



# **UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**

## **FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA) Y ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA-15.3) DE MAMA EN MUJERES DE 35-60 AÑOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL 2012-2013.**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGISTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**Q.F. GINA CECIL JOHNSON HIDALGO**

**TUTOR  
PhD. RAFAEL CASTAÑO OLIVA**

**GUAYAQUIL-ECUADOR**

**2013**

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

Esta Tesis cuya autoría corresponde a la Q.F. GINA CECIL JOHNSON HIDALGO, ha sido aprobada, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado nominado por la Universidad de Guayaquil, como requisito parcial para optar el Grado de MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA.

Q.F. CÉSAR MUÑOZ ITURRALDE, M. SC

DECANO-PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

AB. MIRENCHA ESPINOZA MOSQUERA

SECRETARIA

FAC. CIENCIAS QUÍMICAS

## **CERTIFICADO TUTOR**

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

CERTIFICO QUÉ: HE DIRIGIDO Y REVISADO LA TESIS DE GRADO PRESENTADA POR LA SRA. Q.F. GINA CECIL JOHNSON HIDALGO CON C.I. #0905512778, CUYO TEMA DE TESIS ES **DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA) Y ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA-15.3) DE MAMA EN MUJERES DE 35-60 AÑOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL 2012-2013**

MISMA QUE UNA VEZ REVISADA Y CORREGIDA, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

PhD. RAFAEL CASTAÑO OLIVA

TUTOR

## **CERTIFICADO GRAMÁTICO**

MERCEDES SOLÍS PLÚAS, LICENCIADA EN CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN, ESPECIALIZACIÓN LITERATURA Y ESPAÑOL, DIPLOMADO SUPERIOR EN DOCENCIA UNIVERSITARIA, con domicilio ubicado en Guayaquil, por medio del presente tengo a bien **CERTIFICAR:** Que he revisado la tesis de grado elaborada por la Sra. **Q.F. GINA CECIL JOHNSON HIDALGO** con C.I.# 0905512778, previo a la obtención del Grado de **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**.

**TEMA DE TESIS: δDETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA) Y ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA-15.3) DE MAMA EN MUJERES DE 35-60 AÑOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL 2012-2013ö.**

La tesis revisada ha sido escrita de acuerdo a las normas gramaticales y de sintaxis vigentes de la lengua española.

---

Mercedes Solís Plúas

C.I.# 0900616483

# de registro 1006-09-690248

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi madre, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. A mi padre, a pesar de nuestra distancia física, siento que está conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para él como lo es para mí. A mi querido esposo, a quien quiero, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuesto a escucharme y ayudarme en cualquier momento. A Priscilla, mi hija querida a quien amo infinitamente. A mis hermanos, porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por protegerme e iluminar mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mi madre, mujer ejemplar que me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar y a superar las dificultades con sus sabios consejos.

A mi querida hija, porque es la razón de mi existencia, mi inspiración diaria para ser mejor persona y profesional. Sus demostraciones de amor me impulsan a ser su mayor ejemplo.

A mi querido esposo, por su apoyo incondicional y por demostrarme la gran fe que tiene en mí, por acompañarme durante todo este arduo camino y compartir conmigo alegrías y fracasos.

A Lysette y Oswaldo por demostrarme que podemos ser grandes amigos y compañeros de trabajo a la vez.

Al PhD. Rafael Castaño Oliva, Director de tesis, por su valiosa guía y asesoramiento en la realización de la misma.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de este proyecto.

## RESUMEN

Los marcadores tumorales en el cáncer de mama y el seguimiento terapéutico de los pacientes con cáncer de mama constituyeron el principal **problema** a detectar en esta investigación. El diagnóstico precoz del cáncer de mama por medio de los marcadores tumorales es el factor más importante para mejorar el pronóstico del paciente y la utilización de tratamientos menos agresivos que mejoran la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, con pautas y revisiones anuales, incluyendo técnicas para la determinación y tipaje de marcadores tumorales en el estudio de mamas, mediante mamografías digitales y magnéticas.

El 70% de las recaídas se puede detectar precozmente con el empleo de los marcadores tumorales, ya que éstos son indicadores precoces para detectar la reaparición del tumor en pacientes con cáncer de mama, ya que lo identifica antes de que aparezcan síntomas o lo indiquen las pruebas de imágenes. Actualmente el factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar, el número de ganglios afectados ayuda al oncólogo a seleccionar el tratamiento posterior. El **objetivo** es demostrar el monitoreo de los marcadores tumorales en cáncer de mama. **Metodológicamente** se monitoreó las historias clínicas de las mujeres en edades comprendidas entre 35 a 60 años.

El **universo** está constituido por 887 mujeres que acudieron al Hospital de SOLCA y la **muestra** la constituyen 178 mujeres de 35 a 60 años con diagnóstico de cáncer de mama, a quienes se les practicó el análisis de marcadores tumorales durante el periodo comprendido de SEPTIEMBRE 2012 - ENERO del 2013. Dado que el uso de marcadores tumorales es aplicado aleatoriamente, se recomienda utilizarlos con más frecuencia antes, durante y después del tratamiento, de esta forma se monitoreará la efectividad del mismo, la existencia de recidivas, la existencia de metástasis y si el cáncer ha llegado a término.

Los **resultados** fueron puestos en conocimiento de las Autoridades de Solca para que tomen las recomendaciones pertinentes.

**PALABRAS CLAVE**

MASTECTOMÍA- NEOPLASIA- HER2 POSITIVO- BRCA1 Y BRCA2-  
QUIMIOTERAPIA- RADIOTERAPIA.

## SUMMARY

Tumor markers in breast cancer and therapeutic monitoring of patients with breast cancer was the main **problem** to be detected in this investigation. Early diagnosis of breast cancer using tumor markers is the most important factor to improve the patient's prognosis and the use of less aggressive treatments that improve survival and quality of life of patients with guidelines and annual reviews, including techniques for the identification and classification of tumor markers in the study of breast digital mammography and magnetic.

The 70% of relapses can be detected early with the use of tumor markers, as these are precocious indicators to detect tumor reappearance in patients with breast cancer, because it identifies before imaging tests or symptoms appear. Currently the most important prognostic factor remains ganglion affectation, the number of nodes involved helps the oncologist to select post treatment. The **objective** will be to demonstrate the monitoring of tumor markers in breast cancer. The clinical records of women aged 35-60 years **methodologically** was monitored. The **universe** consists of 887 women who come to the hospital SOLCA, and the **sample** consists of women of 35-60 years diagnosed with breast cancer who underwent tumor marker analysis over the period between SEPTEMBER 2012 and JANUARY 2013.

Because the use of tumor markers is applied randomly, it is recommended most often their use before, during and after treatment, in this way effectiveness will be controlled, the existence of relapses, the existence of metastases and whether the cancer has concluded. The **results** will be announced to Solca's authorities so they take the relevant recommendations.

### KEYWORDS

**MASTECTOMY ó NEOPLASIA - HER2 POSITIVE- BRCA1 and BRCA2- CHEMOTHERAPY - RADIOTHERAPY.**

<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>	
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS</b>	
<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b> <b>DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA) Y ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA-15.3) DE MAMA EN MUJERES DE 35-60 AÑOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL 2012-2013.</b>	
<b>AUTOR/ES:</b> SRA. Q.F. GINA CECIL JOHNSON HIDALGO	<b>TUTOR:</b> PhD. RAFAEL CASTAÑO OLIVA
	<b>REVISORES:</b> LIC. MERCEDES SOLÍS PLÚAS
<b>INSTITUCIÓN:</b> UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	<b>FACULTAD:</b> CIENCIAS QUÍMICAS
<b>CARRERA:</b> MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA	
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	<b>No. DE PÁGS:</b> 107
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b> MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA	
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b> CIENCIAS QUÍMICAS	
<b>PALABRAS CLAVE:</b> (términos con el que podría ubicar este trabajo) MARCADORES TUMORALES; CÁNCER DE MAMA; ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO; ANTÍGENO CARBOHIDRATO DE MAMA.	
<b>RESUMEN:</b> Los marcadores tumorales en el cáncer de mama, y el seguimiento terapéutico de estos pacientes constituye el principal problema a detectar en esta investigación. El diagnóstico precoz del cáncer de mama por medio de los marcadores tumorales es el factor más importante para mejorar el pronóstico del paciente y la utilización de tratamientos menos agresivos que mejoran la supervivencia y su calidad de vida, con pautas y con revisiones anuales, incluyendo técnicas para la determinación y tipaje de marcadores tumorales en el estudio de mamas mediante mamografías digitales y magnéticas. El objetivo será demostrar el monitoreo de los marcadores tumorales en cáncer de mama.	
<b>No. DE REGISTRO (en base de datos):</b>	<b>No. DE CLASIFICACIÓN:</b>
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>	
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES</b>	Teléfono: E-mail: ginacecibel12@hotmail.com
<b>CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:</b>	Nombre: Secretaría de la Facultad
	Teléfono: (04) 2293680 Ext. -
	E-mail: rosemary 958@hotmail.com

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1 OBJETIVOS</b>	
<b>1.1.1 OBJETIVO GENERAL</b>	<b>5</b>
<b>1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>5</b>
<b>1.2 HIPÓTESIS</b>	<b>5</b>
<b>1.3 VARIABLES</b>	<b>5</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>2.1 CÁNCER DE MAMA</b>	<b>6</b>
<b>2.1.1 CA-15.3</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2 CATEGORIZACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3 ANTECEDENTES FAMILIARES Y FACTORES DE RIESGO</b>	<b>32</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
<b>3.1 MATERIALES</b>	<b>61</b>
<b>3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>61</b>
<b>3.1.2 PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>61</b>
<b>3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS</b>	<b>61</b>
<b>3.1.4 UNIVERSO</b>	<b>62</b>
<b>3.1.5 MUESTRA</b>	<b>62</b>
<b>3.2 MÉTODOS</b>	<b>62</b>
<b>3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>62</b>
<b>3.2.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>62</b>

<b>3.3 RESULTADOS Y ESTADÍSTICA</b>	<b>63</b>
<b>3.4 CONCLUSIONES</b>	<b>105</b>
<b>3.5 RECOMENDACIONES</b>	<b>106</b>
<b>4. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>115</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

El diagnóstico precoz del cáncer de mama por medio de los marcadores tumorales es el factor más importante para mejorar el pronóstico del paciente y la utilización de tratamientos menos agresivos que mejoran la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, con pautas de revisiones anuales, incluyendo técnicas para la determinación y tipaje de marcadores tumorales tales como: CEA, AFP, CA15.3, CA27.29, el estudio de mamas mediante mamografía digital y magnética

En el cáncer de mama hasta el 70% de las recaídas pueden detectarse precozmente con el empleo de los marcadores tumorales, ya que estos son indicadores precoces para detectar la reaparición del tumor en pacientes con cáncer de mama, ya que lo identifica antes de que aparezcan síntomas o lo indiquen las pruebas de imágenes. En la actualidad, el seguimiento terapéutico de los pacientes con cáncer de mama constituye el principal uso de los marcadores tumorales en esta enfermedad.

En el cáncer de mama una vez diagnosticada la enfermedad, la utilidad de los parámetros del laboratorio son de gran valor, de tal modo que sirven no sólo para caracterizar el tumor y su agresividad, sino también para predecir y valorar su evolución.

El cáncer tiene un pronóstico y tratamiento distinto en función de la etapa de desarrollo que se encuentre y de los factores de riesgo que el paciente presente. Para conocer esto hay que realizar una serie de análisis que facilitan su clasificación en uno u otro estadio, y su tratamiento es determinado por el tamaño del tumor y su extensión a los ganglios u otras zonas del cuerpo. Actualmente el factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar, el número de ganglios afectado ayuda al oncólogo a seleccionar el tratamiento posterior.

El cáncer de mama también afecta a los hombres pero en un porcentaje mucho menor (1%) comparado con la población femenina que lo padece, los síntomas son similares a

los que presenta la mujer, y el pronóstico y tratamiento es el mismo que el de ella, el problema que se observa es que se detecta un poco más tarde pues, al darse en pocos hombres, se piensa en otros diagnósticos antes que en un cáncer de mama.

En la actualidad la mejor lucha contra el cáncer de mama es una detección temprana del tumor, pues aumentarán las posibilidades de éxito del tratamiento. En los estudios tempranos del cáncer de mama, la cirugía es el tratamiento principal y en conjunto con la radioterapia, pueden controlar la enfermedad locorregional en la mayor parte de los casos. Sin embargo, alrededor del 30% de las pacientes finalmente morirán debido a una enfermedad diseminada. Es por esto que para erradicar las Micrometástasis, prolongar el tiempo libre de recaída y extender la sobrevida global de enfermedad se han desarrollado tratamientos adyuvantes (hormonoterapia o quimioterapia).

Para evaluar que pacientes son candidatas a tratamientos adyuvantes se aplican parámetros clínicos-patológicos, tales como edad, tamaño tumoral, compromiso de linfonodos axilares, tipo y grado histológico, y receptores hormonales. El valor predictivo de cada uno de estos parámetros es relativo, ya que existe una proporción de pacientes en las cuales estas variables no son buenos indicadores de recurrencia. Por ello, actualmente existe una intensa búsqueda de nuevos biomarcadores con mejor poder predictivo de diseminación y tiempo libre de recaída en cáncer de mama.

Los avances en las bases genéticas del cáncer han permitido identificar algunos de los genes responsables de la patogénesis del cáncer de mama. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud cuáles son los genes responsables de la progresión del cáncer de mama, los cuales podrían utilizarse como marcadores de diseminación y recurrencia. Entre las estrategias de mayor impacto utilizadas actualmente en la identificación de estos nuevos marcadores son los denominados métodos de alto rendimiento (High-throughput Analysis), que se caracterizan por el análisis masivo de múltiples marcadores genéticos en un solo experimento (entre 100-25.000 análisis en forma simultánea).

Las nuevas tecnologías de micromatrics (microarray, gen chips) han permitido a los investigadores detectar y cuantificar simultáneamente la expresión de numerosos genes (potencialmente el genoma humano completo). La gran ventaja de las matrices de genes es la capacidad de analizar multitud de cambios a nivel de expresión génica, es decir, la posibilidad de establecer un "retrato molecular" del cáncer para descubrir patrones globales de expresión que no sería posible detectar con las técnicas convencionales.

El más popular de estos métodos es el DNA microarray que se basa en la hidratación de moléculas de ARN de tejido tumoral contra secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa).

El presente trabajo tiene el propósito de mostrar la determinación de los marcadores tumorales en cáncer de mama, durante un periodo de Septiembre del 2012 a Enero del 2013 en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias Químicas y llevando a cabo análisis de marcadores tumorales a mujeres en edades comprendidas entre 35 a 60 años.

Es de gran relevancia conocer que los marcadores tumorales sirven para el diagnóstico temprano, estadificación y seguimiento de enfermedades neoplásicas. Principalmente si se considera que estas enfermedades son prevalentes en la población general y que la mayoría de las mismas aún son diagnosticadas cuando el proceso metastásico ya ha comenzado.

El desconocimiento de los pacientes de la profilaxis del cáncer mamario y de los factores de riesgo tales como edad, género, antecedentes familiares, genes, menarquía, menopausia tardía y otros factores tales como el consumo de alcohol, radiación, hormonoterapia.

La presente investigación tiene por objeto determinar las causas, motivos y circunstancias que conllevan al desarrollo de esta enfermedad.

¿Cuál es la efectividad de los marcadores tumorales CA15.3 y CEA en la determinación de cáncer de mama en mujeres en edades comprendidas entre 35 a 60 años para ser determinados en el laboratorio inmunológico de la Universidad de Guayaquil.

## **1.1. OBJETIVOS**

### **1.1.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad de los marcadores tumorales Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y Antígeno Carbohidrato (CA) 15-3, en la detección de cáncer de mama en mujeres que asisten a la consulta de SOLCA.

### **1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar los valores de los marcadores tumorales Evaluar la efectividad de los marcadores tumorales Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y Antígeno Carbohidrato (CA) 15-3, en las muestras bajo estudio.
2. Caracterizar la filiación, nuliparidad y maternidad sobre los 30 años, de las pacientes sujeto de estudio registrando edad, ocupación, nivel educativo y estado civil.
3. Concienciar a las mujeres a practicarse anualmente a partir de los 30 años un eco de mama y a las mujeres a partir de los 40 años una mamografía.
4. Establecer criterios que permitan difundir medidas para prevenir el cáncer de mama.

## **1.2. HIPÓTESIS**

Los marcadores tumorales permiten monitorear la efectividad del tratamiento.

## **1.3. VARIABLES**

**Dependiente:** Esquema del tratamiento del cáncer de mama.

**Independiente:** Marcadores Tumorales CEA y CA 15-3.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 CÁNCER DE MAMA

Es el cáncer que comienza en el tejido mamario. Existen dos tipos principales de cáncer de mama: El carcinoma ductal que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón. La mayoría de los cánceres de mama son de este tipo. El carcinoma lobulillar comienza en partes de las mamas, llamadas lobulillos, que producen leche.

En raras ocasiones, el cáncer de mama puede comenzar en otras áreas de la mama. El cáncer de mama puede ser invasivo (esto significa que se ha propagado a otros tejidos) o no invasivo (cuando aún no se ha propagado). El cáncer de mama no invasivo se denomina in situ.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma intraductal, es un cáncer de mama en el revestimiento de los conductos galactóforos que todavía no ha invadido tejidos cercanos. Sin tratamiento, puede progresar a cáncer invasivo.

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) es un marcador para un aumento del riesgo de cáncer invasivo en la misma o ambas mamas.

Muchos cánceres de mama son sensibles a las hormonas estrógenos, lo cual significa que el estrógeno hace que el tumor canceroso mamario crezca. Tales cánceres tienen receptores de estrógeno en la superficie de sus células y se denomina cáncer positivo para receptores de estrógenos o cáncer positivo para RE. **(18)**

Algunas mujeres tienen lo que se conoce como cáncer de mama positivo para HER1.HER2 se refiere a un gen que ayuda a que las células crezcan, se dividan y se reparen ellas mismas. Cuando las células tienen demasiadas copias de este gen, las células (incluyendo las cancerosas) se multiplican más rápidamente.

Los expertos piensan que las mujeres con cáncer de mama positivo para HER2 tienen una enfermedad más agresiva y un riesgo mayor de recurrencia que quienes no tienen este tipo de cáncer

Los marcadores tumorales son proteínas asociadas con enfermedades malignas. Pueden ser detectados en tumores sólidos, en células tumorales circulantes en sangre periférica, nódulos linfáticos, médula ósea y otros fluidos corporales como materia fecal, líquido ascítico y orina.

Los marcadores tumorales se utilizan para la monitorización de pacientes con un cáncer establecido para detectar recurrencia, detección temprana de tumores en pacientes asintomáticos, ayuda en el diagnóstico de pacientes sintomáticos, vigilancia de individuos con alto riesgo de sufrir cáncer, determinar estrategias de prevención primaria como la Quimio-Prevención.

Los marcadores tumorales pueden utilizarse para definir una entidad patológica particular, para su diagnóstico, estadificación, pronóstico y en algunos casos es utilizado como screening en la población. (3).

**Los marcadores tumorales pueden ser:**

Proteínas tumorales específicas: marcador tumoral expresado solamente en células tumorales. Un oncogén es trastocado y fusionado a un promotor activo de otro gen, el resultado es una producción activa y constante de proteínas de fusión lo que lleva al desarrollo de una enfermedad maligna. El mejor ejemplo es el Cromosoma Filadelfia de la Leucemia Mieloide Crónica.

Proteína no específica o marcadores relacionados con células malignas: antígenos oncofetales y otro tipo de marcadores son expresados en células durante el período embrionario y células cancerosas. Los más comunes son el Antígeno Carcinoembrionario y la Alfafetoproteína.

Proteínas celulares específicas sobre expresadas en células malignas: algunas proteínas son expresadas normalmente por células diferenciadas pero son expresadas en alto índice en células tumorales, por lo cual el aumento de su concentración puede ser utilizado como marcador tumoral. El mejor ejemplo es el Antígeno Prostático Específico (PSA).

Los métodos que se utilizan para identificar las proteínas tumorales son:

Imunohistoquímica FISH (Fluorescent in situ hybridisation)

RT-PCR (Reversed transcriptase and polymerase chain reaction) (3)

### **2.1.1 CA-15.3**

**Sinonimia:** antígeno carbohidrato 15.3, marcador de Ca de mama

**Método:** IRMA, EIA, quimioluminiscencia

**Muestra:** suero o plasma.

**Valor de referencia:** hasta 30 U/ml

**Quimioluminiscencia (ACS 180):** hasta 38,6

#### **Significado Clínico**

El CA 15.3 es una glicoproteína del tipo de las mucinas, de alto peso molecular, localizada en el polo apical del epitelio, ductos y alvéolos de la glándula mamaria y presente como antígeno circulante, normalmente, en pequeñas concentraciones.

El CA 15.3 representa un epítipo identificado por anticuerpos monoclonales y que puede ser expresado por una variedad de adenocarcinomas (colon, pulmón, ovario, tracto gastrointestinal incluido el páncreas), pero especialmente asociado a mama. Otros antígenos mucínicos o mucina-like que se localizan en la glándula mamaria y se asocian al Cáncer de mama son: CA 15.3, CA 549, CAM 26, CAM 29, BCM y MCA, todas son proteínas identificadas por anticuerpos monoclonales.

Elevados niveles de CA 15.3 son observados en el 70 al 90 % de los pacientes con cáncer de mama metastásico, pero menos del 20% de los pacientes con carcinoma de mama localizado al momento del diagnóstico.

También está aumentado en otras neoplasias epiteliales: en el 80% de los casos de cáncer de páncreas, 71% de pulmón, 64% de ovario, 63% colorrectal, 28% de hígado. Sin embargo también puede encontrarse elevado en enfermedades benignas pancreáticas, enfermedades reumáticas, hepatitis crónica, cirrosis hepática, sarcoidosis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico y enfermedades benignas de la mama (16%: miomastopatía, fibroadenoma) y otras enfermedades benignas del tórax.

**Las enfermedades benignas son las que frecuentemente están asociadas a ligeros y transitorios incrementos en la concentración del marcador con normalización luego de la remisión.**

Con un nivel de corte de 25 U/ml se encuentran valores aumentados en:

- 5,5 % de los sujetos normales
- 23% de los pacientes con cáncer primario de mama
- 69% de los pacientes con cáncer metastásico de mama.

**Las enfermedades malignas no tratadas se asocian a un aumento gradual y una correlación exponencial con la masa del tumor, el estadio y la localización de las metástasis.**

En los estadios avanzados, la concentración sérica depende de la localización de las metástasis. Las metástasis en piel y tejido conectivo están asociadas con una menor cantidad circulante del marcador, mayores niveles son observados en presencia de metástasis óseas (61% supera las 35 U/ml), sin una significativa diferencia entre metástasis pulmonar o visceral. Las mayores concentraciones son medidas cuando coexisten metástasis hepáticas. (17)

**Utilidad clínica:**

- Monitoreo del curso clínico en pacientes con cáncer de mama luego del diagnóstico y terapia inicial. Una declinación en los niveles puede corresponder con una mejor respuesta con la terapia radiante.

El CA 15.3 es un marcador más sensible y específico para la detección de recurrencia de cáncer de mama que el CEA (96,2 vs 69,8%).

**Usando un nivel de corte de 40 U/ml como límite superior el valor predictivo positivo es del 77% y el valor predictivo negativo es del 90%.**

Durante un período de monitoreo de 13-40 meses, el CA 15.3 detecta recurrencia del tumor con una sensibilidad clínica del 47-77%, una especificidad del 94-98% y un valor predictivo positivo del 41-92%.

- Monitoreo del carcinoma de ovario como marcador opcional usado en forma conjunta con el CA 125 (marcador de primera línea para ovario).
- No es útil para screening ni diagnóstico debido a que tiene una baja sensibilidad clínica para la enfermedad localizada. Niveles elevados se asocian en alta proporción a enfermedades benignas de mama así como cáncer de otros órganos y en pacientes con insuficiencia renal dependiente de diálisis.
- Recidivas: este test puede ser empleado para predecir la recurrencia de la enfermedad y evaluar la respuesta a la terapia.

**TÉCNICA:****ANÁLISIS ELISA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN SUERO HUMANO (CEA)**

Los reactivos y las muestras deberían estar a temperatura ambiente antes del uso.

ETAPA 1		POCILLO [ul]	
		A1í .D2	E2í
		Calibradores	Muestra
<b>CAL</b>	A ó F En duplicado	25	í .
	Muestras, Controles; en duplicado	í .	25
<b>CON</b>		100	100
	Mezclar y cubrir <b>MIC</b> con tira adhesiva		
	Incubar por 60 min.a 20í 25° C		
	Lavar 3 veces		
<b>WASH</b>		300	300
ETAPA 2			
<b>SUB</b>		100	100
	Incubar por 15 min.a 20í .25° C		
<b>STOP</b>		50	50

Mezclar cuidadosamente

Medir la absorbancia a 450 nm lo más pronto posible o dentro de 10 minutos después de terminar la reacción usando una longitud de onda de referencia de 630-690 nm.

