



# Distribución etaria y estadio del cáncer de mama en la Ciudad de Córdoba 2004/2010: un enfoque epidemiológico

**Ana María Juárez.**

Tesis - Doctor en Medicina y Cirugía - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2016.

Aprobada: 2016

---

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

---

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Distribución etaria y estadio del cáncer de mama en la Ciudad de Córdoba 2004/2010: un enfoque epidemiológico by Ana María Juárez is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.

**Universidad Nacional de Córdoba  
Facultad de Ciencias Médicas**

**DISTRIBUCIÓN ETARIA Y ESTADIO DEL CÁNCER DE  
MAMA EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA 2004/2010:Un  
enfoque epidemiológico**

**Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y  
Cirugia**

**Juarez Ana María**

**CORDOBA**

**REPÚBLICA ARGENTINA**

**2016**

## COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director

Dra. Profesora Ruth Alicia Fernandez

Integrantes

Dr. Profesor Carlos Lopez

Dr. Profesor Luis Spitale

Artículo 30 del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICASNO SE HACE SOLIDARIA CON LAS  
OPINIONES DE ESTA TESIS”

## DEDICATORIAS

Dedico esta tesis, en primer lugar a Dios que ilumina y protege mi camino, a mis padres quienes me dieron el ejemplo del estudio y el trabajo, a mis directores que con excelencia y paciencia me guiaron, mencionando especialmente a la Dra. Profesora Ruth Alicia Fernandez.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra Maria Josefina (yiyi) Lopez de Neyra que me permitió escucharla y aprender de su sabiduría como persona y de sus profundos conocimientos en la materia.

Agradezco el acompañamiento en todo momento de mi familia.

# INDICE

Capítulo 1: INTRODUCCION .....	11 pag.
Capítulo 2: MATERIALES Y METODOS .....	34 pag.
Capítulo 3: RESULTADOS .....	39 pag.
Capítulo 4: DISCUSION .....	70 pag.
Capítulo 5: BIBLIOGRAFÍA .....	85 pag.

## RESUMEN

La epidemiología y la clínica son imprescindibles para detectar lesiones tempranas, además de disminuir el gasto público, contribuyen a una mayor calidad de vida, disminuyendo la posibilidad de la discapacidad ,al detectar las patologías en forma temprana. El estudio se realizó en el ámbito público de la Ciudad de Córdoba durante el período 2004 al 2010;en las Instituciones que se detallan a continuación: Hospital Nacional de Clínicas (HNC), Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUMN), Hospital San Roque (HSR), Hospital Misericordia (HM). En tales establecimientos se investigaron los registros de los Servicios de Anatomía Patológica donde se identificó el número de historias clínicas, como así también los datos proporcionados por el Servicio de Estadística Se estudiaron 1423 historias de mujeres con cáncer de mama como primer diagnóstico, el mayor número de pacientes con ésta patología se encontró, proporcionalmente, en el HNC. Las variables de estudio fueron: edad, estadio del cáncer (temprano ó tardío), grado de diferenciación del tumor, marcadores tumorales, tendencia de aparición del cáncer de mama durante el período estudiado, y las características de antecedentes familiares de las pacientes analizadas. La distribución media de la edad de las pacientes registradas en total fue de  $57,08 \pm 0,36$  años, con una mínima de 20 años y una máxima de 96 años. Las mujeres con cáncer de mama, de 39 años o más jóvenes, mostraron una frecuencia mayor que las informadas en otros países. En relación a la edad de primer diagnóstico, el 8,74% de las mujeres estudiadas eran menores o iguales a 39 años, lo cual representa una mayor proporción a los valores informados en la literatura mundial que refieren entre el 5% y 7%. En este estudio , las instituciones que registran mayor cantidad de pacientes iguales o menores de 39 años fueron el HUMN y HM. En relación a la distribución por edad del total de pacientes con cáncer de mama, la mayor incidencia se sitúa en la franja de 50 a 59 años, la proporción de mujeres mayores de 40 años detectadas en estadio temprano fue del 55,78%, el 44,22% fueron diagnosticadas en estadio tardío, superior a los valores informados en los países desarrollados.En éste aspecto , en los estudios de

cáncer de mama, existe una marcada heterogeneidad entre los países y también entre regiones de un mismo país, respecto a la incidencia de esta enfermedad y sus estadios; lo que podría deberse al desarrollo del sistema de salud socioeconómico de cada área estudiada. Al efectuar el análisis de regresión para evaluar la relación entre registros por año y la edad de las mujeres con cáncer de mama, se observó que los registros incrementaron en un 0,39 en relación al aumento en la edad de las mujeres. Para evaluar la posibilidad de cambios de tendencia en el período registrado, en cuanto al tipo del estadio se utilizó el modelo de regresión Poisson, en donde asoció el año del registro con el estadio y la edad de las pacientes. Dicho análisis no arrojó una relación entre las variables, lo que indicaría que no hay cambios en la tendencia del estadio en el período estudiado. En cuanto a las características de antecedentes familiares de las pacientes analizadas, los registros de antecedentes con cáncer de mama en 1°, 2° y 1° + 2° grado fué el 15,95% de los casos, es de destacar que la frecuencia de registro de estos antecedentes en las historias clínicas fue subvalorado. Precisamente la falta de estos datos en las historias clínicas fue un inconveniente al momento de investigarlos epidemiológicamente así como fue dificultoso para analizar la relación entre el tumor y las características de sus marcadores tumorales. Las historias clínicas de las instituciones incluidas en el estudio, revelaron que la mayor dificultad en la calidad de los registros estuvo referida a los datos del estadio del tumor, grados de diferenciación tumoral, los marcadores tumorales y antecedentes familiares. De acuerdo a lo estipulado por el Informe de Gestión en Relevamiento Epidemiológico recomendado por OMS, el perfil de cobertura de datos registrados en las historias clínicas analizadas se encuentra por debajo de los valores apropiados.

## **ABSTRACT**

Both epidemiology and clinical studies are essential to detect early lesions that in addition to reducing public expenditure that can be allocated to most needed areas, contribute to a better quality of life, reducing the likelihood of disability by detecting diseases at an early stage.

The aim of this study, that was carried out in the public setting of the City of Cordoba throughout 2004-2010, was to analyze the age, stage and epidemiological features of breast cancer in those women who attended the medical consultation over the aforementioned period.

The hospitals participating in this study were the following: National Clinical Hospital (NCH), Maternity and Neonatology University Hospital (MNUH), San Roque Hospital (SRH) and Mercy Hospital (MH). In such institutions, medical records obtained from the Pathological Anatomy and Statistics Services concerning the anatomopathological records of each patient were investigated. One thousand four hundred and twenty three women with breast cancer as their first diagnosis were studied. The largest records of women with this disease were, proportionately, found in the NCH. The study variables were: age, cancer stage, (early or late), degree of tumor differentiation, tumor markers, trend of breast cancer occurrence during the analyzed period and features of family history of patients investigated.

The average age distribution of the recorded patients was in all  $57,08 \pm 0,36$  years with a minimum of 20 years and a maximum of 96. Women with breast cancer, 39 years of age or younger showed a higher frequency than those reported in other countries.

Concerning the age of first diagnosis, 8,74% of the studied women were less than or equal to 39 years, This represents a greater proportion regarding the values reported in the world literature referring between 5% and 7%. In this study, the institutions recording as many patients equal to or less than 39 years were the MNUH and the MH. As to the age distribution of all patients with breast cancer, the highest incidence lies in the range of 50 to 59 years. Likewise, the rate of women over 40 years detected in early stage was 55,78%; that is

44,22% were diagnosed in a late stage, which is higher than the values reported in developed countries.

In this regard, in studies of breast cancer there is a marked heterogeneity between countries as well as among regions of the same country in the incidence of this disease and its stages, which might be due to the development of the socioeconomic health system of each studied setting. Upon regression analysis to assess the relationship between records per year and the age of women with breast cancer, records were shown to rise by 0,39 relative to the increasing age in women. To evaluate the possibility of trend changes in the registered period in terms of the stage type, the Poisson regression model was used where the registration year was associated with the stage and the patients' age. Such analysis yielded no relationship between the different variables, which might indicate that there are no changes in the stage trend in the studied period.

Regarding the family history features of the studied patients, the background records with breast cancer in 1st, 2nd and 1st + 2nd grade were 15,95% of cases; it is noteworthy that the recording frequency of this background in medical histories was undervalued. The lack of such data in clinical histories was precisely a disadvantage at the time of epidemiologically investigating them as it was difficult to analyze the relationship between the tumor and the nature of their tumor markers. The medical histories of the institutions included in the study revealed that the greatest difficulty in the quality of records was referred to the tumor stage data, degree of tumor differentiation, tumor markers and family history. According to the report provided by the Epidemiological Survey Management recommended by the WHO, the data coverage profile in the analyzed medical records is below the appropriate values.

# **INTRODUCCIÓN**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.<sup>(10)</sup>

La epidemiología, en el extenso campo de la salud pública, es una herramienta que estudia la historia natural de la enfermedad, descubre los factores etiológicos, identifica los factores causales e indaga los aspectos ambientales y genéticos. Pita Fernández concuerda con éstos conceptos, a los que añade las características biológicas y psicosociales que, actuando individualmente o en conjunto, desencadenan un proceso.<sup>(135)</sup> De esa manera, el aporte de los estudios epidemiológicos al complejo sistema de atención de la salud, permite redefinir aspectos fundamentales del nivel básico de prestaciones.<sup>(50)</sup>

Los conceptos epidemiológicos prestan apoyo no sólo a la medicina preventiva, sino también a la clínica. Constituyen una herramienta indispensable para las estrategias de salud, ya que actúan sobre problemas vigentes, tanto en la detección, en el tratamiento y en cualquier fase de la historia natural de la enfermedad.<sup>(41, 83,111)</sup> Las investigaciones epidemiológicas, que incluyen la vigilancia y los estudios descriptivos, se utilizan también para analizar la distribución de las enfermedades.<sup>(102)</sup>

De esta manera, se da una complementariedad entre estudios clínicos y epidemiológicos: los primeros centrados en el paciente y los segundos en los aspectos genéticos, ambientales y psicosociales, entre otros. Esto permite fundamentar los factores de riesgo, que despejan el camino para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de muchas enfermedades.<sup>(43,44)</sup>

El pronóstico, el diagnóstico precoz de la enfermedad y la evaluación de las situaciones de riesgo, son esenciales en la clínica y en la epidemiología.<sup>(43, 135,111)</sup>

La epidemiología se ocupa de evaluar el riesgo de padecer enfermedades transmisibles o no transmisibles; estas últimas son las principales causas de mortalidad mundial.<sup>(42)</sup> Según el Instituto Nacional del Cáncer de la Argentina

(2011), de los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2008 en el mundo, 36 millones (casi las dos terceras partes) se debieron a enfermedades no transmisibles, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas. En un gran porcentaje, estas enfermedades no transmisibles son prevenibles y comparten los mismos factores de riesgo. <sup>(40)</sup>

El cáncer es la segunda causa de mortalidad entre las enfermedades no transmisibles, responsable de 7,6 millones de muertes en el mundo; más de las dos terceras partes de esas defunciones ocurren en países de ingresos bajos y medios. <sup>(59,82)</sup> En este panorama, el cáncer de pulmón se ubica como la primera causa de muerte para ambos sexos; según algunos autores, el cáncer de mama representa la segunda causa de mortalidad. <sup>(3, 6,12)</sup>

Partiendo de datos de GLOBOCAM 2008 (centro de estadísticas de cáncer creado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer), otros consideran al cáncer de mama como la quinta causa de muerte. No obstante, el Boletín de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo N° 1, del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, señala que el cáncer de mama representó la primera causa de muerte por tumores malignos en mujeres en el período 1980-2008 en todas las regiones del país y la primera causa de muerte en el mundo, y registra un incremento en su morbilidad y mortalidad anuales. <sup>(, 6, 10, 11, 38, 59,61)</sup>

Esto concuerda con un documento disponible en las bases de datos de la Organización Mundial de la Salud y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, que informa que el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres. <sup>(7,10,109)</sup> Por otro lado, la Sociedad Americana del Cáncer, en un panorama general de las estadísticas de cáncer de mama femenino en los Estados Unidos, que incluye datos sobre incidencia, mortalidad y supervivencia, informa que en los Estados Unidos una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida. <sup>(3)</sup>

**Comportamiento epidemiológico del cáncer de mama según los ingresos de la región.**

El nivel de ingresos de la región es un factor que tiene que ver con la salud y su relación con el comportamiento epidemiológico de las enfermedades.

