her2w fue positivo en 14 (19,17%) de pacientes con patología mamaria maligna y negativo para 59 pacientes (80,83%). Se documentó negatividad para los receptores hormonales de estrógenos, progestágenos y Her2w en 11 pacientes.

Tabla 31. Resultados de Procedimientos Quirúrgicos.

Procedimientos Quirúrgicos	Conducta	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Cuadrantectomía	No	50	61,72	61,72
	Si	17	20,99	82,71
	Sin dato	14	17,29	100,00
	Total	81	100,00	
Mastectomía simple	No	64	78,72	78,72
	Si	3	3,70	82,71
	Sin dato	14	17,29	100,00

	Total	81	100.00	
Mastectomía radical modificada	No	20	24,6	24,6
	Si	47	58,02	82,71
	Sin dato	14	17,29	100
	Total	81	100	
Disección axilar	No	7	8,61	8,61
	Si	60	74,07	82,71
	Sin dato	14	17,29	100
	Total	81	100	
Cirugía de reconstrucción de seno	No	64	78,72	78,72
	Si	3	3,70	82,71
	Sin dato	14	17,29	100
	Total	81	100	

En la revisión realizada se encontró que de las 81 pacientes con diagnóstico histológico maligno de la glándula mamaria 67 recibieron en el HUS tratamiento quirúrgico en el mismo centro hospitalario; 14 pacientes no hay registro de tratamiento quirúrgico (17%) lo que representa una pérdida importante de pacientes para la institución; solo 3 pacientes con enfermedad maligna de la glándula mamaria recibieron tratamiento para reconstrucción del seno. No hay información de ganglio centinela como procedimiento quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico con mayor frecuencia se realiza en nuestro centro hospitalario es la mastectomía radical modificada en el 70 % de los casos (47 pacientes).

## 2.4 ANALISIS BIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS AL CANCER DE SENO

Tabla 32. Análisis bivariado de factores asociados al cáncer de Seno.

VARIABLE	RR	IC95%	P
Menopausia > 55 años (n=68)	1.66	0.94 2.95	0.042*
Menarquía antes de los 12 años (n=99)	1.33	0.9 1.97	0.14
Toxicológicos	0.75	0.45 1.24	0.22
Tabaco	0.59	0.33 1.03	0.07
Alcohol	0.95	0.2228269 4.050229	0.74
Antecedentes familiares de cáncer en primer grado	1.31	0.92 1.87	0.14
Antecedentes	1.15	0.76 1.74	0.51

familiares de cáncer en segundo grado				
Masa fija (n=107)	1.95	1.38	2.75	0.0001*
Dolor (n=103)	0.584	0.41	0.83	0.002*
Consistencia (n=59)				
Duro versus:				
Cauchoso	0.54	0.209	1.41	0.21
Blando	0.27	0.045	1.65	0.16
Secreción	0.86	0.49	1.51	0.59
Inflamación	1.1	0.51	2.38	0.81
Adenopatías	1.66	1.15	2.4	0.033*
Examen físico				
Adenomegalias	2.01	1.46	2.78	>0.0001*
Edema	1.94	1.48	2.54	0.0001*
Dolor	0.58	0.44	0.84	0.002*

En el análisis bivariado se encontró que las mujeres con menopausia mayores de 55 años y menarquía temprana menor a los 12 años, tienen mayor riesgo para presentar lesiones tumorales malignas en la glándula mamaria. Sin embargo, el valor de P no se ubica dentro del rango del intervalo de confianza lo que no permite asegurar de forma confiable que estos resultados probablemente se deben a un tamaño de muestra pequeño, como son 147 pacientes en la revisión. Los tumores no móviles tienen entre 1.4 y 2.8 veces más riesgo de ser malignos que los móviles. Por otra parte, a una paciente que se le palpe la presencia de adenopatías al examen físico o refiera su presencia tiene mayor probabilidad de presentar un tumor maligno de la glándula mamaria con una probabilidad entre 1.6 a 2.4 veces mayor que cuando no presenta este hallazgo.

## 2.5 ANALISIS DE LA MAMOGRAFÍA COMO METODO DIAGNÓSTICO

### 2.5.1 Rendimiento de la mamografía - BIRADS RADIOLOGICO

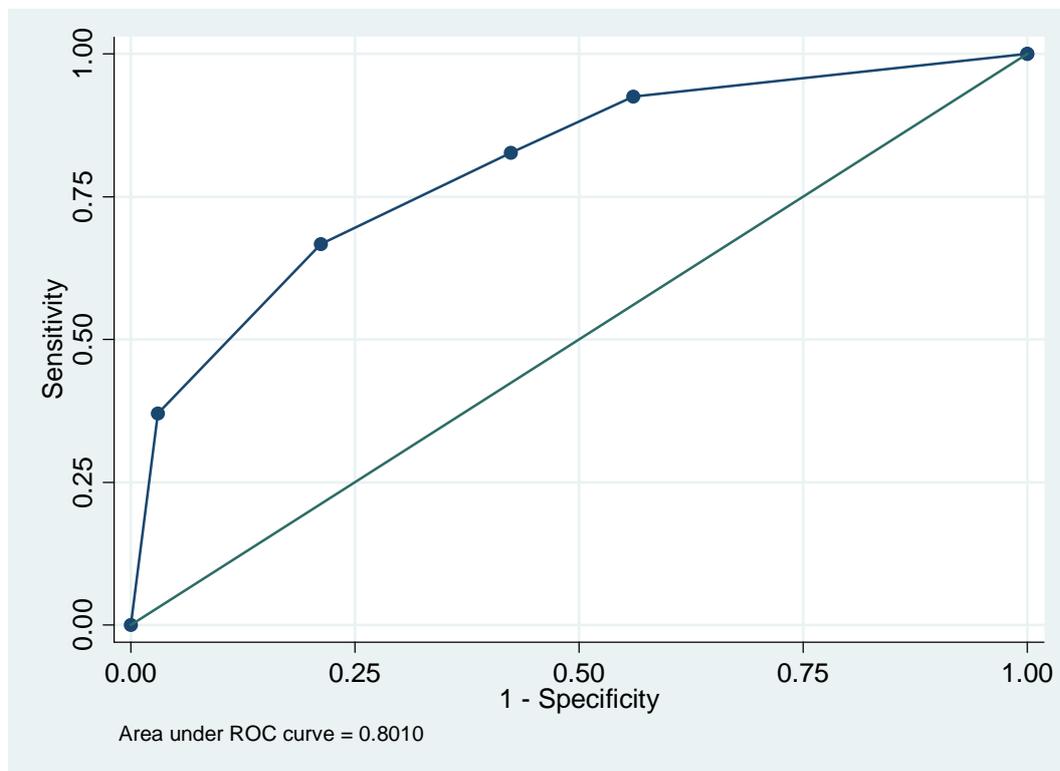
Tabla 33. BIRADS Radiológico

CANCER	BIRADS I	BIRADS II	BIRADS III	BIRADS IV	BIRADS V	TOTAL
NO	27	11	17	10	1	66
SI	4	6	13	25	33	81
TOTAL	31	17	30	35	34	147

Tabla 34. Determinación de la sensibilidad y especificidad BIRADS Radiológico

Detailed report of Sensitivity and Specificity								
PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CLASIFICADA CORRECTAMENTE	LR+	LR-	Vpp	Vpn	

( >= 1 )	100%	0.00%	55.02%	1.0000	-	51%	-
( >= 2 )	92,59%	43.94%	70.75%	1.6624	0.1239	63.4 %	88.6 %
( >= 3 )	82,72%	57.5%	71.43%	2.0800	0.2286	68.4	80.8
( >= 4 )	66,67%	78.79%	72.11%	4.0615	0.3254	80.9	74.7
( >= 5 )	37,04 %	96.97%	63.95%	29.7599	0.5949	96.9	61.9



Gráfica 1. Curva rocBIRADSradiológico vs resultado patología

## 2.5.2 Rendimiento de la mamografía - clínico

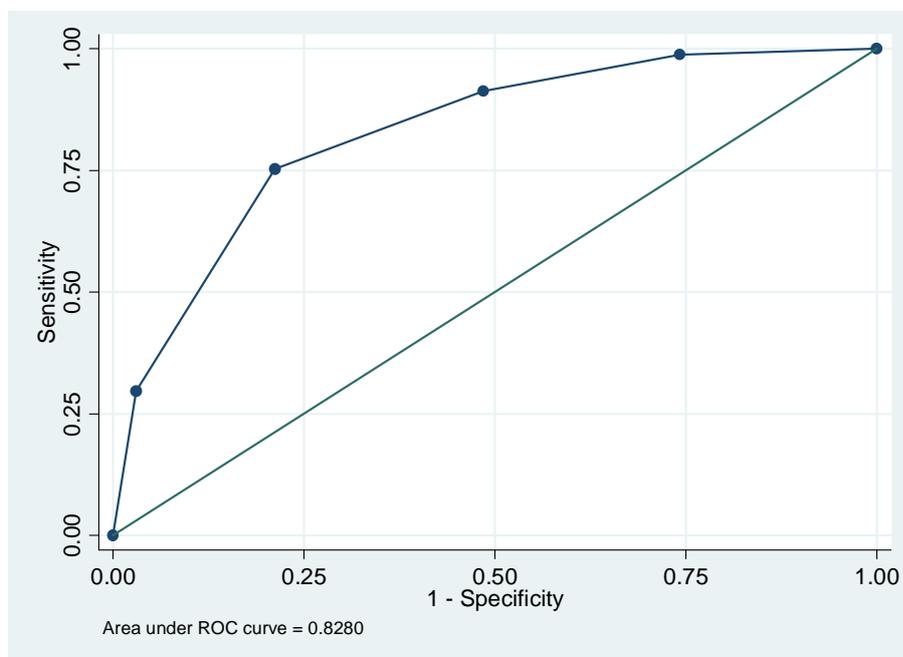
Tabla 35. BIRADS Clínico

Cáncer	BIRADS I	BIRADS II	BIRADS III	BIRADS IV	BIRADS V	Total
No	17	17	18	12	2	66
Si	1	6	13	37	24	81
Total	18	23	31	49	26	147

Tabla 36. Determinación de la sensibilidad y especificidad en BIRADS Clínico

Detailed report of Sensitivity and Specificity						Vpp	Vpn
PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CLASIFICACION CORRECTA	LR+	LR-		
( >= 1 )	100%	0.00%	55.02%	1.0000	-	43.1%	-

(>= 2)	98,77%	25.76%	65.99%	1.3303	0.0479	48.96 %	82.9%
(>= 3)	91,36%	51.52 %	73.47 %	1.8843	0.1678	52.8%	73.1%
(>= 4)	75,31%	78.79%	76.87%	3.5503	0.3134	79.41 %	65.82 %
(>= 5)	29,63%	96.97%	59.86%	9.7778	0.7257	93.8%	55.7%



**Gráfica 2. Análisis con BIRADS criterio clínico vs patología**

En general, el criterio clínico tiene cierta ventaja en la sensibilidad de los BIRDAS bajos, y mejores valores predictivos positivos. Las diferencias entre ambos BIRADS son pequeñas y cualitativas. Aparentemente las fortalezas del BIRDAS por el radiológico se dan en los valores extremos y las del clínico en los valores intermedios (**BIRADS 3 y 4**). Sin embargo, cuantitativamente, las áreas bajo la curva receptor - Operador no son estadísticamente significativas como se muestra a continuación.