**VALORES ESPERADOS**

	NIVEL DE CEA (1)
No fumadores (99%)	< 4.6 ng/ml
Fumadores	< 10 ng/ ml

**TÉCNICA:**

**DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DEL ANTÍGENO DEL CÁNCER DE MAMA (CA 15.3 AG) EN SUERO HUMANO**

Los reactivos y las muestras deben estar a temperatura ambiente antes del uso.

**Preparación de la muestra:**

Diluir los sueros de pacientes 1+50 con dil, p.ej.20 ul de suero +1 ml de dil, mezclar cuidadosamente.

Las muestras diluidas pueden estar almacenadas hasta 4 h a 2í 8° C antes de efectuar la prueba.

**ETAPA 1**

**POCILLO [ul]**

	A1	B1í .E2	F2í
	Blanco	Calibradores	Muestra
<input type="text" value="CAL"/> A-F en duplicados	í .	200	í í
Muestras diluidas en duplicados	í .	í .	200

Mezclar cuidadosamente

Cubrir  con cinta adhesivas

Incubar por 60 min. a 37° C

Lavar 5 veces

WASH	300	300	300
------	-----	-----	-----

ETAPA 2

CON	100	200	200
-----	-----	-----	-----

Cubrir MIC con cinta adhesivas

Incubar por 60 min. a 37° C

Lavar 5 veces

WASH	300	300	300
------	-----	-----	-----

ETAPA 3

SUB	100	100	100
-----	-----	-----	-----

Cubrir MIC con cinta adhesivas

Incubar por 15 min. a 20í 25° C

STOP	100	100	100
------	-----	-----	-----

Mezclar cuidadosamente

Medir la absorbancia a 450 nm lo más pronto posible o dentro de 30 min después de determinar la reacción usando una longitud de onda de referencia de 620-630 nm.

## **VALORES REFERENCIALES**

DONANTES SANOS: Ö25 U/ml

### **Variables pre analíticas:**

Aumentado:

Embarazo, hemodiálisis.

### **Variables por enfermedad**

Aumentado:

Enfermedad hepática, hepatitis B aguda, hepatitis crónica activa, cáncer colorrectal, hepático, de páncreas, pulmón, ovario, y de células renales (sensibilidad 10%), trasplante renal.

### **Marcadores tumorales en el cáncer de mama**

En los últimos años se ha ampliado el espectro de marcadores en cáncer de mama, debido a los avances de la biología molecular que estudia en profundidad los eventos de la carcinogénesis, la progresión tumoral y los mecanismos de producción de las metástasis.

Estos marcadores pueden clasificarse en base a sus características biológicas:

Marcadores de proliferación: están presentes en determinadas fases del ciclo celular.

Factores de crecimiento y hormonas: estimulan el crecimiento tumoral.

Receptores: su sobreexpresión o su presencia alterada pueden estar presentes en algunos tipos de células tumorales. **(8)**

Receptores para estrógenos (RcE): cuya presencia es indicadora para instaurar una terapéutica hormonal.

Angiogénesis y factores del microambiente: favorecen la progresión de la neoplasia.

Moléculas de adhesión y expresión de proteasas: permiten la invasión y la metástasis.  
Oncogenes y genes supresores: su amplificación o sobreexpresión se asocia con la desregulación del crecimiento y la apoptosis.

Proteínas inducidas por estrógenos: como Hsp27 o pS2.

Mucinas: su detección en la circulación se utiliza como índice de enfermedad residual y posibles recidivas.

Bajo el auspicio del Colegio de Patólogos Americanos se reunió, en 1999, un equipo interdisciplinario de clínicos, patólogos y expertos en estadística a fin de evaluar el uso de los marcadores pronósticos y predictivos en cáncer de mama y clasificarlos en categorías, en base a su utilidad clínica. (6)

### **2.1.2 Categorización de los marcadores tumorales (MT) en cáncer de mama**

Categoría I: marcadores cuya utilidad como factor pronóstico y de orientación terapéutica está indudablemente comprobada.

Categoría II: marcadores ampliamente estudiados desde el punto de vista tanto clínico como biológico, pero cuya importancia debe ser validada con estudios estadísticos.

Categoría III: otros marcadores aún no suficientemente estudiados como factores pronósticos.

Este trabajo de categorización consta de una detallada exposición de los hallazgos y recomendaciones de los autores y proporciona una ayuda invaluable para los profesionales y técnicos dedicados a la evaluación clínica del cáncer de mama. (7)

## **Categoría I**

Tamaño del tumor: El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera uno de los más importantes factores pronósticos del comportamiento tumoral. La precisión de las mediciones es imprescindible para establecer el estadio clínico de los tumores, sobre todo en un momento en que el uso generalizado de las mamografías ha posibilitado una mayor detección de lesiones incipientes. La medición debe realizarse por lo menos en dos dimensiones y debe ser corroborada por el examen microscópico.

Estadio de los ganglios linfáticos: El nivel topográfico comprometido de la axila y el número de ganglios axilares con metástasis es de extraordinaria importancia como factor pronóstico, ya que está correlacionado con la supervivencia, recidivas y fracaso de los tratamientos.

Micrometástasis: Los focos microscópicos de metástasis tumorales menores de 2 mm, pueden detectarse con las técnicas tradicionales de hematoxilina-eosina (HE) y su valor pronóstico está ampliamente reconocido. La IHQ utilizando anticuerpos anticitoqueratinas para detectar células epiteliales atípicas en el ganglio es aún más sensible, pero existe controversia acerca del valor pronóstico de los focos detectados con ella. La presencia de micrometástasis se ha correlacionado con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor.

Ganglio centinela: Es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor y se considera que es el sitio donde se localizan las metástasis iniciales de ese tumor. Su estudio histológico puede predecir la presencia o la ausencia de metástasis en los ganglios axilares. Si el ganglio centinela está libre, se considera que los otros también lo están, lo que hace innecesaria su extracción. La biopsia del ganglio centinela es muy útil si al examen histológico convencional se le suma la aplicación de técnicas de IHQ con anticuerpos anticitoqueratinas.

Grado histológico: Bloom y Richardson en 1957, proporcionaron un sistema que incluía la clasificación histológica de los tumores. Se les asignaba un valor numérico, de 1 a 3, a tres factores del tumor: grado de formación de túbulos, características nucleares y conteo mitótico. Basándose en estas características se clasificaba a los tumores en grado I, II o III, de acuerdo a su diferenciación.

Helpap en 1989, propuso una modificación de este método, incluyendo los hallazgos nucleolares tales como tamaño, número y localización.

Actualmente se utiliza el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI), que está basado en el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos.

Tipo histológico: Ciertos tipos de carcinomas de mama ómedular, tubular, mucinoso coloideó son tumores de bajo grado de malignidad, generalmente con ausencia o escasas metástasis ganglionares y buen pronóstico. Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio y los carcino-sarcomas, son considerados más agresivos. El carcinoma lobulillar infiltrante es de interés por su frecuente bilateralidad y multicentricidad en la misma mama. (17)

Conteo mitótico: El número de figuras mitóticas en un área delimitada del tumor es una medida segura para estimar la proliferación de las células tumorales. Un alto índice mitótico se correlaciona con un pronóstico pobre.

Estado hormonal óReceptores de estrógenos (RcE) y de progesterona (RcPg) ó: Los estrógenos y la progesterona son hormonas esenciales para el crecimiento de la mama ya que ambas se unen a receptores y actúan regulando la transcripción de diversos genes. Los estrógenos estimulan la proliferación de las células de la glándula mamaria normal y juegan un papel relevante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Entre los factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad, se encuentra la exposición prolongada a la acción estrogénica en el curso de la vida de la mujer.

El cáncer de mama se puede dividir en dos tipos de acuerdo a la presencia o la ausencia en las células de receptores para estrógeno e incluso algunos autores los consideran entidades diferentes. Cuando las células tumorales presentan RcE, éstos se unen a la hormona promoviendo la transcripción de los genes que median el pasaje de la célula de G1 a S del ciclo celular.

Aproximadamente un tercio de los tumores de mama son RcE positivos y se caracterizan por crecer más lentamente, ser más diferenciados, estar asociados a una sobrevida más prolongada libre de síntomas y ser más sensibles a la terapéutica endocrina con drogas antiestrógeno, como el Tamoxifeno. Sin embargo, muchos tumores RcE positivos pueden eventualmente tornarse resistentes a esta terapéutica.

Alrededor del 50% de todos los tumores de mama RcE positivos son también RcPg positivos y estos tumores doblemente positivos tienen una buena respuesta a la terapéutica hormonal, mientras que los RcE positivos / RcPg negativos responden menos al Tamoxifeno. La ausencia de expresión de RcPg en tumores RcE positivos puede indicar una falta de función o una función aberrante de los RcE, lo que indicaría que éstos constituyen el estímulo para la expresión de los RcPg.

En la actualidad, la determinación por medio de RcE y RcPg constituye uno de los datos más importantes para ser evaluados y sus resultados se utilizan para tomar decisiones terapéuticas.

## **Categoría II**

Her-2/neu (erbB-2): Es un protooncogén que codifica una glucoproteína de transmembrana con actividad tirosina-kinasa. La amplificación del gen 17q da como resultado la sobreexpresión de la proteína p18 HER-2 que funciona como un receptor semejante al de los factores de crecimiento. La forma alterada tiene una mutación en la región de transmembrana que incrementa la propiedad del receptor monomérico para formar dímeros.

Está considerado como un importante factor pronóstico en los estadios tempranos del cáncer de mama y diversos estudios indican que puede ser utilizado también como un marcador predictivo con respecto a la respuesta a la quimioterapia y a la terapia con antiestrógenos. Se relaciona con un pronóstico desfavorable, presencia de ganglios positivos, expresión alterada de p53 y aumento de la proliferación celular. Su amplificación es una de las alteraciones genéticas más comunes asociadas con el cáncer de mama dando lugar a la aparición de resistencia a drogas quimioterapéuticas y a conductas clínico-patológicas más agresivas.

La sobreexpresión de este gen, que se observa frecuentemente en carcinoma in situ, aumenta el potencial invasor de las células cancerosas y parece ser más importante en el inicio de la enfermedad que en su evolución.

En la actualidad se utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína expresada por HER2/neu, con resultados alentadores. En experimentos en fase III en pacientes con cáncer de mama que presentan sobreexpresión de este gen, se ha demostrado que la administración sistémica de anticuerpos anti-HER2/neu (Herceptin) solo o en combinación con quimioterapia, amplía el período libre de enfermedad y la sobrevida en casos de tumores con metástasis.

Proteína 53 (p53): Los datos indican que la pérdida de la función normal de p53 es la alteración genética más común en todo tipo de cáncer. La p53 ha probado ser una proteína central en tumorigénesis por sus propiedades reguladoras del ciclo celular y la apoptosis. Actúa como factor de transcripción nuclear, uniéndose al ADN para regular la transcripción de determinados genes. Monitorea la integridad del ADN impidiendo la división de células genéticamente dañadas.

Más del 50% de todos los tumores contiene mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del mismo aparece prácticamente en todos los tipos de cáncer. En el cáncer de mama la mutación del gen con acumulación de la proteína en los núcleos de las células neoplásicas, que puede detectarse por IHQ, se asocia a mal pronóstico. Se

correlaciona con falta de receptores hormonales, presencia de receptor para Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y tumores más agresivos.

**Invasión vascular y angiogénesis:** Es un proceso que lleva a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red vascular preexistente. La neovascularización tiene un doble efecto en el crecimiento tumoral: aporta elementos nutritivos y oxígeno por una parte y, por otra parte, las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de las células tumorales a través de la secreción de factores de crecimiento.

La angiogénesis es necesaria para que el tumor pueda metastatizar, ya que si las células neoplásicas no tuvieran acceso a los vasos sanguíneos, no podrían migrar. Se encontró una correlación significativa entre la magnitud de la angiogénesis, medida a través de la densidad de microvasculatura y la aparición de metástasis. Por otro lado, la inhibición de la angiogénesis limita el crecimiento del tumor, al elevar el índice de apoptosis.

La medición de la densidad de los capilares, aunque sea un método de evaluación no muy riguroso, continúa utilizándose para determinar la angiogénesis de los tumores malignos.

La técnica para identificar la neovascularización se basa en el conteo de microvasos con inmunotinción del endotelio (CD31, factorVIII). Datos experimentales y clínicos indican que el carcinoma de mama es un tumor angiogénico dependiente, y que el estado hormonal no se correlaciona con la angiogénesis.

**Ki 67 (mib 1):** Es una proteína nuclear, no histona, que se encuentra en todas las fases del ciclo celular salvo en G0. Su valor pronóstico es independiente de la edad, compromiso ganglionar o estado hormonal y está inversamente correlacionado con los receptores de estrógeno. Puede encontrarse una relación directa entre la fracción celular en fase S, calculada por citometría de flujo, el conteo mitótico y la marcación de Ki 67, siendo este último parámetro el más exacto, ya que brinda índices de positividad más confiables y muestra mejor la heterogeneidad de las distintas zonas del tumor.

Síntesis de ADN: Esta característica tiene la ventaja de ser cuantificable y objetiva. Puede ser evaluada por medio del marcado con Timidina Triteriada o por el análisis de ADN utilizando citómetro de flujo. Otra de las técnicas de medición de la síntesis de ADN es la marcación por medio de IHQ, del Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (PCNA). Es una proteína nuclear, no histona, de 36 KDa que funciona como accesoria de la ADN polimerasa  $\delta$  y está relacionada con la síntesis de ADN y la proliferación celular.

La proteína se detecta en la fase G1 tardía del ciclo celular, inmediatamente antes del comienzo de la fase S, donde se encuentra su máximo valor, declinando durante G2 y M. El antígeno está ampliamente distribuido en tejidos normales.

La medición de PCNA en tumores sólidos, se correlaciona con la actividad mitótica, la determinación de fase S por citometría de flujo y el grado histológico del tumor. Se encontró PCNA defectivo en el 100% de las células provenientes de tumores de mama, pero no en células no tumorales.

### **Categoría III**

Ploidía de ADN: Junto con la determinación de la fracción S, el análisis de ADN sirve para identificar tumores con perfiles alterados (aneuploidía). El grado de anormalidad de ADN está dado por un índice que se obtiene de la relación entre la ubicación del pico G0-G1 de las células tumorales, con respecto al de células normales. Hasta ahora este parámetro no ha sido considerado como un marcador pronóstico independiente y se considera en fase de investigación.

Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF): En la actualidad el dosaje del VEGF circulante, proporciona un análisis menos subjetivo que la IHQ. El VEGF es un importante regulador de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular y es considerado el mitógeno más potente para células endoteliales. En el cáncer de mama se utiliza

como indicador de pronóstico desfavorable ya que se asocia con recidivas. Dado que la angiogénesis es esencial para el crecimiento y progresión tumoral, se está prestando gran atención al uso de inhibidores de la misma como coadyuvante de otras terapéuticas. Se ha observado que las pacientes con metástasis tienen títulos muy elevados del VEGF en plasma y podrían beneficiarse con el tratamiento con anti-VEGF.

Receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFr): El receptor erbB1 posee actividad de tirosinquinasa interviniendo en la división de células epiteliales y fibroblastos, inducida por EGF. Se encuentra sobre expresado en el 30% de los cánceres de mama.

Está asociado a un período libre de enfermedad más corto y a disminución de la supervivencia, mostrando una relación inversa con la presencia de RcE, altamente significativa. Por lo tanto la respuesta a la terapéutica hormonal en su presencia, se ve reducida.

Bcl-2: Es miembro de una familia de genes cuya función es regular la apoptosis. El producto de estos genes puede tener una acción proapoptótica (bax, bad, bclxl) o antiapoptótica (bcl-2, bclxl) mediante la formación de homodímeros o heterodímeros, siendo la proporción entre los diferentes miembros la determinante del resultado final: supervivencia o muerte celular. La proteína bcl-2 se localiza principalmente en el retículo endoplásmico, membrana nuclear y capa externa de la membrana mitocondrial, donde regularía la permeabilidad de la membrana de dicha organela. Se expresa frecuentemente en cáncer de mama y está relacionado con una baja tasa de proliferación, alto grado de diferenciación, baja expresión de cathepsina D en el estroma, diploidía del ADN y presencia de RcE.

La presencia de Bcl-2 es más frecuente en el cáncer de mama de tipo lobulillar que en el ductal. Se ignora la razón de esta diferencia, pero podría reflejar el diferente origen histológico de ambos tipos de tumores. Se considera que el cáncer de mama que expresa esta proteína tiene un curso más favorable y una buena respuesta al Tamoxifeno.

pS2: Es una proteína rica en cisteína de 6Kda producto de un ARNm inducido por estrógenos. Ha sido aislada originalmente en líneas celulares de cáncer de mama. Muestra algunas similitudes con los factores de crecimiento, aunque sus funciones permanecen ignoradas. La proteína está claramente asociada con la presencia de RcE, RcPg y con tumores hormono-dependientes de buen pronóstico. Las pacientes que la expresan tienen sobrevida más prolongada, con menos recidivas

.  
La fuerte correlación con RcE indicaría que la pS2 es indicadora del funcionamiento de los RcE, no siempre detectable por ensayos bioquímicos. Desde un punto de vista clínico, la determinación por inmohistoquímica de esta proteína, fácilmente realizable, puede representar un método alternativo para la predicción de la respuesta hormonal del cáncer de mama.

Catepsina D: Es una aspartilproteasa lisosomal inducida por estrógeno. La forma activa funciona normalmente en los lisosomas a pH ácido y tiene actividad proteolítica y promotora del crecimiento. Se ha observado que la Catepsina D se expresa menos en el carcinoma in situ que en el invasor y estaría relacionada con el carácter invasivo del cáncer. Es la proteasa más comúnmente secretada por células tumorales que degrada la matriz extracelular, favoreciendo la invasión tumoral.

Los estudios en cáncer de mama muestran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de Catepsina D y la extensión del tumor. Cuando se analizan cortes seriados de ganglios axilares que drenan tumores con elevada expresión de Catepsina D, se pueden detectar micrometástasis que escapan a los procedimientos histológicos de rutina.

### **Marcadores tumorales no incluidos en la categorización**

Antígeno Carcino Embrionario (CEA): Familia de gluco-proteínas fetales compuestas por aminoácidos y glucosa en concentraciones variables. Está presente en tejidos embrionarios y en algunos tumores epiteliales, particularmente en los malignos. En la

vida embrionaria es sintetizada por el páncreas y el tracto gastrointestinal. Sus valores disminuyen drásticamente en la vida adulta, pero pueden aumentar en diferentes carcinomas como el de mama, de ovario, bronquial, de esófago, de estómago, de colon, de recto, de páncreas y de hígado.

Debe tenerse en cuenta fundamentalmente que el CEA por sí solo no puede ser utilizado con fines diagnósticos de carcinoma, ya que existen procesos benignos como hepatitis, colitis ulcerosa, infecciones del tracto gastro-intestinal, etc. en los que los niveles pueden aumentar. Sin embargo, su utilidad clínica en el cáncer de mama, reside en el monitoreo de la recidiva y del tratamiento de la enfermedad metastásica e inclusive en la detección de la presencia de un segundo tumor en pacientes inmunodeprimidas.

Mucinas: Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular con un contenido de hidratos de carbono del 50 al 90% de su peso. Se expresan en células epiteliales normales y neoplásicas. Una de las más estudiadas, la Mucina 1 es una glucoproteína de transmembrana que se extiende hacia la luz de los conductos y de las glándulas. Esta mucina cuando está asociada a cáncer es una molécula glucosilada en forma incompleta, con la cadena carbohidratada trunca; tiene expuesta la unidad interna de azúcares y no la secuencia peptídica, que es fundamental para la molécula normal.

Las mucinas cumplen numerosas y disímiles funciones: intervienen en la morfogénesis del epitelio, en la remodelación del cito esqueleto y en la regulación en baja de la actividad de otras moléculas como las moléculas de adhesión. El incremento de expresión de MUC1 por las células tumorales puede facilitar la separación de las mismas de la masa tumoral original y de la matriz celular. Durante el proceso de metástasis en sangre, puede proteger a las células tumorales de la destrucción por natural killer y por otras células del sistema inmune.

La MUC1, comúnmente detectada en sangre como CA 15.3 o CA 27.29, se utiliza como complemento en el diagnóstico de las metástasis, en el monitoreo de la respuesta a la terapéutica endócrina o a la quimioterapia en la enfermedad avanzada. La CA 15.3 no es específica para cáncer de mama ya que una proporción de pacientes con neoplasia de

próstata, ovario y páncreas que también presenta elevación en los niveles de esta mucina. El 50% de las pacientes de cáncer de mama en estadio IV y entre el 10 y 20% en estadio II, presentan valores elevados. (7)

La CA27.29 es similar a CA15.3 pero es más específica. Ambas mucinas son consideradas clínicamente necesarias como adyuvantes en el seguimiento y manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico, las cuales tienen elevados los niveles de estos marcadores. También son utilizadas para realizar muestreos en la población asintomática. Los niveles elevados de MUC1 están asociados a un pronóstico desfavorable y progresión en varios tipos de cánceres.

Breast cáncer 1 y 2 (BRCA-1 y BRCA-2): Alrededor del 5 al 10% de los cánceres de mama están asociados a una predisposición hereditaria y de éstos el 80% se asocia a mutaciones de dos genes supresores: BRCA-1 y BRCA-2. Estos genes codifican fosfoproteínas nucleares que interactúan con múltiples procesos biológicos incluyendo fundamentalmente reparación del ADN dañado, regulación de la transcripción, duplicación del centrosoma y regulación negativa del ciclo celular.

Por lo tanto funcionan como activos inhibidores de la progresión neoplásica. En los cánceres de mama espontáneos las mutaciones de estos genes son raras. El gen que codifica BCRA1 se aisló en el cromosoma 17 y el que codifica la proteína BRCA-2 se aisló en el cromosoma 13q13. (6)

No todas las mujeres que presentan estos genes supresores alterados, desarrollan cáncer de mama.

Se han descrito numerosas mutaciones en ambos genes. Las mutaciones de BRCA-1 están asociadas a aparición de cáncer de mama en mujeres entre 40 y 50 años y también con el riesgo de padecer otros tumores, por ejemplo de ovario. Las mutaciones de BRCA-2 están asociadas a la aparición de cáncer en edades más avanzadas, entre 60 y 70 años, y en la población en general con la predisposición de padecer cáncer de mama, de ovario, vejiga, próstata y páncreas.

BRCA-1 no inicia directamente la tumorigénesis, pero causa inestabilidad genética que origina alteraciones posteriores incluyendo la inactivación de p53. Cuando se asocia la mutación del p53 y del BRCA-1 aumenta considerablemente el riesgo de padecer cáncer de mama. (6)

Ciclinas: Las ciclinas comprenden una familia de subunidades proteicas que forman complejos con kinasas para activarlas y estimular la progresión del ciclo celular.

El gen CCND1 que codifica la ciclina D1, se encuentra amplificado en el 20% de los carcinomas mamarios y su proteína está sobre expresada en alrededor de 50% de los casos. Estas circunstancias han llevado a investigar si esta ciclina tiene alguna implicancia como marcador en cáncer de mama. Paradójicamente, se considera que la sobreexpresión de esta ciclina está asociada a una evolución más favorable de la enfermedad, ya que se la vincula a la presencia de receptores para estrógenos y a tumores más diferenciados, lo que hace posible el tratamiento hormonal.

La proteína p27 es inhibidora de ciclinas y puede actuar como un gen supresor de tumor. La reducción de su expresión produce un incremento de la proliferación celular. En cáncer de mama, la falta de expresión de p27 está asociada con grados más avanzados de la enfermedad y ausencia de receptor para estrógenos. Es un marcador de pronóstico, ya que altos niveles de p27 están asociados a una mejor evolución.

Factor de crecimiento transformante a (TGFA): Es un polipéptido con un 35% de homología con EGF y compite con él por el mismo receptor. Las células tumorales producen TGFA, que puede estimular la angiogénesis y la proliferación celular. Se encuentra sobre expresado en cáncer de mama y en menores concentraciones en la mama lactante. En general, la expresión de TGFA se asocia con la presencia de ganglios positivos y la aparición de resistencia a la terapéutica hormonal así como al tratamiento convencional.

TGFb: Es un factor de crecimiento multifuncional que interactúa con dos receptores independientes con actividad de serina-treonina-kinasa. En la mama normal es un

regulador del crecimiento e involución de las células epiteliales ya que induce apoptosis en la glándula mamaria postlactante. En el cáncer de mama, se observa una sobreexpresión de TGF $\beta$  producido por las células malignas. Promueve la angiogénesis e invasión tumoral al mismo tiempo que actúa como un potente supresor del sistema inmune. Debido a estas características su presencia se asocia con la progresión de la enfermedad.