En los países de medianos y bajos ingresos, las estrategias para mejorar la salud distan de ser las más adecuadas. A modo de ejemplo, el 80% de la carga mundial por cáncer se encuentra en los países de medianos y bajos ingresos, pero sólo el 5% de la capacidad financiera mundial está disponible para ese fin.

El control del cáncer ha tenido éxito en los países de altos ingresos, en contraste con aquellos de medianos y bajos ingresos, donde los costos de atención sanitaria son insostenibles. Estos países tampoco pueden afrontar el testeo de fenómenos moleculares individuales, indispensables en la actualidad.

(10, 18, 59,85)

América Latina es el ejemplo perfecto de una región del mundo que se enfrenta a muchos de los desafíos que afectan a los países de medianos y bajos ingresos.

**Paul Goss** <sup>(86)</sup> señala que en la atención sanitaria en América Latina hay dos realidades opuestas: una élite con acceso a los últimos avances en medicina (prevención, tratamiento y cuidados paliativos de cáncer) y una gran mayoría a la que sólo se le presta asistencia en la fase terminal de la enfermedad. Por ejemplo, en Brasil, el 70% del dinero que se invierte en el cuidado y control de cáncer se destina al 20% de la población. <sup>(84,86)</sup>

El mismo autor señala que, en la región, la relación entre el presupuesto asignado a políticas sanitarias y el producto bruto interno (PIB) es mucho menor que en Estados Unidos o Canadá, que asignan una fracción de su PIB ocho veces mayor que la de cualquier país latinoamericano para el control del cáncer. <sup>(84)</sup>

Lo anteriormente expuesto coincide con declaraciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) según las cuales, en la mayoría de los países en desarrollo y subdesarrollados hay falta de registros poblacionales y que los existentes no brindan datos de alta calidad; en consecuencia, las estimaciones de incidencia presentan sesgos potenciales. <sup>(35)</sup> Por el contrario, los países industrializados de altos ingresos tienden a tener datos más precisos. <sup>(6)</sup>

Asimismo, los informes de la OMS (2013) señalan que el 54% de la población latinoamericana tiene muy poco o ningún acceso a la atención sanitaria. <sup>(84)</sup>

Vogel, en su trabajo “Epidemiología, genética y evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas”, concluye que la baja condición socioeconómica es uno de los factores predictores del cáncer de mama. <sup>(9,18)</sup>

Parkin y col. sostienen que la mortalidad por cáncer de mama es mayor en los países de bajos y medianos ingresos que en los países de altos ingresos, lo que se debe principalmente a la falta de detección temprana y de tratamiento oportuno. <sup>(60)</sup>

La falta de estrategias públicas de promoción y prevención en países de medianos y bajos ingresos, hace que las mujeres se presenten a la consulta hospitalaria con la enfermedad en estadios más avanzados. <sup>(11,59)</sup>

Estudios iraníes informan que el cáncer de mama no solo ha aumentado, sino que se presenta en estadios avanzados en pacientes menores de 50 años. <sup>(5)</sup>

### **Valor epidemiológico de la concientización en la población femenina con cáncer de mama y sus ventajas sobre incentivar el *screening*.**

Además de los escasos recursos, se atribuye la detección tardía a la falta de concientización sobre la enfermedad, lo que generaría una mayor carga de enfermedad. Cuando la mujer se concientiza, ya sea por tener antecedentes familiares, por haber adquirido el conocimiento a través de programas educativos en salud pública o por pertenecer a países que tienen en su agenda programas de *screening*, se somete a controles anualmente, lo que permite detectar la enfermedad en etapas más tempranas. <sup>(3, 5, 10, 59, 82,100)</sup>

Dicho abordaje se relaciona con la carga global de la enfermedad, definida como la medida de las pérdidas de salud ocasionadas por las consecuencias mortales y no mortales de las enfermedades y lesiones en una población. <sup>(80,81)</sup>

La carga por enfermedad de cáncer de mama en todo el mundo se ha duplicado entre 1975 y 2000. Es una enfermedad multifactorial, con heterogeneidad etiológica, lo que agrava aún más la situación. <sup>(5,6, 10, 38, 48,109)</sup>

Gürsel y col. incluyen en la carga de la enfermedad, la afectación psicológica que sufre la paciente ante el diagnóstico de cáncer de mama. <sup>(94)</sup> En relación con esto, algunos estudios indican que los niveles de esperanza de las pacientes con cáncer de mama son mayores cuando hay sistemas de apoyo social y que el impacto en la calidad de vida de la mujer depende de la etapa del cáncer en el momento del diagnóstico. <sup>(65, 94, 95, 97,99)</sup>

Oberst y col. informan que en un estudio llevado a cabo sobre 447 mujeres, aproximadamente el 60% experimentó discapacidad física a los 12 meses, lo que se redujo a 36% a los 18 meses; además también informaron sobre discapacidad cognitiva en un 34% y 22% de las mujeres a los 12 y 18 meses, respectivamente. La conclusión en este caso es que la discapacidad física fue mayor que la desestabilización psíquica. <sup>(129)</sup>

Otros estudios recientes informan que, pese al aumento de las tasas de supervivencia en casos diagnosticados en etapas tempranas, en las mujeres persiste el sentimiento de impotencia, la incertidumbre y el miedo a la muerte inminente, lo que genera trastornos de *stress* postraumático (PTSD). <sup>(130)</sup>

Todo lo expuesto lleva al convencimiento de que anticiparse en el diagnóstico mediante la promoción ó educación que concientiza a la mujer sobre el riesgo de padecer la enfermedad, permite proteger a las mujeres específicamente a través del control correspondiente, con el diseño de estrategias de *screening* y el uso de herramientas adecuadas como la mamografía, que en promedio detectarán aproximadamente entre el 80% y el 90 % de los cánceres de mama en mujeres sin síntomas; permitiendo la detección precoz y el tratamiento oportuno de la patología. <sup>(104)</sup>

Chavez y colab. informan que la continua disminución de la mortalidad por cáncer de mama se atribuye a la detección temprana de esa patología. No obstante, en los EE.UU el 15% del total de muertes por cáncer en mujeres se

debe a ésta enfermedad, que continúa siendo una importante causa de mortalidad. <sup>(61)</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico, la relación entre los indicadores incidencia/mortalidad es importante, ya que informa sobre el cuidado de la enfermedad, pues la incidencia de la patología se incrementará a medida que las mujeres sean estudiadas con mayor eficiencia, mejorando el diagnóstico precoz y disminuyendo por consiguiente la mortalidad por enfermedad avanzada; esta situación se observa en países con altos niveles de desarrollo. <sup>(10,15)</sup>

Las tasas de incidencia conocidas apoyan lo expuesto, ya que varían de 19,3 por 100.000 mujeres en África del Este a 89,9 por 100.000 mujeres en el oeste de Europa, y son altas (> 80 por 100.000) en regiones desarrolladas del mundo (excepto Japón) y bajas (< 40 por 100.000) en la mayoría de las regiones en desarrollo.

De acuerdo a la relación mortalidad/incidencia que anteriormente fue mencionado, el Instituto Nacional de Salud de Bethesda (EEUU) informa que la continua disminución de la mortalidad por cáncer de mama se atribuye a la detección temprana mediante estrategias de *screening*. <sup>(59)</sup>

En los países del continente americano, la tasa de mortalidad oscila entre un 9,7x 100.000 para Ecuador y 24,1 por 100.000 para Uruguay. <sup>(10)</sup>

### **Epidemiología del cáncer de mama en la Argentina**

De acuerdo a lo descripto anteriormente los países desarrollados tienen las tasas más altas de incidencia, se supone que las tasas aumentarán en el futuro en los países en transición como los de América Latina. <sup>(7)</sup> La incidencia estimada de cáncer de mama en la Argentina, según la base de datos Globocan de la IARC (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer) es de 7/100.000 mujeres. <sup>(10-11)</sup>

Estos indicadores se basan en extrapolaciones de dos registros poblacionales: el de la Ciudad de Concordia y el de la Ciudad de Bahía Blanca; debido a la

heterogeneidad de las distintas regiones de la Argentina, dichas cifras no son extrapolables al resto de la región. <sup>(10,49)</sup>

La República Argentina posee la segunda tasa de mortalidad por cáncer de mama en el continente (21,8/100.000); esto en parte es debido a que no se han realizado acciones sistemáticas para la prevención y el control del cáncer de mama. <sup>(10)</sup>

Las mortalidad por esta patología en mujeres presenta una curva creciente en las regiones de Cuyo, Noreste y Noroeste; en las zonas Centro y Sur, la tendencia es levemente ascendente; la tasa de mortalidad ajustada de tumores de mama de Cuyo fue la más elevada del país. <sup>(10)</sup>

Uno de los factores que cobra gran importancia es la mortalidad de la población femenina en las regiones descriptas más arriba, ya que puede ser motivo de análisis para determinar y monitorear prioridades o metas en salud. <sup>(82)</sup>

El sistema actual de salud de la Argentina está diseñado de acuerdo con el Plan Federal de Salud, que establece que “El sistema público de salud de Argentina ofrece una cobertura básica de servicios a la que tienen derecho todos los habitantes del país, aunque también estén cubiertos por la seguridad social o privada”.

De tal manera, existe el sistema de salud formado por el subsector público, el subsector de seguridad social y el subsector privado.

En el año 2006, el Ministerio de Salud habilitó la interacción de los sistemas de salud público y privado con el fin de garantizar los requerimientos necesarios para autorizar y mejorar los Servicios de Salud. <sup>(49)</sup>

El subsector público garantiza salud a la población a través de planes, programas, y actividades afines; también existen convenios con Universidades para la formación de médicos comunitarios, epidemiólogos y agentes comunitarios en ambiente y salud. <sup>(49)</sup>

Es así que se diseñó un Programa desde el año 1998 que duró 10 años, Organizada por el Dr. Leon Torres( Profesor de la UNC del HNC), que logró formar una ONG-A303/96 , luego participa el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba quiénes resuelven formar una comisión para diseñar un

Programa de detección del Cáncer de Mama, sumando un convenio con la UNC.

Se habilitó 5000 mamografías repartidas en varios hospitales ( Misericordia, Maternoneonatal y San Roque) basándose en un llamado a la mujer supuesta sana de Córdoba, entre los 40 y 70 años, fueron estudiadas 4.120 mujeres y 110 mujeres estuvieron afectadas por cáncer de mama. Los estadios encontrados fueron 10,7% E 0, 40% E I ,48% E II y III.

La mamografía en este caso fue el instrumento de elección que diagnosticó el 94% de los casos y el 6% se diagnosticó con la clínica por silencio mamográfico (4 de 65). También se diseñó la doble lectura mamográfica,( lectura radiológica y lectura por el mastólogo), que efectiviza los resultados.

Lo anterior demuestra que la mamografía, para éstas pacientes, fué el instrumento de elección para el diagnóstico precoz de la patología mamaria; en éste Programa estaba previsto el tratamiento de las pacientes afectadas.

Desde el año 2004 al 2006 en la Ciudad de Córdoba , el Hospital José Miguel Urrutia, creó el Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba , también avalado por el Ministerio de Salud de Córdoba , cuyo Director es el Dr. Martin Alonso , quién se ocupa de recolectar, en forma sistematizada, la información de todos los casos de esta enfermedad.

Según el Registro de Tumores de la Provincia Córdoba, se registraron los tumores en las mujeres entre 2004/2009 donde el cáncer de mama resultó el más frecuente siendo el 32,50% del total de cánceres estudiados.<sup>(189)</sup>

El 90% de los cánceres de mama con lesiones menores a 1cm tienen la posibilidad de curarse, por ello se debe buscar el diagnóstico precoz de ésta patología.<sup>(142)</sup>

### **Aspectos epidemiológicos de la edad de aparición del cáncer de mama.**

Con respecto a las edades de ocurrencia de la enfermedad, los estudios internacionales muestran variaciones en la edad promedio de diagnóstico del cáncer de mama. Por ejemplo, el promedio de edad para las mujeres norteamericanas es de 60 años <sup>(9)</sup>; la edad promedio según estudios cubanos es de 58 años <sup>(8)</sup>; en estudios iraníes, la media fue de 46 años <sup>(5)</sup>.