### 2.5.3. Comparación del BIRADS clínico vs radiológico

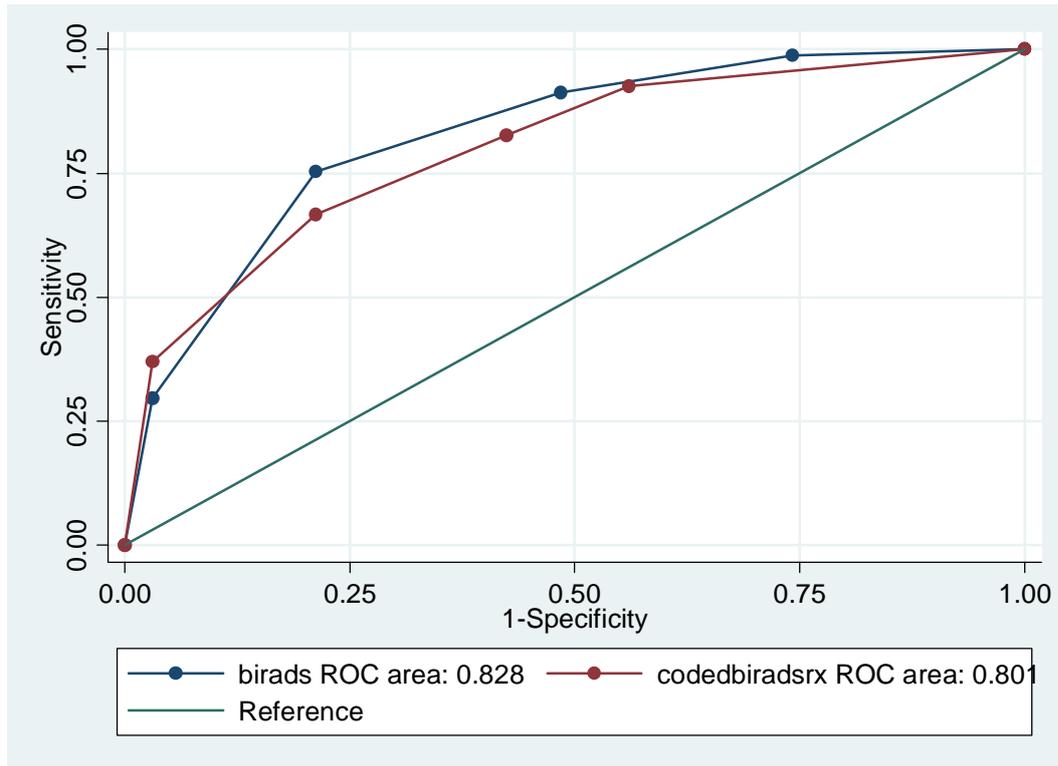
Las dos curvas no muestran diferencias significativas.

**Tabla 37. Comparación del BIRADS Clínico vs BIRADS radiológico**

ROC	OBS	AREA	StdErr	(95% IC)
BIRDAS CLINICO	147	0,8280	0,0326	0,76401 - 0,89199
BIRADS RADIOLOGICO	147	0,8010	0,0350	0,73236 - 0,86958

**Ho: area(birads) = area(codedbirad~x)**

$\text{Chi}^2(1) = 1.09$      $\text{Prob} > \text{chi}^2 = 0.2973$



**Gráfica 3. Comparación del BIRADS Clínico vs BIRADS radiológico**

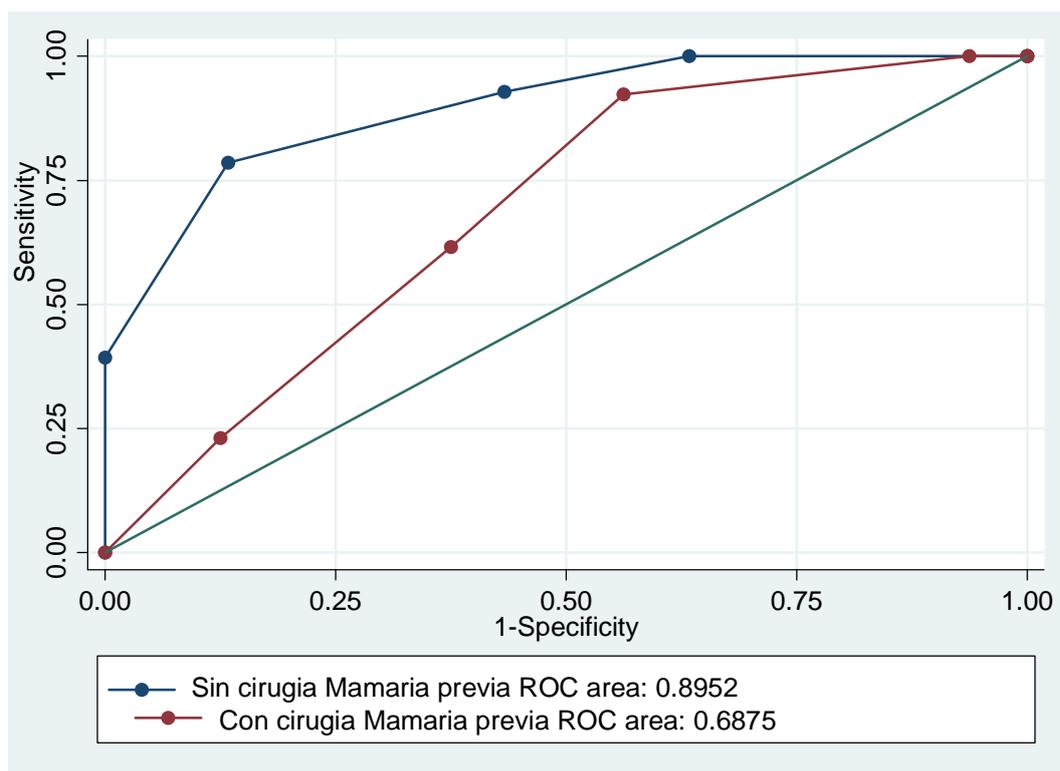
Como se puede observar, no se encontraron diferencias importantes o estadísticamente significativas en ambos grupos de las valoraciones radiológicas según el BIRADS, con una prueba de  $\text{chi}^2$  de 0,2973.

#### 2.5.4. BIRADS en las pacientes operadas previamente en la glándula mamaria.

**En las operadas:**

Tabla 38. Determinación de la sensibilidad y especificidad de la pacientes operadas previamente.

Detailed report of Sensitivity and Specificity			
PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CORRECTAMENTE CLASIFICADAS
( $\geq 1$ )	100%	0.00%	44.83%
( $\geq 2$ )	100%	6.25%	48.28%
( $\geq 3$ )	92,31%	43.75%	65.52%
( $\geq 4$ )	61,54%	62.50%	62.07%
( $\geq 5$ )	23,08%	87.50%	58.62%



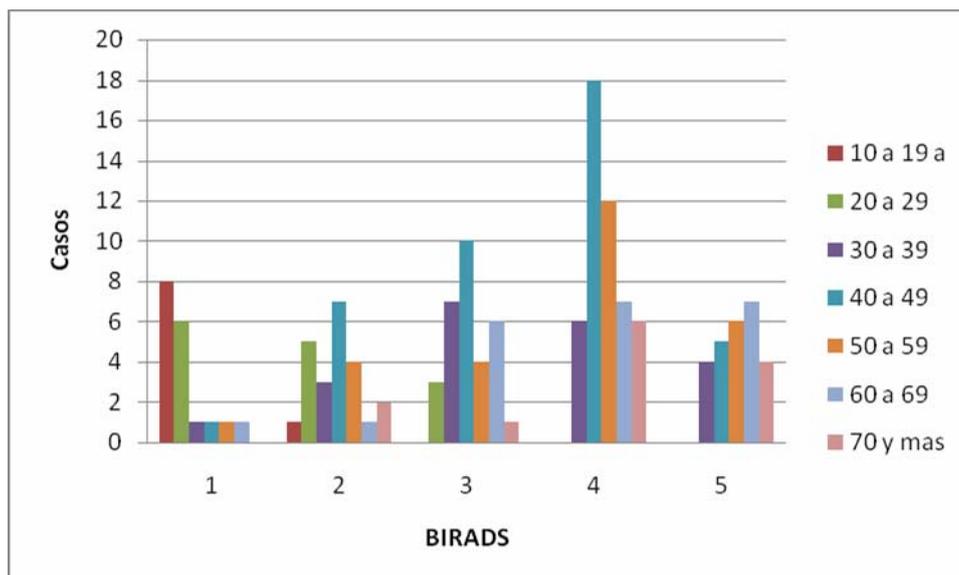
Gráfica 4. BIRADS en las pacientes operadas previamente en la glándula mamaria Vs las no operadas.

La prueba pierde capacidad discriminatoria en las previamente operadas de la mama. ( $p=0.047$ ) el área bajo la curva cae dramáticamente en las pacientes con cirugía previa de la mama. Aumenta la probabilidad de falsos positivos en estas pacientes. La prueba clasifica incorrectamente desde un 44.5% hasta un 65,2% de los resultados.

### 2.5.5 BIRADS según la edad.

Tabla 39. Distribución por edad del BIRADS

BIRADS	1	2	3	4	5	Total	%
10 a 19 a	8	1	0	0	0	9	6,1%
20 a 29	6	5	3	0	0	14	9,5%
30 a 39	1	3	7	6	4	21	14,28%
40 a 49	1	7	10	18	5	41	27,89%
50 a 59	1	4	4	12	6	27	18,36%
60 a 69	1	1	6	7	7	22	14,96%
70 y mas	0	2	1	6	4	13	8,84%
Total	18	23	31	49	26	147	100%



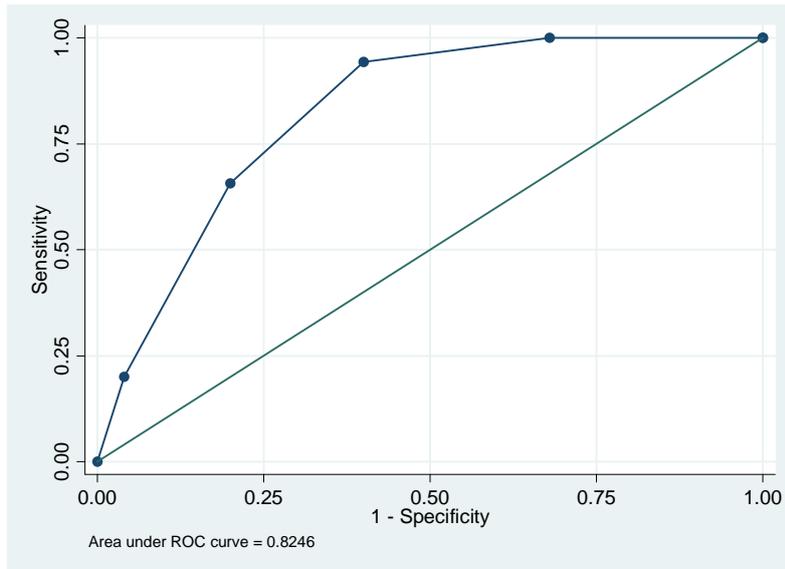
Gráfica 5. Distribución por edad del BIRADS

En la gráfica anterior se puede observar cómo los estudios mamográficos BIRADS 1 y 2 son más frecuentes en las pacientes con una edad inferior a 30 años. A partir de esta edad se hacen más frecuentes los BIRADS 3. A partir de los 40 años se evidencia un aumento importante de pacientes con BIRADS 4, probablemente por ser centro de referencia de pacientes con cáncer de seno en la región del nororiente colombiano y es la edad en donde empieza a registrarse un mayor número de casos positivos para cáncer maligno de la glándula mamaria.