Proteasas: Una de las propiedades de las células malignas es su capacidad de invadir y metastatizar. Para ello, los subclones de células cancerosas se separan del resto de la masa tumoral, atraviesan la membrana basal, se fijan a los componentes de la matriz a la cual degradan, para luego traspasar la membrana basal vascular y alcanzar la circulación. Varias familias de proteasas están implicadas en estos pasos: urokinasa activadora de plasminógeno, catepsinas B, D y L y varias metalloproteinasas.

Estas sustancias catalizan la degradación de la matriz extracelular y de la membrana basal. Así las células malignas invaden localmente y metastatizan a distancia. En el cáncer de mama, hay una correlación estrecha entre los niveles elevados de proteasas con un pronóstico desfavorable de la enfermedad.

Oncogenes y genes supresores de tumor: - (c-myc): Es un gen que codifica una fosfoproteína nuclear que actúa como reguladora del ciclo celular. En células normales aumenta en la fase G1 pero en células transformadas se expresa continuamente durante el ciclo. Se la relaciona con disminución de la sobrevida y recidiva de la enfermedad.

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

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

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

Proteínas del shock térmico (Hsps): En la mama normal se expresa constitutivamente una pequeña molécula de esta familia, la Hsp. En las lesiones malignas es frecuente encontrar sobreexpresión de esta molécula. Numerosos autores encuentran correlación entre la sobreexpresión, la presencia de receptores de estrógeno, ganglios con metástasis e invasión vascular. De acuerdo a estos parámetros la proteína podría ser un marcador de agresividad del tumor,

Ciocca y sus colaboradores en cambio, relacionan la presencia de Hsp con una disminución de la proliferación celular e incremento de la diferenciación. Esta circunstancia es avalada por la presencia de receptores de estrógeno, que inducen la expresión de la proteína, haciendo que la célula que ha proliferado se diferencie.

Otros estudios indican que la sobreexpresión está involucrada en la regulación negativa de la proliferación de líneas celulares provenientes de cáncer de mama. Estos resultados contradictorios hacen que la presencia incrementada de esta proteína no pueda ser utilizada como único marcador en cáncer de mama. Por otra parte, se ha observado que las Hsp inducen resistencia a la quimioterapia. La modulación de los niveles de expresión de Hsp podría ser utilizada en la aplicación clínica a fin de revertir la resistencia a drogas y controlar el crecimiento tumoral.

En experimentos realizados en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias Químicas, donde se ha demostrado que existe correlación significativa entre la ausencia de expresión de Hsp por las células tumorales de cáncer de mama y la presencia de metástasis en ganglios axilares. Su mayor expresión se correlaciona con estadios tempranos del cáncer mamario.

LEA. (Antígeno de epitelio luminal): Es una glicoproteína de superficie, distinta de las mucinas, queratinas y receptores de EGF que se detecta principalmente en la zona apical de la membrana plasmática de células epiteliales mamarias normales y neoplásicas. Es

un marcador pronóstico independiente y en pacientes con tumor primario es índice de pronóstico favorable.

La ausencia de expresión está asociada a mayor agresividad, mientras que su presencia se asocia con un aumento de la supervivencia y menor recurrencia del tumor. Es un factor independiente del tamaño, grado del tumor y edad de la paciente.

DNA topoisomerasa II- $\alpha$ : Es el blanco molecular de la doxorubicina, droga activamente utilizada en la terapia de cáncer de mama. En tejidos normales es un marcador de proliferación. En cáncer de mama presenta estrecha asociación con otros factores predictivos como índice de proliferación y erb B-266, Los niveles elevados de esta enzima se correlacionan con alta sensibilidad a la doxorubicina. No se correlaciona con tamaño del tumor, grado, receptores hormonales o recurrencia de la enfermedad.

Glycodelina: Es una glicoproteína de 28 kDa particularmente expresada en tejidos sensibles a los esteroides en la mujer. Se detecta en tejidos normales y en diversos tipos de carcinomas de mama. En los carcinomas lobulillares, se encuentra en vacuolas paranucleares.

## **Conclusiones**

Durante décadas el estadio clínico (TNM) basado en el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos y la metástasis a distancia, ha sido el factor pronóstico de supervivencia más útil y más ampliamente utilizado y difundido. El estado de los ganglios linfáticos es hasta hoy, el parámetro más importante que decide la terapéutica a seguir. Sin embargo, existe un grupo de pacientes (alrededor del 25-30%) sin metástasis ganglionar en el momento del diagnóstico, que a los 10 años tienen una recurrencia de la enfermedad, suscitándose un dilema terapéutico: administrarle o no quimioterapia, tratamiento hormonal o radiante. De ahí la necesidad de contar con otros factores o marcadores adicionales que aporten mayor información sobre el comportamiento

biológico del tumor y ayuden a seleccionar la terapéutica adecuada, a brindar a la paciente una mejor calidad de vida, predecir su sobrevida y monitorear los tratamientos. Los avances científicos de la Biología molecular, han posibilitado el estudio de los diferentes aspectos del comportamiento biológico de los tumores de mama. Con la identificación de diversas alteraciones bioquímicas, moleculares y genéticas en las células neoplásicas, se han desarrollado nuevos marcadores tumorales que, sumados a los marcadores tradicionales aún vigentes, colaboran con la selección de las estrategias terapéuticas beneficiosas para cada paciente en particular y permiten acceder a una información más exacta sobre el tiempo de sobrevida libre de enfermedad, los riesgos de metástasis y las posibles recidivas.

La jerarquización de los Marcadores Tumorales predictivos y pronósticos del cáncer de mama, consensuada en 1999 en EE UU por el Colegio de Patólogos Americanos, avala la utilización de los MT clásicos incluyéndolos en la primera categoría (marcadores cuya utilidad como factor pronóstico y de orientación terapéutica está indudablemente comprobada) y agrega el tipo histológico, el índice mitótico (por conteo), los receptores hormonales y la novedosa biopsia del ganglio centinela.

La Categoría II (marcadores cuya importancia debe ser validada con estudios estadísticos) ubica la determinación del oncogen c-erbB 2, la expresión del p53, los marcadores de la síntesis de ADN y la invasión vascular peritumoral. La Categoría III (marcadores aún no suficientemente estudiados como factores pronósticos) está representada por la determinación de la ploidía del ADN, evaluación de la angiogénesis intratumoral, receptor para EGF, expresión de Bcl-2, pS2 y Catepsina D.

A criterio de la autora de la Tesis, la determinación de la angiogénesis tumoral expresada como densidad de microvasos (número) por campo microscópico tendría que estar ubicada en la categoría II. De hecho, existen numerosos trabajos que avalan su correlación con la presencia de metástasis locales o a distancia no sólo en mama sino en otros tumores malignos, por lo tanto en esta revisión se ha ubicado a la angiogénesis junto a invasión tumoral.

Los Marcadores Tumorales, constituyen indicadores en etapa de experimentación y su ordenamiento obedece a la evaluación, según el criterio, de su utilidad actual. **(12)**

En nuestro medio, la Oncología clínica utiliza todavía la determinación del CEA sérico o sus anticuerpos, que aportan información sobre las recidivas en el cáncer de mama. Por lo tanto, se lo considera uno de los Marcadores Tumorales suficientemente útil para incluirlo en la revisión. En el Laboratorio de Patología, los Marcadores Tumorales de rutina que se utilizan en el cáncer de mama son además de los ubicados en categoría I, el c-erbB 2, la densidad de la vascularización y el PCNA o Ki (mib 1).

Con el avance de la ciencia, es lógico pensar que en un corto tiempo, estos marcadores serán incluidos en algunas de las categorías y diversos MT de las categorías II y III serán ubicados en la primera. **(15)**

### **UTILIDAD CLÍNICA**

El marcador tumoral CA27.29 es útil en el manejo de pacientes con carcinoma metastásico de mama. Se emplea para observar la evolución del cáncer de mama, respuesta al tratamiento y recurrencia de la enfermedad. El aumento de la concentración sérica de CA 27.29 se observa en el 5% de pacientes con carcinoma de mama en etapa I, 29 % en etapa II, 32% en etapa III y 95% en etapa IV. El 96% de las pacientes con aumento en el nivel de CA 27.29 mayor al 25% presentan enfermedad en progresión. Cerca del 100% de las pacientes con descenso en el nivel de CA 15-3 mayor al 50% responden favorablemente al tratamiento. **(5)**

### **EL MARCADOR TUMORAL CA.549**

Es un antígeno asociado al cáncer de mama y se expresa en la membrana del glóbulo graso de la glándula mamaria humana. Al igual que el CA-15.3 es de alto peso molecular, se los considera epitopos diferentes derivados de un mismo complejo molecular. Pueden detectarse niveles de este marcador en pacientes con Cáncer avanzado de mamas, pero no en las etapas tempranas de la enfermedad. Tiene un 50% de sensibilidad y un 98% de especificidad. **(5)**

### **2.1.3 ANTECEDENTES FAMILIARES Y FACTORES DE RIESGO**

Muchos estudios demuestran que el riesgo de que una mujer padezca un cáncer de mama aumenta con el número de parientes afectados. Entre el 10% y el 20% de las mujeres con cáncer de mama tienen un pariente en primer o segundo grado afectado por este cáncer y el 50% manifiesta tener al menos un pariente en cualquier grado. Aproximadamente el 5% de las mujeres con cáncer de mama tiene un antecedente familiar que apunta hacia la mutación de un gen de predisposición que confiere un alto riesgo, se han aislado dos de estos genes BRCA1 y BRCA2; sin embargo ambos genes sólo explican entre un 30 y 40% de los cánceres de mama familiares que aparecen como rasgos autosómico dominante, por lo que no justifican la etiología en un importante número de familias de alto riesgo. Hay otras mutaciones genéticas que se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer de mama; sin embargo son mucho menos extendidos que el BRCA2 y BRCA1; son el P53 y el PTEN; cada uno relacionado con menos del 1% de los casos.

Radiación ionizante, Dieta, Anticonceptivos orales, Exposición de estrógenos, Endógenos, factores reproductivos, enfermedades benignas de la mama. (5)

### **CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO SE PODRÍA PREVENIR**

Una mujer no puede cambiar su antecedente familiar de cáncer de mama, pero puede reducir sus posibilidades de contraer la enfermedad comiendo más verduras y granos integrales y tomando menos alcohol, de acuerdo a un nuevo estudio. Un análisis de 18 estudios publicados que involucraron a 400.000 personas, conducido por la Queens University Belfast, en Irlanda del Norte, encontró que las mujeres que llevaban una dieta más prudente tenían un 11 por ciento menos de riesgo de cáncer mamario que aquellas que tenían una peor alimentación.

Las que consumían mayores cantidades de vino, cervezas y licores tenían un riesgo 21 por ciento mayor de cáncer de mama, de acuerdo a los análisis publicados en el American Journal of Clinical Nutrición.

Mientras la incidencia del cáncer mamario sigue aumentando, y como muchos de los factores de riesgo de la enfermedad no son modificables, los factores potencialmente modificables, como la dieta, son de gran interés, dijo la doctora investigadora Sarah Brennan a Reuters Health.

Pero Brennan dijo que estos resultados tenían que ser interpretados cuidadosamente, debido a que existen ciertos problemas estadísticos inherentes que sugieren al combinar los resultados de múltiples estudios, además de las limitaciones de cada trabajo incluido, como el sesgo de memoria.

La especialista apuntó a la necesidad de conducir más estudios en el futuro para examinar profundamente el vínculo entre la dieta y el cáncer de mama. Según estimaciones, más de 120 de cada 100.000 mujeres estadounidenses son diagnosticadas con cáncer de mama todos los años, lo que resulta en un riesgo para una de cada ocho.

La idea de que la dieta podría influenciar estos números no es nueva, pero las evidencias de la asociación siguen siendo elusivas y los estudios individuales a menudo son muy pequeños.

Las investigaciones usadas en el análisis intentaron asociar los riesgos del cáncer de mama con al menos un patrón nutricional común la insalubre dieta occidental, rica en carnes rojas y granos refinados, una dieta más prudente, rica en frutas, verduras y granos integrales, o niveles variables de consumo de alcohol.

No se halló ninguna diferencia entre los altos y bajos niveles de adhesión a la dieta occidental.

## **EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA**

El cáncer de mama es la neoplasia letal más frecuente en la mujer. Se ha estimado que el cáncer de mama supondrá el 29% de todas las neoplasias malignas nuevas y el 16%

de las muertes debidas al cáncer en mujeres. La incidencia anual del cáncer de mama en los Estados Unidos aumenta dramáticamente con la edad.

La incidencia del cáncer de mama en varones es de aproximadamente 2,5 por 100.000. Menos del 1% de todos los cánceres de mama ocurren en varones.

**ETIOLOGÍA.-** Se produce por mutaciones en uno o más genes críticos. Existen dos genes localizados en el cromosoma 17 implicados en el cáncer de mama femenino. El gen más importante es el denominado BRCA-1 (ubicado en 17q21); el otro es el gen p53 (en 17p13). Un tercer gen es el BRCA2 en el cromosoma 13. Un cuarto gen implicado en la etiología del cáncer de mama es el gen del receptor androgénico que se encuentra en el cromosoma Y. Las mutaciones de este último gen se asocian con el cáncer de mama masculino, pero con el femenino no.

Estudios experimentales y epidemiológicos complejos coinciden en señalar la importancia de la influencia de las hormonas y la dieta en la patogénesis del cáncer de mama. Las variaciones en la incidencia de cáncer de mama en distintas poblaciones está altamente relacionada con el consumo de grasas, hidratos de carbono o la paridad en el 75% de los casos en mujeres posmenopáusicas y en aproximadamente el 50% de las mujeres pre menopáusicas.

**DIETA.-** Un alto contenido en grasas y azúcares, tanto el contenido de grasa como el número de calorías totales de la dieta se correlacionan fuertemente y de forma independiente con la incidencia de cáncer de mama. Los países occidentales tienen un riesgo 6 veces mayor de padecer cáncer de mama. (2)

El riesgo de cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad excepto en los países con dietas bajas en grasa en los que el riesgo se estabiliza o disminuye en las mujeres mayores.

**HORMONAS.-** Hay amplia evidencia acerca de las implicaciones hormonales en la etiología del cáncer de mama, pero el papel de las hormonales individuales es incierto.

Los niveles elevados de prolactina están claramente relacionados con el desarrollo de cáncer de mama en modelos animales, pero la evidencia epidemiológica es conflictiva y no se ha comprobado una relación casual entre la prolactina y el cáncer de mama en humanos. Los estrógenos solos o en combinación con progestágenos, estudios sugieren que su utilización durante periodos largos puede incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes.

**DIETA Y HORMONA.-** Las diferencias en los niveles de estrógenos y prolactina en la población femenina se correlacionan con diferencia en el contenido en grasa de la dieta; así una ingesta alta en grasa se asocia con un incremento en la secreción hormonal. Por otra parte, la obesidad se asocia con una mayor producción adrenal de androtendiona, que se continúa después de la menopausia. Finalmente, las hormonas esteroides promotoras tumorales son liposolubles y pueden acumularse en el tejido mamario.

**CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO.-** La agregación familiar del cáncer de mama ocurre en aproximadamente el 18% de los casos, sólo el 5% aproximadamente puede ser considerado verdaderamente familiar. La mayoría de estos casos son debido a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2.

También puede asociarse con el desarrollo de carcinoma en otros órganos como parte del síndrome de LI-FRAUMENI, asociado con mutaciones en el gen p53. Transmisión familiar puede ocurrir tanto por la línea germinal materna como la paterna. (4)

Los factores de una historia de un paciente que incrementa la probabilidad de tener mutaciones en el gen BRCA incluyen las siguientes:

- Múltiples casos de desarrollo precoz de cáncer de mama en la familia
- Cáncer de ovario por historia familiar
- Cáncer de ovario y mama en la misma mujer
- Cáncer de mama bilateral
- Desprendimiento de judíos Askenazi

- Cáncer de mama masculino

**Paridad.-** Las mujeres nulíparas o las que tuvieron un primer embarazo después de los 31 años, tienen de tres a cuatros veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas que completaron su primer embarazo antes de los 18 años

### **FACTORES QUE DISMINUYEN EL RIESGO**

- Ascendencia asiática
- Embarazo al termino antes de los 18 años
- Menopausia precoz
- Castración quirúrgica antes de los 37 años

### **PATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL**

La historia puede influir en la decisión terapéutica, pero la estadificación de la enfermedad suele ser más importante. Los tumores pobremente diferenciados (alto grado) tienen peor pronóstico que los tumores bien diferenciados (bajo grado) (2)  
El carcinoma inflamatorio tiene peor pronóstico, independientemente del estadio.

En los pacientes con ganglios negativos, existe un grupo de tumores especiales, que se asocian con mejor pronóstico (típicamente el medular, mucinoso, papilar y tubular puro). En la enfermedad precoz sin afectación ganglionar, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 80% para el carcinoma ductal invasivo y del 90% al 95% para el lobular invasivo, comedocarcinoma y carcinoma coloidales.

**ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA.-** Eczema unilateral del pezón; siempre se asocia con carcinoma ductal en mujeres. El pronóstico es bueno y se detecta antes de que se desarrolle una masa.

**VÍAS DE DISEMINACIÓN.-** El cáncer de mama se disemina por contigüidad, a través de los conductos linfáticos y por vía hematológica.

**METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS.-** Las metástasis en los ganglios linfáticos axilares se observan en el 55% - 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico cuando no se ha detectado previamente en el screening con mamografía.

El número de ganglios en los que se encuentran células tumorales aumentan hasta un 30% cuando se realiza una sección seriada metódica de los mismos.

Los tumores de crecimiento rápido tienen mayor tendencia a metastatizar en los ganglios linfáticos que aquellos tumores de crecimiento lento.

El tamaño del tumor se asocia estrechamente con la presencia de metástasis axilares.

**HISTORIA NATURAL.-** El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, que crece a velocidades distintas en pacientes diferentes y con frecuencia es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico inicial. La evidencia se apoya en lo siguiente:

**TIEMPO DE DUPLICACIÓN TUMORAL (TDT) DEL CÁNCER DE MAMA.-**Un tumor de mama de 1 cm contiene aproximadamente  $10^9$  células y ha realizado 30 de las 40 duplicados que tendrán lugar antes de que el paciente fallezca.

**EL PRONÓSTICO ESTÁ INFLUIDO POR MARCADORES BIOQUÍMICOS.-**

Los receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PgR) deben ser evaluados de forma rutinaria en la muestra de cáncer de mama ya que son de ayuda en la elección del tratamiento y su presencia predice un pronóstico mejor.

## **DIAGNÓSTICO**

**EXPLORACIÓN FÍSICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.-** Los bultos en la mama son detectables en el 90% de los pacientes de cáncer de mama y constituyen el signo más frecuente en la historia clínica tienen la exploración física. **(18)**

**DESCARGA ESPONTÁNEA DEL PEZÓN.-** La descarga de los pacientes de más de 50 años es más probable que represente un cáncer que un proceso benigno.

- a) DESCARGA TRATADAS MEDICAMENTE
- b) DESCARGA TRATADAS QUIRURGICAMENTE

**LESIONES BENIGNAS PARECIDAS AL CÁNCER DE MAMA:**

- BULTOS
- DESCARGA DEL PEZÓN
- CAMBIOS CUTÁNEOS DEL PEZÓN

**EVALUACIÓN TRAS EL DESCUBRIMIENTO DE UNA MASA SOSPECHOSA**

La citología por aspiración con aguja fina.- Se debe realizar si es técnicamente posible y se dispone de un cito patólogo experto.

Biopsia con aguja gruesa quijada por esterotaxia o ecografía.- estas técnicas se utilizan cada vez más como alternativa a la biopsia escisional quirúrgica.

Biopsia escisional.- se debe estudiar una muestra de biopsia diagnóstica con secciones histológicas permanentes antes de ofertar las diversas posibilidades terapéuticas al paciente.

**ASPIRACIÓN DE QUISTES.-** Las pacientes con una masa blanda, redondeada y móvil es probable que tenga un quiste que pueda ser tratado con aspiración.

**LA MAMOGRAFÍA.-** Detecta el 85 % de los cánceres de mama. Se debe distinguir entre la mamografía de diagnóstico y la mamografía de screening. Aunque el 15% de cánceres de mama no puede visualizarse con la mamografía, de los cánceres de mama el 45% puede ser visto en las mamografías.

## **INDICACIONES CLARAS DE MAMOGRAFÍA**

- Evaluación de la sospecha de enfermedades de mama benigna o maligna.
- Evaluación de la mama contralateral en pacientes con cáncer.
- Seguimiento de pacientes con cáncer de mama previo.
- Seguimiento de pacientes con enfermedades de mama premaligna.

## **MARCADORES TUMORALES**

Los niveles sanguíneos de CEA y CA 27.29 (CA 15-3) pueden ser de utilidad en el seguimiento de las respuestas al tratamiento en la enfermedad avanzada.

## **TRATAMIENTO:**

Para la mayoría de los pacientes, se administra quimioterapias o terapia hormonal como tratamiento inicial de la enfermedad metastásica documentada.

**Factores de respuesta al tratamiento.-** La actividad de los Receptores de Estrógenos y los Receptores de Progesterona es el factor que mejor predice la respuesta a la terapia hormonal en el cáncer de mama primario y metastásico. No existen factores predictores válidos de la respuesta a la quimioterapia. Los pacientes cuyos tumores tienen un nivel bajo o indetectable de HER-2/neu puede ser la primera excepción.

**LA TERAPIA HORMONAL.-** Se utiliza en pacientes cuya vida no está inmediatamente amenazada por el avance del cáncer. Los pacientes que desarrollan enfermedad tratamiento recurrente en el primer año del tratamiento primario generalmente tienen tumores de crecimiento rápido y una respuesta pobre al tratamiento endocrino.

## **QUIMIOTERAPIA**

Indicaciones:

- Pacientes con ER negativo.
- Pacientes con ER positivos en los que fracasa el tratamiento endocrino.

- Pacientes con enfermedades que amenace la vida: diseminación linfática en los pulmones, metástasis hepáticas, o cáncer de rápido crecimiento en cualquier localización.

Elección de los agentes citóxicos: los agentes más efectivos son la doxorubicina y los taxanos (paclitaxel o docetaxel). El docetaxel es particularmente útil en pacientes con metástasis hepáticas.

**Combinación de agentes citotóxicos.-** El régimen CMF es una buena elección para el tratamiento inicial. La tasa de respuesta esperada es de aproximadamente el 60% con una duración media de un año o más. La combinación de doxorubicina (andriamicina) CA y FAC también son eficaces. **(20)**

### **FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA COMBINADA**

Después del fracaso de la CMF o CA se puede probar con agentes únicos de forma secuencial. Los fármacos para la enfermedad en estado final son paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotero), fluorouracilo, mitomicina C, prednisona. En trasplante de médula ósea o células troncales.- es de dudoso beneficio en pacientes con cáncer de mama metástasis avanzado. **(20)**

### **TRATAMIENTO LOCAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA**

La enfermedad metastásica se trata generalmente de forma sistémica, pero algunos problemas locales se benefician de RT local.

- La metástasis óseas aisladas y dolorosas responden a las operaciones quirúrgicas
- Las metástasis axilares masivas
- Todas las lesiones de la columna cervical y del cuello femoral con síntomas o sin ellos deben ser tratadas

- Metástasis cerebrales y orbitarias
- Recurrencias en la pared torácica

## **CÁNCER DE MAMA NO INVASIVO**

El cáncer de mama no invasivo comprende dos entidades clínicas diferentes: el carcinoma de los conductos o ductal in situ (CDIS) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS). El CDIS CLIS se define como una proliferación neoplásica de las células epiteliales confirmadas a los conductos o lobulillos mamarios respectivamente, sin evidencia de invasión a través de la membrana basal.

### **CARCINOMA DUCTAL IN SITU**

**EPIDERMIOLOGÍA.-** Desde la generalización del screening mediante mamografías, la incidencia CDIS ha aumentado el triple comparada con la series antiguas, cuando el CDIS no se podía detectar hasta que era palpable. El CDIS actualmente supone del 20-40% de todas las neoplasias de mamas detectadas mediante screening. **(12)**

La mediana de edad informada en las pacientes con CDIS de 47 a 63 años la cual no difiere de la informada en pacientes con carcinoma invasivo.

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

#### **SUBTIPOS HISTOLÓGICOS**

El CDIS se origina en el epitelio que recubre los conductos de la unidad conductos-lobulillos terminal y probablemente sea una fase de un continuo que va desde la hiperplasia ductal atípica al carcinoma invasivo.

## **DIAGNÓSTICO**

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Los pacientes CDIS se presentaban con una masa palpable, secreción por el pezón o enfermedad de paget del pezón. A veces, el CDIS era un hallazgo casual en una muestra de biopsias por lo demás benignas. La mamografía de screening es más accesible, los CDIS tanto sintomático como palpable con invasión ocular y ganglios linfáticos metastásico se encuentran muy rara vez lo que ha conducido a la reconsideración

### **CARACTERÍSTICAS MAMOGRÁFICAS**

Las micro calcificaciones son las manifestaciones mamográficas más frecuentes del CDIS y aparecen el 80% de todos los carcinomas que se presentan con clarificaciones. Cualquier cambio en dos mamografías se asocia a un tumor maligno en el 15 % al 20% de los casos y lo más habitualmente es que indique enfermedad in situ.