De la observación de las estadísticas, surge que la mayor frecuencia de diagnóstico del cáncer de mama se da en mujeres cuya edad es igual o mayor que 40 años. Algunos autores insisten en que debería estudiarse la patología en mujeres mayores de 40 años, porque en ese rango de edades se registra la mayor frecuencia de ocurrencia de la enfermedad. <sup>(87)</sup>

Pese a que la frecuencia de la patología aumenta con la edad, las mujeres de edad menor o igual a 39 años presentan la particularidad de tener una mayor carga de enfermedad, con una mortalidad desproporcionada, puesto que biológicamente la enfermedad es más agresiva y su diagnóstico se realiza en estadios más avanzados; se considera que la edad es un factor predictor independiente de resultados adversos en el cáncer de mama en la mujer joven. <sup>(17, 65, 83, 89, 90,115)</sup>

De lo anterior se infiere que es importante conocer y monitorear las tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en todas las edades, lo que hace necesario definir el concepto de "mujer joven", que no es uniforme en el campo de la patología maligna de mama. Diferentes artículos hacen referencia al rango de 35 a 40 años. Algunas publicaciones las dividen en menores y mayores de 35 años; otras, lo establecen en 40 años o menores, y otras en 45 años o menores. <sup>(2,3, 82, 89, 91,93)</sup>

La mayoría de los artículos consultados estiman que la frecuencia de aparición de la enfermedad mamaria en mujeres menores de 40 años de diferentes países es del 5% al 7%; se trata del tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres de la franja de 25 a 39 años de edad. <sup>(1, 2, 3, 6, 64,92)</sup>

Los datos de estudios norteamericanos indican un 52% más de muertes en mujeres menores de 39 años que en las de más edad. De modo similar a lo expuesto anteriormente, a menudo tienden a presentarse en etapas más avanzadas que en mujeres mayores y son más agresivos, lo que explica su peor pronóstico. <sup>(6,17)</sup>

Los altos índices de recurrencia local en mujeres jóvenes se explican parcialmente por retrasos en el diagnóstico y hallazgos en estadios avanzados. <sup>(1, 17,51)</sup>

En referencia a la edad de ocurrencia de la patología, es importante tener en cuenta el indicador “esperanza de vida”, que se define como “el número de años que cabe esperar que viva una persona de una edad determinada si se mantienen las tasas de mortalidad vigente; por otra parte, el indicador “Años de Vida Potencialmente Perdidos” (AVPP) indica la pérdida que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros. Estos representan una medida que resume de la mortalidad de la población y que puede usarse para determinar y monitorear prioridades o metas en salud. <sup>(42,82)</sup>

Los AVPP se basan en el supuesto de que cuanto más prematura es la muerte, tanto mayor es la pérdida de años por vivir, lo que implica una carga adicional cuando se trata de mujeres jóvenes que tienen hijos pequeños y a veces son el único sostén económico del hogar. <sup>(93)</sup>

Según los datos sobre mortalidad por cáncer de mama de la DEIS (Dirección de Estadística e Información en Salud) en el período 2004-2010, para un total de 1.221 muertes, los AVPP indican un promedio de 84 años de vida perdidos para mujeres de edad menor o igual a 39 años; en comparación con mujeres de 40 años o más donde para un total de 33.975 muertes en éste período, se pierde un promedio de 46,7 años de vida. <sup>(87,104)</sup>

El análisis de la distribución y evolución en el tiempo de los AVPP en los distintos estratos socioeconómicos es útil para conocer el impacto de las políticas públicas sobre acceso y protección de grupos vulnerables. Este indicador ha sido ampliamente utilizado para el estudio de las desigualdades en salud a nivel nacional y en comparaciones entre distintas regiones. <sup>(29, 30,31)</sup>

De todo lo expuesto resulta que el cáncer de mama en la mujer joven necesita modalidades de tratamiento más agresivas y requiere una vigilancia y un seguimiento más estrechos.

Otro aspecto que diferencia a las pacientes jóvenes de las de mayor edad es el deseo de fertilidad, por lo que se hace necesario el asesoramiento de un especialista. <sup>(1)</sup>

Algunas publicaciones internacionales describen al cáncer de mama en la mujer menor de 40 años como una entidad diferente del que se presenta en

mujeres de franjas etarias superiores, por presentar ambas epidemiologías distintas. <sup>(2,3)</sup>

Dichas publicaciones aconsejan un abordaje multidisciplinario que incluye a mastólogos, oncólogos, radioterapeutas, especialistas en fertilidad, patólogos, genetistas, trabajadores sociales, cirujanos plásticos y psicólogos, ya que las mujeres jóvenes muestran tener una baja tolerancia al problema en comparación con las mujeres mayores. <sup>(1)</sup>

### **Aspectos pronósticos y predictivos en la clasificación TNM del cáncer de mama.**

El American Joint Committee on Cancer <sup>(18)</sup> AJCC ( Comité norteamericano conjunto designado originalmente para la estadificación del cáncer e informe de resultados finales), se reúne el año 2009, que marca el 50 aniversario de la codificación de la estadificación del tumor en el sistema TNM, y en el que se publica la séptima edición del manual de estadificación.

El sistema TNM, en sus comienzos, fue desarrollado en ausencia de una terapia sistémica efectiva y sin la comprensión de la biología del cáncer de mama que existe en la actualidad. <sup>(52)</sup>

Dicha estadificación TNM (T: tamaño del tumor; N: afectación o no de los ganglios linfáticos regionales; M: presencia o no de metástasis a distancia) tuvo como primer objetivo proporcionar una nomenclatura estándar. <sup>(52)</sup>

La confirmación microscópica del diagnóstico es obligatoria y se debe registrar el tipo histológico; tienen valor predictivo el tamaño del tumor, las metástasis en los ganglios, la invasión linfovascular, y el grado del carcinoma según la clasificación de Scarff Bloom Richarson. <sup>(18, 54, 55,56)</sup>

Dicha clasificación TNM tiene valor pronóstico, ya que a través del análisis surge que la supervivencia a 8 años para los EI es de un 80%, para EII del 70%, para EIII del 40%, y para el EIV, del 10% . <sup>(10,18,23)</sup>

En los países desarrollados con políticas sanitarias efectivas, al 55% de las mujeres se les diagnostica la patología mamaria en estadios 0 y I, al 35% en

estadio II, al 6% en estadio III y al 5% en estadio IV <sup>(11)</sup>; por el contrario, en India el 74% de los tumores de mama diagnosticados son localmente avanzados o metastásicos. <sup>(22)</sup>

Pese a que los estudios internacionales frecuentemente se refieren a conceptos relativos al cáncer de mama temprano, no se han encontrado acuerdos en la literatura ni una definición que establezca los límites entre el cáncer de mama de diagnóstico temprano y el comienzo del diagnóstico tardío; hay referencias contrapuestas, comenzando por el INC (Instituto Nacional del Cáncer) que establece que es de diagnóstico temprano aquel “cáncer de mama que no se ha diseminado más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila. Incluye el carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadios I, IIA, IIB y IIIA”. <sup>(77)</sup> Giuliano A. y col. opinan que el factor pronóstico más importante para los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano es el impacto de la enfermedad en los ganglios linfáticos axilares. <sup>(54)</sup>

Un ensayo retrospectivo observacional, el Z0010, llevado a cabo por el mismo autor, fue diseñado para evaluar la prevalencia y el significado pronóstico de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos centinela. Giuliano estudió mujeres con estadio T1 ó T2 N0M0 y observó que no hay diferencias en la supervivencia entre pacientes con axila negativa y aquellas en las que se detectaron micrometástasis evidenciadas por inmunohistoquímica. <sup>(112)</sup> La identificación de micrometástasis ha añadido complejidad a la valoración pronóstica. <sup>(21)</sup>

Mónica Morrow expresa que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana son de ganglio negativo en el momento de diagnóstico. <sup>(53)</sup> Otros estudios también consideraron el estadio clínico T1N0M0 o T2N0M0 como estadio temprano. <sup>(21)</sup>

La técnica del ganglio centinela, puesta en práctica en los años 90, ha permitido tener un conocimiento más preciso del verdadero grado de extensión linfática del cáncer de mama. Permite llevar a cabo un estudio más minucioso de un número muy limitado de ganglios, evitando la realización de linfadenectomías innecesarias, con excelentes resultados en el seguimiento a largo plazo, lo que reduce la morbilidad postoperatoria y la duración de la hospitalización postoperatoria. <sup>(57,58)</sup>

Veronesi H. explica que no debe realizarse la disección axilar en pacientes con cáncer de mama sin antes examinar el ganglio centinela. La preservación de los ganglios linfáticos axilares sanos puede ser beneficiosa para la paciente porque mantiene su sistema inmune. <sup>(58)</sup>

Por ello, la disección axilar puede omitirse en el caso de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, lo que disminuye en forma significativa la morbilidad a corto y largo plazo, y evita la formación de seromas, la alteración de movimiento del hombro, la neuropatía y el linfedema del brazo, que provocan discapacidad y atentan contra la calidad de vida de la paciente. (33, 53,101,154)

Los avances en la ciencia clínica, el laboratorio y la investigación trasnacional han planteado dudas acerca de la relevancia de continuar con la estadificación TNM, especialmente en el cáncer de mama. <sup>(52)</sup>

### **Avances en la epidemiología genética del cáncer de mama**

La etiología del cáncer de mama es desconocida. Se ha señalado, entre otros factores de riesgo, a los hormonales y hereditarios.

El estudio de líneas celulares de cáncer en humanos ha sido una herramienta útil para el estudio de la biología molecular, la genética y la terapia de cáncer en muchos tipos de tumores, incluyendo el cáncer de mama. <sup>(61,33)</sup>

**Puesto que se trata de una patología compleja multifactorial, se deben tener en cuenta variables que se relacionan con el pronóstico, la predicción, el estado del receptor y el contenido de ADN (ploidía), entre otros aspectos.** <sup>(15, 54, 55, 56,109)</sup>

Teniendo en cuenta su biología, en los pacientes con cáncer de mama se evalúan regularmente la expresión del receptor de estrógeno (RE), del receptor de progesterona (RP) y la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/ neu ).

Perou y col. fue uno de los primeros grupos en describir los distintos subtipos o perfiles moleculares de los cánceres de mama con implicancias pronósticas y terapéuticas, y los clasificó en los siguientes subtipos <sup>(15,51,110,116)</sup>:

1- Luminal A: ER(+) y/o PR(+) (HER2 ) (-). Su crecimiento depende de los estrógenos; por lo tanto, son pacientes que responden con buenos resultados a

la terapia antiestrogénica; generalmente son pacientes mayores, de buen pronóstico. <sup>(104)</sup>

2- Luminal B: ER(+) y/o PR(+). HER2(+).

3- Sobreexpresión HER2: RE(-) PR(-) HER2(+). Son tumores pobremente diferenciados, de mal pronóstico, que responden a drogas monoclonales, combinadas con quimioterapia.

4- Triple negativo(TN): RE(-) PR(-) HER2(-), el 80% de éste subtipo tiene dentro de su variedad una expresión basal. Representa aproximadamente entre el 10% y el 15% ó el 20% del total de tumores de mama. Se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con metástasis linfática; por lo general son tumores de gran tamaño, tienen líneas celulares que derivan de tumores de alto grado anaplásico pobremente diferenciados, hay antecedentes familiares de cáncer de mama y mutaciones de los genes supresores BCRA 1 y 2. <sup>(1, 15,17, 51,61,109)</sup>

El registro de Cáncer de California en el periodo 1999-2003, muestra la evidencia del riesgo para el grupo etario con mayor frecuencia de TN. Los datos demuestran que en series de mujeres de edad menor o igual a 40 años, el OR es de 1,53 (con IC 1,37-1,70), en comparación con las mujeres de 40-49 años, donde el OR es de 1,20; el OR va disminuyendo paulatinamente hasta llegar 0,90 en aquellas de 70-79 años. <sup>(17)</sup>

Por lo tanto, ahora se considera estándar de atención el análisis del contenido de los receptores de Estrógeno (RE) y de Progesterona (RP), como así también el estado del HER2 (sobreexpresión).