#### 2.5.6 Determinación del BIRADS en pacientes menores de 50 años.

Tabla 40. Determinación de sensibilidad y especificidad en pacientes menores de 50 años.

BIRADS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CLASIFICACION CORRECTA	LR +	LR -
1	100 %	0%	41,18%	1,00	
2	100%	32%	60%	1,47	0,0
3	94,29%	60%	74,12%	2,35	0,09
4	65,71%	80%	74,12%	3,28	0,4
5	20%	96%	64,71%	5	0,8

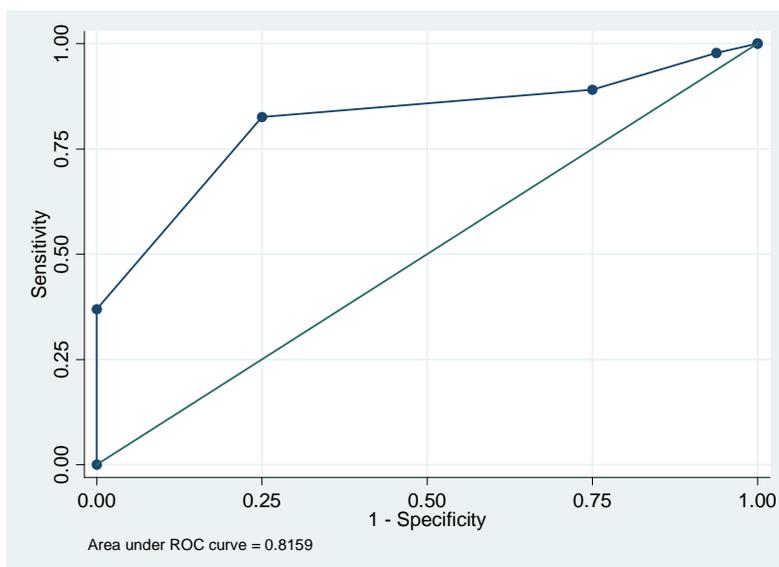


Gráfica 5. Rendimiento de la mamografía en pacientes menores de 50 años

### 2.5.7. Determinación de la mamografía en pacientes mayores de 50 años.

Tabla 41. Sensibilidad y especificidad en pacientes mayores de 50 años

BIRADS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CLASIFICACION CORRECTA	LR +	LR -
1	100%	0%	74,19%	1	
2	97,83%	6,25%	74,19%	1,04	0,34
3	89,13%	25%	72,58%	1,18	0,4
4	82,61%	75%	80,65%	3,3	0,6
5	36,96%	100%	53,23%		1



Gráfica 6. Rendimiento de la mamografía en mayores de 50 años.

### 2.5.8 Comparación del rendimiento de la mamografía en paciente menores de 50 años y mayores de 50 años

Tabla 42. Comparación del rendimiento de la mamografía en paciente menores de 50 años y mayores de 50 años.

EDAD	OBS	AREA ROC	STD ERROR	INTERVALO CONFIANZA 95%
MENOR DE 50 AÑOS	85	0,8246	0,0425	0,74131 - 0,90783
MAYOR DE 50 AÑOS	62	0,8159	0,0525	0,91872

PRUEBA DE CHI<sup>2</sup>

Ho : area (0) = area (1)

Chi<sup>2</sup> = 0,02 Prob>Chi<sup>2</sup> = 0,8977

Con la prueba de Chi<sup>2</sup> en pacientes menores de 50 años al compararla con pacientes mayores de 50 años se observa un resultado de 0,897 el cual hace evidente que no hay diferencias estadísticamente significativas en la valoración radiológica de la glándula mamaria en ambos grupos etareó ; por lo tanto la prueba se comporta igual en cualquier grupo.

## 5. DISCUSIÓN.

Antes de abordar el comentario de los resultados obtenidos en los instrumentos analizados, cabe resaltar algunas consideraciones generales sobre el tema, tanto a nivel internacional, como nacional y regional.

En relación al cáncer de la glándula mamaria puede decirse que es una enfermedad que reviste gran importancia a nivel mundial, no solo por ser una de las patologías más prevalentes en las mujeres mayores de 50 años, sino también por el impacto psicosocial que implica para una mujer esta patología. Por lo tanto, los tratamientos cada día están dirigidos a encontrar un mejor estándar en la calidad de vida de las pacientes<sup>55-56</sup>, el cual se logra mediante un diagnóstico temprano del cáncer de seno con el uso de pruebas de tamizaje y la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas como lo es la cirugía oncológica.

Según los informes de incidencia, las mujeres americanas tienen un riesgo estimado de 12,3% (1 de cada 8) de presentar cáncer de seno invasivo. Al respecto, la Sociedad Americana de Cáncer estimó para el año 2010 la presencia de 209.060 casos nuevos para cáncer invasivo de la glándula mamaria, 54.010 casos para carcinoma in situ y una mortalidad de 40.230 pacientes por esta patología, consolidándose en el segundo lugar de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos<sup>56</sup>. Al comparar las tasas de incidencia y de mortalidad en las mujeres de descendencia latina con las no latinas en los Estados Unidos se observa que en el primer grupo la incidencia y tasa de mortalidad es menor<sup>57</sup>.

De igual forma, la mortalidad por Cáncer invasivo de la glándula mamaria en los países desarrollados ha declinado cerca del 2,2% por año desde el año de 1990, con un descenso total del 28%. Los expertos explican que la mitad de esta reducción se debe a un mejor tratamiento para el cáncer de seno y la otra mitad (46%) es debida al diagnóstico temprano de cáncer de seno por mamografía<sup>55-60</sup>. Además, hay una disminución en el número de casos por año de neoplasia maligna en la glándula mamaria en los Estados Unidos cerca de un 3,1% por año para un total del 12% para los últimos años<sup>55</sup>.

De modo semejante, en Latinoamérica el cáncer de seno tiene una incidencia intermedia. Se ha calculado que aproximadamente mueren al año 300.000 mujeres por esta patología; cifra que es preocupante debido a que la prevención primaria de esta neoplasia maligna continúa siendo aún difícil de lograr en nuestra región y más cuando, hoy en día se pone en tela de juicio el valor real de una medida de detección temprana que se había considerado de gran utilidad como lo es el autoexamen de la glándula mamaria, el cual en promedio puede detectar masas de 2,5 cm o más. Según parece indicar las altas tasas de mortalidad publicadas en las diferentes revisiones sistemáticas donde no le dan un valor importante a estas forma de detección temprana<sup>7-85</sup>.

Por otra parte, el examen de la glándula mamaria practicado por personal entrenado del área de la salud el cual puede identificar lesiones de 1 cm o más no cuenta con ensayos clínicos que permitan establecer su eficacia al comparar su rendimiento

con otros métodos de tamizaje. Se ha logrado establecer su sensibilidad del 54% y especificidad del 94% como parte de estudios clínicos donde lo asocian con la mamografía como prueba de tamizaje<sup>10</sup>. De ello, se ha concluido que el examen clínico de la glándula mamaria es de particular importancia en países donde los recursos sean insuficientes para la mamografía y en donde la enfermedad se presente en estadios avanzados en el momento del diagnóstico<sup>10-86</sup>.

En Colombia, la incidencia estandarizada por edad para el cáncer de mama según el Registro de Cali se estimó en un 38,8 pacientes por 100.000 habitantes por año. Para los registros llevados por el INC la ocurrencia de cáncer de seno es de 30,3 pacientes por 100.000 habitantes al año, siendo el segundo cáncer más frecuente en las mujeres en los departamentos de Antioquia, Arauca, Atlántico, Bolívar y Valle donde puede generar hasta un 22,3% de las muertes por cáncer. En Bogotá, este tipo de cáncer, es la decimosegunda causade muerte general y la sexta por cáncer en la población general<sup>58</sup>; lo que refleja un incremento en la tasa de mortalidad por neoplasia maligna de la glándula mamaria que difiere a lo que ocurre en los países desarrollados donde esta tasa de mortalidad ha disminuido con la implementación de programas de tamizaje organizados para este fin<sup>10</sup>.

A nivel regional, específicamente en Bucaramanga, en una publicación realizada en la revista UNAB del 2007, se dieron a conocer datos que muestran una prevalencia de tumor maligno de la glándula mamaria del 14,5% de todas las lesiones tumorales malignas; diagnosticándose entre 3 a 4 casos nuevos de cáncer mamario por semana en esta área metropolitana<sup>59</sup>.

Con lo anteriormente expuesto, puede observarse, cómo la mamografía ha permitido un descenso en la mortalidad por cáncer de seno y un incremento en el número de casos por año de estadios tempranos; destacándose su uso como prueba para la detección temprana del cáncer de seno<sup>60</sup>. En consecuencia, la detección temprana de una patología hace referencia a la identificación de una enfermedad en este caso, el cáncer de seno en un punto de su historia natural donde puede ser tratado con técnicas que tienen un menor impacto físico y la mayor probabilidad de producir curación.

Ante ello, cabe resaltar que actualmente se conocen tres estrategias claramente definidas para la detección temprana del cáncer de seno. La primera corresponde a la **detección temprana sin tamizaje** que ocurre por una respuesta oportuna del personal de salud a signos clínicos detectados en un examen de rutina o a los síntomas expresados por las mujeres en el momento de consultar. El segundo concierne a un **tamizaje de oportunidad** y se presenta cuando una mujer asintomática obtiene una prueba de tamizaje por fuera de un programa formal, lo cual puede facilitar el diagnóstico temprano de lesiones no palpables y por último el **tamizaje organizado**, que es el establecimiento de un programa formal de tamizaje<sup>10</sup>.

En resumen, por la tendencia a un incremento en la mortalidad por cáncer de seno en Latinoamérica y particularmente en Colombia, donde la mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios avanzados y en donde los recursos económicos y técnicos son insuficientes, se ha establecido como política para el diagnóstico

temprano del cáncer de seno el uso de la mamografía como parte del tamizaje de oportunidad<sup>10-66-67</sup>.