### **BIOPSIA DIAGNÓSTICA**

Debido a que la mayoría de los casos CDIS se detectan como anomalías mamográficas, el diagnóstico de confirmación mediante biopsias es muy importante.

Las masas mamográficas no palpables que se visualizan con mamografías se someten a una biopsia de punción- aspiración con aguja fina bajo guía ecográfica como primera fase diagnóstica.

La ecografía también puede utilizarse en el quirófano para guiar la biopsia de escisión de estas masas. La biopsia con aguja del centro del tumor de localización estereotáxica también puede ser utilizada para el diagnóstico de estas lesiones. Esta modalidad diagnóstica debe utilizarse con prudencia, teniendo cuidado de no extirpar completamente microcalcificaciones sin colocar marcador metálico para guiar suturas recepciones quirúrgicas. Por otro lado, las calcificaciones que aparecen como una señal ecográfica débil o que están situados profundamente en las mamas y cerca de la pared

torácica pueden ser difíciles de alcanzar con las biopsias con aguja del centro del tumor.

El objetivo de la biopsia escisional debe ser la recepción con márgenes negativos que pueden servir como mastectomía segmental definitiva.

La radiografía de la muestra de exéresis y quirúrgicas es esencial para confirmar la extirpación de todas las microcalcificaciones. Después de una radiografía de la totalidad de la exéresis quirúrgica, la pieza debe ser marcada con tinta y posteriormente cortada en series para las exploraciones radiológicas y anatomopatológicas, con el fin de valorar el estado de los márgenes y la extensión de la enfermedad.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento del CDIS consiste en mastectomía con o sin disección de los ganglios linfáticos inferiores de la axila. **(1)**

## **ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA GLÁNDULA MAMARIA**

La glándula mamaria humana es un órgano par que se encuentra en la cara anterior del órgano; su topografía varía dependiendo de la edad, estado fisiológico y de la cantidad de grasa que contenga; sin embargo, en términos generales, se encuentra limitada hacia arriba por la clavícula, hacia abajo hasta el séptimo espacio intercostal, por dentro por la línea media y hacia afuera por el músculo dorsal ancho. Profundamente está limitada por la aponeurosis del músculo pectoral mayor, posee una prolongación axilar llamada cola de SPENCE que llega a la axila, penetrando por la aponeurosis axilar. **(8)**

La mama está constituida por una cubierta cutánea, el estroma y el parénquima.

## **CUBIERTA CUTÁNEA**

La piel de la mama, excepto la porción central no se distingue en nada de la piel de las regiones vecinas: Es lisa, de color más claro que el resto de la piel y, en su parte central se modifica para constituir la areola y el pezón

## **ARÉOLA**

Esta región es circular, de 15 a 25 mm de diámetro, rodea la base del pezón y se continua con ella; su coloración es más oscura que el resto de la piel, contienen glándulas sebáceas voluminosas que sobresalen de su superficie exterior, formando cúmulos llamados tubérculos de morgagni; estos últimos aumentan de tamaño durante la gestación y alcanzan un diámetro hasta de 3 mm, denominándose entonces tubérculos de Montgomery.

El borde libre de la aréola, por su pigmentación diferente, es una nueva vía de acceso en las intervenciones quirúrgicas, sobre todo en las utilizadas para los tumores benignos pues enmascara las cicatrices que resultan de dichas intervenciones. Este borde se utiliza también en las aplicaciones de prótesis que se usa para aumentar el volumen mamario.

Las incisiones cutáneas en la aréola no deben exceder un perímetro mayor de 180 grados, a región de presentar necrosis de alguna de las dos estructuras o de ambas.

## **ESTROMA**

Está formado por tejidos adiposos subcutáneo y tejido conjuntivo de sostén. El tejido adiposo está dividido en dos láminas: la primera es posterior o retro mamaria, delgada y se insinúa entre la base de la glándula y la hoja anterior de la aponeurosis del músculo pectoral mayor; la segunda, anterior o pre mamaria, es gruesa y se dispone en forma de conglomerados que ocupan celdas o fosas adiposas constituidas por tabiques fibrosos que se extienden desde la envoltura glandular a la cara profunda de la dermis. Dicha lámina adiposa se atrofia durante la lactancia y regularmente se extiende sobre la cara convexa de la glándula. (8)

Ambas láminas de tejido adiposo desempeñan un papel importante de los procedimientos quirúrgicos.

## **TEJIDO DE SOSTÉN**

Básicamente se trata de una serie de celdillas fibrosas que dividen el panículo adiposo pre mamario; dichas celdillas están constituidas por complejos fibrosos espesos que van de la superficie de la glándula a la cara profunda de la piel y que se denominan ligamentos suspensorios de Cooper.

## **PARÉNQUIMA MAMARIO**

Por debajo de la capa adiposa se encuentra la glándula mamaria propiamente dicha; ésta es una masa grisácea o gris amarillenta; su cara superficial es muy irregular a diferencia de la cara profunda que es casi plana; la glándula es irregularmente circular y presenta una serie de prolongaciones, de que sólo la axila es constante y se dirige hacia arriba y afuera rodeando el borde inferior del músculo pectoral mayor.

El parénquima mamario consta de dos partes: una porción periférica que se confunde con el tejido adiposo subcutáneo, y otra central, de color blanquecino que posee tejido conjuntivo de sostén, ácinos glandulares abundantes y conductos galactóforos.

Morfológicamente el tejido glandular tiene forma de racimo y tiene normalmente un número de 12 a 20 lóbulos, cada uno de los cuales posee un conducto excretor o conducto galactóforo que en su porción terminal en el pezón se dilata en su porción subareolar para formar los senos galactóforos. (19)

## **IRRIGACIÓN DE LA MAMA**

### **ARTERIAS**

Los grandes troncos que irrigan la mama son tres: la arteria mamaria interna, la arteria mamaria externa, y las arterias intercostales.

La arteria mamaria interna: es la rama de la primera porción de la arteria subclavia, constituye la principal arteria de la mama.

La extirpación quirúrgica de los vasos mamarios internos junto con la vía linfática paralela a los mismos en la modificación fundamental de la mastectomía radial clásica, dándole a esta una amplitud mayor. Este procedimiento se conoce con el nombre de mastectomía superradical o supermastectomía.

La arteria mamaria externa o torácica inferior: es rama de la segunda porción de la arteria axilar, proporciona dos o tres ramas a la parte externa de la glándula mamaria. Es una de las ramas principales que se secciona durante las disecciones de la axila.

## **INTERVENCIÓN DE LA MAMA**

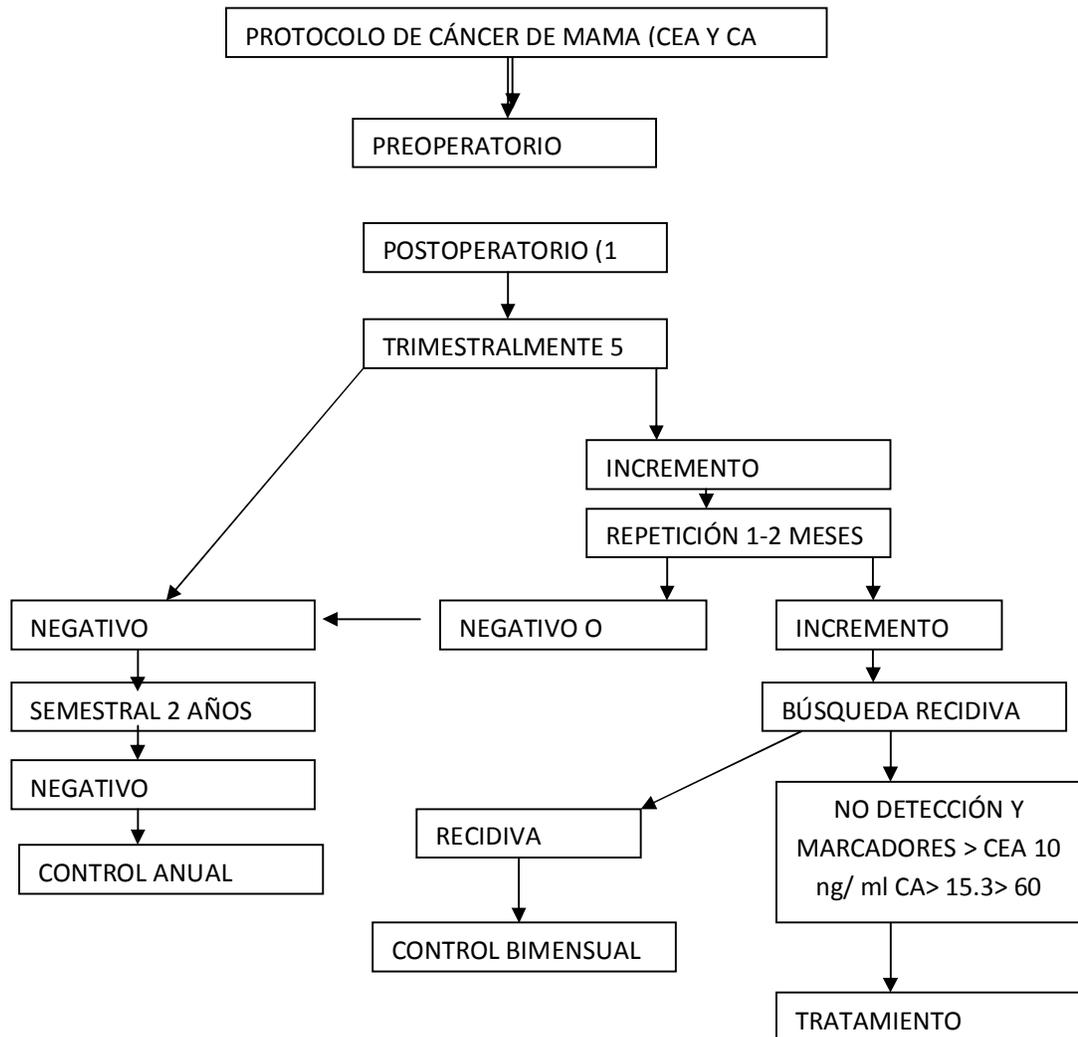
### **AXILA**

La axila es la región más importante desde el punto de vista quirúrgico. En el tratamiento de los tumores malignos de la glándula mamaria y, para su estudio, se divide en dos estructuras osteomuscular y su contenido. Tiene forma de pirámide de base cuadrangular que presenta cuatro caras, (anterior, posterior, interna y externa), una base y un vértice. **(11)**

### **CÁNCER DE MAMA**

No existe ningún MT específico para cáncer de mama de ahí que se proponga múltiples MT: CEA, (CA 15.3, CA 549). De ahí que el primer problema que se plantea al iniciar un protocolo de MT en cáncer de mama, es seleccionar los MT a emplear. Actualmente se recomienda principalmente las mucinas, CEA y citoqueratinas. **(7)**

Así mismo, la mejor combinación en relación a la sensibilidad se obtuvo al emplear el CEA. En resumen, la eficacia del protocolo fue similar empleando 5 MT que utilizando tan sólo dos, con las siguientes connotaciones de tipo económico.



La sensibilidad del CEA y de los MT asociados a mucinas en el cáncer de mama locorregionales es baja, oscilando entre 18 y 25%. La positividad sérica de estos marcadores tumorales se relaciona con el tamaño del tumor y en especial con el grado de afectación de los ganglios axilares, observándose niveles significativamente superiores en los tumores de más de 5 cm de diámetro (CEA 28%, CA 15.3 36%) o en pacientes con invasión axilar (CEA 34%, CA 15.3 29%).

Estos dos factores, tamaño del tumor y grado de afectación ganglionar son los principales factores pronósticos en cáncer de mama, de ahí que no es raro observar que los marcadores tumorales puedan ser considerados también como factores pronósticos.

El riesgo de recidiva en los pacientes con niveles preoperatorios elevados de CEA es el doble que en los casos con negatividad de este antígeno siendo de 3.3 veces superior si el MT con incremento preoperatorios es el c-erbB-2.

El CEA y el CA 15.3 son MT de interés en la detección precoz de recidiva tumoral. Empleando simultáneamente ambos MT se consiguió el diagnóstico precoz en el 64% de las pacientes con metástasis. La especificidad obtenida con estos dos MT fue elevada, observándose falsos positivos (CEA >10ng/l, CA15.3 > 60 UI/ml) en menos del 1% de los casos.

La incorporación del c-erbB-2 al CEA y CA 15.3 permite incrementar la sensibilidad en un 11.2% en el grupo total y en 15% en las enfermas con recidiva a distancia. El grupo ha demostrado que sólo se detectan incrementos séricos de c-erbB-2 en las pacientes con sobreexpresión de este oncogén en el tumor primitivo, indicando por tanto que no es necesario determinarlo en los casos con negatividad. En resumen, los MT son parámetros de interés en el diagnóstico del 65-80 % de las metástasis, lo que puede permitir aplicar tratamientos sistémicos precozmente.

El paciente con metástasis, la sensibilidad del CEA fue del 65% y la del CA 15.3 (34, 71-74, 75). Esta sensibilidad está relacionada con la localización de las metástasis, siendo escasas en recidivas locorregionales (inferior al 30%) y elevada en casos con metástasis hepáticas (85-90%) u óseas (65-75%). La incorporación de c-erbB-2 permite incrementar la sensibilidad obtenida con el CEA. **(13)**

A nivel tisular, es de gran importancia el estudio de los receptores esteroideos, tanto de estrógenos (RE) como de progesterona (RP). El RE es una proteína presente en el tejido mamario normal, de ahí que su presencia en el tejido tumoral no sea indicativo de neoplasia, sino por el contrario indica que el tumor es diferenciado, manteniendo estructuras propias de la célula de la cual proviene. Por el contrario, la positividad de los RE y/o RP no se relaciona con la extensión del tumor, siendo independiente del tamaño tumoral. **(2)**

## **MARCADORES ESPECÍFICOS Y RECEPTORES EN EL CÁNCER DE MAMA**

Fueron los marcadores tumorales, en particular el antígeno carcinoma embrionario y los receptores de estrógeno.

El hallazgo de indicadores pronósticos a su vez ha sido de gran utilidad para valorar a los pacientes con cáncer, es necesario identificar los casos con alto riesgo de recurrencia.

En la actualidad, se cuenta con gran variedad de parámetros que puedan identificar y discriminar entre enfermos con pronóstico mejor y aquellos con pronóstico malo. (7)

## **RECEPTORES HORMONALES**

Sin lugar a duda el receptor de estrógenos es el que ha despertado mayor interés desde hace varios lustros, aunque en la actualidad se cuenta con técnicas para determinar la cantidad de receptores de progestágenos, de glucocorticoides y otros más sigue siendo de gran importancia en el cáncer de mama, se debe usar conjuntamente con el de receptores de progestágenos.

La determinación de receptores de estrógenos y progestágenos es de gran utilidad para el tratamiento clínico de pacientes con carcinoma de mama. En la actualidad, al contar con anticuerpos monoclonales específicos contra las proteínas receptoras, es posible cuantificar estos receptores en los citosoles neoplásicas mediante una técnica tipo ELISA, que es un procedimiento más rápido, de menor costo y más fácil.

## **PROTEASAS**

La importancia de ciertas proteasas neutras, secretadas por las células malignas, se evidencian desde hace más de dos decenios. En relación con el cáncer de mama, los

estudios de Pool y Sesgo y sus respectivos colaboradores, la secreción de proteasas neutras es un proceso central en el fenómeno de progresión de las neoplasias , ya que a través de estas enzimas se disuelve la matriz extracelular , por la cual deben atravesar las células neoplásicas para llegar a los vasos sanguíneos y después pasar de éstos al tejido de los órganos donde desarrollan metástasis, como cascada proteolítica , y en él participan tres grupos de enzimas: a) serinoproteasas, b) tiolproteinasas y c) metaloproteinasas .

Las primeras proteasas estudiadas y en la que existe mayor cúmulo de información son las serinoproteasas, los activadores de plaminogeno tipo urocinasa y el activador de plasminogeno de tipo tisular. Posteriormente se vio que algunas catepsinas, en partículas la B y la D, tenían gran importancia en este proceso.

La interacción de las células malignas con la matriz extracelular no es un proceso simple, si no que esta mediado por moléculas y receptores específicos que identifican ciertos grupos. Cuando las células pueden identificar estos grupos, se unen a ellos y secretan localmente las enzimas mencionadas, lo que disuelve por medio de hidrolisis especifica las moléculas señaladas y permite que la célula avance.

Se sabe que los cánceres en etapa de progresión secretan gran cantidad de estos tres grupos de enzimas.

## **ONCOGENES Y ANTIONCOGENES**

Uno de los descubrimientos más notables de la genética molecular en los últimos años es, sin lugar a dudas, la existencia de secuencias de ácidos nucleicos que se conocen como oncogenes y antioncogenes. (6)

Las fosfoproteínas nuclear p53 se encuentra en las células normales en cantidad muy baja. La expresión de la p53 se regula en gran medida a través del ciclo celular, quizás

esté involucrada en el control de la proliferación celular. La función exacta de la p53 no se conoce con precisión, esta proteína puede actuar como activador transcripcional.

La adición de proteína p53 al sustrato de canosas influye en la regulación del ciclo celular. Esta proteína se ha implicado en el proceso neoplástico debido a su capacidad para transformar fibroblastos de roedores en cooperación con el oncogén ras. Es interesante señalar que sólo los genes mutados del p53 pueden generar estas transformaciones en fibroblastos, mientras que el producto del gen normal es capaz de suprimir la transformación inducida por los oncogenes ras o myc.

Hoy en día las alteraciones del p53 se consideran como las anormalidades más comúnmente encontradas en el cáncer primario de mama. En la actualidad no se pueden separar las alteraciones morfológicas de cromosomas de sus bandas y de su actividad transcripcional, de las alteraciones antes descritas y relacionadas con la genética molecular. La acumulación de alteraciones genéticas contribuye a la progresión del tumor, incluyendo el desarrollo de fenotipo metastásico y del grado de malignidad.

Por último, los estudios de Sato y colaboradores concluyen que la pérdida de heterocigocidad más frecuente en el cáncer de mama ocurre en la región 17p en más de 50% y sugieren la existencia de dos genes supresores; uno de ellos es el de la proteína p53 y el otro se halla en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 17.

De todos estos estudios se deduce que la acumulación de alteraciones genéticas es necesaria para la transformación de una célula normal de la mama en una neoplasia maligna, como ocurre en el cáncer colon rectal. De acuerdo con Sato y colaboradores, la primera etapa sería la pérdida probable de más del 50% de cromosoma 17p.

El sistema inmunitario ataca y elimina no solamente las bacterias y otras sustancias extrañas, sino también las células del cáncer. Una célula cancerosa no es una célula extraña; es una célula cuya función biológica ha sido alterada de tal forma que no responde a los mecanismos normales del cuerpo que controlan el crecimiento y la

reproducción de la misma. Las células anormales pueden continuar creciendo, transformándose en cáncer.

En el sistema inmunitario, una buena parte de la defensa del organismo contra el cáncer es llevada a cabo directamente por las células, más que por los anticuerpos que circulan en la sangre. Por ejemplo, la presencia de antígenos tumorales sobre las células cancerosas puede activar ciertos glóbulos blancos (linfocitos y, en un grado mucho menor, monocitos), los cuales realizan una vigilancia inmunológica buscando las células cancerosas y destruyéndolas.

El papel fundamental del sistema inmunitario de controlar el desarrollo de una célula cancerosa, es ejemplificado por una sorprendente estadística: el cáncer tiene 100 veces más posibilidades de aparecer en las personas que toman fármacos que inhiben el sistema inmunitario (por ejemplo, a causa del trasplante de un órgano o de una enfermedad reumática) que en las que tienen un sistema inmunitario normal. Además, algunas veces un órgano trasplantado tiene un cáncer que no fue diagnosticado antes del trasplante. Este cáncer podía haber ido creciendo muy lentamente o no haber crecido en absoluto en el órgano del donante. Sin embargo, comienza a crecer y a extenderse rápidamente en el paciente trasplantado, cuyo sistema inmunitario está anulado por los fármacos suministrados para proteger el trasplante. En general, cuando los fármacos que disminuyen la respuesta inmunológica se suspenden, el órgano trasplantado es rechazado y el cáncer trasplantado es igualmente destruido. (22)

Un antígeno es una sustancia extraña reconocida y marcada por el sistema inmunitario del cuerpo para ser destruida. Los antígenos se encuentran sobre la superficie de todas las células, pero normalmente el sistema inmunitario de un individuo no reacciona contra las células propias. Cuando una célula se convierte en cancerosa, nuevos antígenos (no familiares para el sistema inmunitario) aparecen sobre la superficie de esta célula y el sistema inmunitario puede considerar estos nuevos antígenos, llamados antígenos tumorales, como extraños y es capaz de frenar o destruir estas células cancerosas. Sin embargo, aun funcionando plenamente, el sistema inmunitario no siempre logra destruir todas las células cancerosas.

Los antígenos tumorales se han identificado en varios tipos de cáncer, como el melanoma maligno, el cáncer de hueso (osteosarcoma) y algunos tipos de cánceres gastrointestinales. Las personas con estos cánceres pueden desarrollar anticuerpos contra estos antígenos tumorales, pero generalmente los antígenos no producen una respuesta inmunológica adecuada para controlar el cáncer. Además, los anticuerpos pueden ser incapaces de destruir el cáncer y algunas veces parece que incluso estimulan su crecimiento. Sin embargo, es posible sacar provecho de ciertos antígenos tumorales. Los antígenos liberados en la sangre por algunos cánceres pueden ser detectados mediante análisis de sangre. En ocasiones estos antígenos se denominan marcadores tumorales.

La gonadotropina coriónica humana beta (b-HCG), una hormona producida durante el embarazo, que sirve como base para los análisis del mismo, también aparece en mujeres que tienen un cáncer originado en la placenta y en varones con varios tipos de cáncer testicular. Esta hormona constituye un marcador tumoral muy útil en el control del tratamiento para estos cánceres, ya que ha ayudado a mejorar el porcentaje de cura en más de un 95 por ciento de los casos. **(23)**

Los investigadores han desarrollado modificadores de la respuesta biológica para incrementar la capacidad del sistema inmunitario de encontrar y destruir el cáncer. Estas sustancias son empleadas para las siguientes funciones:

- Para estimular la respuesta antitumoral del cuerpo aumentando el número de células asesinas de los tumores o produciendo uno o más mensajeros químicos (mediadores).
- Para actuar directamente como agentes destructores de los tumores o como mensajeros químicos.
- Para frenar los mecanismos normales del cuerpo que disminuyen la respuesta inmune.
- Para alterar las células tumorales, aumentando así su probabilidad de desencadenar una respuesta inmune, o haciéndolas más susceptibles de ser dañadas por el sistema inmunitario.
- Para aumentar la tolerancia del organismo a la radioterapia o a las sustancias químicas utilizadas en la quimioterapia.

Uno de los modificadores de las respuestas biológicas mejor conocidos y más ampliamente utilizados, es el interferón. Casi todas las células humanas producen el interferón de forma natural, pero también se puede fabricar con técnicas biológicas de recombinación molecular. Aunque sus mecanismos de acción no son totalmente claros, el interferón es importante en el tratamiento de varios cánceres. Excelentes respuestas (incluyendo algunas remisiones completas) se han obtenido en alrededor del 30 por ciento de los pacientes con sarcoma de Kaposi. El interferón prolonga el período libre de la enfermedad en los individuos con mieloma múltiple y algunos tipos de linfoma que están en remisión.