Tanto en el cáncer de diagnóstico temprano como en el de diagnóstico tardío se ven afectadas significativamente las expresiones de estos tres marcadores; el subtipo molecular es un factor pronóstico independiente para cáncer de mama en pacientes menores de 40 años. <sup>(15, 17, 61,115)</sup>

Su utilidad reside en que permite determinar si un paciente debe ó no debe recibir terapia endocrina adyuvante (anti-estrógeno) ó anti-HER2 (trastuzumab). <sup>(15, 21,33)</sup>

Aunque la mayoría de las neoplasias de mama son esporádicas (no hereditarias), se estima que entre un 5 y un 10% resultan de una predisposición hereditaria. <sup>(67, 111, 117, 128)</sup>

Con el advenimiento de las pruebas genéticas en la práctica oncológica, se logró detectar la susceptibilidad de familias de alto riesgo. A la situación biológica, se suma el descubrimiento de los genes mutados BRCA1 y BRCA2, que ha llevado a la introducción de pruebas genéticas cada vez más sofisticadas para medir el riesgo de cáncer de mama de origen hereditario, entre otros aspectos. <sup>(116)</sup>

Dichos BRCA1 (con alteración del cromosoma 17) y BRCA2 (con alteración del cromosoma 13) son genes supresores de tumores que codifican las proteínas que funcionan en el proceso de reparación del ADN. Ambos productos génicos desempeñan un papel clave en los procesos celulares, tales como la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la transcripción. <sup>(128)</sup>

Por lo tanto, una mutación o una delección de un gen supresor tumoral provocaría una pérdida de su función y, como consecuencia, aumentaría la probabilidad de desarrollo de un tumor.

La prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varía de acuerdo con el país y el grupo étnico; en Norteamérica se estima que la frecuencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 es de 1 en 250 mujeres para el primero y de 1 en 800, para el segundo.

Entre los diferentes grupos étnicos, la frecuencia más alta se encuentra en los individuos con ancestros judíos de la familia Asquenazí (1 en 50). Otros grupos con alta prevalencia de mutaciones incluyen a países como Islandia, Canadá (especialmente los franco-canadienses), Polonia y Holanda. Estas tasas altas de prevalencia se deben a la presencia de mutaciones fundadoras, que son una o más mutaciones específicas en esa población, heredadas de un ancestro común y que se han ido amplificando a través de las generaciones, a lo que contribuye el aislamiento geográfico de la población. Por ejemplo, en la población judía Asquenazí existen dos mutaciones fundadoras en BRCA1 y una en BRCA2 que representan más de 90% de las mutaciones observadas en esta población. Pero en países o regiones donde los orígenes de la población son mixtos debido a la variedad y a la mezcla de razas, siguen siendo

necesarias más pruebas genéticas de secuencia completa en ambos genes para determinar con precisión las mutaciones fundadoras. <sup>(116)</sup>

No hay características patognomónicas que distingan los cánceres de mama de las portadoras de la mutación del BRCA1 ó BRCA2 de los que se presentan en las no portadoras.

La predisposición hereditaria constituye un factor de riesgo no modificable; las mutaciones genéticas y sus historias familiares están presentes en el cáncer de mama de primer grado (madre, hermana, hija), de segundo grado (abuelas, tías, primas) y en familias con cánceres múltiples.

Es muy probable que las características de los cánceres de mama que se presentan en las portadoras de la mutación BRCA1 sean ER(-), RP(-) y HER2(-). <sup>(77,131)</sup>

La mutación de los genes supresores se encuentra en pacientes con herencia autosómica dominante de cáncer de mama y se caracteriza por la transmisión de la predisposición al cáncer de generación en generación, por vía familiar ya sea paterna ó materna, con un riesgo de herencia del 50%.

Aunque el riesgo de heredar la predisposición sea del 50%, no todos los que tienen la predisposición desarrollarán cáncer, debido a la penetrancia (estimación del riesgo de desarrollar una neoplasia) incompleta del tumor.

Tanto los hombres como las mujeres pueden heredar y transmitir la predisposición autosómica dominante al cáncer.

Además, las portadoras de mutaciones BRCA1 tienen probabilidad de un 30% a un 40% de desarrollar cáncer de ovario, mientras que las mutaciones BRCA2 también aumentan el riesgo de cáncer de ovario, de páncreas, de próstata y cáncer de mama masculino. <sup>(128,131)</sup>

En la evaluación terapéutica inicial, tras el diagnóstico de una neoplasia de mama en una paciente portadora de mutación del gen represor BRCA1 y BCRA2, es importante discutir el riesgo de un segundo tumor primario ipsilateral y/o contralateral en la mama. <sup>(131)</sup>

El cáncer de mama es una de las patologías que ocurren en síndromes del tipo autosómico dominante. Dicha patología es una característica frecuente del síndrome LI-FRAUMENI, debido a las mutaciones del gen p53. Se caracteriza por cáncer de mama en pacientes premenopáusicas, con sobreexpresión del HER2, en combinación con sarcoma de la infancia, tumores cerebrales, leucemia y cáncer adrenocortical. <sup>(114,131)</sup>

En el cáncer de mama, la edad de comienzo de la mutación del gen p53 fue de 34,6 años, comparada con 42,5 años en familias sin mutación. Se cree que la mutación germinal del gen p53 es responsable de menos del 1% de los cánceres de mama. <sup>(71, 72,77)</sup>

Otro síndrome con alteraciones genéticas es el Síndrome de COWDEN. Tiene mutación del PTEN (gen supresor de tumores). Se asocia a hamartomas, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer endometrial y enfermedad tiroidea, tanto benigna como maligna. <sup>(73,74, 77,114)</sup> La estimación del tiempo de vida para el cáncer de mama en mujeres con este síndrome oscila entre el 25% y el 50%; como en otras formas de cánceres hereditarios, el comienzo ocurre a menudo a una edad joven y puede ser bilateral. <sup>(75,76,77)</sup>

Las características familiares en otras variedades de genes mutados, que sugieren predisposición hereditaria al cáncer de mama, incluyen las siguientes <sup>(77)</sup>:

- Múltiples cánceres en una familia.
- Cánceres que típicamente se presentan a una edad más temprana que la de los casos esporádicos (definidos como casos no asociados con riesgo genético).
- Dos o más cánceres primarios en un solo individuo. Estos podrían ser cánceres primarios del mismo tipo por (por ejemplo, cáncer de mama bilateral) ó cánceres primarios de tipos diferentes (por ejemplo, cáncer de mama y de ovario en la misma persona).
- Cáncer de mama masculino.

### **Asesoramiento para pacientes con alto riesgo genético**

Los factores que sugieren que podría encontrarse una mutación BRCA1 o BRCA2 en una familia determinada incluyen: el número de parientes afectados con cáncer de mama o de ovario, la edad de diagnóstico del cáncer de mama, tener ancestros judíos, ciertas características anatomopatológicas de los cánceres de mama y de ovario, y tener receptores triplemente negativos. <sup>(131)</sup>

En la última década, se ha hecho un gran esfuerzo por identificar a las familias con historia de cáncer de mama originado en mutaciones en los genes BRCA.

Aproximadamente entre el 20% y el 25% de los cánceres de mama con antecedentes familiares puede atribuirse a una mutación germinal en el gen BRCA1 o el BRCA2; por lo tanto, el 75% ocurre sin explicación. <sup>(109-116-131)</sup>

Es necesario integrar el testeo de otras mutaciones germinales que predispongan al cáncer de mama y ovario, las que podrían representar en conjunto un 30% adicional de los casos de cáncer de mama hereditario. <sup>(117)</sup>

Para la vigilancia del cáncer de mama en portadoras de BRCA se recomienda incluir la práctica del auto-examen, además de los exámenes clínicos de mama dos veces al año. Sin embargo, un estudio de 236 mujeres canadienses con mutación de los BRCA demostró que los exámenes clínicos mamarios solos no son sensibles; se detectaron áreas de sospecha en el 9,1% de las pacientes examinadas. Además, la mamografía mejoró significativamente la capacidad de detectar el cáncer, la sensibilidad de detección aumentó a 45% y la especificidad, a 99,8%. La preocupación por el potencial de daño de la radiación ionizante, y la disminución de la sensibilidad de la mamografía en mujeres más jóvenes con mamas densas, han generado interés en la ecografía y la resonancia magnética ( RM) como técnicas de imagen alternativas. <sup>(113)</sup>

La sensibilidad de la ecografía sola para la detección de cáncer de mama en portadoras de la mutación BRCA, es de entre 33% y 40% en series de cribado clínico. <sup>(133)</sup>

Aunque la mayoría de las series muestran una alta especificidad asociada con el ultrasonido (superior al 90%), la RM permite diagnosticar cánceres de mama que se perderían por ultrasonido y/o mamografía. <sup>(133)</sup> En relación con las medidas de prevención y detección temprana, Warner y colab. <sup>(133)</sup> sostienen

que las imágenes anuales de RM han demostrado ser un medio más sensible de detección que la mamografía anual para mujeres con alto riesgo de cáncer por mutación BRCA1 o BRCA2, o de riesgo moderado de cáncer debido a una fuerte historia familiar. Kotsopoulos <sup>(126)</sup> sostiene que está de acuerdo en el uso de la RM como vigilancia y prevención, aunque hay poca evidencia de que el cribado anual con RM aporte beneficios adicionales a la mamografía anual. <sup>(117, 121, 122,132)</sup> A su vez, Cooper y colab. en su estudio de 236 mujeres canadienses portadoras de la mutación, señalan que el agregado de la RM al régimen de mamografía, ultrasonido y exámenes clínicos de las mamas aumentó la sensibilidad del 65% al 95 %.

Hasta ahora, la principal opción de reducción del riesgo, tanto en mujeres de la mutación BRCA, ha sido el uso de tamoxifeno o raloxifeno; hallazgos recientes sugieren una efectividad superior del exemestano y el anastrozol (inhibidores de la aromatasa no esteroide) en la incidencia del cáncer de mama inicial en mujeres postmenopáusicas. <sup>(117, 118,131)</sup>

No se han demostrado los beneficios del tamoxifeno para la prevención primaria del cáncer de mama en mujeres portadoras sanas; Se han establecido diversos tratamientos para estas pacientes, como la quimioprevención con terapia endocrina; aunque se ha probado en mujeres posmenopáusicas, es menos aceptable para jóvenes premenopáusicas sanas portadoras de BRCA y su papel no se ha determinado claramente.

Otra de las opciones para la disminución del riesgo en pacientes portadoras sanas es la salpingooforectomía, que tiene dos ventajas: reduce drásticamente el riesgo de carcinoma de ovario y disminuye el riesgo de cáncer de mama a aproximadamente la mitad; se la aconseja en pacientes de 35 a 40 años. <sup>(113, 116,131)</sup> Desgraciadamente, en portadoras sanas la salpingooforectomía induce rápidamente a la menopausia. Sobre la base de conclusiones diferentes, algunos autores sostienen que la mastectomía bilateral impacta negativamente en la calidad de vida y en la imagen corporal, pese a la posterior reconstrucción mamaria. Para otros autores, ese impacto negativo no existe. <sup>(113)</sup>

Cooper y col. informan que la mastectomía profiláctica bilateral en portadoras sanas con gen mutado BRCA, ha demostrado ser una intervención eficaz, con un 98% de reducción de riesgo de cáncer de mama después de un seguimiento promedio de 4,5 a 6,4 años. <sup>(113,131)</sup>

El conocimiento del riesgo de desarrollar una neoplasia de mama en función del gen mutado y de la edad de la paciente es de extraordinario valor a la hora de asesorar y elegir una estrategia preventiva. El riesgo aumenta con el número de parientes afectados y edad de diagnóstico. <sup>(62, 64, 68, 77, 111,116)</sup> La identificación temprana de una mutación BRCA del individuo es crucial para optimizar la vigilancia y permitir la detección temprana del cáncer de mama, a pesar de que no da garantías de supervivencia. Puesto que estas patologías requieren tratamientos agresivos, la posibilidad de diagnóstico temprano de portadoras es muy importante. <sup>(113)</sup>

Por lo tanto, pueden seleccionarse pacientes con antecedentes familiares, a edades tempranas, para su valoración genética, lo que permite hacer el diagnóstico de portadoras sanas con mutación BRCA; el *screening* se usa en éstas pacientes como estándar de atención.