Sin embargo, el estudio mamográfico de la glándula mamaria ha sido cuestionado desde su comienzo en los años 1913. Ha recibido múltiples críticas y cuestionamientos como prueba de tamizaje por su alto costo, uso de equipos de alta calidad, presencia de dolor, de moderado a severo en el 20 al 30% de las pacientes que se realizan esta prueba, la edad a la cual se debe iniciar el tamizaje para la detección de cáncer de seno en estadios tempranos y por la presencia de resultados falsos positivos que pueden alcanzar un valor del 21% al 43% después de 10 estudios mamográficos<sup>61</sup>.

Revisando algunos antecedentes, cabe recordar que en 1913 el Dr. Albert Salomon (Berlín) cirujano informó sobre sus investigaciones usando radiografías en piezas de mastectomía, describiendo los signos radiológicos del cáncer de mama y de su afectación axilar. En 1949 Raul Leborgne de Uruguay describe en varios artículos en español la presencia de microcalcificaciones en el 30% de los cánceres de mama y en 1951 refiere la diferencia entre las calcificaciones benignas y malignas. En 1963-1966 el Health Insurance Plan (HIP) patrocina en Nueva York el primer screening de cáncer de mama combinando la mamografía y la palpación, viendo así como bajaba la mortalidad por cáncer de mama al compararlo con el grupo control. En 1981-1982 empieza el screening de cáncer de mama en Suecia. En 1990 se introduce el concepto de mamografía digital<sup>62</sup>.

Así mismo, se han realizado 9 estudios que establecen la eficacia del tamizaje con mamografía para detección temprana de cáncer de seno en las mujeres, en los cuales se ha aleatorizado a más de 600.000 mujeres con un seguimiento de 10 a 20 años. Todos ellos varían por la edad en la que se inicia el tamizaje, intervalo para el seguimiento y la inclusión del auto examen como parte del tamizaje, por lo que se han diseñado diferentes meta- análisis y revisiones sistemáticas como recurso para su validación. Recientemente un meta-análisis US Preventive Services Task Force (USPSTF) estimó una reducción de la mortalidad por cáncer de seno después de la introducción de la mamografía como método tamizaje del 22 - 24% en 10 a 15 años de seguimiento en mujeres de 50 a 69 años de edad y del 15% en mujeres entre los 40-49 año <sup>61-62</sup>. Sin embargo, enfatiza el alto costo como prueba de tamizaje de la mamografía la cual requiere aproximadamente la realización de 1000 mamografías para diagnosticar 10 neoplasias malignas de la glándula mamaria en mujeres entre los 50 – 69 años y solo 2 casos por 1000 mamografías en mujeres entre los 40 -49 años<sup>61-62</sup>.

A pesar de su alto costo, la MAMOGRAFIA se ha consolidado como prueba de tamizaje para la detección precoz o temprana del cáncer de seno a nivel mundial logrando reducir la mortalidad por esta patología en los países desarrollados en aproximadamente 30%, según los datos reportados por el Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute en el 2005.

En efecto, cada país tiene sus propias directrices y políticas para la aplicación de la mamografía como prueba de tamizaje para la detección precoz del cáncer de seno. Por ejemplo, en el Reino Unido se recomienda realizar mamografía a partir de los 50

años y continuar cada 3 años; en los Estados Unidos se recomienda iniciar a los 40 años y luego continuar cada 2 años. Igual sucede en los países Latinoamericanos por ejemplo, Brasil donde recomiendan la mamografía cada 2 años entre mujeres de 50 a 69 años y anualmente en mujeres de alto riesgo a partir de los 35 años; en Argentina a partir de los 50 años y cada 2 años hasta los 70 años; en México cada 2 años a partir de los 40 años<sup>10-87</sup>.

En Latinoamérica, se encuentra una frecuencia en el uso de la mamografía del 8,2% para mujeres mayores de 60 años; en Brasil por ejemplo, es del 30,2% y en Colombia es de aproximadamente del 33% según información aportada por el INC y para pacientes del régimen contributivo puede alcanzar el 54% <sup>10-87</sup>.

En Colombia no se han establecidos directrices para llevar un programa de tamizaje organizado sin embargo; Resoluciones como 412 y 3384 del 2000 estipulan lo siguiente: "Practicar mamografía (de cuatro proyecciones) cada dos años, por encima de los 50 años de edad, independiente de la presencia o no de signos o síntomas en la mama. La mamografía debe ser realizada por un técnico con entrenamiento certificado y la lectura debe estar a cargo de un especialista en imágenes, certificado con entrenamiento en mamografía o un mastólogo titulado y certificado con un entrenamiento en mamografía, no menor de seis meses" <sup>10-63</sup>.

Sin embargo, en Colombia como en otros países subdesarrollados nos vemos enfrentados al pobre acceso en salud, especialmente las clases menos favorecidas, debido a un problema multifactorial. Por ejemplo, nuestras condiciones geográficas y el nivel de educación en la población hacen difícil que las mujeres de mayor riesgo a presentar cáncer de seno consulten de forma temprana a los centros de atención en salud. Por otra parte, la red pública de atención en salud según los diferentes regímenes como lo son: el contributivo, subsidiado y Secretaría de Salud no tienen directrices dirigidas a un programa de tamizaje organizado si no que hacen parte de un tamizaje de oportunidad el cual detecta los casos en pacientes con masas y en su mayoría pueden corresponder a estadios avanzados de cáncer de seno.

Por lo tanto, los resultados de estos procesos dependen del interés de cada una de estas instituciones previamente mencionadas. Es pertinente hacer alusión a un estudio publicado en la revista de salud pública en el 2008 donde muestra cómo a las mujeres del Régimen Contributivo se les había realizado el diagnóstico de cáncer de seno en el 51% de todas las neoplasias malignas de la glándula mamaria reportadas entre los años 2005 y 2006 en las ciudades de Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Antioquia al compararla con solo el 37% de las mujeres del régimen subsidiado y el 12% de las mujeres sin seguro<sup>64-65</sup>. Esto no representa que las mujeres del Régimen Contributivo presenten más cáncer de seno, sino una falta de oportunidad de las pacientes del Régimen Subsidiado y las no aseguradas a una estrategia definida para un diagnóstico oportuno de cáncer de seno en este grupo de mujeres.

Este problema en la cobertura de la mamografía como método de detección temprana ha despertado el interés de los centros encargados de dirigir las políticas nacionales para los cuidados en salud de nuestra población. Es así, como el INC (Instituto Nacional de Cancerología) publica en el 2010 y centra los objetivos para el cáncer de seno hacia el año 2019 en: alcanzar una cobertura del 70% con

mamografías en mujeres entre los 50 y 70 años, diagnosticar un 60% de las lesiones en estadios tempranos y garantizar el acceso oportuno a confirmación diagnóstica y tratamiento al 100% de las mujeres con mamografías reportadas como BIRADS 4 o mas<sup>66-67</sup>.

Atendiendo a lo anteriormente expuesto, y, como residente de IV año de Cirugía General del Hospital Universitario de Santander, principal centro de referencia de la patología maligna y benigna de la glándula mamaria de la mayor parte del régimen subsidiado y no asegurado del nororiente colombiano, donde se atienden aproximadamente de 500 a 600 consultas al año por problemas relacionados con la glándula mamaria, quiero compartir los resultados de un estudio analítico, tipo corte transversal que se ha venido realizando con el objetivo de evaluar el rendimiento de la mamografía con respecto al resultado histológico de las muestras tomadas de tejido mamario en las diferentes biopsias o procedimientos de la glándula mamaria entre los años 2005 y 2008 y de esta forma realizar una autoevaluación, comparando los resultados con los estándares internacionales para poder llegar a las metas establecidas por el INC en el año del 2019.

En primer lugar, el estudio se inició con una revisión retrospectiva de 147 historias clínicas del departamento de estadística del Hospital Universitario de Santander tomando como referencia los años 2005 al 2008 que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. La información recolectada se registró en una base de datos de Epi-Info 2004 CDC creada para los objetivos del estudio, en la cual se analizaron los datos demográficos, características patológicas y el objetivo por el cual se realizó el estudio que era establecer la correlación de la clasificación mamográfica con el resultado de patología obtenido al final, a través de la biopsia de tejido mamario. En consecuencia, cabe resaltar los aspectos relevantes obtenidos en este proceso investigativo:

De las 147 historias clínicas revisadas, se encontró patología maligna en 81 pacientes y benigna en 66. La edad promedio de las pacientes valoradas fue de 47,3 años con un rango de edad entre los 12 y 99 años. Llama la atención que a una paciente de 12 años se le haya practicado una mamografía; hecho que debe invitar a la reflexión sobre el uso adecuado de los métodos diagnósticos y en especial en lo relacionado con la racionalización de los gastos en salud. Así mismo, insistir en los programas de educación continuada en las diferentes áreas en salud para fomentar los procesos educativos en el manejo y prevención del cáncer.

Un aspecto que merece analizarse, es el nivel académico de la población que hace parte del estudio. En efecto, en 92 historias clínicas el grado de escolaridad no fue registrado; sin embargo el 23,81% de las pacientes que dieron la información no habían continuado sus estudios de educación básica más allá de la primaria (completa e incompleta) lo que lleva a inferir la incidencia del bajo nivel académico de las pacientes en el desconocimiento de esta enfermedad y en las acciones preventivas que deben asumirse desde temprana edad.

Con relación a la presencia de masa en la mama, los datos muestran que el 94,56 % (139) de las pacientes asistieron a consulta por este motivo; resultados muy similares a lo documentado en otro estudio realizado en la Universidad Javeriana

en Bogotá- Colombia donde reportaron la presencia de masa en el 97,4% de las pacientes<sup>67-68</sup>. Por lo tanto, la presencia de masa y mastalgia continúan siendo los motivos más frecuentes de consulta en los servicios especializados de mastología con una frecuencia del 46,4% y del 28,2% respectivamente<sup>69</sup>. En nuestra revisión, la mastalgia se presentó en el 48,8% (63) de los pacientes. Sin embargo, con el uso de la mamografía como método de tamizaje organizado los cánceres detectados en consulta corresponden a masa palpable en el 43% de los casos y un 57% de los casos se realiza sin masa palpable<sup>70</sup>; lo cual contrasta con reportes en Colombia de cáncer mamario no palpable en solo el 2,6% de los casos<sup>67</sup>. Es de destacar que el mejor reporte de lesiones malignas de la glándula mamaria no palpables, lo tiene la clínica Country, centro de atención privada en Bogotá con una frecuencia de 22,45% de los diagnósticos por cáncer, lo que refleja una falta de equidad en los procesos de detección temprana del cáncer mamario en el territorio colombiano<sup>65-71</sup>. En resumen los resultados previamente mencionados reflejan que el uso de la mamografía como método de diagnóstico temprano sigue siendo sub-óptimo en nuestro país.

Por otra parte, la localización más frecuente de la masa se presenta en la glándula mamaria derecha. Esto se detecta en el 56,3% de las pacientes. Así mismo, la localización se muestra en forma bilateral en solo el 2,2%; el cuadrante más afectado fue el superior externo en el 42% de los casos. Puede decirse que estos datos son muy afines a otras publicaciones en el ámbito nacional<sup>68</sup>.