En la terapia con células asesinas, se extraen algunos de los propios linfocitos (un tipo de células blancas de la sangre) de un paciente con cáncer. En el laboratorio, los linfocitos se exponen a una sustancia llamada interleucina-2 (un factor de crecimiento del linfocito-T) para crear células asesinas activadas por la linfoquina, las cuales son inyectadas nuevamente en la persona por vía intravenosa. Estas células tienen mayor capacidad que las células naturales del cuerpo para detectar y destruir las células cancerosas, esta forma de terapia está aún en fase experimental

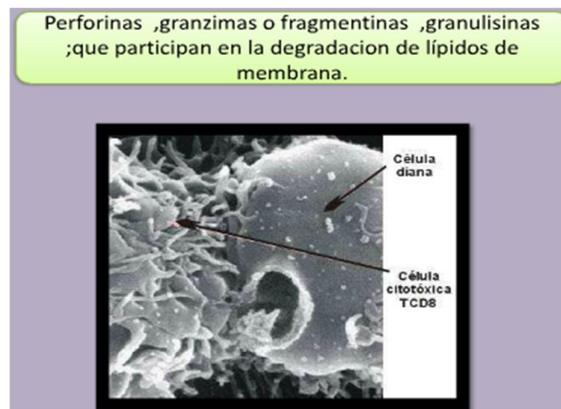
La terapia humoral (anticuerpos) promueve al organismo a producir anticuerpos, por otra parte, otros anticuerpos creados en el laboratorio pueden adherirse a la vez a las células cancerosas y a los linfocitos asesinos, lo que lleva a la destrucción de la célula cancerosa. Hasta ahora, tal investigación no ha podido aplicarse de forma amplia en ningún esquema de tratamiento. Algunos de ellos usan parte de oncogenes, que son importantes en la regulación y el crecimiento celular. (21)

### **Qué son los agentes biológicos o modificadores de la respuesta biológica (MRB)**

Estos agentes biológicos atacan a los componentes específicos de la respuesta del sistema inmunológico que contribuyen a la enfermedad mientras que preservan las funciones inmunológicas necesarias dejándolas intactas. Se han usado modificadores de la respuesta biológica para el tratamiento del cáncer, el SIDA y la esclerosis múltiple. (25)

## LT CITOTÓXICOS (CTL) O LINFOCITOS CD8+

Son los encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular mediante la interacción con un complejo péptido óCMH-1 los linfocitos citotóxicos reconocen las células infectadas por el patógeno para células tumorales, y las destruyen segregando una serie de moléculas (Perforinas-Granzimas-Fas L) que activa la apoptosis de la célula diana. Cuando un linfocito CD8 desarrolla sus funciones se convierte en un linfocito Citotóxicos capaz de destruir células. Para ejercer su función inducen apoptosis mediante la liberación de gránulos. (24)

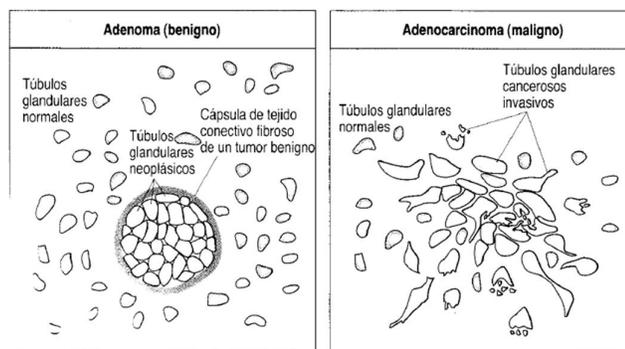


## CÁNCER Y SUS INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNITARIO

El cáncer es un grupo diverso de enfermedades letales provocadas por proliferación celular invasora anormal. La transformación de una célula normal en una cancerosa es un proceso largo. Implica la acumulación de varias mutaciones independientes, que de manera individual han escapado a los mecanismos de seguridad intrínsecos de la célula que repara el DNA mutado y hacen que las células con comportamiento anormal mueren por aptosis. El sistema inmunitario es capaz de identificar controlar y eliminar células cancerosas utilizando las mismas células y moléculas que se emplean contra las células infectadas por virus. La mayoría de los cánceres son eliminados por el sistema inmunitario antes de que sean detectables o de que causen algún síntoma. (12)

Al tratar el cáncer los médicos recurren a cirugías, radiación, fármacos citotóxicos lo que a veces reciben el nombre de òcorte, quemar y envenenamientoö más a menudo son limitados por la eliminación incompleta de las células cancerosas y los efectos adversos del tratamiento. Los inmunólogos especializados en el cáncer han tratado de manipular el sistema inmunitario de los pacientes para incrementar terapias comunes.

El cáncer es un mal que se propaga a la manera de un cangrejo, se emplea para describir las enfermedades causadas por tumores malignos, las células cancerosas pueden ser llevadas por linfa o sangre a sitios distantes donde inician nuevos focos de proliferación cancerosa, esta propagación se denomina METÁSTASIS donde inicia el tumor primario y los sitios de propagación se denomina tumores secundarios.



A menudo que se origina en sitios que realizan activamente la división celular por tanto tienen mayores probabilidades de acumular mutaciones como resultados de errores en la duplicación del DNA.

UN CÁNCER SE ORIGINA DE UNA CÉLULA INDIVIDUAL QUE HA ACUMULADO MÚLTIPLES MUTACIONES.

La integridad del cuerpo depende de una división celular bien controlada. Para que una célula origine un cáncer, primero debe acumular múltiples mutaciones, y estas deben ocurrir en genes dedicados al control de la multiplicación y la supervivencia celulares. Cuando una célula se hace capaz de generar un cáncer se dice que ha experimentado transformación maligna.

Existen dos clases principales de genes que si, mutan erróneamente y contribuyen a la transformación maligna.

Los protooncogenes son genes que normalmente contribuyen de manera positiva al inicio y a la ejecución de la división celular. Las formas mutantes de protooncogenes que contribuyen a la transformación maligna se denominan oncogenes.

#### EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS, RADIACIÓN Y VIRUS FACILITAN EL DESARROLLO DE CÁNCER.

Entre factores genéticos se incluyen la presencia de mutación de la línea germinal en una copia del gen supresor tumoral.

Esta mutación es del gen que codifica p53 es la causa subyacente del síndrome de Lu Fraumeni. ((LFS) enfermedad rara autosómica dominante que afecta a pacientes jóvenes y que consiste en una predisposición a desarrollar un amplio rango de tumores).

Los agentes químicos y físicos que dañan el ADN de tal modo que inducen la tasa de mutación se denominan mutágenos. Muchos mutágenos conocidos pueden incrementar el riesgo de cáncer y se denominan carcinógenos.

Los carcinógenos químicos tienden a causar mutaciones debidas a sustituciones de un solo nucleótido en el DNA. En cambio la radiación tiende a producir formas más gruesas de daños como roturas del DNA, formación de enlaces cruzados, entre nucleótidos, recombinación anormal y transposición cromosómicas.

Los virus oncogenes conocidos que afectan a las personas son virus de DNA, excepto por el rotavirus de RNA HTVL-1 (Virus Linfotrópico Humano tipo I) que se relaciona con la leucemia de linfocitos T del adulto.

Los virus oncogenes del ser humano típicamente establecen infección crónica en una célula, en el que codifican proteínas nuevas para éstas que superan sus mecanismos normales para regular la división celular.

DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS EN COMUN DISTINGUEN A LAS CÉLULAS CANCEROSAS DE LAS NORMALES.

La mayor incidencia de cáncer entre receptores de trasplante que se mantiene con fármacos inmunosupresores demuestra que el sistema inmunitario puede controlar o eliminar las células cancerosas. **(12)**

## **DEFINICIONES DE PALABRAS CLAVE**

**MASTECTOMÍA.-** Es el término médico para la remoción de uno o ambos senos de manera parcial o completa. Si se extirpa sólo la glándula pero se conserva la piel de la mama, la areola y el pezón, se llama mastectomía subcutánea.

Usualmente se realiza para luchar contra el cáncer de seno; en algunos casos, las mujeres que presentan alto riesgo de contraer cáncer de seno, se hacen la operación profilácticamente, es decir, para prevenir el cáncer en lugar de para tratarlo. En contraste en una lumpectomía, solo una porción de tejido es extirpada en lugar de todo el seno.

**NEOPLASIA.-** Es el proceso de proliferación anormal (multiplicación abundantemente) de células en un tejido u órgano que desemboca en la formación de un **neoplasma**. Un neoplasma que forma una masa diferenciada se denomina tumor y puede ser benigno o maligno. Otros neoplasmas pueden no formar tumores sólidos, un neoplasma puede ser benigno, o potencial o claramente maligno.

**HER2 POSITIVO.-** HER2 es el nombre de una proteína producida por un gen específico cuya alteración puede producir cáncer. Cuando el gen, que codifica a la proteína HER2, se amplifica, desencadena una producción excesiva, o **sobrexpresión**. Las cantidades excesivas conducen a una proliferación celular incontrolada o maligna, mejor conocida como cáncer.

Aproximadamente, 25% de los tumores sobre expresan HER2, que normalmente sucede en la fase temprana de la evolución de la enfermedad. Esto quiere decir, que 1 de cada 4 pacientes con cáncer de mama son HER2 positivo.

**BRCA1 Y BRCA2.-** Tanto el BRCA1 como el BRCA2 son genes supresores tumorales que comúnmente tienen la función de controlar el crecimiento celular y la

muerte celular. Todos tenemos dos genes BRCA1 (uno en cada cromosoma número 17) y dos genes BRCA2 (uno en cada cromosoma número13). Cuando una persona tiene una copia alterada o mutada de estos genes, aumenta su riesgo de sufrir los diversos tipos de cánceres: especialmente el cáncer de mama.

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1. MATERIALES**

#### **3.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

Laboratorio de Inmunología de la Universidad de Guayaquil.

#### **3.1.2. PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN**

Fue de Septiembre de 2012 a Enero de 2013

#### **3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS**

##### **3.1.3.1 Talento Humano**

- La investigadora
- El tutor

##### **3.1.3.2. Recursos Físicos**

- Equipos de Microelisa
- Pipetas automáticas
- Muestras (suero o plasma)
- Tubos de vidrio
- Jeringuillas
- Reactivos para CA 15-3 y CEA.
- Computador Pentium III.
- Impresora ML 16-65.
- Hojas de papel bond.
- Tóner de impresora.
- Bolígrafos.

### **3.1.4. UNIVERSO**

Estuvo constituido por 887 mujeres de 35 a 60 años que acuden al Hospital de Solca durante el período de investigación.

### **3.1.5. MUESTRA**

Estuvo conformada por 178 mujeres pacientes diagnosticada con cáncer de mama que presentan CEA y CA 15-3 positivos.

## **3.2. MÉTODOS**

### **3.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental.

### **3.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **No experimental**

Fueron revisadas las historias clínicas, protocolos de tratamiento, estadística de los pacientes Diagnosticados con Marcadores Tumorales Antígeno Carcino Embriionario (CEA) y Antígeno Carbohidrato (CA), en mujeres de 35 a 60 años del Hospital de SOLCA en el periodo comprendido de Septiembre del 2012 a Enero del 2013.

Se tomó los datos de pacientes positivos, que han sido sometidos a estos análisis, con la finalidad de obtener un tratamiento adecuado, para cada caso.

Se procedió a la extracción de sangre, de los pacientes que han asistido al Hospital durante los cinco meses de investigación. La muestra obtenida de sangre venosa, fue transferida a un tubo de vidrio. Luego, se ha determinado los Marcadores Tumorales de Cáncer de Mama: Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y Antígeno Carbohidrato (CA).

### **PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:**

Toda la información recogida fue procesada en una base de datos confeccionada en un sistema de computación compatible con el análisis estadístico básico donde se emplearon los sistemas Microsoft Word, Excel, Power Point.

### **PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN:**

Toda la información fue presentada en tablas de contingencia, elaboradas en Excel incluidos dentro de la discusión de los resultados.

### **CRITERIO DE INCLUSIÓN**

Todas las mujeres que fueron derivadas para investigación de marcadores tumorales de mama.

### **CRITERIO DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron las pacientes que presentaron otros tipos de patologías.

## **3.3. RESULTADOS Y ESTADÍSTICA**

Se incluyeron 178 pacientes mujeres entre 35 y 60 años (media de 59), siendo todas objeto de estudio entre los meses de septiembre, octubre, noviembre, diciembre del 2012 y enero del presente año, dando como resultado el mes donde se realizaron más las pruebas el de enero (28.42%). (Tabla I).

Se obtuvo diferentes diagnósticos entre los más frecuentes es posible citar: 40 personas (22.47%) presentan el Carcinoma Ductal Infiltrante Grado Histológico II (mayor prevalencia), 36 personas (20.22%) se les ha diagnosticado Tumor Maligno del cuadrante superior externo de la mama, 15 personas (8.43%) presentan Tumor Maligno del cuadrante superior interno de la Mama, 13 personas (7.30%) presentan Carcinoma Ductal Infiltrante, 10 personas (5.62%) presentan tumor maligno de pezón y areola mamaria, 8 personas (4.49%) presentan lesión de sitios contiguos de la mama, el resto

de los pacientes presentan varios diagnósticos que oscilan entre el 0.56% y 3.37%. (Tabla III)

De la muestra de 178 pacientes, solo a 107 se les ordenó el CA 15.3 en más de una ocasión durante el tiempo de la investigación. De estas pacientes, 64 que equivale al 59.81% presentaron una disminución del valor del marcador tumoral de una fecha a otra, lo que indica la efectividad del tratamiento aplicado. No obstante, 43 pacientes lo que equivale al 40.19% presentaron un aumento en el valor del marcador tumoral, lo que indica la ineffectividad del tratamiento al que fue sometido. (Tabla IV)

Asimismo de esas 178 pacientes, solo a 102 se les ordenó el examen CEA en más de una ocasión durante el tiempo de la investigación. El 56.83%, que equivale a 58 mujeres, presentaron una disminución del valor del marcador tumoral de una fecha a otra, lo que indica la efectividad del tratamiento aplicado. No obstante 44, lo que equivale al 43.14% presentaron un aumento en el valor del marcador tumoral, lo que indica la ineffectividad del tratamiento al que fue sometido. (Tabla V)

Con respecto a los factores de riesgo, aquellos que formaron parte de esta investigación ya que estaban incluidos en las historias clínicas, se observó que de la muestra analizada el 11,24% tienen familiares de Primer Grado de consanguinidad con diagnóstico de cáncer, el 7,30% familiares de Segundo Grado y el 3,37% de Tercer Grado, mientras el 75,28% no tenía familiares con diagnóstico positivo de cáncer. (Tabla VI).

Con respecto a los factores de riesgo, aquellos que formaron parte de esta investigación ya que estaban incluidos en las historias clínicas, se observó que de la muestra analizada el 11,24% tienen familiares de Primer Grado de consanguinidad con diagnóstico de cáncer, el 7,30% familiares de Segundo Grado y el 3,37% de Tercer Grado, mientras el 75,28% no tenía familiares con diagnóstico positivo de cáncer. (Tabla VI).

Otro factor de riesgo analizado fue la Nuliparidad, teniendo como resultado que el 15,17% son mujeres que nunca han tenido hijos y el 84,83% ya han sido madres. (Tabla VII)

De todas las pacientes estudiadas, se analizó también otro factor de riesgo que es la maternidad sobre los 30 años, de las cuales el 10,67% fueron casos positivos y el 89.33% tuvieron hijos antes de esa edad. (Tabla VIII)

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA DE TOMA DE MUESTRA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
1	20070910	52	35.8		5.42		05/10/2012	Tumor maligno superior interno de la mama
2	20071167	53	87,62		5,97		07/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			50,74		1,96		14/01/2013	
3	20071204	50	13.9		0.73		03/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			12.43		0.83		03/12/2012	
4	20060405	59	58,76		12,23		19/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			32,64		8,74		21/01/2013	
5	20111103	60	15,76		2,08		16/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
6	20071098	56	14.23		1.35		05/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior de la mama
			13.69		1.83		05/12/2012	
			13.76		1.6		25/01/2013	
7	20050411	54	22,75		1,27		12/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			34,65		1,4		05/12/2012	
8	20110204	58	60,25		10,32		12/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			25,01		4,32		14/01/2013	
9	20120456	43	8,89		0,44		05/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			8,58		0,83		12/12/2912	
10	20121098	51	13,02				17/09/2012	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
11	20120743	60	21,34		1,77		19/08/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			10,09		1,657		26/12/2012	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
12	20121297	59	9,56		13,71		04/01/2013	Carcinoma canalicular infiltrante
13	20130167	59	257,41		29,35		23/01/2013	Carcinoma ductal grado histológico II
14	20130103	51	42,74		8,23		03/12/2012	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
			30,96		3,43		02/01/2013	
15	20120356	46	12,47		1,29		21/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
16	20091023	37	15,3		1,05		24/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			17,92		1,79		27/12/2012	
17	20090876	39	43		43,26		26/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico III
			27,74		12,89		03/01/2013	
18	20070910	50	38,41		9,52		14/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			24,21		4,73		11/01/2013	
19	20111132	58	10,41		1,33		18/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
20	20100483	60	258,36		15,94		03/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			120,84		7,65		02/01/2013	
21	20111098	58	8,23		1,44		07/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
22	20080965	38	16,68				09/11/2012	Cáncer maligno del cuadrante superior externo
23	20060326	56	101,1		9,05		02/01/2013	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
24	20110456	60	8,35		1,26		28/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
25	20100768	49	38,93		8,16		28/09/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			135,4		33,8		04/12/2012	
26	200612117	60	68,69		7,36		07/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			36,42		3,5		14/01/2013	
27	200502145	59	19,67		7,55		24/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			12,02		6,06		17/01/2013	
28	20100489	37	11,62		3,2		07/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			8,47		2,5		17/12/2012	
29	20100743	42	14,53		0,6		08/10/2012	Carcinoma Canalicular
			11,5		0,45		13/12/2012	
30	200806233	52	5085		3107		12/11/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo
31	20050432	56	14,41		1,99		07/01/2013	Tumor maligno de la mama
32	20100423	53	32,58		3,66		17/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			24,69		1,7		11/01/2013	
33	20110265	49	19,31		10,06		07/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
			17,2		10,97		12/11/2012	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
34	200506112	58	10,28		3,57		17/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			10,39		3,2		07/12/2012	
			15,83		2,21		26/12/2012	
35	20070433	40	7,74		1,25		03/12/2012	Carcinoma lobulillar infiltrante de mama derecha
36	20070789	40	67,32		8,94		21/12/2012	Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama
37	200503112	41	19,69		1,85		21/09/2012	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
			15,83		2,21			
38	20060843	60	23,39		2,37		29/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo
			21,89		1,67		23/01/2013	
39	20050277	45	19,36		2,05		19/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico I
			19,56		1,97		28/12/2012	
40	20080411	59	9,71		4,36		12/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			9,66		4,71		23/12/2012	
41	20060124	43	32,43				14/09/2012	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
			12,2		1,39		18/12/2012	
42	20090456	41	19,36		2		05/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			21,6		2,34		04/12/2012	
43	20080435	47	12,54				29/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
44	20060943	45	35,16		6,04		21/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
45	20100876	52	19,26		5,9		01/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			5,45		4,48		07/01/2013	
46	20100654	53	36,63		4,18		14/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
47	20110723	47	27,46		5,94		23/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			19,32		4,38		14/01/2013	
48	20090865	39	30,2		10,5		30/11/2012	carcinoma en cuadrante superior externo
49	20090543	50	13,07		1,32		07/11/2012	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
			11,43		1,08		10/01/2013	
50	200503145	53	9,42		5,39		31/10/2012	Tumor maligno del cuadrante inferior interno
			7,5		2,22		22/01/2013	
51	20070385	52	726		141,8		26/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado III (mastectomía radical)
52	20090103	60	182.3		19.83		07/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			120.15		15.21		10/10/2012	
			90.36		12.54		03/12/2012	
			58.62		10.28		04/01/2012	
53	20080275	39	12,25		1,42		07/12/2012	Carcinoma de mama izquierda, tipo lobulillar infiltrante

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
54	20060321	56	711		22,7		24/09/2012	Tumor maligno de cuadrante superior externo de la mama
			820		102,7		28/12/2012	
55	20060456	59	245,52		49,86		05/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado II
			125		29,42		14/12/2012	
56	20100876	58	18,32		5,01		19/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
57	20100654	52	20,74		12,81		17/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico I
58	20100321	41	8,22		1,05		14/12/2012	Cáncer maligno de mama
59	201008116	56	4,83		0,61		26/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante en cuadrante inferior interno
			6,52		1,22		18/01/2013	
60	20090513	60	32,29		3,74		21/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
61	20100328	52	21,19		3,46		08/10/2012	Carcinoma canalicular infiltrante
			18,72		3,12		12/12/2012	
62	20100276	40	13,26		1,18		02/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
63	20110765	43	9,17		1,44		10/10/2012	Carcinoma canalicular infiltrante
			9,56		13,71		14/12/2012	
64	20070302	48	21,47		2,46		20/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
65	20070765	36	7,83		1,13		15/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			11,23		2,34		31/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
66	20060943	60	7,54		1,78		10/01/2013	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
67	20130112	60	4,39		0,82		24/09/2012	Tumor de mama izquierda
			6,27		0,89		30/11/2012	
68	20130165	59	8,28		1,32		19/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior derecho de la mama
69	201207123	45	6,29		1,05		11/01/2013	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
70	20110234	50	9,09		1,17		05/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
			11,29		1,21		07/01/2013	
71	20070912	54	14,36		1,49		10/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			10,89		1,2		04/12/2012	
72	20070813	52	20,89		1,88		01/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			26,38		1,65		24/01/2013	
73	200707121	60	10,32		1,38		12/12/2012	Adenocarcinoma con infiltración ganglionar
74	20060877	58	15,3		4,37		19/10/2012	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
75	20051020	55	17,16		2,7		10/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			20,5		2,25		18/12/2012	
76	200510117	48	6,15		0,81		22/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
			8,62		0,22		08/01/2013	
77	20050975	53	40,46		2,6		17/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			137,4		6,01		28/11/2012	
			105,4		13,52		18/01/2013	
78	20050953	59	7,54		1,51		24/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			6,2		1,1		20/12/2012	
79	20050941	57	21,69		3,16		23/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
80	20050811	50	165,23		18,74		07/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
81	20050748	36	1250,38		112,01		17/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado II
82	20050666	42	42,36		5,29		10/12/2012	Tumor maligno del pezón y aréola mamaria
			19,57		2,3		16/01/2013	
83	20050292	50	35,18		4,85		25/01/2013	Carcinoma lobulillar infiltrante
84	20050412	55	120,12		18,72		19/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			138,26		10,19		17/12/2012	
85	20051154	51	29,87		5,75		17/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico I
			27,17		5,93		20/12/2012	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
86	20070654	57	32,19		5,15		28/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			9,78		2,52		07/01/2013	
87	20070298	46	158,13		8,16		14/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante
88	20070643	47	16,8		1,03		10/10/2012	Adenocarcinoma mucinoso
			13,63		1,4		16/01/2013	
89	20080123	44	329,11		25,42		14/12/2012	Tumor maligno en cuadrante superior interno
			119,08		8,12		18/01/2012	
90	20080743	47	17,4		2		10/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			14,58		1,34		07/12/2012	
91	20090964	52	48		2,91		23/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado II
			112		5,8		07/01/2013	
92	20090876	52	13,32		2,07		29/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado II
			9,78		2,52		07/01/2013	
93	201001116	60	60,35		5,39		18/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
94	20100484	52	8,69		3,27		08/10/2012	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
			10,35		4,44		13/12/2012	
95	20100521	56	71,4		20,88		16/11/2012	Carcinoma en cuadrante inferior interno de mama
			36,72		8,59		03/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
96	20100123	36	28,89		4,17		10/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
			20,08		3,26		15/12/2012	
97	20100398	37	131		53,51		26/10/2012	Carcinoma lobulillar infiltrante
			51,5		23,41		27/12/2012	
98	20110125	47	9,76		1,28		21/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
99	20010864	50	28,42		4,38		14/12/2012	Carcinoma lobulillar infiltrante de carcinoma insitu tipo Cribiforme
100	20100901	37	129,48		18,23		02/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
101	20100802	37	96,08		2,35		26/12/2912	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
102	20100904	46	9.65		1.03		05/09/2012	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
			12.29		1.01		17/12/2012	
103	20110754	46	19,58		0,75		09/11/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
104	20110201	40	97,62		32,48		19/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante mama derecha
			102,19		27,32		28/12/2012	
105	201102111	35	54,78		2,28		19/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			62,52				19/11/2012	
			51,05				14/01/2013	
			9,25		1,74		14/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
106	20110438	44	18,39		2,83		10/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
107	20110723	53	20,31		2,49		11/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
108	20120834	49	18,42		3,12		26/11/2012	Tumor maligno de prolongación axilar de la mama
			9,25		1,74		14/01/2013	
109	201207112	48	17,59		2,75		17/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			19,21		3,44		20/12/2012	
110	20120998	44	13,51		1,95		23/01/2013	Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama
111	20120345	47	8,87		2,16		28/09/2012	Carcinoma canalicular infiltrante
			8,79		2,8		14/01/2013	
112	20120423	42	104,7				15/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			82,44		10,12		17/12/2012	
113	20110567	56	24,65		1,33		03/10/2012	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
			37,59		2,17		22/11/2012	
			101,1		9,08		15/01/2013	
114	20110302	44	18,95		1,25		28/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
115	20110402	58	17,68		5,29		28/12/2012	Carcinoma canalicular infiltrante
116	20110306	58	6,7		15,3		12/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			12,54		10,82		22/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
117	20120834	47	28,62		1,36		17/12/2012	Tumor maligno de mama
118	20121008	47	9,14		0,86		12/09/2012	Tumor maligno del cuadrante interno de la mama
			8,71		1,24		06/12/2012	
119	20121187	48	9,54		1,95		21/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante
120	20121167	46	120,01		15,32		12/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			65,29		8,51		15/01/2013	
121	20121198	56	7,23		1,37		09/11/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			9,03		1,65		11/01/2013	
122	201203100	44	11,5		0,9		22/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			14,41		0,84		03/01/2012	
123	20120835	40	12,37		1,09		01/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			19,74		5,22		04/01/2013	
124	201212100	53	27,82		1,64		22/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			23,51		1,79		23/12/2012	
125	20121233	51	629,12		18,76		26/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
126	20121200	56	13,92		154,5		30/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado ii con infiltración a piel
			15,93		90,14		04/01/2013	
127	20101211	49	11,87		1,12		07/11/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo
			14,4		1,38		11/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
128	201103101	44	17,64		2,07		26/09/2012	Carcinoma ductal infiltrante
129	20110210	48	39,68		3,16		07/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante
130	20110317	52	8,62		0,29		04/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
131	20090345	60	15,7		1,87		19/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico III
			19,36		2,05		27/12/2012	
132	20091123	51	69,46		10,1		22/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			41,27		5,18		26/12/2012	
133	20090134	57	11,45		2,05		10/12/2012	Tumor maligno del cuadrante interno de la mama
134	20070544	41	2512,75		80,21		25/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
135	20070712	45	15,27		1,48		26/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante
136	20070611	45	30,71		7,27		03/09/2012	Carcinoma de células escamosas
			85,27		12,51		01/10/2012	
137	20080521	44	9,26		1,36		31/10/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			7,42		1,02		15/01/2013	
138	20080123	39	8,43		1,33		12/11/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
139	20080966	54	74,82		8,39		16/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			40,36		4,27		07/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
140	20050221	52	5,3		0,81		19/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			4,87		1,4		26/12/2012	
141	20050345	40	12,51		1,89		07/11/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
			12,55		1,32		21/01/2013	
142	20050456	57	20,18		2,14		19/11/2012	Adenocarcinoma con infiltración ganglionar
143	20050311	59	352,12		18,06		19/12/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
144	20070210	38	98,62		5,56		14/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior derecho de la mama
145	20060423	43	15,55		1,31		28/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			16,68		2,81		06/12/2012	
146	20060111	52	59,63		1,31		10/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			168,2		1,86		12/11/2012	
			185,36		3,19		14/01/2013	
147	20050345	47	36,58		2,82		05/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
148	20050211	48	7,78		0,8		05/11/2012	Tumor maligno de la mama
			7,17		0,68		09/01/2013	
149	20090865	58	78,45		3,51		15/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			50,23		2,32		21/12/2012	