En relación con lo expresado, no son pocas las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama que al someterse a pruebas genéticas muestran una mutación BRCA1/2.

Se han informado casos de cáncer de mama en familias que no son portadoras de una mutación BRCA. Algunos casos pueden deberse al azar, pero otros podrían deberse a una deleción grande, o a la pérdida de la función de mutación del BRCA1 o BRCA2 que no pudo detectarse por el tamizaje convencional, o a mutaciones en otros genes. <sup>(113,116, 117)</sup>

Kotsopoulos informa sobre un estudio de 1492 mujeres con historia familiar de cáncer de mama y ovario y pruebas genéticas negativas; entre estas mujeres se da un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama comparado con el de la población general, lo que equivale a un riesgo de por vida del 40%. <sup>(126)</sup>

Aunque los riesgos de estas mujeres no son tan altos como los de las portadoras de mutaciones BRCA (40% de riesgo de por vida en comparación

con el 80%), siguen siendo significativamente mayores que los riesgos de la población en general (riesgo de por vida del 11%), por lo que se hace necesario mejorar las medidas de vigilancia y prevención para este grupo de mujeres. <sup>(117)</sup>

Por otra parte, aunque hay prácticas para el manejo de las mujeres con una mutación BRCA1/2 basadas en la evidencia, hay poca evidencia sobre el modo de manejar a las mujeres de familias con antecedentes de cáncer de mama pero sin mutaciones BRCA1/2. <sup>(117)</sup>

Según varios autores, la prevención del cáncer de mama en estas mujeres de alto riesgo tiene una dimensión especial debido a que, en primer lugar, no se justifica la mastectomía preventiva, pues no son consideradas de alto riesgo; en segundo lugar, se considera que el riesgo de cáncer de mama es específico del lugar, es decir, que no tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario. <sup>(117,119,120)</sup>

En resumen, la riqueza de la evidencia epidemiológica y biológica, dará lugar a una comprensión muy necesaria del cáncer de mama familiar y proporcionará evidencia para guiar a los profesionales de la salud en el manejo y cuidado de las mujeres cuyas familias no presentan mutación BRCA.

En última instancia, el objetivo de los diferentes investigadores fue desarrollar estrategias viables para la reducción de riesgos.

Aunque los factores genéticos son importantes, la posibilidad de modificar el cáncer de mama en estas mujeres de alto riesgo provendrá también de un mayor conocimiento de los factores no genéticos modificables, como la dieta, el estilo de vida, la quimioprevención, la edad del primer embarazo, la historia de lactancia materna, el cuidado de la fertilidad con anticonceptivos hormonales y el *screening*, entre otros. <sup>(124-127,131)</sup>

Esta información ayudará a la identificación de medidas preventivas que pudieran tener éxito en la reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de mama y al diseño de guías clínicas para el manejo de estas mujeres de alto riesgo. <sup>(117)</sup>

Cuando se usa la historia familiar para evaluar el riesgo, debe tenerse en cuenta la precisión e integridad de los datos. Una historia familiar puede ser errónea, o una persona puede desconocer a los parientes afectados de cáncer. Además, la existencia de familias pequeñas ó de muertes prematuras puede limitar la información. El cáncer de mama y ovario por la rama paterna generalmente incluye parientes más lejanos que el de la rama materna, lo que hace más difícil obtener los datos. Cuando se compara la información obtenida del paciente con casos verificados independientemente, la sensibilidad de una historia familiar de cáncer de mama es alta. (83% a 97%). <sup>(77-79)</sup>

Si bien el conocimiento de los factores biológicos, herencias familiares y grados de diferenciación permite elegir las estrategias de tratamiento más efectivas, el más importante factor pronóstico en esta enfermedad es la detección temprana, por lo que se debe insistir en programas de cribado con personal capacitado para tal fin, y diseños de *screening* probados que lo hagan posible. Esto permitiría mejorar el nivel de conocimiento de la patología en la población femenina, para generar conciencia sobre la importancia de realizar los controles en tiempo y forma. <sup>(3, 59,61)</sup>

### **Objetivo General**

Analizar la edad, el estadio y las características epidemiológicas del cáncer de mama en las mujeres que consultaron en el ámbito público de la Ciudad de Córdoba durante el período 2004/2010

### **Objetivos específicos**

- Indagar el nivel de detección temprana de los casos registrados durante el período 2004/2010.
- Analizar la tendencia de presentación del Cáncer de mama desde 2004/2010 en el ámbito Público de la Ciudad de Córdoba.
- Identificar las características de antecedentes familiares de pacientes con cáncer de mama en el período 2004/2010.

# **Material y método**

## **Descripción del ámbito de estudio**

Para realizar este estudio se contó con autorizaciones por escrito a las autoridades pertinentes.

Las instituciones públicas estudiadas fueron: Hospital Nacional de Clínicas (HNC), Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUMN), Hospital San Roque (HSR), Hospital Misericordia (HM). Estas instituciones públicas poseen servicios de especialistas que tratan la patología oncológica de la mama en la Ciudad de Córdoba.

La fuente de datos para el análisis de la presente investigación fueron:

- 1) el total de informes anatomopatológicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de los archivos de los Servicios de Anatomía Patológica de cada hospital, en el período 2004-2010.
- 2) el total de historias clínicas de mujeres con cáncer de mama en cada institución incluida en el estudio en el período 2004-2010.

**Tipo de estudio:** La presente es una investigación retrospectiva, observacional, transversal y de naturaleza epidemiológica.

### **Población:**

#### **Universo o población objetivo:**

La población objeto de estudio está constituida por los registros de mujeres con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama en las instituciones públicas anteriormente mencionadas de la Ciudad de Córdoba durante los años 2004-2010.

#### **Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión**

La unidad de análisis fue el registro de la mujer con cáncer de mama.

Criterios de inclusión: mujeres con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama por primera vez

Criterios de exclusión: hombres con cáncer de mama, mujeres sin cáncer de mama.

### **Población accesible. Muestra. Selección y tamaño de la muestra.**

La población accesible fue:

-Todas las mujeres que se encuentran registradas en los servicios de Anatomía Patológica con diagnóstico de cáncer de mama en las instituciones públicas en estudio, de la Ciudad de Córdoba durante el periodo 2004-2010.

-Todas las mujeres que se encuentran registradas en los servicios de admisión y estadística con diagnóstico de cáncer de mama en las instituciones públicas de la Ciudad de Córdoba durante el período 2004-2010.

Se obtuvieron 1423 registros.

### **Instrumento de recolección de datos.**

Los datos obtenidos de las fichas del Servicio de Anatomía Patológica de la institución en estudio fueron el grado y diferenciación anatomopatológicos de la lesión y el número de las Historias Clínicas.

Los datos obtenidos de las Historias Clínicas de las instituciones en estudio fueron:

-Edad de la mujer al momento del diagnóstico, la cual se corresponde a la obtenida en el informe de anatomía patológica.

-Estudio anatomopatológico

-Estadio clínico del cáncer de mama según clasificación TNM (E0, EI, EII, EIII, EIV), según la séptima edición del Joint Comitee<sup>(18)</sup>

-Marcadores biológicos clasificados en:

Luminal A para Receptor de estrógenos RE (+), receptor de progesterona RP (+) HER2 (-);

Luminal B, RE (+), RP (+), HER2 (+);

Triple negative (TN) RE(-), RP(-), HER2(-);

Sobreexpresión RE(-), RP(-), HER2 (+).

-Grado tumoral, según clasificación de Bloom-Richardson<sup>(18)</sup>

-Antecedentes familiares de primer grado (madre, hermana ó hijas), antecedentes familiares de segundo grado (abuela, tías, primas)

### **Análisis de los datos**

Las variables mensurables se describen a partir de sus medidas de resumen, y las variables categóricas se describen a partir de análisis de frecuencias y sus comparaciones con la técnica de datos categorizados, utilizando el test de Chi-cuadrado ajustado.

Para evaluar el nivel de detección temprana de los casos registrados durante el período 2004/2010 se analizaron los registros por año y se relacionó entre ellos la edad de diagnóstico de las mujeres incluidas en el estudio. Este procedimiento luego fue efectuado para cada institución.

Para evaluar las tendencias de los registros durante el período analizado se utilizó el modelo de regresión lineal, considerando la edad de la mujer como variable respuesta y el año de registro como variable regresora.

A partir de la muestra de  $n$  registros de mujeres con cáncer de mama por año y la edad de las mujeres se planteó la ecuación  $\{(X_i, Y_i), i = 1, \dots, n\}$ , y se visualizó gráficamente la relación existente entre ambas mediante un gráfico de dispersión, en el que los valores de la variable  $X$  se disponen en el eje horizontal y los de  $Y$  en el vertical. Luego se buscó la recta que ajuste a la nube de puntos del diagrama, que pueda ser utilizada para predecir los valores de  $Y$  a partir de los de  $X$ . La ecuación general de la recta de regresión toma entonces la forma de:  $Y = a + b X$ .

Para evaluar la posibilidad de cambios de tendencia en el tipo histológico y grado del tumor registrado según la edad de la mujer, se utilizó el modelo de regresión de Poisson, donde la variable dependiente fue el año del registro, la variable regresora fue la edad y las variables clasificadoras, el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral.

El modelo de regresión para una variable de Poisson es un modelo que permite estudiar si dicha variable depende o no, de otra u otras variables.

Si una variable de Poisson de parámetro  $\lambda$  es independiente de otra variable  $X$ , se cumple  $\lambda = \lambda | X$ ; por consiguiente, un modelo de regresión es una función de  $\lambda$  en  $X$  que a través del coeficiente de  $X$  permite investigar la relación anterior.

La identificación de las características de antecedentes familiares de pacientes con cáncer de mama en el período 2004-2010 fue analizada mediante la presentación de la frecuencia de cada categoría asignada al tipo de antecedente de primero o segundo grado de parentesco.

En todos los casos se trabajó con un nivel de significación de 0,05 y todos los análisis fueron procesados utilizando el software estadístico InfoStat.

### **Consideraciones éticas**

La presente investigación tuvo en cuenta los resguardos éticos relativos a la identidad de las mujeres registradas en los informes anatomopatológicos y en la historias clínicas. Se cumplió con la normativa nacional e internacional para la ética de trabajos basados en datos secundarios

# RESULTADOS

La información presentada en resultados se efectuará inicialmente con un abordaje descriptivo y luego con las asociaciones correspondientes para dar respuesta a los objetivos planteados.

Previo a la descripción de los datos es relevante hacer mención a las características de los registros obtenidos en las historias clínicas, en función de que en los estudios con abordaje epidemiológicos basados en datos secundarios, es esencial evaluar la calidad de los mismos. En este contexto se observó, para esta investigación, que la información buscada no estaba presente en todas las historias clínicas. Por esto en la descripción de los datos se tuvo en cuenta como total de casos el número de registros encontrados y no el total de historias clínicas relevadas. En la Tabla N°1 se presenta la proporción de registros por variable y por unidad hospitalaria.