Referente al registro de las características de la masa, puede decirse que fue incompleto en aproximadamente la mitad de las pacientes, siendo más frecuentes las masas duras en el 74,58% e inmóviles en el 68,06% de las pacientes. El promedio del tamaño de las masas detectadas en la consulta fue 39,8 mm con un rango de 0 – 70 mm. Dadas las características encontradas al examen físico de las lesiones vemos como hay una adecuada correlación clínica entre las lesiones fijas y de mayor tamaño con la presentación tardía de las pacientes en estadios avanzados del cáncer de seno.

En lo concerniente a la valoración mamográfica de las 147 pacientes analizadas durante el estudio que posteriormente se les practicó algún tipo de biopsia al tejido glandular, 81 de ellas (55%) presentan patología maligna de la glándula mamaria, considerándose un porcentaje significativamente alto en comparación con otros estudios, donde solo se encuentra una frecuencia del 4,5 al 8,7% de las pacientes que asisten a consulta por patología mamaria y se documenta una lesión maligna de la glándula mamaria al terminar su proceso diagnóstico<sup>72-73</sup>. Esta gran proporción de pacientes con patología maligna en nuestra revisión se debe a que el HUS es un centro de referencia de la consulta por patología de la glándula mamaria del nororiente colombiano y donde la mayoría de las pacientes referidas tienen alta probabilidad de presentar esta enfermedad.

Tabla 43. Frecuencia del BIRADS según categoría

CATEGORÍA BIRADS	RESULTADO UIS	BRASIL – YANINA <sup>75</sup>	ACR <sup>12</sup> – Seltzer <sup>73</sup> – Harmine <sup>74</sup>
1	12,2%	31,5%	35-78%

2	15,6%	35,4%	12,2 -28%
3	21%	4%	2,3 – 14%
4	33,3%	1,2%	0,56- 5%
5	17,6%	0,8%	0,8 -3%

Revisando los reportes del BIRADS de las pacientes involucradas en el estudio según la tabla 43, y de acuerdo a su última versión del año 2003<sup>12</sup>, se encuentra que al compararse con los países donde la mamografía alcanza un cubrimiento mayor al 80% de las pacientes en riesgo de presentar una neoplasia maligna de la glándula mamaria, las categorías BIRADS 1 y 2 son menores en frecuencia y las categorías BIRADS 3,4 y 5 son mayores. Esto, se debe probablemente a que la prueba realizada en el estudio, no hace parte de un programa formal de tamizaje, sino como respuesta al estudio de las pacientes con masa en la glándula mamaria en un centro de referencia de mujeres con alta probabilidad de presentar neoplasia maligna, como lo es el Hospital Universitario de Santander.

Por otra parte, cabe destacar que en el momento de realizar las mamografías a las 147 pacientes del estudio, 24 de ellas, presentaron antecedentes quirúrgicos en la glándula mamaria, lo que en su momento puede aumentar los porcentajes de las categorías 3,4 y 5 del BIRADS asociándose a un incremento en los falsos positivos.

Cabe destacar que la tendencia a nivel mundial es disminuir los informes mamográficos con BIRADS 3 que inicialmente alcanzaron frecuencias del 14% y en las últimas publicaciones ha disminuido a cifras tan bajas como del 2,3%<sup>74-76</sup> donde los autores hacen referencia a las altas inconsistencias en su clasificación, formas de seguimiento y al valor predictivo positivo para neoplasia maligna que ha alcanzado valores tan bajos del 0,81%<sup>76</sup>. Comparando estos resultados con los obtenidos en el estudio, donde según la tabla 43 muestra un porcentaje significativo del 21% para el BIRADS 3, se debe insistir en un replanteamiento de nuestras lecturas mamográficas para el BIRADS en esta categoría, con el objetivo de alcanzar los estándares internacionales y una mejor racionalización de los gastos en salud.

En el estudio con las pacientes del Hospital Universitario de Santander, al revisar la distribución por edades se percibe que el 30% de las pacientes a las que se llevó a cabo la mamografía, tenían una edad menor a 40 años; edad, en donde la densidad de la glándula mamaria disminuye el rendimiento de la mamografía a una sensibilidad del 55% vs el 85% de las pacientes con senos menos densos<sup>77</sup>. Sin embargo, la mayoría de las pacientes tenían masa en el momento en el que se les realiza la mamografía. Según otros informes, la sensibilidad no se ve disminuida en las pacientes con masa<sup>78</sup> por lo cual no se deben afectar los resultados finales del estudio. Además, el 38,2% de nuestras pacientes con patología maligna de la glándula mamaria tienen una edad menor a 50 años, cifra que no es muy diferente a la informada en otros reportes nacionales como en la cohorte de 1328 pacientes del Dr. Robledo y Caicedo<sup>71</sup> en el año del 2005 donde ellos informaron igual valor; además, tomando como referencia el estudio descriptivo de incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga<sup>59</sup> donde la frecuencia de cáncer de la glándula mamaria en mujeres menores de 50 años corresponde al 39%, cifra que

es superior a la reportada por el estudio SEER y por la American Cancer Society para la población norteamericana, donde el 24,4% de los carcinomas *in situ* y 23% de los carcinomas infiltrantes afectan este grupo etario<sup>79</sup>. Concluyendo que en nuestro medio hay una tendencia a que las mujeres presenten neoplasias malignas de la glándula mamaria a una edad menor, en comparación con otros países donde la enfermedad se presenta a una edad más tardía.

Al determinar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de la mamografía con respecto al resultado final de la biopsia, en nuestra revisión se encontró que la sensibilidad (S) y la especificidad son similares a lo documentado en otros estudios. Sin embargo, al analizar los valores predictivos positivos de la investigación realizada y presentados en la tabla 44, se observa que son mayores a lo registrado en otras publicaciones<sup>74-76-80</sup>, de donde se infiere, que por presentar un tamaño de muestra pequeño con un porcentaje alto de neoplasia maligna (55%), esto puede incrementar el valor predictivo positivo de las pacientes reportadas como BIRADS bajos (1, 2, 3) en la mamografía.

Tabla 44. Valor predictivo positivo según categorías del BIRADS

Categoría birads	VPP UIS.	VPP Harmine <sup>74</sup>	VPP K brawn <sup>76</sup>	VPP M. Müller-Schimpfle <sup>80</sup>
1	55%	0,3%	----	---
2	63,4%	0,6%	-----	---
3	68,4%	3,9%	2%	5,9%
4	80,9%	52,7%	5-70%	17,6%
5	96,9%	100%	95%	90,9%

Al revisar las historias clínicas en el estudio se encontró que se documentaban dos BIRADS uno por el radiólogo y otro por el clínico encargado de valorar la paciente. Al realizar un análisis comparativo de las dos lecturas radiológicas para determinar sus diferencias estadísticas al ser evaluadas con el resultado final de patología definitiva utilizando una prueba estadística de  $\chi^2$  y área bajo la curva del receptor operador el cual muestra un resultado de 0,2973 según lo referido en la gráfica 3; lo que explica que no existen diferencias estadísticas significativas en las dos lecturas radiológicas; esto permite concluir que el sistema BIRADS es una clasificación reproducible por médicos entrenados sin afectar de forma importante la conducta de las pacientes<sup>81</sup>.

Al comparar las edades de las pacientes llevadas a mamografía en dos grupos en menores de 50 años y las mayores de 50 años expresadas en la tabla 42, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos al realizar

la prueba de  $\chi^2$  y el área bajo la curva receptor operador con un resultado de 0,8977, lo que permite concluir que cuando se realiza una mamografía durante el estudio de una masa mamaria y no como parte de un programa formal de tamizaje los resultados de la sensibilidad y el valor predictivo positivo no se ven afectados por la densidad del tejido mamario como ya se había mencionado previamente en la discusión<sup>78</sup>.

Con relación a los antecedentes quirúrgicos en la glándula mamaria, se encontró que a 24 pacientes se les había realizado alguna intervención quirúrgica previa al estudio de mamografía y al compararlos con aquellas que no habían sido previamente operadas mediante la prueba estadística del área bajo la curva de receptor- operador, se observa que ésta cae de forma significativa, aumentando la probabilidad de falsos positivos lo que llevaría a un aumento innecesario de biopsias y nuevas cirugías de la glándula mamaria. Esto se describe en la gráfica 4.

Así mismo, al analizar a las pacientes con solo diagnóstico de cáncer de la glándula mamaria se observa que el diagnóstico histopatológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante. Así lo muestra la tabla 26, donde su porcentaje corresponde a un 82,41%, seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante con el 12,3%, tumor maligno pobremente diferenciado 2,46%, carcinoma ductal in situ 1,23% y lesión mesenquimal maligna 1,23%. Estos resultados revelan características muy similares a otros centros de referencia de los regímenes subsidiados en Colombia como lo es el hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, donde el 82% de los pacientes con cáncer de seno corresponde a carcinoma ductal infiltrante<sup>68</sup>. Sin embargo, Colombia está lejos de llegar a la situación que se ve en los países desarrollados, donde el 20% al 35% de los casos son carcinomas in situ<sup>82</sup>.

Al revisar el estadio Tumoral de las pacientes con cáncer de seno según el TNM del American Joint Committee on Cancer se encuentra que solo el 27,16 % de los pacientes corresponden a estadio temprano (estadio I, IIa y IIb), el 50% son estadio localmente avanzados y un 23,46% corresponde al estadio IV (19 pacientes), como lo muestra la tabla 23. Al comparar los resultados de la investigación con otras publicaciones nacionales se descubre una importante diferencia en los diagnósticos en estadios tempranos del cáncer de seno; es el caso, del Hospital Universitario San Ignacio donde se registra un 43,5% y en la Clínica Country de Bogotá con un 50,8% de los diagnósticos en estos estadios<sup>68-71</sup>. Así mismo, cabe resaltar que el Instituto Nacional de cancerología ha reportado una frecuencia de cáncer de seno en estadio temprano del 31,2% y en los Estados Unidos, el programa de tamizaje para el cáncer de seno con mamografía ha permitido que el 42% de las pacientes se diagnostiquen en estadio I<sup>82</sup>.

En referencia al grado histológico de las lesiones malignas en la glándula mamaria, hallamos que solo se obtuvo información en el 82,7% de las pacientes como lo muestra la tabla 28, destacándose que un 77,7% de ellas son grado 2 y 3 los cuales son más frecuentes en los estadios localmente avanzados de lo cual se infiere que la agresividad de las lesiones malignas se hace mayor en estos estadios tumorales<sup>83</sup>.

Al revisar los receptores hormonales para estrógenos, progestágenos y her2w de las pacientes con patología maligna de la glándula mamaria se observa que al 93,8% de

las pacientes se les efectuó receptores hormonales para estrógenos y progestágenos, en el 90,1% para her2w.

De las 76 pacientes con receptores hormonales, el 67% fue positivo para estrógenos (51) y un 55% para progestágenos (42) En las 73 pacientes que se les realizó prueba para her2w en 14 fue positivo en un 19,17%. En solo 11 pacientes se documentó negatividad para los 3 receptores descritos previamente (14,4%); estadísticas que no difieren a las publicadas en otros centros donde la positividad para receptores hormonales de estrógenos y progestágenos oscila entre 38 – 85%, positividad para her2w en el 15-30% y la variante triple negativo en el 11,2% de los casos<sup>68-71-83-84</sup>.