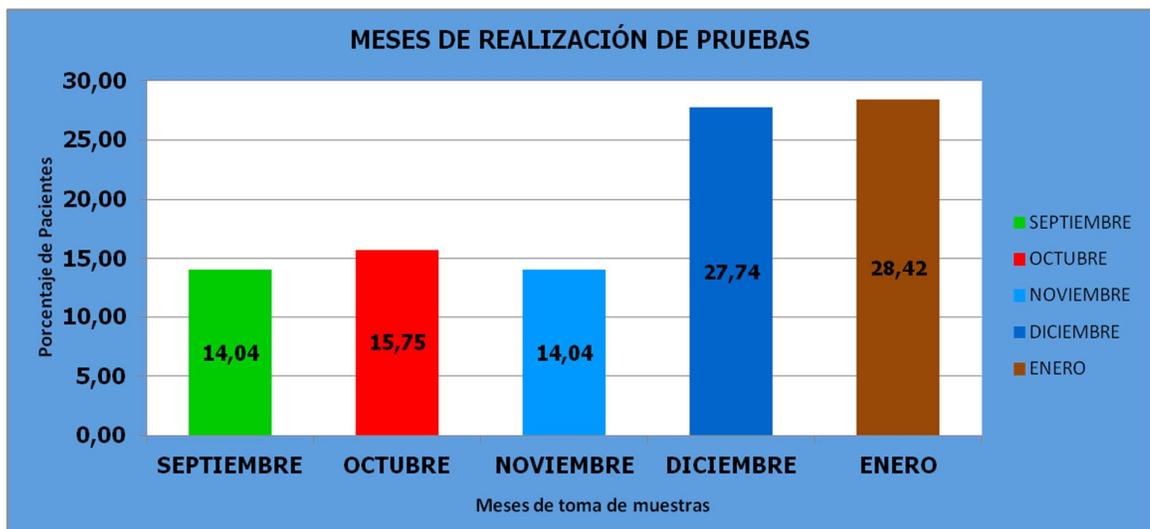
#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
150	20050613	40	15,24		0,92		09/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante
151	20090745	60	29,5		2,68		28/12/2012	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
152	20050403	39	21.39		12.56		05/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			28.89		17.99		08/10/2012	
153	20050302	48	26,82		3,02		24/10/2012	Tarcinoma ductal infiltrante grado II
			35,13		7,71		09/01/2013	
154	20050426	52	23,96		3,21		05/12/2012	Carcinoma de mama izquierda lobulillar infiltrante
155	200501112	35	98.41		10.94		03/09/2012	Tumor maligno de pezón y areola mamaria
			203.8		21.85		15/10/2012	
			170.5		18.22		10/12/2012	
156	20060345	38	45,31		6,29		11/01/2013	Tumor maligno del cuadrante interno de la mama
157	20090844	60	11,25		0,89		04/01/2013	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
158	20091101	44	19,04				15/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			13,58		1,1		21/12/2012	
159	20050213	51	10,42		1,03		03/10/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			10,32		1,06		18/01/2013	
160	20081123	45	9,57		1,82		16/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico I
161	20090231	49	19,68		1,54		05/12/2012	Tumor maligno del pezón y areola mamaria

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
162	20050333	48	4,75		7,78		26/09/2012	Carcinoma ductal infiltrante
			12,38		5,23		04/12/2012	
163	20130111	48	6,57		0,59		05/11/2012	Carcinoma lobulillar infiltrante
			6,71		0,32		18/01/2013	
164	20130122	52	14,87		2,11		15/10/2012	mor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			12,83		2,61		19/12/2012	
165	201301100	53	38,43		11,03		14/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
			212		271		16/11/2012	
			120,18		150,26		08/01/2013	
166	20130154	45	89,47		12,96		21/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
			48,94		6,12		28/12/2012	
167	200703111	38	47,95		2,17		03/09/2012	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
			141,5		1,94		03/10/2012	
168	200901127	48	13,95		1,77		26/12/2012	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
169	20060111	49	20,42		4,51		18/01/2013	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II
170	20081711	60	6,78		0,38		12/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
			6,56		1,03		03/01/2013	

#	HISTORIA CLÍNICA	EDAD	MARCADORES TUMORALES				FECHA	DIAGNÓSTICO
			CA 15.3 (U/ml)		CEA (ng/ml)			
			RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (25,0)	RANGO MÍNIMO (0,0)	RANGO MÁXIMO (4,60)		
171	20110123	41	1670,5				23/11/2012	Carcinoma ductal infiltrante grado histológico II bilateral
			3,148				27/12/2012	
			2,24				21/01/2012	
172	20120532	46	9,82		2,33		21/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior derecho de la mama
			8,54		2,56		27/12/2012	
173	20120766	48	12,28		3,47		16/11/2012	Carcinoma lobulillar infiltrante de carcinoma in situ tipo Cribiforme
174	201201133	48	15,6		1,8		17/09/2012	Tumor maligno del cuadrante superior derecho de la mama
			16,01		1,43		21/12/2012	
175	20120987	35	374,16		25,42		16/01/2013	Adenocarcinoma mamaria
176	20120776	60	85,37		9,21		14/01/2013	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
177	20121212	35	9,64		0,95		10/09/2012	Lesión de sitios contiguos de la mama
178	20120544	53	189,74		15,24		21/12/2012	Tumor maligno del pezón y aréola mamaria
			12,26		4,28		23/01/2013	

**TABLA I. MES EN QUE SE REALIZÓ EL DIAGNÓSTICO.**

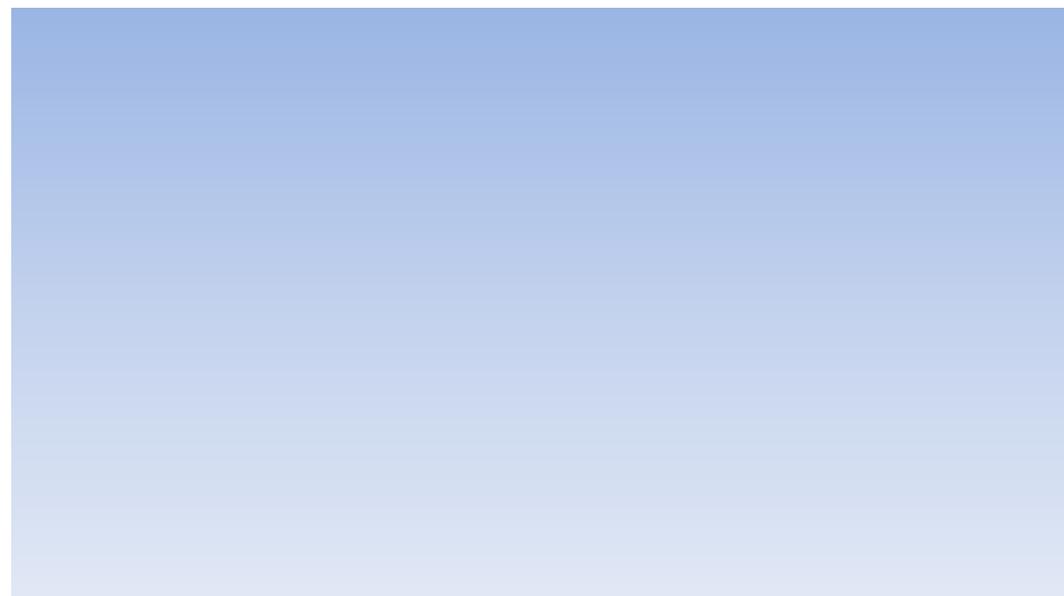
<b>PORCENTAJES SEGÚN LOS MESES DE DIAGNÓSTICO</b>		
<b>MESES</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SEPTIEMBRE</b>	<b>41</b>	<b>14,04</b>
<b>OCTUBRE</b>	<b>46</b>	<b>15,75</b>
<b>NOVIEMBRE</b>	<b>41</b>	<b>14,04</b>
<b>DICIEMBRE</b>	<b>81</b>	<b>27,74</b>
<b>ENERO</b>	<b>83</b>	<b>28,42</b>
<b>TOTAL</b>	<b>292</b>	<b>100,00</b>



El mes en el que se realizaron la mayoría de toma de muestras fue en Enero de 2013 representando un 28,42% lo que podría interpretarse que de la muestra analizada, en este mes se diagnosticaron como positivo a este número de pacientes.

**TABLA II. EDAD DE PACIENTES QUE SE REALIZARON LA PRUEBA DE LOS MARCADORES TUMORALES**

<b>EDAD</b>		
<b>AÑOS</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>35-39</b>	20	11.24
<b>40-44</b>	28	15.73
<b>45-49</b>	39	21.91
<b>50-54</b>	39	21.91
<b>55-59</b>	33	18.54
<b>60</b>	19	10.67
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100</b>



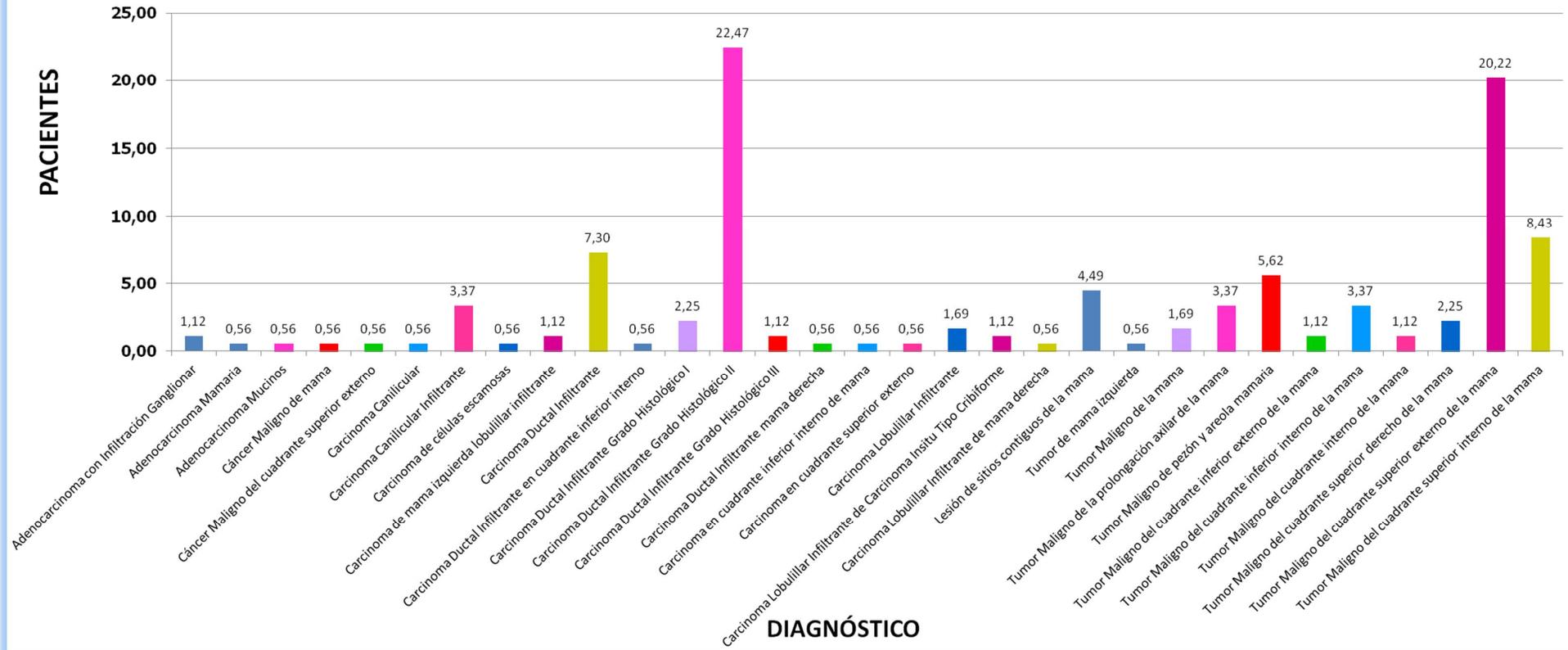
La investigación contó con la participación de 178 pacientes (100%), en donde la mayor prevalencia de cáncer de mama se encuentra entre los rangos de: 45-49 y 50-54 años, cada uno con porcentaje del 21.91%.

**TABLA III. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA**

<b>PORCENTAJES SEGÚN EL DIAGNÓSTICO</b>		
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Adenocarcinoma con Infiltración Ganglionar	2	1,12
Adenocarcinoma Mamaria	1	0,56
Adenocarcinoma Mucinos	1	0,56
Cáncer Maligno de mama	1	0,56
Cáncer Maligno del cuadrante superior externo	1	0,56
Carcinoma Canilicular	1	0,56
Carcinoma Canilicular Infiltrante	6	3,37
Carcinoma de células escamosas	1	0,56
Carcinoma de mama izquierda lobulillar infiltrante	2	1,12
Carcinoma Ductal Infiltrante	13	7,30
Carcinoma Ductal Infiltrante en cuadrante inferior interno	1	0,56
Carcinoma Ductal Infiltrante Grado Histológico I	4	2,25
Carcinoma Ductal Infiltrante Grado Histológico II	40	22,47
Carcinoma Ductal Infiltrante Grado Histológico III	2	1,12
Carcinoma Ductal Infiltrante mama derecha	1	0,56
Carcinoma en cuadrante inferior interno de mama	1	0,56
Carcinoma en cuadrante superior externo	1	0,56
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	3	1,69
Carcinoma Lobulillar Infiltrante de Carcinoma Insitu Tipo Cribiforme	2	1,12
Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama derecha	1	0,56
Lesión de sitios contiguos de la mama	8	4,49
Tumor de mama izquierda	1	0,56
Tumor Maligno de la mama	3	1,69
Tumor Maligno de la prolongación axilar de la mama	6	3,37
Tumor Maligno de pezón y areola mamaria	10	5,62
Tumor Maligno del cuadrante inferior externo de la mama	2	1,12
Tumor Maligno del cuadrante inferior interno de la mama	6	3,37
Tumor Maligno del cuadrante interno de la mama	2	1,12
Tumor Maligno del cuadrante superior derecho de la mama	4	2,25
Tumor Maligno del cuadrante superior externo de la mama	36	20,22
Tumor Maligno del cuadrante superior interno de la mama	15	8,43
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100,00</b>

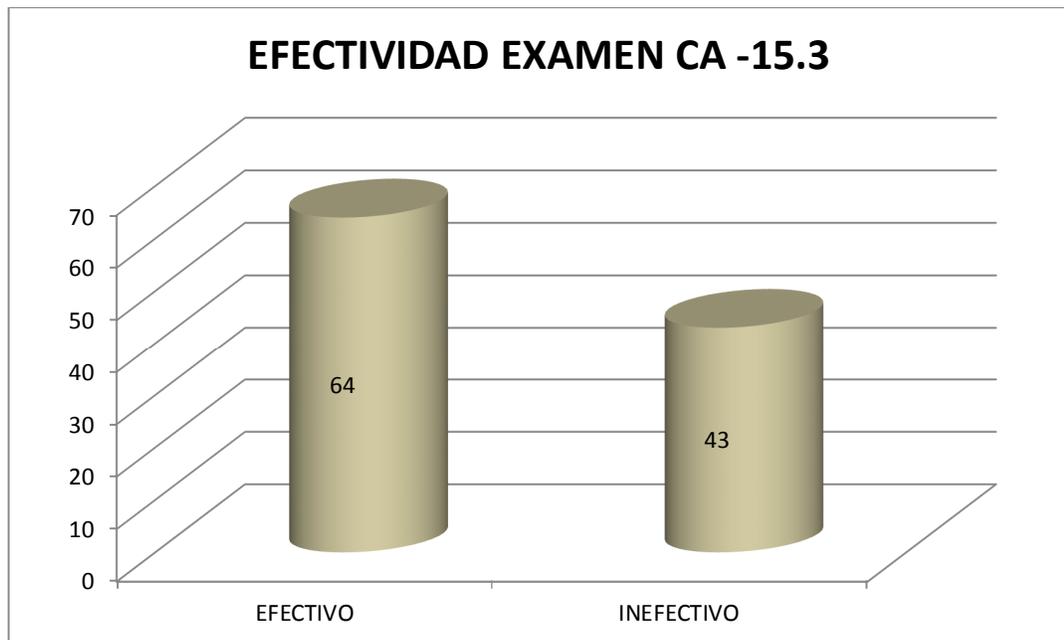
De 178 pacientes (100%); 40 personas (22.47%) presentan el Carcinoma Ductal Infiltrante Grado Histológico II (mayor prevalencia), 36 personas (20.22%) con diagnóstico de Tumor Maligno del cuadrante superior externo de la mama, 15 personas (8.43%) presentan Tumor Maligno del cuadrante superior interno de la mama, 13 personas (7.30%) presentan Carcinoma Ductal Infiltrante, 10 personas (5.62%) presentan Tumor Maligno de pezón y areola mamaria), 8 personas (4.49%) presentan lesión de sitios contiguos de la mama, el resto de los pacientes presentan varios diagnósticos que oscilan entre el 0.56% y 3.37%.

## DIAGNÓSTICO PACIENTES CÁNCER DE MAMA



**TABLA IV. EFECTIVIDAD / INEFECTIVIDAD  
DEL TRATAMIENTO BASADO EN LOS RESULTADOS  
DEL CA-15.3 (A PARTIR DE DOS TOMAS POR PACIENTE)**

<b>RESULTADOS CA-15.3</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
EFFECTIVO	64	59.81
INEFFECTIVO	43	40.19
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>100.00</b>

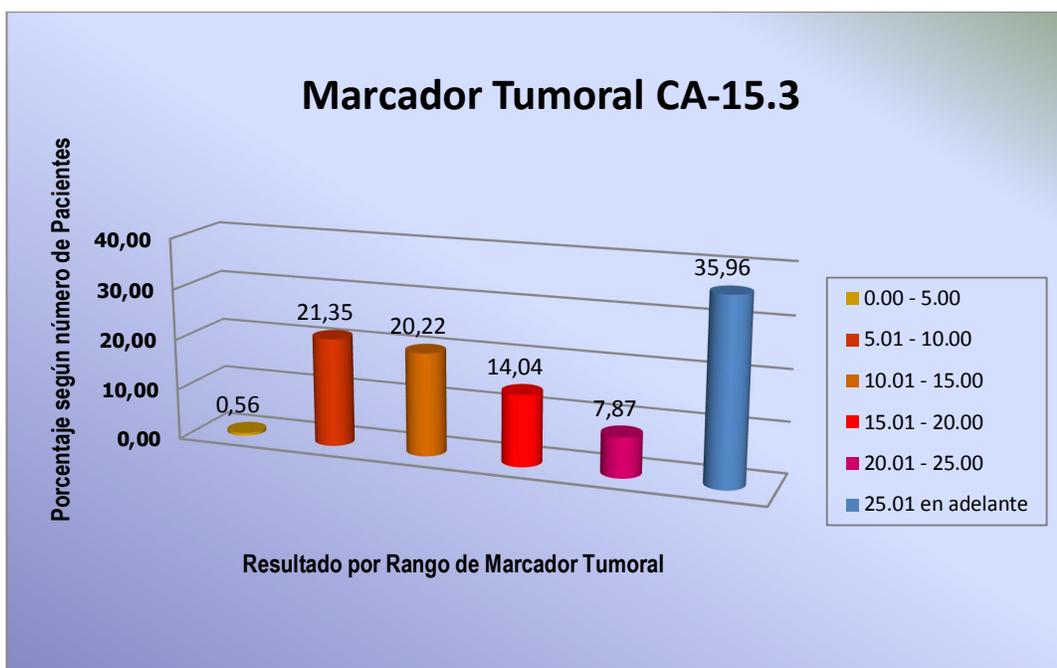


De un total de 178 pacientes, solo a 107 se les ordenó el examen en más de una ocasión durante el tiempo de la investigación. De estos pacientes, 64 que equivale al 59.81% presentaron una disminución del valor del marcador tumoral de una fecha a otra, lo que indica la efectividad del tratamiento aplicado. No obstante, 43 pacientes lo que equivale al 40.19% presentaron un aumento en el valor del marcador tumoral, lo que indica la ineffectividad del tratamiento al que fue sometido.

**TABLA IV (1). MARCADOR TUMORAL CA-15.3**

**(Basado en ultima fecha de toma de muestra)**

<b>PORCENTAJE DE CA-15.3</b>		
<b>VALORES M. TUMORALES Rango máximo (25,00)</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>0.00 - 5.00</b>	1	0,56
<b>5.01 - 10.00</b>	38	21,35
<b>10.01 - 15.00</b>	36	20,22
<b>15.01 - 20.00</b>	25	14,04
<b>20.01 - 25.00</b>	14	7,87
<b>25.01 en adelante</b>	64	35,96
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100,00</b>

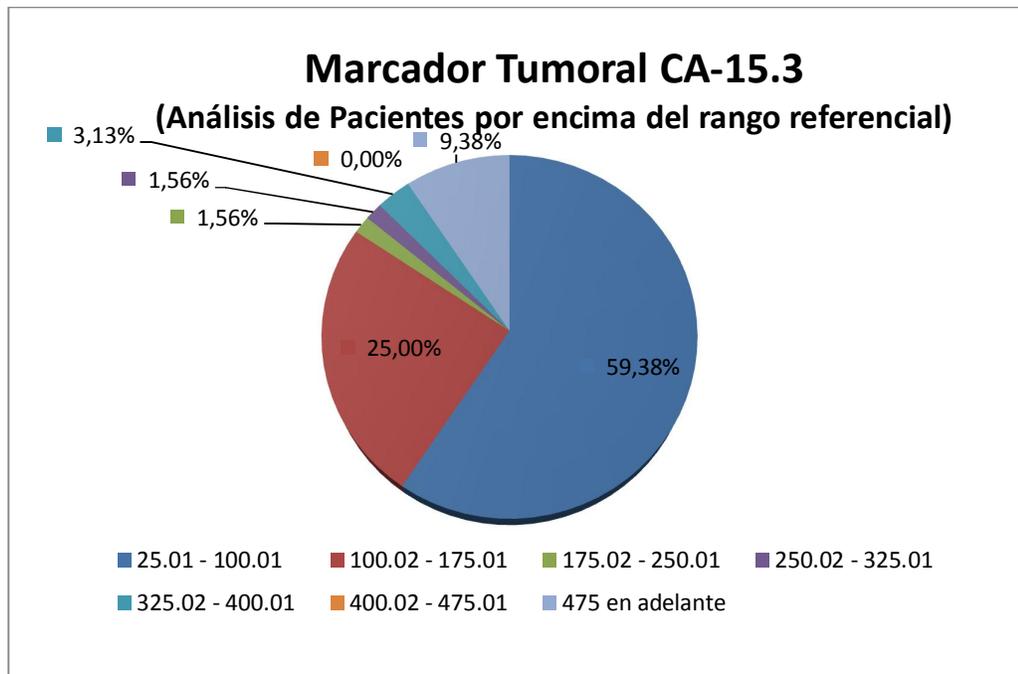


Según los datos analizados el 64,04% de los 178 pacientes se encuentran en niveles normales del rango donde el máximo es de 25U/ml lo que puede interpretarse en que el tratamiento aplicado en el periodo de tiempo determinado ha tenido los resultados esperados por el médico tratante no así el 35,96% que están por encima de los valores normales y que puede deberse a distintos factores.