**Tabla N°1. Frecuencias de registros HNC,HUMN,HSR,HUM, obtenidos en las historias clínicas sobre edad, estadio y grado de diferenciación tumoral según las institución Incorporadas en el estudio.**

	Total	Edad registrada	Estadio registrado	Grado Tumoral
<b>HNC</b>	<b>660</b>	<b>97,27%</b>	<b>63,18%</b>	<b>21,26%</b>
<b>HUMN</b>	<b>361</b>	<b>98,61%</b>	<b>80,34%</b>	<b>30,82%</b>
<b>HSR</b>	<b>214</b>	<b>92,05%</b>	<b>65,42%</b>	<b>26,64%</b>
<b>HM</b>	<b>188</b>	<b>94,68%</b>	<b>70,21%</b>	<b>21,26%</b>
<b>Total</b>	<b>1423</b>			

*Ref. HNC, Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología;  
HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.*

### **I-Análisis sobre casos registrados.**

**El total de registros obtenidos fueron 1423.** Se analizaron los casos según el año, observándose que las frecuencias fueron similares en todos los años estudiados (fig.N°1)

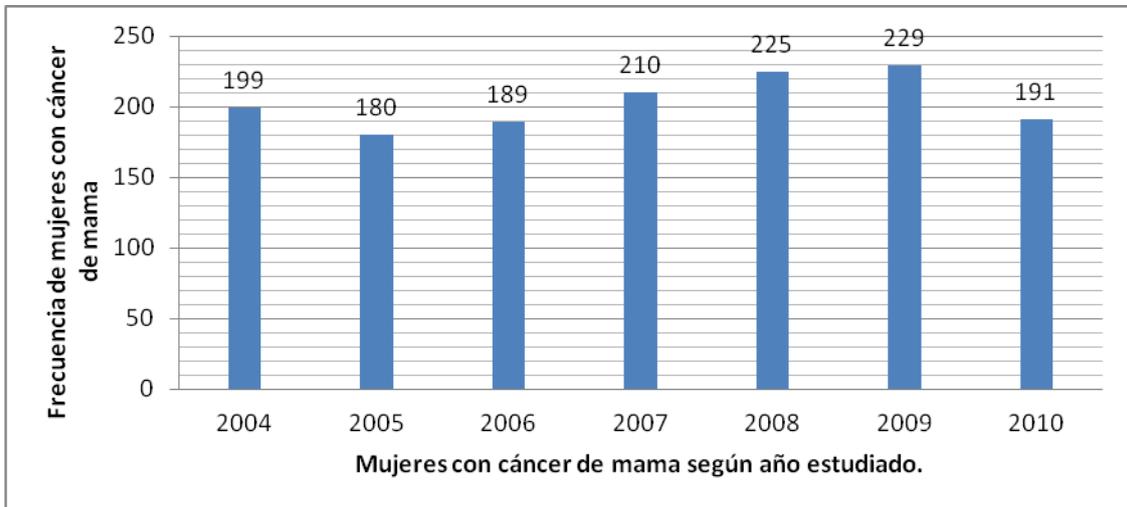


Figura N°1-Distribución según año de estudio, casos diagnosticados con cáncer de mama en los hospitales públicos HNC, HUMN, HSR, HM (n=1423).  
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología ; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia

En el siguiente análisis sobre el total de casos que se registra en las fichas del Servicio de Anatomía Patológica de cada nosocomio, **se observó que el Hospital Nacional de Clínicas presenta una mayor frecuencia de registro,** luego sigue el HUMN observando una menor frecuencia en el HSR y HM ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,005$  respectivamente), (fig.N°2)

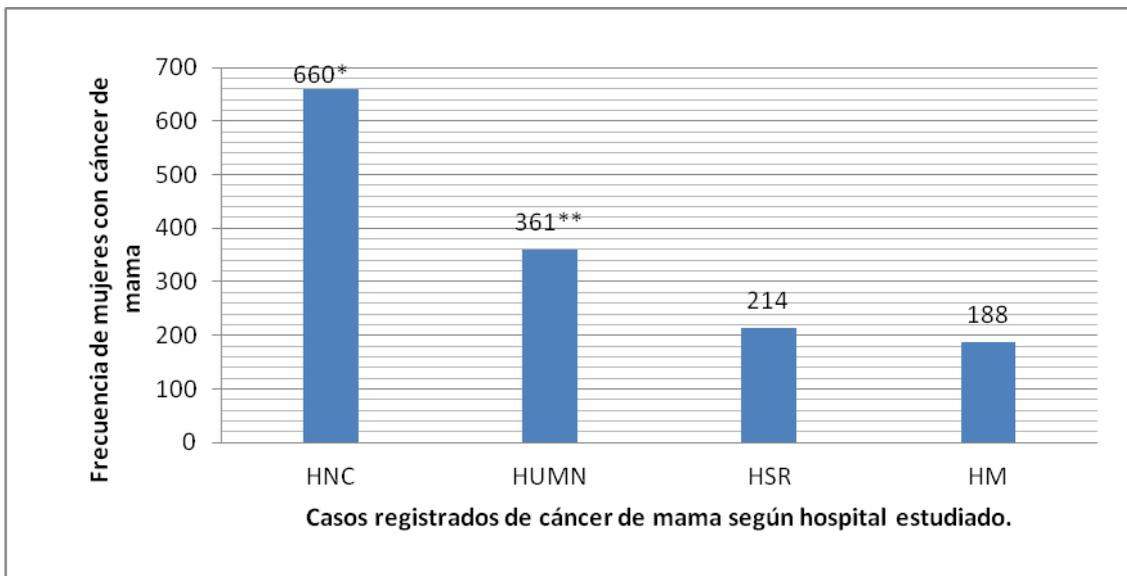


Figura N°2-Distribución de las frecuencia de registros de pacientes con cáncer de mama según HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010 (n=1423). \* $p < 0,0001$ ; \*\* $p < 0,005$   
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y neonatología ; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

En la figura N°3 se muestra la distribución de las frecuencias de registros de mujeres con cáncer de mama, combinando el año de registro con las instituciones analizadas. En dicha figura puede observarse el predominio de registros enunciado anteriormente.

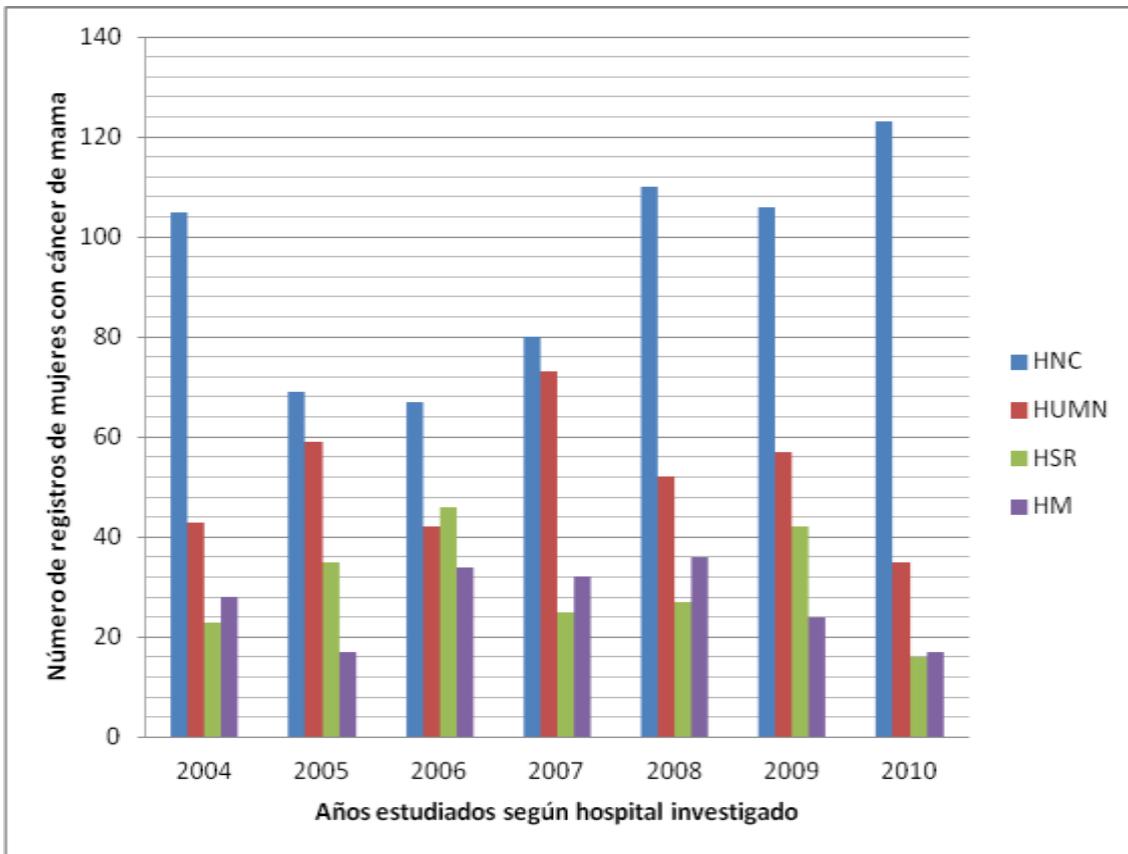


Figura N° 3- Distribución de los registros encontrados de mujeres con cáncer de mama 2004/2010. (n=1423).

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

## II-Estudio sobre la edad de diagnóstico del cáncer de mama

Al evaluar la distribución de edad de las pacientes registradas, se observó una **media de edad de 57,08±0,36 años, con una edad mínima de 20 años y una máxima de 96 años (fig.N°4)**

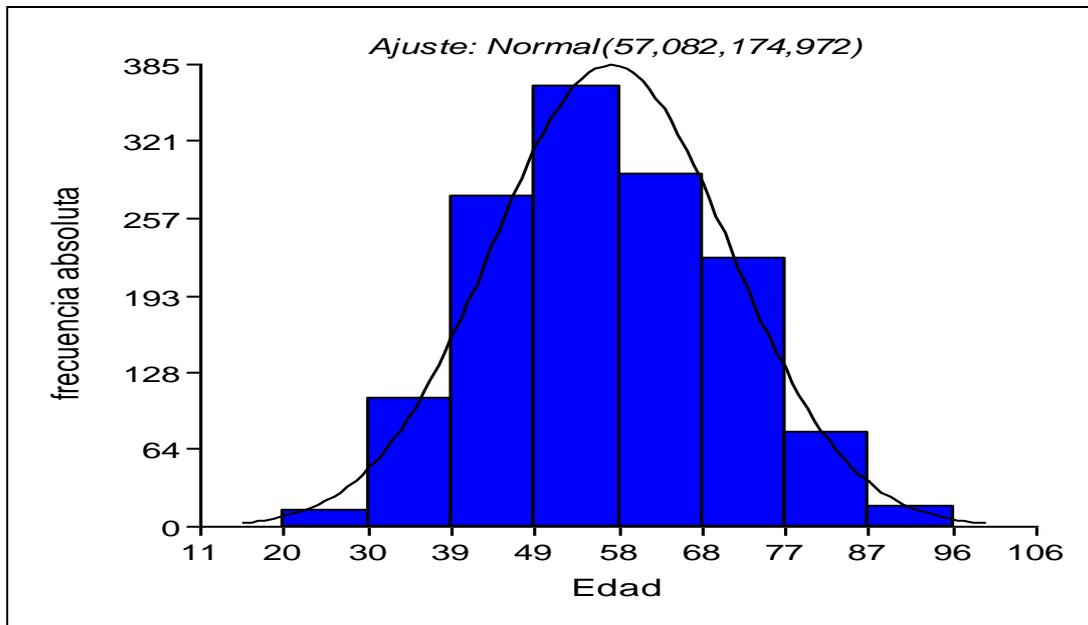


Figura N° 4: Distribución de la edad de las pacientes con cáncer de mama en las instituciones estudiadas, (n=1423).

De las 1423 pacientes registradas, el dato de **la edad se encontró en 1373 Historias Clínicas (96,49% de los casos)**; posteriormente se estudiaron las frecuencias de edad agrupadas en décadas y por año en estudio **Se puede observar, que las pacientes con una edad igual o menor a 39 años presentan una frecuencia de cáncer de mama de 8,74% en relación al total de los registros** (Tabla N° 2).

Tabla N°2- Distribución de la edad de las mujeres con cáncer de mama, por década en las instituciones estudiadas HNC, HUMN, HSR, HUM, 2004/2010, (n=1373).

	Años								total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
2004	2	16	37	52	41	26	9	2	185
2005	0	9	38	57	41	23	5	1	174
2006	1	10	42	54	39	24	15	0	185
2007	4	20	32	58	39	39	12	1	205
2008	4	16	50	56	48	32	11	2	219
2009	2	19	38	55	45	48	12	4	223
2010	1	16	38	35	40	31	15	6	182
<b>total</b>	<b>14</b>	<b>106</b>	<b>275</b>	<b>367</b>	<b>293</b>	<b>223</b>	<b>79</b>	<b>16</b>	<b>1373</b>

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología HSR: Hospital San Roque, HM: Hospital Misericordia

Al comparar en este grupo, la frecuencia entre la década de 20-29 años y 30-39 años, se detectó una diferencia significativa con mayor predominio en la década de 30-39 años  $p < 0,0001$  (fig.N°5).