Otro hallazgo de interés en el estudio que es importante para un Hospital Universitario es la pérdida de un número de pacientes que no reciben tratamiento quirúrgico en el centro donde fue realizado el diagnóstico. En este caso, en el HUS solo el 82,8% de las pacientes con tumor maligno en el seno se operaron en este centro hospitalario y un 17,2% de las pacientes no registra ningún procedimiento quirúrgico en esta institución.

Al realizar un análisis bivariado de las características clínicas de las 147 pacientes relacionadas en la tabla 32, se encontró que las mujeres con menopausia mayor a 55 años y menarquía temprana menor a los 12 años tienen mayor riesgo a presentar lesiones tumorales malignas en la glándula mamaria. Sin embargo, el valor de P no se ubica dentro del rango del intervalo de confianza, lo que no permite asegurar de forma confiable estos resultados; probablemente, debido a la muestra relativamente pequeña de 147 pacientes seleccionada para el estudio. De forma similar, los tumores no móviles, tienen entre 1.4 y 2.8 veces más riesgo de ser malignos que los móviles. Además, a las pacientes que se les documente la presencia de adenopatías al examen físico o refiera su presencia, tienen mayor probabilidad de presentar un tumor maligno de la glándula mamaria con una probabilidad entre 1.6 a 2.4 veces mayor que cuando no se presenta este hallazgo<sup>55-72-84</sup>.

## CONCLUSIONES.

En el estudio del cáncer de mama requiere integrar el conocimiento de muchas áreas del saber médico. No basta con entender cuál es el tumor más frecuente de las mujeres en el mundo; cuál es su probable causa, identificar la población en riesgo, conocer que la mamografía es el método de tamizaje que ha logrado reducir la mortalidad, sino lograr implementar todo un grupo multidisciplinario en el manejo de la patología mamaria en los aspectos de calidad de vida, resultados estéticos, diagnóstico oportuno y evitar la cancerofobia de las pacientes que asisten a servicio médico por problemas relacionados con la glándula mamaria, ya que solo una pequeña proporción de ellas tendrá como resultado final, el diagnóstico de neoplasia maligna.

Con la implementación de la mamografía como método de tamizaje en Colombia y de acuerdo a las Resoluciones 412 y 3384 del 2000 se podrá reducir la mortalidad por esta patología como ha ocurrido en otros países. Es fundamental continuar con trabajo, esfuerzo, constancia y sentido de servicio para diagnosticar tumores en fases incipientes, puesto que la proporción de pacientes con tumores tempranos y de favorable pronóstico, sigue siendo pobre en nuestro medio.

Dada la importancia de la mamografía en la valoración de la paciente con patología mamaria y como método de tamizaje del cáncer de seno se decidió en el Departamento de Cirugía del Hospital Universitario de Santander bajo la tutoría del Dr. Hernando Yepes Pérez y del Dr. Álvaro Niño, médicos especialistas en Cirugía general y Supra-especialista en seno y tejidos blandos; realizar una validación de la mamografía como método diagnóstico al compararla con el resultado final del estudio histopatológico.

El resultado al final del estudio es satisfactorio ya que la sensibilidad es adecuada y comparable a otros estudios con un mayor número de pacientes. El valor predictivo positivo de las mamografías estudiadas es mayor a lo documentado en la literatura mundial debido a que la población analizada dentro del estudio es menor y los hallazgos positivos para cáncer en la muestra histopatológica puede incrementar de forma importante el resultado final del valor predictivo positivo en un tamaño de muestra pequeña como la nuestra.

Por otro lado es importante resaltar que las pacientes con antecedentes quirúrgicos en el seno y al compararlas con las que no tienen este antecedente mediante pruebas estadísticas como el área bajo la curva receptor operador presentan un incremento de los falsos positivos que pueden llevar a un número innecesario de biopsias de la glándula mamaria. Por lo que recomendamos realizar una adecuada selección de las pacientes para ser llevadas a los diferentes procedimientos quirúrgicos de la glándula mamaria ya que estos pueden dejar cicatrices en los tejidos que posteriormente pueden ser interpretadas de forma errónea en los estudios mamográficos como BIRADS 4 o 5 aumentando la ansiedad de las pacientes, además de ser llevadas a procedimientos diagnósticos innecesarios con la finalidad de excluir cáncer.

Además no se encontraron diferencias en la sensibilidad y en el vpp de las pacientes estudiadas al compararlas por grupos atareó debido a que probablemente como se ha documentado en otros estudios; que cuando la mamografía es parte del estudio

de masa mamaria y no de un verdadero programa de tamizaje los valores de sensibilidad y vpp no se ven alterados por la densidad del tejido mamario. Lo que nos permite concluir que las pacientes con masa en la glándula mamaria y hallazgos al realizar la historia clínica de alta probabilidad de cáncer la mamografía está indicada sin importar la edad; y que su aplicación no excluye otras formas de estudio como lo son la ecografía o resonancia magnética de la glándula mamaria.

Al analizar las variables histopatológicas, inmunostquímicas y el comportamiento tumoral no se encuentran diferencias importantes a lo documentado a nivel nacional; con una adecuada correlación entre las características citológicas según el Blood Richardson y la presentación en estadios avanzados de las pacientes; y como la presencia de los receptores hormonales dentro de las estadísticas reportadas a nivel nacional como internacional. Sin embargo, las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno en estadios tempranos sigue siendo bajo al compararla con otras poblaciones; por lo que se debe insistir a los programas de formación de las ciencias afines a la Salud y a las entidades encargadas de cuidar la salud de los Colombianos en implementar políticas nacionales para la detección temprana del cáncer según lo estipulado por el Instituto Nacional de Cancerología y Ministerio de protección social.

Es deber del estado y del gremio de profesionales de la salud lograr las metas establecidas por las políticas nacionales en cuanto a la detección del cáncer mamario en estadios tempranos, momento donde el manejo multidisciplinario de esta patología logra resultados ideales en cuanto curación, sobrevida, período libre de enfermedad, disminución de la mortalidad, implementación de cirugía oncoplástica y reconstructiva del seno y el mejoramiento en la calidad de vida de nuestras pacientes que es el mejor parámetro para medir los cuidados en salud de la mujer con cáncer de mama en Colombia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
2. Tabar L, Yen M-F, Vitak B, Chen H-HT, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
3. ROBLEDÓ JF, CAICEDO JJ, DE ANTONIO R. Análisis de supervivencia en una cohorte de 1.328 pacientes. *Rev Colomb de Cir* 2005;20: 4-20.
4. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2003.
5. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(6):560-9.
6. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540-51.
7. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1445-1457
8. Payne SJ, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer--the present. *Histopathology*. 2008;52(1):82-90.
9. Faratian D, Bartlett J. Predictive markers in breast cancer--the future. *Histopathology*. 2008;52(1):91-8.
10. Instituto Nacional de Cancerología, Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia, Bogotá: INC, 2006.
11. Oestreicher N, White E, Lehman CD, Mandelson MT, Porter PL, Taplin SH. Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). *Breast Cancer Res Treat* 2002 Nov;76(1):73-81.

12. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (Bi-Rads™). Fourth Edition. Reston (VA): American College of Radiology; 2003
13. Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, Ernster VL, Yankaskas BC, Sickles EA, et al. Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease. *Radiology*. 2002;222:536-542.
14. Rakha E, Putti T, Abd El-Rehim D, Paish C, Green A, Powe D, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006;208(4):495-506.
15. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359-77.
16. Anderson BO, Braun S, Lim S et al. Early Detection of Breast Cancer in Countries with Limited resources. *Breast* 2003;9(Suppl2):S51-59.
17. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L; Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004;292:1064-73.
18. Nass S, Henderson C. Mammography and beyond: Developing technologies for the early detection of breast cancer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
19. Alba E, Baselga J, Calvo F, Constenla M, Díaz-Faes J, Lluch A et al. Cáncer de mama precoz (estadios I y II), tratamiento local regional. En *Cáncer de mama*. Vol. 1. Documentos de consenso en oncología. Madrid: Nova-Sidonia Oncología, 1998.
20. Van Drogen JA, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:15-8.
21. Faustino R, Pérez López. Cáncer de mama biología, diagnóstico y tratamiento. 1ª edición. 2000.
22. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type.

23. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-19.
24. GOSS PE, CHEUNG AM, LOWERY C, *et al.* Comparison of the effects of exemestane, 17-hydroxyexemestane, and letrozole on bone and lipid metabolism in the ovariectomized rat. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (suppl 1): S107.
25. WINER E, HUDIS C, BURSTEIN H, CHLEBOWSKI R, INGLE J, EDGE S. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 3317-3327..
26. FISHER B, DIGNAM J, BRYANT J, *et al.* Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542
27. ELLIS MATTHEW J, COOP ANDREW; SINGH MAURICAC, *et al.* Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for Erb B-1- and/or Erb B-2- positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 3808-3816.
28. OSBORNE CK, PIPPEN J, *et al.* Double-blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-3395.
29. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359: 2131-2139.
30. Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26(25):3637.
31. Corvalán A. Gene expression profiles for therapeutic decisions in breast cancer. *Rev Med Chil.* 2007 Feb;135(2):257-63.

32. NHS Breast Screening Programme. Pathology reporting of breast disease. Sheffield, UK: NHS Cancer Screening Programmes and the Royal College of Pathologists, 2005.
33. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 76; 27–36.
34. Parl FF, Schmidt BP, Dupont WD, Wagner RK. Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node metastasis, and histopathologic grading. *Cancer* 1984; 54; 2237–2242.
35. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor A, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;127(7):966-78.
36. Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN, Bedrosian I, Knickerbocker C, Toyofuku W, Lowe M, Herliczek TW, Bacus SS. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1566-75.
37. Porter PL, Malone KE, Heagerty PJ et al. Expression of cell-cycle regulators p27Kip1 and cyclin E, alone and in combination, correlate with survival in young breast cancer patients. *Nat Med* 1997;3(2):222–225
38. Hanna W, Kahn HJ, Trudeau M. Evaluation of HER-2 / neu (erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside. *Mod. Pathol.* 1999; 12; 827–834.
39. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235; 177–182.
40. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353; 1652–1654.
41. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J ClinOncol* 2002; 20:719–726.
42. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353; 1673–1684.

43. Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, Assi H, Delaloge S, Spielmann M. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2996-3000.
44. Esmat AY, El-Gerzawy SM, Rafaat A. DNA ploidy and S phase fraction of breast and ovarian tumor cells treated with a natural anthracycline analog (aloin). *Cancer Biol Ther*. 2005;4(1):108-12.
45. Gazic B, Pizem J, Us-Krasovec M. Dilution effect of nontumor cells on flow cytometric DNA S-phase fraction in breast cancer fine needle aspirates. *Anal Quant Cytol Histol*. 2005;27(5):277-83.
46. Vielh P, Carton M, Padoy E, de Rycke Y, Klijanienko J, El-Naggar AK, Asselain B. S-phase fraction as an independent prognostic factor of long-term overall survival in patients with early-stage or locally advanced invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005;105(6):476-82.
47. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE et al. Highthroughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005;116(3):340–350
48. Sauter G, Simon R, Hillan K. Tissue microarrays in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(12):962-72.
49. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869– 10874
50. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–8423
51. Sorlie T, Wang Y, Xiao C et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 2006;7:127
52. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(18):10393–10398

53. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108-18
54. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329-34.
55. World Health Organization (WHO). Programme on Mental Health. WHOQOL- User Manual. Geneva: WHO; 1998.
56. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010 ;60:277-300.
57. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet*. 2001; 2:133-40.
58. Ochoa FL, Montoya LP. Mortalidad por cáncer en Colombia 2001. *CES Medicina*. 2004; 18:19-36.
59. Janeth Uribe Pérez, MD Erika Eliana Meza Durán, Enf. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *Med UNAB* 2007; 10:147-172.
60. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–92.
61. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, et al. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1657–66.
62. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:347–60.
63. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:79–86.
64. Echeverry J. Guías, protocolos y consensos. Comunicación personal de publicación en prensa, 2006.
65. Ligia Constanza de Charry, Gabriel Carrasquilla y Sandra Roca. Equidad en la Detección del Cáncer de Seno en Colombia. *Rev. Salud pública*. 10 (4):571-582, 2008.
66. Arboleda W, Murillo R, Piñeros M, Tovar S. Cobertura de examen clínico y mamografía de tamización para cáncer de mama en mujeres Bogotanas. *Revista Col. De Cancerología* 2009; 13(2) 69 - 76.
67. Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia 2010 – 2019. Instituto Nacional de Cancerología. 2010; 1-58.
68. FERNANDO ANDRÉS ANGARITA, MD, SERGIO ANDRÉS ACUÑA, MD, LILIAN TORREGROSA, MD MAURICIO TAWIL, MD, ÁLVARO J. RUIZ, MD, MSC. Presentación inicial de las pacientes con diagnóstico de cáncer de

69. BRIDGE Study Group. The presentation and management of breast symptoms in general practice in South Wales. *Br J Gen Pract.* 1999; 49:811-2.
70. Kellie L Mathis, MD, Tanya L Hoskin, MS, Judy C Boughey, MD, FACS, Brian S Crownhart, BS, Kathy R Brandt, MD, Celine MVachon, PhD, Clive S Grant, MD, FACS, Amy C Degnim, MD, FACS. Palpable Presentation of Breast Cancer Persists in the Era of Screening Mammography. Department of Surgery, Mayo Clinic. *J Am Coll Surg* Vol. 210, No. 3, March 2010.
71. JOSÉ FERNANDO ROBLEDO ABAD, MD\*, JOSÉ JOAQUÍN CAICEDO MALLARINO, MD\*, RODRIGO DEANTONIO SUÁREZ, MD. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev Colombiana de cirugía* 2005: Vol. 20 (1):4 – 20.
72. RoshanLall C, Leinster S, Mitcherl S, et al. Current patterns of referral in breast disease. *Breast.* 2000; 9:334-7.
73. Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. *Breast J.* 2004;10:111-7.
74. Harmine M. Zonderland, Thomas L. Pope and Arend J. Nieborg. The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *European Radiology* 2006 Volume 14, Number 10, 1743-1750.
75. Claudia Yanina Garcia. Universidad Nacional de Sao Paulo, Facultad de Ciencias Médicas. Revisión del Sistema BIRADS en los Informes Mamográficos Sao Paulo. Brasil. 2010.
76. Janet K. Baum, MD, Lucy G. Hanna, MS, Suddhasatta Acharyya, PhD, Mary C. Mahoney, MD, Emily F. Conant, MD, Lawrence W. Bassett, MD and Etta D. Pisano, MD. Use of BI-RADS 3—Probably Benign Category in the American College of Radiology Imaging Network Digital Mammographic Imaging Screening Trial. *Radiology* July 2011 260:61-67.
77. Ismail Jatoi, MD, PhD, FACS. Screening clinical breast examination. *Surg Clin N Am* 83 (2003) 789–801.
78. Eun-Kyung Kim, Kyung Hee Ko, Ki Keun Oh, Jin Young Kwak, Jai Kyung You, Min Jung Kim and Byoung-Woo Park. Clinical Application of the BI-RADS Final Assessment to Breast Sonography in Conjunction with Mammography. *AJR* 2008; 190:1209–1215.
79. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures, 1999- 2000; 1-7.
80. M. Müller-Schimpfle<sup>1</sup>, A. Wersebe<sup>1</sup>, T. Xydeas<sup>1</sup>, A. Fischmann<sup>1</sup>, U. Vogel<sup>1</sup>, N. Fersis<sup>1</sup>, C. D. Claussen<sup>1</sup> and K. Siegmann<sup>1</sup>. Microcalcifications of the Breast: How Does Radiologic Classification Correlate with Histology?. *Acta Radiologica*, 2005, Vol. 46, No. 8 : Pages 774-781.
81. Daniel B. Kopans, MD. The 2009 US Preventive Services Task Force (USPSTF) Guidelines are not Supported by Science: The Scientific Support for Mammography Screening. *Radiol Clin N Am* 48 (2010) 843–857.
82. Feig SA. Auditing and benchmarks in screening and diagnostic mammography. *Radiol Clin N Am.* 2007;45:791-800.
83. Carey K. Anders, David S. Hsu, Gloria Broadwater, Chaitanya R. Acharya, John A. Foekens, Yi Zhang. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. VOLUME 26 NUMBER 20 JULY 10 2008.*

84. FERNANDO ANDRÉS ANGARITA, SERGIO ANDRÉS ACUÑA. Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 49 (3): 344-372, julio-septiembre de 2008.
85. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moisyenko VM. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/ World Health Organization Study. Eur J Cancer 1993; 29A:2039-46.
86. Albert S, Dieter K. Clinical breast examination: ¿What can be recommended for its use to detect breast cancer in countries with limited resources? Breast J 2003;9(Suppl.2):S90-3.
87. Walter Arboleda, Raúl Murillo, Marion Piñeros, Fernando Perry. Cobertura de examen clínico y mamografía de tamización para cáncer de mama en mujeres bogotanas. Rev. Colombiana de Cancerología 2009; 13(2):69-76.

## ANEXOS

### Anexo A. Formato de recolección de datos.

LESIONES TUMORALES DE LA GLANDULA MAMARIA	
<b>DATOS DE IDENTIFICACIÓN</b>	
1. Formato N°: _____	2. Historia clínica _____
3. Nombre <sup>1</sup> : _____	
4. Edad: _____ años	5. Fecha de nacimiento: ____/____/____ día/mes/año
6. Lugar de procedencia: _____	Raza <input type="checkbox"/> 0. Mestiza, 1. Blanca, 2. Negra, 3. Indígena, 4. Otra Cual? _____
7. Escolaridad: <input type="checkbox"/> 0. Ninguna, 1. Primaria, 2. Secundaria, 3. Universitaria, 4. otros	
8. Estado civil: <input type="checkbox"/> 1. Soltera 2. Casada 3. Unión libre 3. Separada 4. Viuda	
9. Ocupación: _____	10. Teléfono: _____
11. Dirección de residencia: _____	
12. Fecha de ingreso: ____/____/____ día/mes/año	
<b>ANAMNESIS</b>	
13. Masa <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	14. Localización <input type="checkbox"/> 0. Derecha 1. Izquierda
15. Cuadrante <input type="checkbox"/> 0. No especificado 1. CSE 2. CSI 3. CIE 4. CII	15. Tamaño _____ mm
16. Consistencia <input type="checkbox"/> 0. Duro 1. Cauchoso 2. Blando	17. Movilidad <input type="checkbox"/> 0. Móvil 1. Fija
18. Dolor <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	19. Secreción <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si
20. Inflamación <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	
21. Adenopatías <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	22. Asimetría <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si
23. Duración de los síntomas _____ días	
24. Otros Síntomas _____	
<b>ANTECEDENTES</b>	
25. Ginecológicos FUR ____/____/____ día/mes/año, Menopausia <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si; Edad _____ años	Menarquia _____ años Gestaciones _____ Partos _____ Cesáreas _____
Uso de ACOs <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si Ciclos <input type="checkbox"/> 0. Regulares 1. Irregulares	Otros _____
26. Quirúrgicos en el seno : <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si; porque _____	
28. Toxicológicos: <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si; Tabaquismo <input type="checkbox"/> ; Fármaco dependencia <input type="checkbox"/> ; Alcoholismo <input type="checkbox"/> .	
29. Transfusionales: <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si.	30. VIH: <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si.
31. Farmacológicos: <input type="checkbox"/> ¿Cual?: _____	
32. Grupo sanguíneo: <input type="checkbox"/> 0. A 1. B 2.O 3. AB; Rh <input type="checkbox"/> 0. Negativo 1. Positivo.	
33. Nutricionales: <input type="checkbox"/> Desnutrición; <input type="checkbox"/> Anemia.	34. Radiaciones: <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si
35. Inactividad física <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si.	36. Trauma en mamas: <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si.
37. Familia de primer grado con Ca : <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si. ¿Cual? _____	
38. Familia de segundo grado con Ca : <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si. ¿Cual? _____	
<b>EXAMEN FISICO</b>	
39. Masa en mama <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si.	40. Tamaño _____ mm
41. Numero: _____	
42. Localización <input type="checkbox"/> Derecha, <input type="checkbox"/> izquierda: Sitio _____	
43. Inflamación <input type="checkbox"/> Rubor, <input type="checkbox"/> Calor, <input type="checkbox"/> Edema,	44. Secreción por el pezón <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si
45. Adenomegalias axilares <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si; Localización: _____	
46. Otros Signos: _____	
<b>MAMOGRAFIA</b>	
47. Fecha de toma ____/____/____ día/mes/año	
48.	

**BIOPSIA**47. **Fecha** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ día/mes/año

0. ACAF 1. Trucut 2. Incisional 3. Exsiccional. 4. Biopsia por arpon

**Clasificación histológica:**  0. Normal 1. Lesion benigna 2. Potencial maligno incierto 3. Sospechoso de malignidad 4. Maligno 5. Otros.**Radiografía 0. Normal 1. Anormal. Hallazgo.****Eco abdominal.****Gammagrafía****60. Estadio TNM:** \_\_\_\_\_**TRATAMIENTO**

1. Cuadrantectomía 2. Mastectomía 3. Mastectomía radical modificada. 4. Cuadrantectomía + disección axilar. 5. Mamoplastia de reconstrucción.