**TABLA IV (2). MARCADOR TUMORAL CA 15-3**

**(Basado en la última fecha de la toma de la muestra de pacientes con rangos superiores al referencial)**

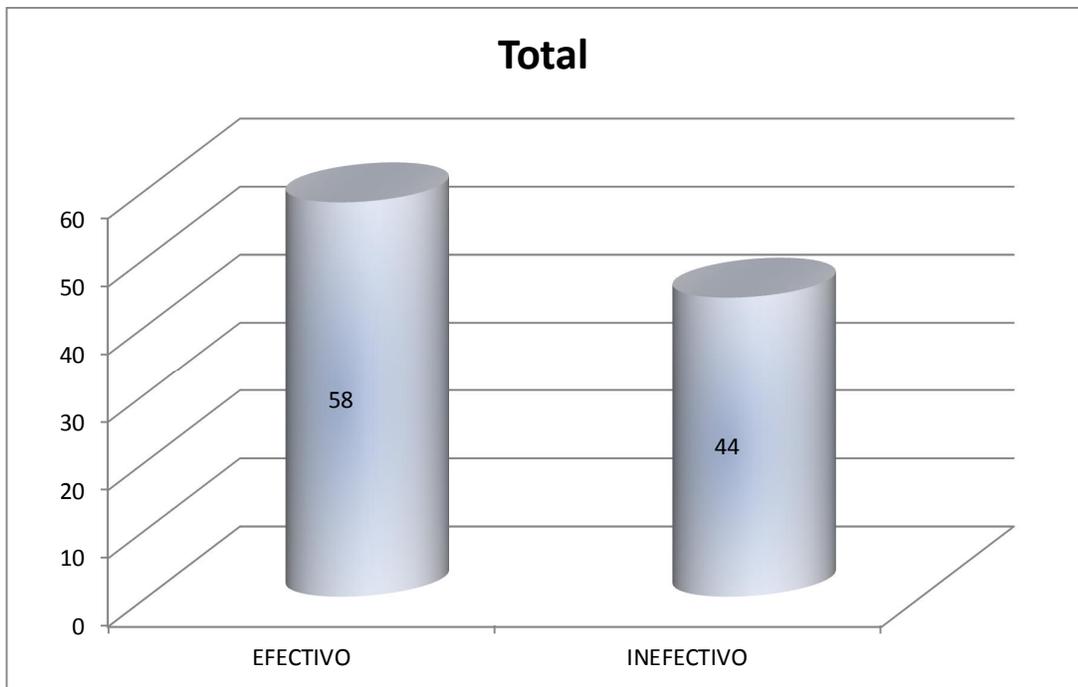
<b>VALORES M. TUMORALES Rango Referencial hasta 25,00</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>25.01 - 100.01</b>	38	59,38
<b>100.02 - 175.01</b>	16	25,00
<b>175.02 - 250.01</b>	1	1,56
<b>250.02 - 325.01</b>	1	1,56
<b>325.02 - 400.01</b>	2	3,13
<b>400.02 - 475.01</b>	0	0,00
<b>475 en adelante</b>	6	9,38
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>100,00</b>



De los 64 pacientes que se encuentran en niveles superiores al normal el 59.38% tiene valores hasta 100U/ml lo que indica que el protocolo seguido por el médico no está dando los resultados esperados al igual que en el 9.38% que se encuentran en un nivel mayor a 475 y que probablemente necesitan una dosis mayor o una combinación diferente a la utilizada.

**TABLA V. EFECTIVIDAD / INEFECTIVIDAD  
DEL TRATAMIENTO BASADO EN LOS RESULTADOS  
DEL CEA (A PARTIR DE DOS TOMAS POR PACIENTE)**

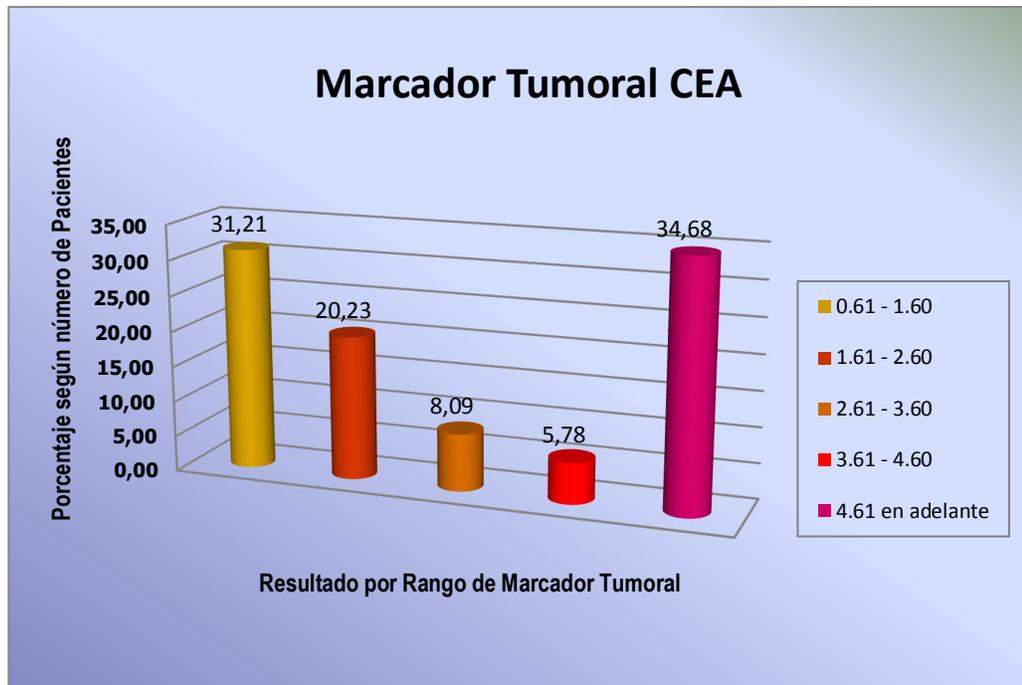
<b>RESULTADOS CEA</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
EFFECTIVO	58	56.86
INEFFECTIVO	44	43.14
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>100.00</b>



De un total de 178 pacientes, solo a 102 se les ordenó el examen en más de una ocasión durante el tiempo de la investigación. De estos pacientes, 58 que equivale al 56.83% presentaron una disminución del valor del marcador tumoral de una fecha a otra, lo que indica la efectividad del tratamiento aplicado. No obstante, 44 pacientes lo que equivale al 43.14% presentaron un aumento en el valor del marcador tumoral, lo que indica la ineffectividad del tratamiento al que fue sometido.

**TABLA V (1). MARCADOR TUMORAL CEA**  
**(Basado en ultima fecha de toma de muestra)**

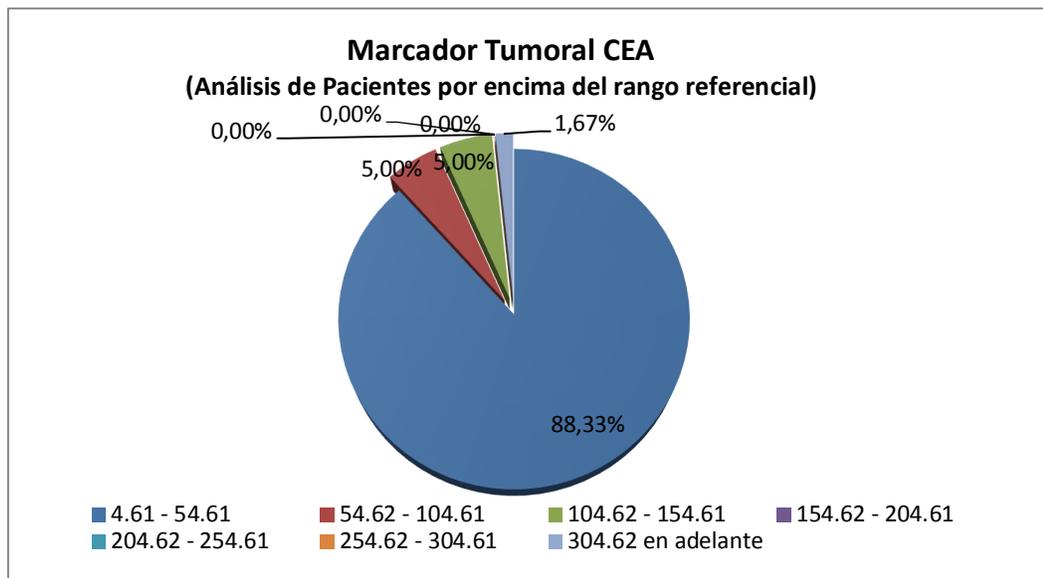
<b>PORCENTAJE DE CEA</b>		
<b>VALORES M. TUMORALES Rango máximo (4,60)</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>0,61 - 1,60</b>	54	31,21
<b>1,61 - 2,60</b>	35	20,23
<b>2,61 - 3,60</b>	14	8,09
<b>3,61 - 4,60</b>	10	5,78
<b>4,61 en adelante</b>	60	34,68
<b>TOTAL</b>	<b>173</b>	<b>100,00</b>



Para este análisis nuestra muestra es de 173 pacientes, debido a que en 5 pacientes el médico no ordenó realizar este marcador tumoral. Según los datos analizados el 65,31% se encuentran en niveles normales del rango donde el máximo es de 4,60U/ml y el 34,68% están por encima de los valores normales lo que puede deberse a distintos factores.

**TABLA V (2). MARCADOR TUMORAL CEA**  
**(Basado en la última fecha de la toma de la muestra de pacientes con rangos superiores al referencial)**

<b>PORCENTAJE DE CEA</b>		
<b>VALORES M. TUMORALES</b> <b>Rango mayor a 4,60</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>4,61 - 54,61</b>	53	88,33
<b>54,62 - 104,61</b>	3	5,00
<b>104,62 - 154,61</b>	3	5,00
<b>154,62 - 204,61</b>	0	0,00
<b>204,62 - 254,61</b>	0	0,00
<b>254,62 - 304,61</b>	0	0,00
<b>304,62 en adelante</b>	1	1,67
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100,00</b>



De los 60 pacientes que se encuentran en niveles superiores al normal el 88.33% tiene valores hasta 54,61U/ml lo que indica que el protocolo seguido por el médico no está dando los resultados esperados al igual que en el 1.67% que se encuentran en un nivel mayor a 304,62 y que probablemente necesitan una dosis mayor o una combinación diferente a la utilizada.

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
<b>001</b>	20070910	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>002</b>	20071167	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>003</b>	20071204	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>004</b>	20060405	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>005</b>	20111103	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>006</b>	20071098	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>007</b>	20050411	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>008</b>	20110204	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>009</b>	20120456	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>010</b>	20121098	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>011</b>	20120743	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>012</b>	20121297	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>013</b>	20130167	Primer Grado	Positivo	Negativo
<b>014</b>	20130103	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>015</b>	20120356	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>016</b>	20091023	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>017</b>	20090876	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>018</b>	20070910	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>019</b>	20111132	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>020</b>	20100483	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>021</b>	20111098	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>022</b>	20080965	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>023</b>	20060326	Sin Componente	Negativo	Positivo

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
<b>024</b>	20110456	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>025</b>	20100768	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>026</b>	200612117	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>027</b>	200502145	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>028</b>	20100489	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>029</b>	20100743	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>030</b>	200806233	Primer y Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>031</b>	20050432	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>032</b>	20100423	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>033</b>	20110265	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>034</b>	200506112	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>035</b>	20070433	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>036</b>	20070789	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>037</b>	200503112	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>038</b>	20060843	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>039</b>	20050277	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>040</b>	20080411	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>041</b>	20060124	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>042</b>	20090456	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>043</b>	20080435	Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>044</b>	20060943	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>045</b>	20100876	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>046</b>	20100654	Tercer Grado	Negativo	Negativo

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
<b>047</b>	20110723	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>048</b>	20090865	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>049</b>	20090543	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>050</b>	200503145	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>051</b>	20070385	Primer y Tercer Grado	Negativo	Negativo
<b>052</b>	20090103	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>053</b>	20080275	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>054</b>	20060321	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>055</b>	20060456	Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>056</b>	20100876	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>057</b>	20100654	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>058</b>	20100321	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>059</b>	201008116	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>060</b>	20090513	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>061</b>	20100328	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>062</b>	20100276	Tercer Grado	Negativo	Negativo
<b>063</b>	20110765	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>064</b>	20070302	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>065</b>	20070765	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>066</b>	20060943	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>067</b>	20130112	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>068</b>	20130165	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>069</b>	201207123	Sin Componente	Negativo	Negativo

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
<b>070</b>	20110234	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>071</b>	20070912	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>072</b>	20070813	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>073</b>	200707121	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>074</b>	20060877	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>075</b>	20051020	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>076</b>	200510117	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>077</b>	20050975	Segundo y Tercer Grado	Negativo	Negativo
<b>078</b>	20050953	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>079</b>	20050941	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>080</b>	20050811	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>081</b>	20050748	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>082</b>	20050666	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>083</b>	20050292	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>084</b>	20050412	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>085</b>	20051154	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>086</b>	20070654	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>087</b>	20070298	Tercer Grado	Negativo	Negativo
<b>088</b>	20070643	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>089</b>	20080123	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>090</b>	20080743	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>091</b>	20090964	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>092</b>	20090876	Sin Componente	Positivo	Negativo

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
<b>093</b>	201001116	Primer y Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>094</b>	20100484	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>095</b>	20100521	Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>096</b>	20100123	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>097</b>	20100398	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>098</b>	20110125	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>099</b>	20010864	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>100</b>	20100901	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>101</b>	20100802	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>102</b>	20100904	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>103</b>	20110754	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>104</b>	20110201	Tercer Grado	Negativo	Negativo
<b>105</b>	201102111	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>106</b>	20110438	Segundo Grado	Negativo	Negativo
<b>107</b>	20110723	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>108</b>	20120834	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>109</b>	201207112	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>110</b>	20120998	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>111</b>	20120345	Sin Componente	Negativo	Positivo
<b>112</b>	20120423	Sin Componente	Negativo	Negativo
<b>113</b>	20110567	Primer Grado	Negativo	Negativo
<b>114</b>	20110302	Sin Componente	Positivo	Negativo
<b>115</b>	20110402	Sin Componente	Negativo	Negativo

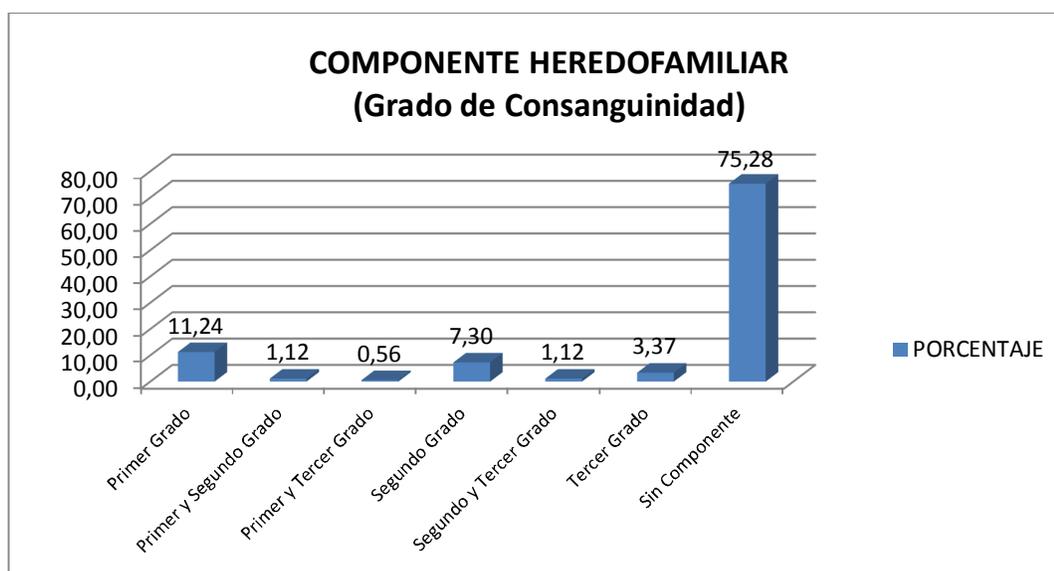
<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
116	20110306	Primer Grado	Negativo	Negativo
117	20120834	Sin Componente	Negativo	Negativo
118	20121008	Sin Componente	Negativo	Negativo
119	20121187	Sin Componente	Negativo	Negativo
120	20121167	Segundo Grado	Negativo	Negativo
121	20121198	Sin Componente	Negativo	Negativo
122	201203100	Sin Componente	Positivo	Negativo
123	20120835	Sin Componente	Negativo	Negativo
124	201212100	Sin Componente	Negativo	Positivo
125	20121233	Sin Componente	Negativo	Negativo
126	20121200	Segundo Grado	Negativo	Negativo
127	20101211	Sin Componente	Positivo	Negativo
128	201103101	Segundo Grado	Negativo	Negativo
129	20110210	Sin Componente	Negativo	Negativo
130	20110317	Sin Componente	Negativo	Negativo
131	20090345	Sin Componente	Negativo	Positivo
132	20091123	Sin Componente	Positivo	Negativo
133	20090134	Sin Componente	Negativo	Negativo
134	20070544	Sin Componente	Negativo	Negativo
135	20070712	Sin Componente	Negativo	Negativo
136	20070611	Primer Grado	Negativo	Negativo
137	20080521	Sin Componente	Negativo	Negativo
138	20080123	Sin Componente	Negativo	Negativo

#	HISTORIA CLÍNICA	COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)	NULIPARIDAD	MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS
139	20080966	Segundo Grado	Negativo	Negativo
140	20050221	Segundo Grado	Negativo	Negativo
141	20050345	Sin Componente	Negativo	Negativo
142	20050456	Sin Componente	Positivo	Negativo
143	20050311	Sin Componente	Negativo	Negativo
144	20070210	Sin Componente	Negativo	Negativo
145	20060423	Tercer Grado	Negativo	Negativo
146	20060111	Sin Componente	Negativo	Positivo
147	20050345	Segundo Grado	Negativo	Negativo
148	20050211	Sin Componente	Negativo	Negativo
149	20090865	Sin Componente	Positivo	Negativo
150	20050613	Sin Componente	Negativo	Negativo
151	20090745	Sin Componente	Negativo	Negativo
152	20050403	Sin Componente	Negativo	Negativo
153	20050302	Segundo Grado	Negativo	Negativo
154	20050426	Sin Componente	Negativo	Negativo
155	200501112	Sin Componente	Negativo	Negativo
156	20060345	Sin Componente	Negativo	Negativo
157	20090844	Sin Componente	Negativo	Positivo
158	20091101	Segundo Grado	Negativo	Negativo
159	20050213	Sin Componente	Negativo	Negativo
160	20081123	Sin Componente	Negativo	Negativo
161	20090231	Sin Componente	Positivo	Negativo

<b>#</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>COMPONENTE HEREDO FAMILIAR (GRADO DE CONSANGUINIDAD)</b>	<b>NULIPARIDAD</b>	<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>
162	20050333	Primer Grado	Negativo	Negativo
163	20130111	Sin Componente	Negativo	Negativo
164	20130122	Sin Componente	Negativo	Positivo
165	201301100	Segundo y Tercer Grado	Negativo	Negativo
166	20130154	Sin Componente	Positivo	Negativo
167	200703111	Sin Componente	Negativo	Negativo
168	200901127	Sin Componente	Negativo	Negativo
169	20060111	Sin Componente	Negativo	Negativo
170	20081711	Primer Grado	Negativo	Negativo
171	20110123	Segundo Grado	Negativo	Negativo
172	20120532	Sin Componente	Negativo	Negativo
173	20120766	Sin Componente	Negativo	Positivo
174	201201133	Sin Componente	Negativo	Negativo
175	20120987	Tercer Grado	Negativo	Negativo
176	20120776	Sin Componente	Negativo	Negativo
177	20121212	Sin Componente	Negativo	Negativo
178	20120544	Primer Grado	Negativo	Negativo

**TABLA VI. FACTORES DE RIESGO: COMPONENTE HEREDOFAMILIAR  
(GRADO DE CONSANGUINIDAD)**

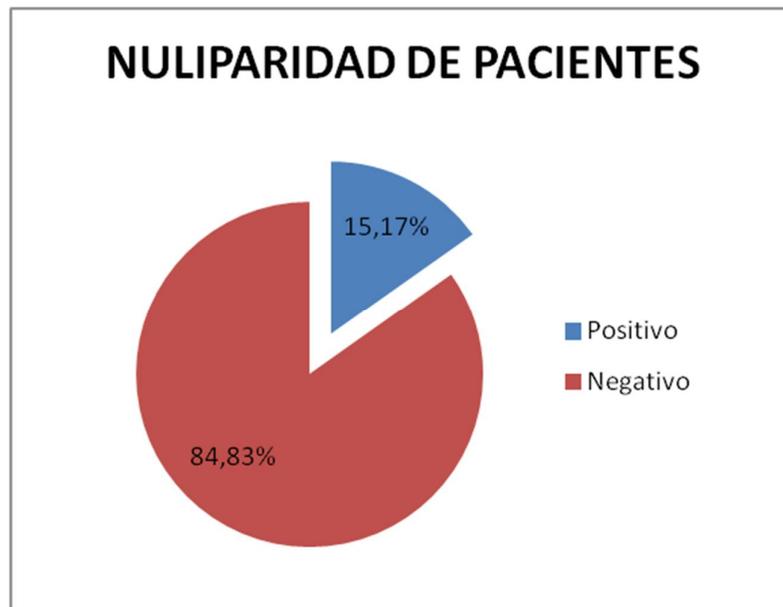
Componente Heredofamiliar	PACIENTES	PORCENTAJE
<b>Primer Grado</b>	20	11,24
<b>Primer y Segundo Grado</b>	2	1,12
<b>Primer y Tercer Grado</b>	1	0,56
<b>Segundo Grado</b>	13	7,30
<b>Segundo y Tercer Grado</b>	2	1,12
<b>Tercer Grado</b>	6	3,37
<b>Sin Componente</b>	134	75,28
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100,00</b>



De las 178 pacientes, de acuerdo a su historia clínica, sólo 44 que representan el 24,72% poseen componentes genéticos heredados de diferentes grados de consanguinidad. Siendo el 11,24% de Primer Grado el que prevalece, seguido del 7,30% que corresponde al Segundo Grado, el 3,37% de Tercer Grado. Los porcentajes menores se observan en la combinación de los diferentes grado de consanguinidad, para el Primer y Segundo Grado el 1,12%, el Segundo y Tercer Grado el 1,12% y el 0,56% para el Primer y Tercer Grado de Consanguinidad. El 75,28% restante padece de un cáncer esporádico, es decir que no tiene antecedentes en dos o más generaciones.

**TABLA VII. FACTOR DE RIESGO: NULIPARIDAD**

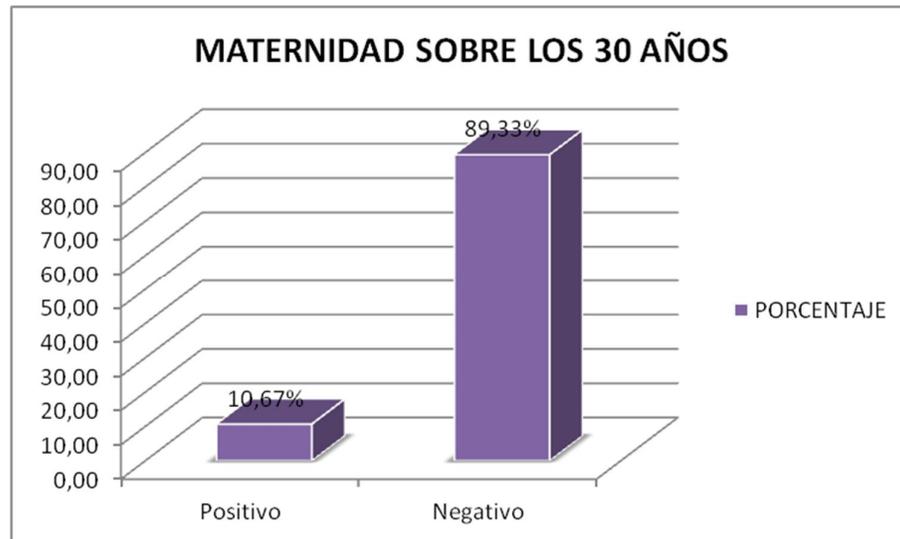
<b>NULIPARIDAD</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Positivo</b>	27	15,17
<b>Negativo</b>	151	84,83
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100,00</b>



El 15,17% corresponde a aquellas mujeres que nunca han tenido hijos, lo que para ellas se convirtió en un factor de riesgo dado que en el embarazo se desarrolla mucho cuerpo amarillo que forma la hormona progesterona que antagoniza los efectos tumorogénicos de los estrógenos. Mientras el diagnóstico positivo del 84,83% restante que han sido madres, ha respondido a otros factores.