Figura N°5- Distribución de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en los grupos 20-29 y 30-39 años, HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010. (n=120). \* $p < 0,0001$   
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

Se analizan todas las décadas siguientes; en las décadas 40-49 y 50-59 años **el predominio de frecuencia en registros con cáncer de mama se encuentra en el segundo grupo etario,  $p < 0,0001$ .** (fig.N°6)



Figura N°6- Distribución de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en los grupos 40-49 y 50-59 años, HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010 (n=642). \*  $p < 0,0001$   
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

En las décadas 50-59 y 60-69 años, nuevamente la comparación reflejó un predominio de frecuencia de la patología en el primer grupo ( $p < 0,0001$ ), (fig.N°7)

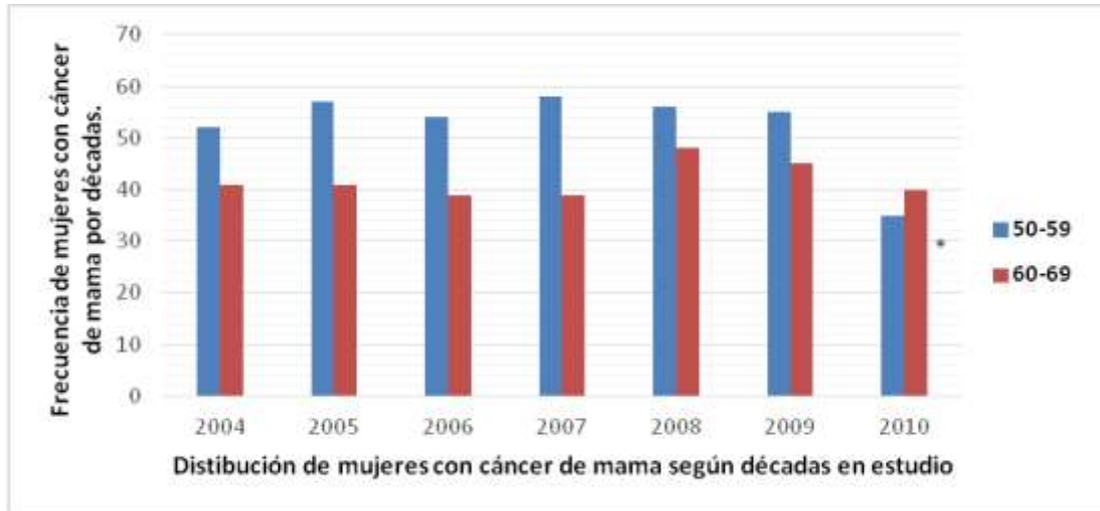


Figura N°7- Distribución de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el decenio 50-59 y 60-69 años, HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010. (n=660.) \*  $p < 0,0001$   
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

En las siguientes décadas la frecuencia va disminuyendo, tal como se observa en la fig.N°8, en donde la menor frecuencia se presenta en la década de 70-79 años,  $p < 0,0001$ , siguiendo el mismo comportamiento en las décadas siguientes.

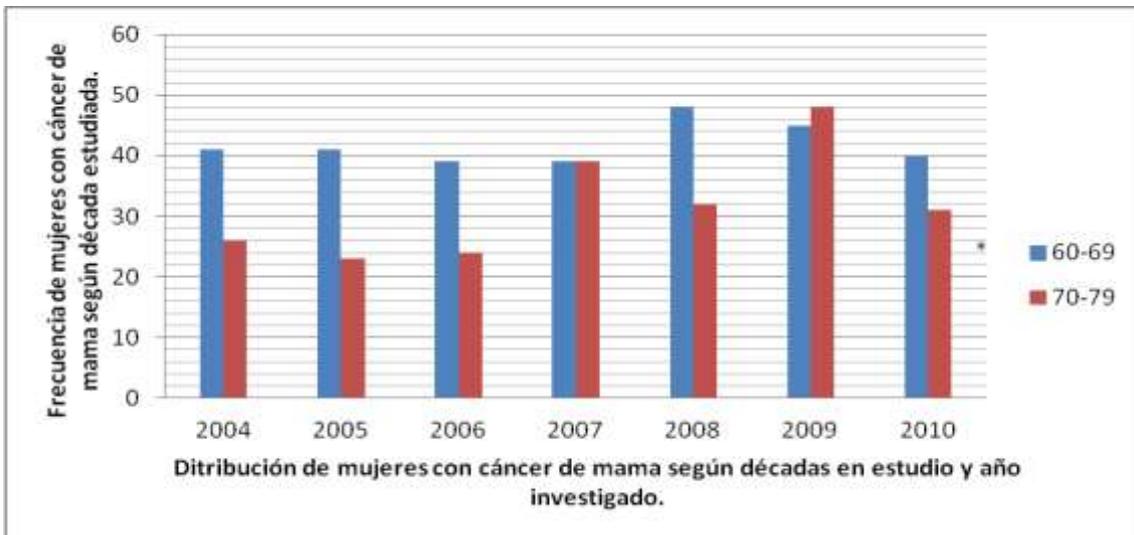


Figura N°8- Distribución de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el decenio 60-69 y 70-79 años, HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010. (n=516). \*  $p < 0,0001$   
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

En la Tabla N°3 se muestra la distribución de las frecuencias de las edades de las mujeres agrupadas en décadas, registradas en las historias clínicas, en cada institución en estudio, mostrando la frecuencia en números absolutos.

**Tabla N°3-Distribución de mujeres con cáncer de mama por décadas, registradas en las historias clínicas de las instituciones estudiadas 2004/2010 (n=1372).**

Décadas	HNC	HUMN	HSR	HM	Total
20-29	4	5	2	3	14
30-39	36	41	12	17	106
40-49	112	98	35	30	275
50-59	162	96	61	47	366
60-69	133	74	50	36	293
70-79	122	38	28	35	223
80-89	60	3	8	8	79
90-99	13	0	1	2	16
<b>Total</b>	<b>642</b>	<b>355</b>	<b>197</b>	<b>178</b>	<b>1372</b>

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque HM: Hospital Misericordia

A continuación se presenta el análisis descriptivo de la distribución de frecuencias de las edades de las mujeres con cáncer de mama agrupada por décadas en cada una de las instituciones estudiadas.

**El HNC cuenta con 660 casos con diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales la edad de las mujeres en las Historias Clínicas está registrada en 642 pacientes (97,27%).**

La frecuencia a partir igual o mayor a 40 años es de 93,77%, y en las mujeres de igual o menor de 39 años cuenta con un 6,23% de mujeres con cáncer de mama. (fig.N°9)

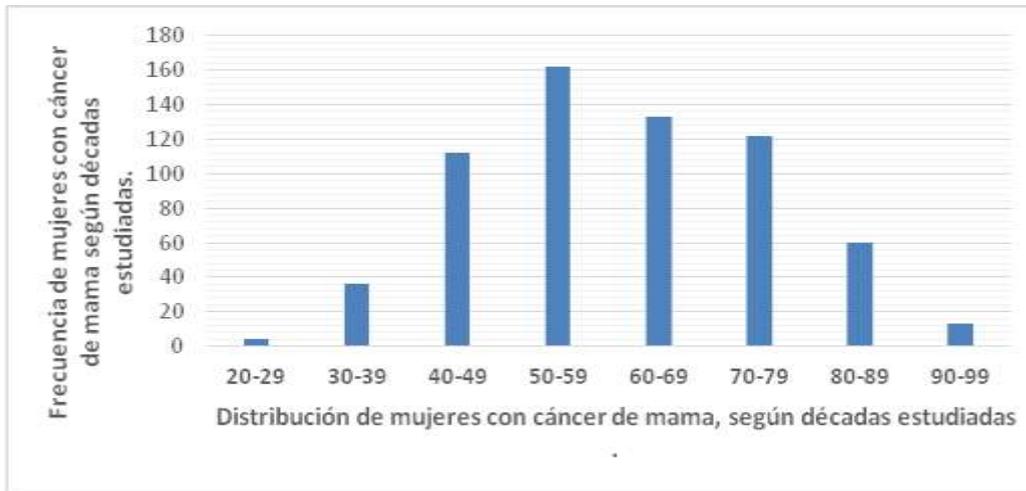


Figura N°9- Distribución de mujeres con cáncer de mama agrupadas por décadas en el HNC de la ciudad de Córdoba, 2004/2010, (n=642).  
Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas.

El HUMN registró 361 casos con cáncer de mama. En las Historias Clínicas, el dato edad se encontró en 355 pacientes (98,61%) (fig.N°10).

**En dicha institución las pacientes igual o menor 39 años representan el 12,96% de los registros.**

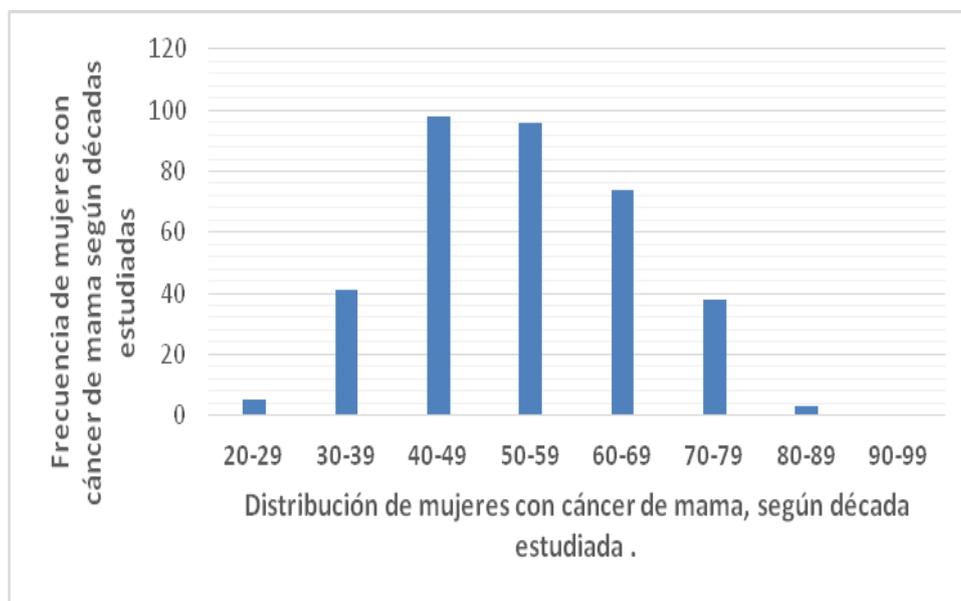


Figura N°10- Distribución de mujeres con cáncer de mama agrupadas por décadas en el HUMN de Córdoba. 2004/2010 (n=355).  
Ref. HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología

El HSR registró 214 casos con cáncer de mama, se registró en las Historias Clínicas la edad en 197 pacientes (92,05%) (fig.Nº11).

La frecuencia de registro de las pacientes con igual o menor de 39 años es de 7,11%.

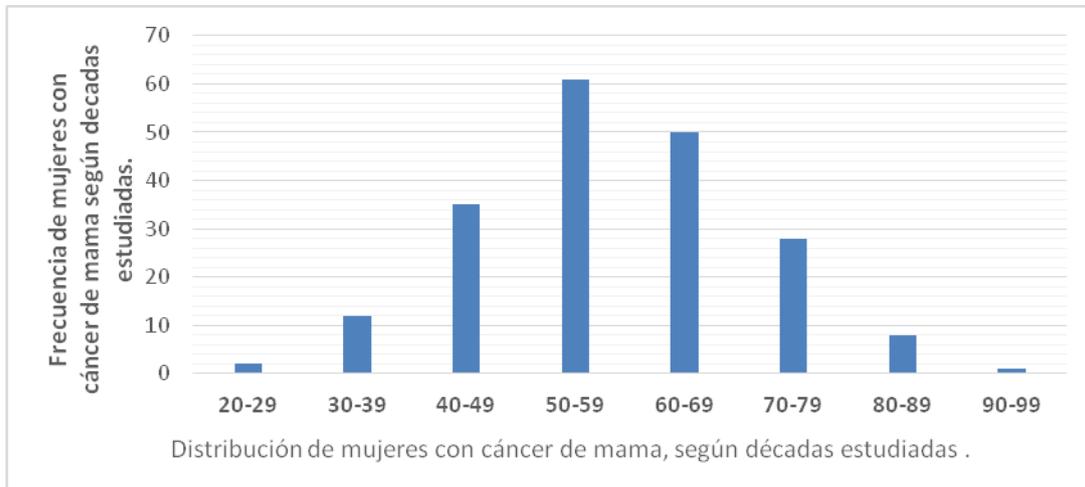


Figura Nº11- Distribución de mujeres con cáncer de mama agrupadas por décadas en el HSR de la ciudad de Córdoba, 2004/2010(n=197).  
Ref.HSR: Hospital San Roque.