**PATOLOGIA DEFINITIVA QUIRURGICA**68. **Negativa**  0. No 1. Si.69. **Adenosis**  0. No, 1. Adenosisadenomioepitelial, 2. Apocrina, 3. Adenosis Ductal, 4. Adenosismicroglandular, 5. Adenosisesclerosante, 6. Adenosis tubular70. **Enfermedad fibroquística**  0. No, 1. Metaplasiaapocrina, 2. Inflamacioncronica, 3. Esferuloscolagenosa, 4. Lesion de celulascolumnares, 5. Hiperplasia hipersecretoriaquística, 6. Quistes, 7. Hiperplasia ductal epitelial, 8. Cambio fibroadenomatoides, 9. Fibrosis hialina del estroma, 10. Hiperplasia lobular, 11. Microcalcificaciones, 12. hiperplasiapseudolactacional, 13. Cicatriz Radial71. **Hiperplasia Atípica**  0. No, 1. Hiperplasia ductal atípica, 2. Hiperplasia lobular Atípica72. **Cambios y tumores benignos**  0. No, 1. Adenomioepitelioma, 2. Angiolipoma, 3. Adenoma Apocrino, 4. Proliferaciones vasculares benignas o atípicas pos radiacion, 5. Síndrome de Carney, 6. Condrolipoma, 7. Tumor de celulas claras "Azucar", 8. Cilindroma, 9. Higroma Quístico, 10. Hiperplasia secretoria quística, 11. Adenoma ductal, 12. Espiradenomaecrino, 13. Fibroadenoma, 14. Fibromatosis, 15. Galactocele, 16. Tumor de celulas granulares, 17. Ginecomastia like, 18. hamartoma, 19. Hemangioma, 20. Hemangiopericitoma, 21. Pseudotumor inflamatorio, 22. Xantogranuloma Juvenil, 23. Adenoma lactacional 24. Leiomioma, 25. Lipoma, 26. Mucocele, 27. Mioepitelioma, 28. Miofibroblastoma, 29. Adenoma del pezon, 30. Mucinosidad nodular, 31. Papiloma, 32. Filodes, 33. adenoma pleomorfo, 34. hiperplasiaestromalpseudoangiomas, 35. hiperplasia ductal esclerosantesubareolar, 36. adenomasiringomatosa del pezon, 37. Adenoma Tubular.73. **Carcinoma ductal in situ**  0. No, 1. Apocrino, 2. Clinging, 3. Comedocarcinoma, 4. Cribiforme, 5. Hipersecretorioquístico, 6. micropapilar, 7. Neuroendocrino, 8. Papilar, 9. Anillo de Sello, 10. Sólido.74. **Carcinoma lobular in situ**  0. No, 1. Si 75. **NeoplasiaIntraepitelial ductal**  0. No, 1. Si76. **Neoplasia intraductal mamaria**  0. No, 1. Si 77. **Enfermedad de Paget de la mama**  0. No, 1. Si78. **Carcinoma**  0. No, 1. Adenodeoquístico, 2. Adenoescamoso, 3. Apocrino, 4. Basocelular, 5. Necrotizante central, 6. Coloide/Mucinoso, 7. Cribiforme, 8. HipersecretorioQuístico, 9. Ductal no especificado, 10. Rico en glicógeno, 11. Inflamatorio, 12. Rico en lípidos, 13. Lobular, 14. Linfoepitelioma-like, 15. Medular, 16. Metaplasico, 17. Micropapilar, 18. Mixto, 19. Cistadenocarcinomamusinoso, 20. Mucoepidermoide, 21. Mioepitelial, 22. Neuroendocrino, 23. Oncocítico, 24. Papilar, 25. Secretorio, 26. Células Pequeñas, 27. Escamocelular, 29. Tubular, 30. Tubulobular.79. **Sarcoma**  0. No, 1. Angiosarcoma, 2. Leiomiosarcoma, 3. Liposarcoma, 4. Miofibrosarcoma, 5. Osteosarcoma, 6. Rabdomyosarcoma, 7. Sarcoma Estromal.80. **Otras malignidades**  0. No, 1. Tumor amiloide, 2. Linfoma, 3. Metastasis a mama, 4. Sarcoma Mieloide, 5. Plasmocitoma, 6. Rosai Dorfman, 7. Tiróides-like81. **Niños**  0. No, 1. Fibroadenoma Juvenil, 2. Papilomatosis Juvenil82. **Hombres**  0. No, 1. Ginecomastia, 2. Papiloma, Carcinoma, Metastasis**Grado Blood/Richardson-Modificado: 0. Grado 1 (3,4,5) 1. Grado 2 (6-7) 2. Grado 3 (8-9)****Receptores hormonales 0. No 1. Si****Progestágenos 0. Neg 1. Pos. Estrógenos 0. Neg 1. Posher 2W 0.neg 1. Pos.****Tratamiento adyuvante:** \_\_\_\_\_

## Anexo B. Tabla de descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICION OPERATIVA	NATURALEZA Y ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	En Años cumplidos	Numérica, Discreta, de razón.
Raza	Grupo étnico al que pertenece la paciente	Idem	Cualitativa, nominal
Escolaridad	Nivel educativo de la paciente	Idem	Ordinal
Estado civil	Condición de la persona en relación con derechos y obligaciones, en relación con su condición de soltería, matrimonio, viudez, etc.	Idem	Cualitativa, nominal
Ocupación	Empleo u oficio al que se dedica	Idem	Cualitativa, nominal
Características clínicas al interrogatorio	Presencia de masa, ubicación del tumor, consistencia y otros signos y síntomas	Idem	Cualitativa, nominal
Duración de los síntomas	Tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma y el diagnóstico	En Días	Numérica, Discreta, de razón.
Antecedentes Fecha última menstruación Menarquia  quirúrgicos, Toxicológicos, transfusionales, actividad física, antecedente familiar de cáncer	Último día de sangrado menstrual Edad de la primera menstruación	Día/mes/año En años cumplidos  Presencia o ausencia	Numérica, Discreta, de razón. Numérica, Discreta, de razón.  Cualitativa, nominal
Examen físico  Tamaño Número Localización  Inflamación, rubor, calor, edema, galactorrea, otros signos	Características del tumor al examen físico	En milímetros de diámetro Cantidad de masas Derecha o izquierda  Presencia o ausencia	Numérica, Discreta, de razón. Numérica, Discreta, de razón. Cualitativa, nominal  Cualitativa, nominal
Estadio	Grupo al que pertenece la paciente según la clasificación de TNM para cáncer de seno según la sociedad americana para cáncer	Clasificación de TNM según las características de la masa – la presencia de adenopatías y de la presencia o no	Cualitativa, Ordinal

	y que pueden presentar un pronóstico similar	metástasis a distancia se le asignara un TNM para estatificar el cáncer de seno en la paciente de acuerdo a la clasificación de la sociedad americana de cáncer	
Tratamiento	Manejo farmacológico, quirúrgico y radiológico	Idem	Cualitativa, nominal
Patología definitiva quirúrgica	Diagnóstico Histopatológico corresponde al diagnostico definido según la organización mundial de la salud al examinar las características histológicas de la pieza quirúrgica para definir su diagnostico definitivo.	Diagnóstico Histopatológico IDEM	Cualitativa, nominal
BIRADS	BreastImagingReport and DatabaseSystem corresponde a una forma de interpretar los hallazgos mamográficos de las pacientes evaluadas por grupos según sus características radiológicas para una mejor interpretación, evaluación de las pacientes y toma de decisiones clínico-quirúrgicas por médico tratante.	Clase 0 Radiografía insuficiente, necesita una evaluación adicional con otro estudio, no es posible determinar alguna patología. Clase I Mamografía negativa a malignidad, sin ganglios o calcificaciones. 0% de posibilidades de cáncer.  Clase II Mamografía negativa a malignidad, pero con hallazgos benignos (ganglios intramamarios, calcificaciones benignas, etc). 0% de posibilidades de cáncer. Clase III Resultado con probable	Cualitativa, nominal

		<p>benignidad, pero que requiere control a 6 meses. Puede presentar nódulos circunscritos o algún grupo pequeño de calcificaciones puntiformes y redondeadas. 2.24% de posibilidades de cáncer.</p> <p>Clase IV Resultado dudoso de malignidad. Requiere una confirmación histopatológica.</p> <p>Clase V Alta sospecha de malignidad. Requiere biopsia para confirmar diagnóstico. &gt; de 95% de posibilidades de malignidad.</p> <p>Clase VI Malignidad comprobada mediante biopsia.</p>	
Estudios de extensión	Corresponden a los estudios realizados a los pacientes para confirmar enfermedad oncológica a distancia en el momento de la evaluación clínica y que se encuentren registrados sus resultados en la historia clínica	Idem	

## Anexo C. TABLAS DE PRESUPUESTO

**Tabla 1. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación**

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	UIS-VIE	OTRAS FUENTES	
PERSONAL DE PLANTA	No financiable	20000	25.800
PERSONAL CIENTÍFICO: ASESORÍAS, BECAS, AUXILIATURAS.	0	500	500
LICENCIA DE SOFTWARE	3700	0	0
USO EQUIPO PROPIO		0	0
MATERIALES	0	500	500
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	1000	0	1000
PAPELERIA Y ÚTILES DE ESCRITORIO	500	0	500
DIVULGACIÓN Y SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS	1500	0	1500
PUBLICACIONES EN REVISTAS Y LIBROS	100	0	100
<b>TOTAL</b>	<b>6800</b>	<b>21000</b>	<b>27.800</b>

**Tabla 2 Descripción de los gastos de Personal**

Nombre del Investigador / Experto/ Becas/ Auxiliaturas	Formación Académica	Función en el proyecto	DEDICACIÓN Horas/semana	RECURSOS		TOTAL
				VIE - UIS	Otras fuentes	
Alvaro Niño	Cirujano General, especialic	Investigador	10	2900	10000	12900

	es en cirugía de mama					
Alvaro Yepes	Cirujano General, especialic es en cirugía de mama	Investig ador	10	2900	10000	12900
DeivisLopez	Medico, Residente de Cirugía	Investig ador	10	0	0	0
Estudiante 1	Secundari a	Auxiliar	20	250	0	250
Estudiante 2	Secundari a	Auxiliar	20	250	0	250
<b>TOTAL</b>				3400	10000	13400

**Tabla 3 Descripción y cuantificación del uso de equipos propio**

EQUIPO	RECURSOS		
	UIS	VIE	Otras fuentes
Computador x 2	1600		
<b>TOTAL</b>	1600		

**Tabla 4 Descripción de las licencias de Software que se planea adquirir**

LICENCIA	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
		VIE – UIS	Otras fuentes	
Referent Manager		500		500

Stata 10.0		3200		3200
<b>TOTAL</b>		3700		3700

**Tabla 5 Materiales (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
Base de Datos	Base de Datos	500
<b>TOTAL</b>		500

**Tabla 6 Material Bibliográfico (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
Bibliografía	Libros y artículos	1000
<b>TOTAL</b>		1000

**Tabla 7 Papelería y Útiles de Escritorio (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
Papelería y Fotocopias	Papelería, Impresión y reproducción de formatos, e informes	500
<b>TOTAL</b>		500

**Tabla 8 Divulgación y Socialización de Resultados (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
Asistencia a Eventos	Asistencia para exponer trabajos	1500
<b>TOTAL</b>		1500

**Tabla 9 Publicaciones en Revistas y Libros (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
Publicaciones en Revistas	Pago por Publicación	100
<b>TOTAL</b>		100