**TABLA VIII. FACTOR DE RIESGO: MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS**

<b>MATERNIDAD SOBRE LOS 30 AÑOS</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Positivo</b>	19	10,67
<b>Negativo</b>	159	89,33
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100,00</b>



El 10,67% (19 pacientes) corresponde a aquellas mujeres que han tenido hijos luego de los 30 años, quienes tenían aproximadamente el mismo riesgo de un diagnóstico positivo que una mujer que nunca ha dado a luz. El 89,33% restante son mujeres que ya han dado a luz, pero que su factor de riesgo es diferente al que nos referimos en este cuadro.

### **3.4 CONCLUSIONES**

El cáncer de mama se presenta con más frecuencia en mujeres en edades comprendidas entre 45 y 50 años independientemente de su profesión, estado civil o nivel socioeconómico, mujeres que no son madres, o que han alumbrado a su primer hijo a partir de los 30 años, mujeres con menarquia o menopausia precoz.

Los factores que influyen pueden ser fisiológicos o genéticos, el riesgo de cáncer de seno es mayor en mujeres cuyos familiares directos (primer grado de consanguinidad) han tenido un diagnóstico positivo de esta enfermedad, y este se triplica si los familiares diagnosticados han sido 2 o más.

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto la efectividad de los Marcadores Tumorales CEA y CA 15.3 durante el período de investigación pudiendo observar que para la muestra de 178 mujeres (previamente diagnosticadas con cáncer de mama), el 59.81% y el 56.86% para el CA 15.3 y CEA respectivamente, disminuyeron el valor del marcador tumoral. Si bien es cierto que se demuestra la efectividad en el uso de los mismos en el periodo de la investigación comprendido de septiembre del 2012 a enero del 2013, se podría mejorar la efectividad de dicho monitoreo siempre y cuando se realice el mismo antes, durante y después del tratamiento aplicado ya sea quimio o radioterapia, situación que no se observa en SOLCA porque queda a criterio del médico tratante si se aplica o no esta prueba a las pacientes.

### **3.5 RECOMENDACIONES**

Exponer la validez de la hipótesis de esta tesis de grado a las autoridades de SOLCA para que consideren implementar como procedimiento obligatorio en el tratamiento de una paciente con cáncer de mama, el monitoreo efectivo del tratamiento con los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA, ya que el uso combinado de ambos, permite diagnosticar precozmente el 65% de las recidivas tumorales.

Realizar campañas continuas de información y prevención sobre el cáncer de mama por parte del Ministerio de Salud Pública a fin de llegar a la población femenina adulta y que esta tome conciencia del cuidado que se debe tener a fin de evitar un avance peligroso y hasta en ocasiones el desenlace mortal de esta enfermedad.

Asimismo, dentro de la educación sexual que se imparte en los centros educativos, dirigir una campaña anual de salud preventiva con folletos ilustrativos y métodos prácticos de detección, a la población estudiantil femenina que haya experimentado el desarrollo de sus mamas que podría ser la edad más temprana en la que puede presentarse el cáncer.

En Octubre de cada año, mes dedicado a la lucha contra el cáncer de mama, con el fin de llegar a más segmentos de la población y lograr una mayor y efectiva concienciación se propone campañas alternativas de información como por ejemplo incluir en los estados de cuenta bancarios, planillas de servicios básicos o en la prensa escrita, folletos ilustrativos muy explícitos del riesgo de desarrollar esta enfermedad y de la importancia vital de realizarse un autoexamen, cómo y cada cuanto realizarlo. Una alianza entre SOLCA y la aerolíneas con vuelos domésticos pudiera tener un fuerte impacto, al lograr proyectar un video con una duración de cómo máximo 10 minutos en el que se abarque prevención, tratamiento y consecuencias de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ATLAS TNM. 2007. Guía Ilustrada de la clasificación TNM y PTNM de los tumores malignos, España; Editorial 5<sup>ta</sup> edición, pág. 207-223
2. DR. CEBALLOS. F. 1.997. FACTORES DE RIESGO en el cáncer de mama. SIMPOSIUM DE PATOLOGÍA MAMARÍA, Volumen 6, pág. 50 ó 60
3. DR. CONTRERAS. S. òTRATAMIENTO DE CÁNCER de mama mediante protocolos. SIMPOSIUM DE PATOLOGÍA MAMARÍAö, pág. 12-16
4. HASKELL y DENNIS A. 2001. Cáncer de Mama; Madrid óEspaña; Cuarta Edición, pág. 218-236.
5. HARRISON. D. [www.conganat.org/10congreso/trabajo](http://www.conganat.org/10congreso/trabajo)
6. KAMB, A.1998. Identificación del gen de Cáncer de Mama; España; Editorial 12, BRCA1 y sus aplicaciones clínicas, pág. 39-44.
7. DR. MARENGO. C. ö1.997ö. Papel de la cirugía. SIMPOSIUM DE PATOLOGÍA MAMARIA, Volumen 6, pág. 66-70
8. MOLINA, R Revista. Marcadores tumorales, pág. 28-36.
9. MURPHY. G. 1.996. Organización panamericana de la Salud. American cancer Society, pág. 224-242
10. NANDA. R. M. D. 2.007. University of Chicago Medical Center, IL Revista, Chicago, pág. 6-12
11. PAULSON. G. òCáncer de mama localmente avanzado. SIMPOSIUM DE PATOLOGÍA MAMARÍA, Volumen 6, pág. 20-24.
12. PARHAM PETER El sistema Inmune Tercera Edición Año 2011 pag. 489-505
13. PEÑA. V. 1.997. Anatomía quirúrgica de la glándula mamaría, pág. 65-71.
14. TORRES, R, 1994. Tumores de Mama diagnosticado y tratamiento; Editorial Interamericana MC Graw- Hill. Cap. # 2, pág. 256-263.
15. WFEIG; B; Cáncer de Mama no invasivo; España, Segunda Edición, pág. 1-34

## DIRECCIONES WEB

1. Instituto Nacional del Cáncer: Estadios del Cáncer de mama [en línea]  
<<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page2>> [consulta: mayo 2010]
2. Cáncer de mama [en línea]  
<<http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-mama>> [consulta: julio 2010]
3. American Cancer Society: Cáncer Avanzado [en línea]  
<<http://www.cancer.org/espanol/cancer/canceravanzado/guiadetallada/cancer-avanzado>> [consulta: julio 2010]
4. Cáncer Mamario [en línea]  
<[http://www.contusalud.com/website/folder/sepa\\_enfermedades\\_ca\\_seno2.htm](http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_enfermedades_ca_seno2.htm)> [consulta: junio 2010]
5. Cáncer de mama y tipos de tumores [en línea] <[www.ondasalud.com/cancer-de-mama-y-tipos-de-tumores](http://www.ondasalud.com/cancer-de-mama-y-tipos-de-tumores)> [consulta: febrero 2011]
6. UAB Divulga, Revista de Divulgación Científica [en línea]  
<[www.indexus.uab.es/la-quimioterapia](http://www.indexus.uab.es/la-quimioterapia)> [consulta: diciembre 2010]
7. Manual El Cáncer y el Sistema Inmunitario: Inmunoterapia [en línea]  
<<http://consumidores.msd.com.mx/manual-merck/015-cancer/163-el-cancer-y-el-sistema-inmunitario/inmunoterapia.aspx>> [consulta: julio 2011]
8. Manual El Cáncer y el Sistema Inmunitario: Sistema Inmunitario [en línea]  
<<http://consumidores.msd.com.mx/manual-merck/015-cancer/163-el-cancer-y-el-sistema-inmunitario/cancer-sistema-inmunitario.aspx>> [consulta: julio 2011]
9. Manual El Cáncer y el Sistema Inmunitario: Antígenos Tumoraes [en línea]  
<<http://consumidores.msd.com.mx/manual-merck/015-cancer/163-el-cancer-y-el-sistema-inmunitario/antigenos-tumorales.aspx>> [consulta: julio 2011]
10. Ingrid López Intriago, Linfocitos Citotóxicos [en línea]  
<[www.slideshare.net/ingrid0310/linfocitos-citotoxicos](http://www.slideshare.net/ingrid0310/linfocitos-citotoxicos)> [consulta: agosto 2011]

11. American Cancer Society: Medicamentos por Enfermedad [en línea]  
<[www.cancer.org/espanol/tratamientos/medicamentos/medicamentos-por-enfermedad/medicamentos-mrb/](http://www.cancer.org/espanol/tratamientos/medicamentos/medicamentos-por-enfermedad/medicamentos-mrb/)> [consulta: octubre 2011]

# **ANEXOS**

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
001	20070910	Asistente de Laboratorio	Universitario	Divorciada
002	20071167	Comerciante	Primaria	Viuda
003	20071204	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
004	20060405	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Divorciada
005	20111103	Comerciante	Primaria	Divorciada
006	20071098	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda
007	20050411	Estilista	Secundaria	Soltera
008	20110204	Profesora	Universitario	Casada
009	20120456	Secretaria	Universitario	Separada
010	20121098	Vendedora	Secundaria	Casada
011	20120743	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
012	20121297	Costurera	Secundaria	Separada
013	20130167	Quehaceres Domésticos	Primaria	Divorciada
014	20130103	Comerciante	Secundaria	Casada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
015	20120356	Supervisora de Almacén	Secundaria	Casada
016	20091023	Comerciante	Secundaria	Casada
017	20090876	Profesora	Universitario	Soltera
018	20070910	Vendedora	Secundaria	Casada
019	20111132	Comerciante	Primaria	Casada
020	20100483	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
021	20111098	Contadora	Secundaria	Divorciada
022	20080965	Auxiliar de Enfermería	Secundaria	Soltera
023	20060326	Maestra de Primaria	Universitario	Casada
024	20110456	Quehaceres domésticos	Primaria	Casada
025	20100768	Operadora de Rayos X	Universitario	Casada
026	200612117	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
027	200502145	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda
028	20100489	Labores de Campo	Primaria	Soltera

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
029	20110456	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera
030	20100768	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
031	200612117	Vendedora	Secundaria	Soltera
032	200502145	Cajera	Secundaria	Divorciada
033	20100489	Recepcionista	Secundaria	Casada
034	20100743	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
035	20070433	Artesana	Secundaria	Separada
036	20070789	Estilista	Secundaria	Separada
037	200503112	Costurera	Secundaria	Casada
038	20060843	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
039	20050277	Costurera	Secundaria	Separada
040	20080411	Comerciante	Secundaria	Separada
041	20060124	Profesora	Universitario	Casada
042	20090456	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
043	20080435	Cajera	Secundaria	Separada
044	20060943	Artesana	Primaria	Separada
045	20100876	Enfermera	Universitario	Casada
046	20100654	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
047	20110723	Niñera	Primaria	Separada
048	20090865	Secretaria	Secundaria	Casada
049	20090543	Quehaceres Domésticos	Primaria	Separada
050	200503145	Comerciante	Secundaria	Divorciada
051	20070385	Licenciada en Periodismo	Universitario	Casada
052	20090103	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
053	20080275	Secretaria	Secundaria	Casada
054	20060321	Ayudante de Cocina	Primaria	Separada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
055	20060456	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Viuda
056	20100876	Contadora	Secundaria	Divorciada
057	20100654	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
058	20100321	Licenciada en Leyes	Universitario	Divorciada
059	201008116	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Divorciada
060	20090513	Quehaceres Domésticos	Primaria	Divorciada
061	20100328	Estilista	Secundaria	Casada
062	20100276	Comerciante	Secundaria	Casada
063	20110765	Cajera	Secundaria	Casada
064	20070302	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
065	20070765	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
066	20060943	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
067	20130112	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
068	20130165	Maestra de Corte y Confección	Secundaria	Casada
069	201207123	Niñera	Primaria	Separada
070	20110234	Obrera de Empresa Camaronera	Primaria	Separada
071	20070912	Secretaria	Secundaria	Divorciada
072	20070813	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera
073	200707121	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda
074	20060877	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
075	20051020	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda
076	200510117	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
077	20050975	Secretaria	Secundaria	Casada
078	20050953	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera
079	20050941	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
080	20050811	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
081	20050748	Recepcionista	Secundaria	Casada
082	20050666	Vendedora de Artículos de Belleza	Secundaria	Casada
083	20050292	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
084	20050412	Manicurista	Secundaria	Divorciada
085	20051154	Comerciante	Secundaria	Soltera
086	20070654	Comerciante	Secundaria	Casada
087	20070298	Comerciante	Primaria	Divorciada
088	20070643	Maestra Parvularia	Universitario	Casada
089	20080123	Comerciante	Primaria	Casada
090	20080743	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
091	20090964	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
092	20090876	Quehaceres Domésticos	Primaria	Separada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
093	201001116	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
094	20100484	Profesora de Manualidades	Secundaria	Casada
095	20100521	Abogada	Universitario	Casada
096	20100123	Comerciante	Primaria	Soltera
097	20100398	Recepcionista	Secundaria	Soltera
098	20110125	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera
099	20010864	Obrera en una Bananera	Primaria	Separada
100	20100901	Contadora	Universitario	Soltera
101	20100802	Secretaria	Secundaria	Casada
102	20100904	Profesora	Universitario	Casada
103	20110754	Cajera	Secundaria	Separada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
104	20110201	Ayudante de Farmacia	Secundaria	Separada
105	201102111	Técnica Dental	Universitario	Separada
106	20110438	Labores de campo	Primaria	Soltera
107	20110723	Operaria en una fábrica de ropa	Secundaria	Casada
108	20120834	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Divorciada
109	201207112	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
110	20120998	Visitadora Médica	Universitario	Soltera
111	20120345	Vendedora de Seguros	Universitario	Casada
112	20120423	Masajista	Secundaria	Soltera
113	20110567	Vendedora de artículos para el Hogar	Secundaria	Soltera
114	20110302	Quehaceres Domésticos	Primaria	Separada
115	20110402	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
116	20110306	Costurera	Secundaria	Casada
117	20120834	Auxiliar de Contabilidad	Secundaria	Separada
118	20121008	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
119	20121187	Profesora	Universitario	Casada
120	20121167	Odontóloga	Universitario	Casada
121	20121198	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
122	201203100	Tecnóloga Médica	Universitario	Casada
123	20120835	Niñera	Secundaria	Divorciada
124	201212100	Vendedora	Secundaria	Casada
125	20121233	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
126	20121200	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Soltera

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
127	20101211	Vendedora de Yanbal	Secundaria	Divorciada
128	201103101	Artesana	Primaria	Casada
129	20110210	Profesora de Belleza	Secundaria	Casada
130	20110317	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Divorciada
131	20090345	Maestra de Primaria	Universitario	Casada
132	20091123	Ayudante de cocina	Primaria	Separada
133	20090134	Quehaceres Domésticos	Primaria	Divorciada
134	20070544	Comerciante	Secundaria	Casada
135	20070712	Costurera	Secundaria	Casada
136	20070611	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
137	20080521	Artesana	Secundaria	Casada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
138	20080123	Recepcionista	Secundaria	Separada
139	20080966	Costurera	Secundaria	Separada
140	20050221	Profesora	Universitario	Casada
141	20050345	Asistente de Contabilidad	Secundaria	Soltera
142	20050456	Quehaceres Domésticos	Primaria	Soltera
143	20050311	Comerciante	Primaria	Casada
144	20070210	Costurera	Secundaria	Separada
145	20060423	Costurera	Secundaria	Separada
146	20060111	Obrera	Primaria	Casada
147	20050345	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada

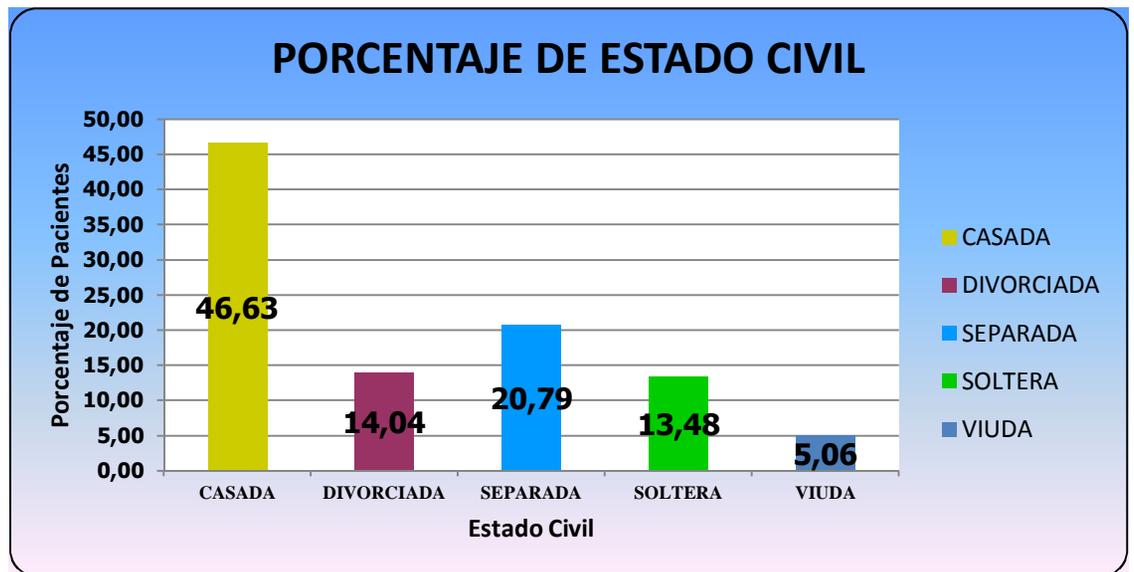
#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
148	20050211	Labores de campo	Primaria	Casada
149	20090865	Artesana	Primaria	Viuda
150	20050613	Economista	Universitario	Casada
151	20090745	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
152	20050403	Estilista	Primaria	Separada
153	20050302	Manicurista	Secundaria	Divorciada
154	20050426	Quehaceres Domésticos	Primaria	Divorciada
155	200501112	Costurera	Secundaria	Casada
156	20060345	Analista de Sistemas	Universitario	Soltera
157	20090844	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
158	20091101	Socióloga	Universitario	Divorciada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
159	20050213	Comerciante	Secundaria	Casada
160	20081123	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
161	20090231	Costurera	Secundaria	Soltera
162	20050333	Manicurista	Secundaria	Divorciada
163	20130111	Tecnólogo Dental	Universitario	Divorciada
164	20130122	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Casada
165	201301100	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
166	20130154	Comerciante	Secundaria	Casada
167	200703111	Comerciante	Primaria	Divorciada
168	200901127	Limpieza de oficinas	Primaria	Separada

#	HISTORIA CLÍNICA	OCUPACIÓN	NIVEL ACADÉMICO	ESTADO CIVIL
169	20060111	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
170	20081711	Quehaceres Domésticos	Primaria	Viuda
171	20110123	Administradora de Restaurante	Secundaria	Casada
172	20120532	Asistente de oficina	Secundaria	Casada
173	20120766	Quehaceres Domésticos	Secundaria	Separada
174	201201133	Ayudante de cocina	Primaria	Separada
175	20120987	Auxiliar de Laboratorio	Universitario	Soltera
176	20120776	Quehaceres Domésticos	Primaria	Separada
177	20121212	Quehaceres Domésticos	Primaria	Casada
178	20120544	Profesora	Secundaria	Casada

**TABLA IX. TABLA SEGUN EL ESTADO CIVIL**

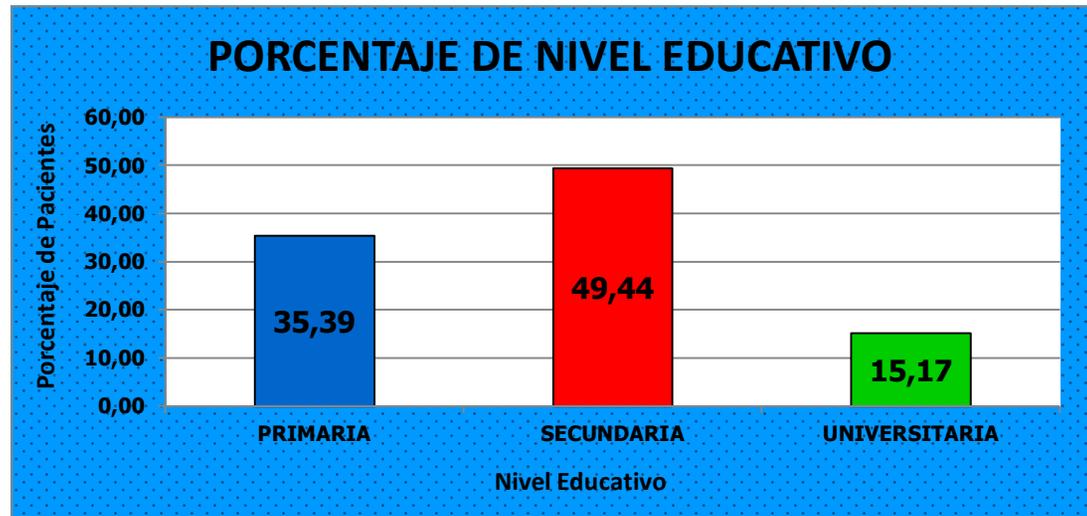
<b>ESTADO CIVIL</b>		
<b>ESTADO CIVIL</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>CASADA</b>	<b>83</b>	<b>46.63</b>
<b>DIVORCIADA</b>	<b>25</b>	<b>14.04</b>
<b>SEPARADA</b>	<b>37</b>	<b>20.79</b>
<b>SOLTERA</b>	<b>24</b>	<b>13.48</b>
<b>VIUDA</b>	<b>9</b>	<b>5.06</b>
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100</b>



De nuestra muestra de 178 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, el 46.63% son casadas, el 20.79% separadas, el 14.04% divorciadas, seguidas por el 13.48% que son solteras y finalmente el 5.06% son viudas.

**TABLA X. TABLA SEGUN EL NIVEL EDUCATIVO**

<b><u>NIVEL EDUCATIVO</u></b>		
<b>EDUCACIÓN</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>PRIMARIA</b>	63	35.39
<b>SECUNDARIA</b>	88	49.44
<b>UNIVERSITARIA</b>	27	15.17
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	<b>100</b>



De nuestra muestra de 178 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, el 49,44% tienen un nivel de educación secundaria, seguidos por el 35,39% de nivel primarios, seguidas por un mínimo de 15,17% que han alcanzado el nivel universitario.

**TABLA XI. TABLA SEGUN OCUPACION**

<b>OCUPACIÓN</b>		
<b>OCUPACIÓN</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>PORCENTAJE</b>
ABOGADA	1	0,56
ADMINISTRADORA DE RESTAURANTE	1	0,56
ANALISTA DE SISTEMAS	1	0,56
ARTESANA	5	2,81
ASISTENTE DE CONTABILIDAD	1	0,56
ASISTENTE DE OFICINA	1	0,56
ASISTENTE DE LABORATORIO	1	0,56
AUXILIAR DE CONTABILIDAD	1	0,56
AUXILIAR DE ENFERMERÍA	1	0,56
AUXILIAR DE LABORATORIO	1	0,56
AYUDANTE DE COCINA	3	1,69
AYUDANTE DE FARMACIA	1	0,56
CAJERA	4	2,25
COMERCIANTE	18	10,11
CONTADORA	3	1,69
COSTURERA	10	5,62
ECONOMISTA	1	0,56
ENFERMERA	1	0,56
ESTILISTA	4	2,25
LABORES DE CAMPO	3	1,69
LICENCIADA EN LEYES	1	0,56
LICENCIADA EN PERIODISMO	1	0,56
LIMPIEZA DE OFICINA	1	0,56
MAESTRA DE CORTE Y CONFECCIÓN	1	0,56
MAESTRA DE PRIMARIA	2	1,12
MAESTRA PARVULARIA	1	0,56
MANICURISTA	3	1,69
MASAJISTA	1	0,56
NIÑERA	3	1,69
OBRAERA	1	0,56
OBRAERA DE UNA BANANERA	1	0,56
OBRAERA DE EMPRESA CAMARONERA	1	0,56
ODONTÓLOGA	1	0,56
OPERADORA DE RAYOS X	1	0,56
OPERARIA EN UNA FÁBRICA DE ROPA	1	0,56
PROFESORA	7	3,93
PROFESORA DE BELLEZA	1	0,56
PROFESORA DE MANUALIDADES	1	0,56
QUEHACERES DOMÉSTICOS	63	35,39
RECEPCIONISTA	4	2,25
SECRETARIA	6	3,37
SOCIÓLOGA	1	0,56
SUPERVISOR DE ALMACÉN	1	0,56
TÉCNICO DENTAL	2	1,12
TECNÓLOGA MÉDICA	1	0,56
VENDEDORA	4	2,25
VENDEDORA DE ARTÍCULOS DE BELLEZA	1	0,56
VENDEDORA DE ARTÍCULOS PARA EL HOGAR	1	0,56
VENDEDORA DE SEGUROS	1	0,56
VENDEDORA DE YANBAL	1	0,56
VISITADORA MÉDICA	1	0,56

De las 178 pacientes que intervinieron en el estudio las pacientes que presentan la ocupación de quehaceres domésticos presentan mayores casos del cáncer de mama con un porcentaje de 35.39%.