El HM registró 188 casos con cáncer de mama. En las historias clínicas la edad se registró en 178 casos (94,68%) (fig.Nº12). **En esta institución la frecuencia de registro de las pacientes con igual o menor 39 años es de 11,24%.**

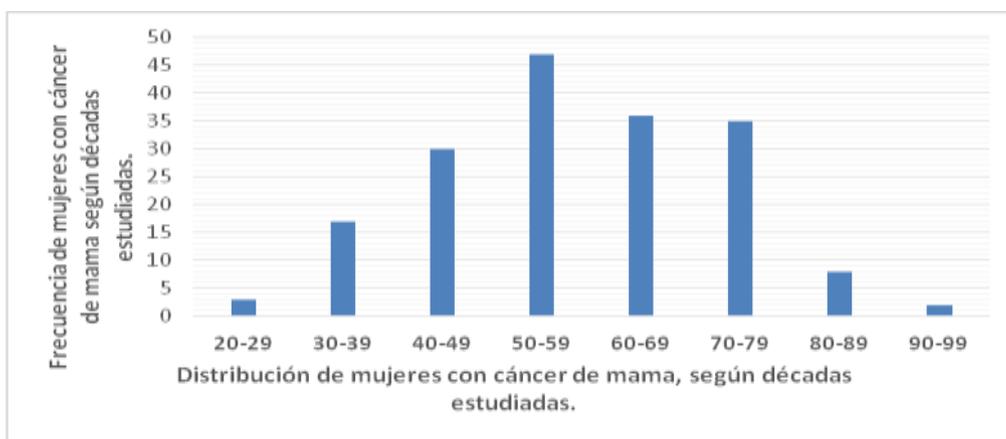


Figura Nº12- Distribución de mujeres con cáncer de mama agrupadas por décadas en el HM de la ciudad de Córdoba, 2004/2010 (n=178).  
Ref. HM: Hospital Misericordia.

En función de las distribuciones presentadas anteriormente se analizó la frecuencia de registro de la década más joven perteneciente al grupo menor o igual a 39 años, observándose que **la Maternidad Nacional y el Hospital Misericordia son las instituciones que poseen mayor frecuencia de pacientes menores a 39 años respecto a los otros hospitales analizados ( $p < 0,0001$ ), y ( fig. N° 13).**

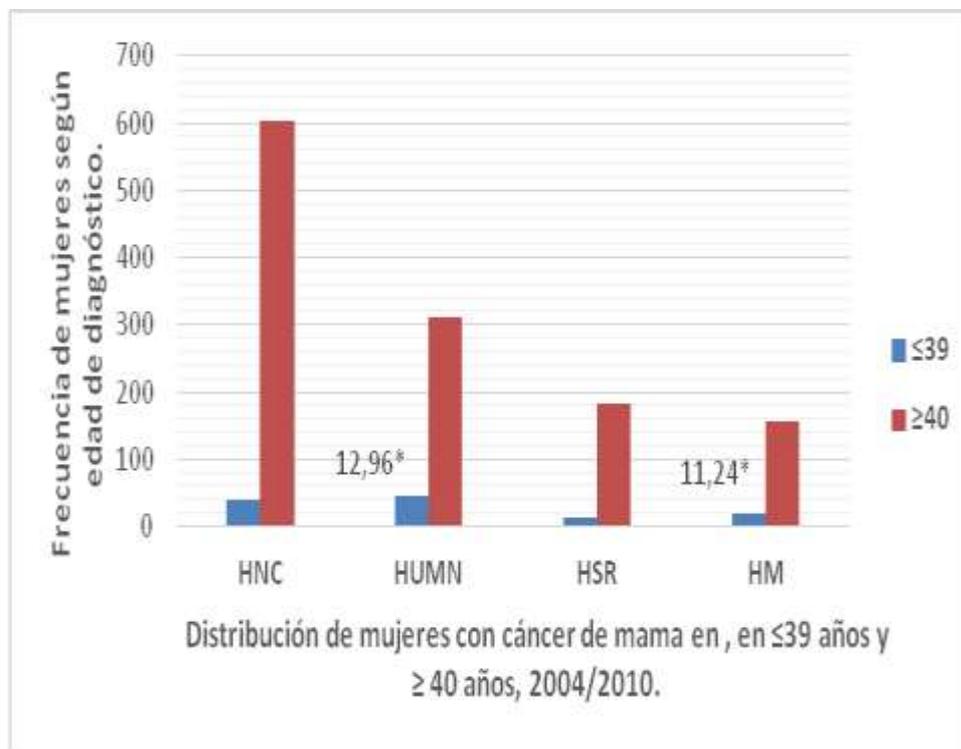


Figura N° 13- Distribución de mujeres con cáncer de mama HNC, HUMN, HSR, HM, 2004/2010, \*  $p < 0,0001$  .(n=1371

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

### III. Estudio sobre el estadio tumoral como primer diagnóstico en el cáncer de mama.

El siguiente análisis corresponde al estadio tumoral de los casos estudiados por primera vez; **sobre 1423 pacientes desde 2004/2010, 975 (68,51%) historias clínicas registran el estadio del tumor (fig.N°14).**

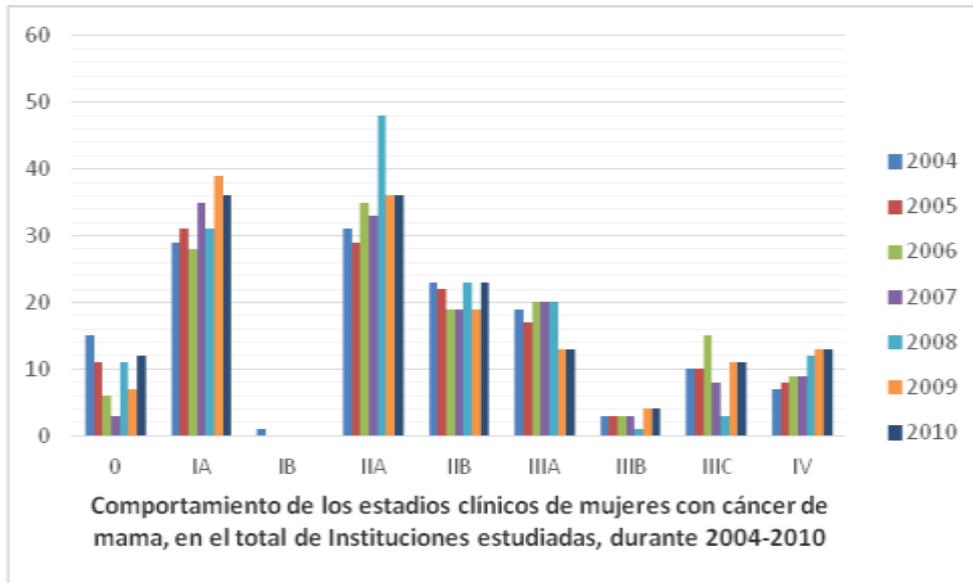


Figura N°14-Distribución de las mujeres con cáncer de mama, HNC,HUMN,HSR,HM según estadios tumoral y años en estudio Cba,2004/2010

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR Hospital San Roque ; HM: Hospital Misericordia.

Tanto la frecuencia de registro de diagnóstico en estadio E 0 como en E I a lo largo del período 2004/2010 no mostró diferencia significativa (fig.N°15).

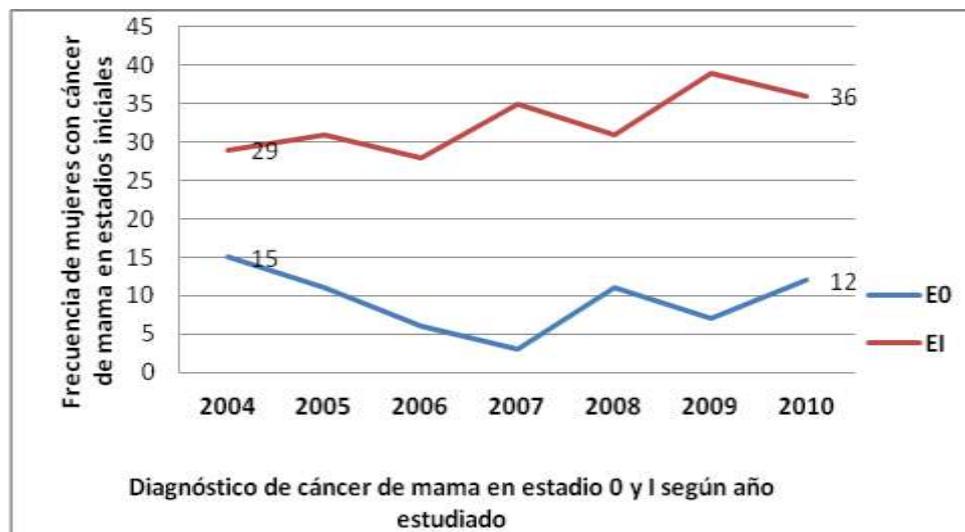


Figura N°15- Frecuencias de pacientes según estadio 0 (E0) y estadio I (EI), diagnosticados en los hospitales HNC HUMN,HSR,HM en los años 2004/2010.(n=12 y36 respectivamente ) .

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

La frecuencia en el registro de cáncer con diagnóstico en el estadio IIA y estadio IIB a lo largo del período 2004/2010 no mostró diferencia significativa en la frecuencia de diagnóstico (fig.N°16).

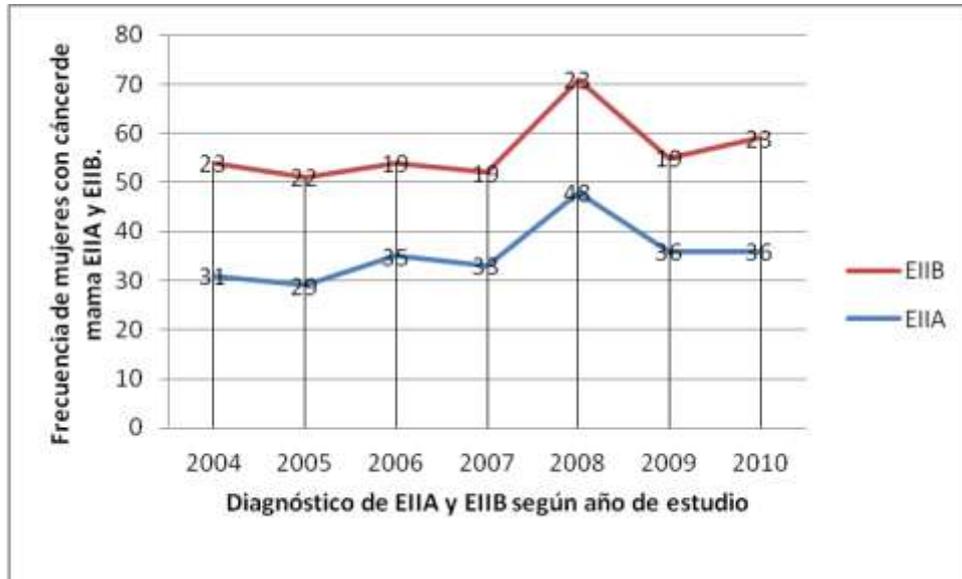


Figura N°16- frecuencias de pacientes según estadios IIA y IIB (EIIA y EIIB), diagnosticados en los hospitales HNC, HUMN, HSR, HM en los años 2004/2010. (n=248 y n=148 respectivamente..)

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

La frecuencia de registro de diagnóstico en el estadio III se unificó en el período 2004/2010 (fig.N°17).



Figura N°17- Distribución de pacientes con cáncer de mama del estadio III (EIII), diagnosticados en los hospitales HNC, HUMN, HSR, HM en los años 2004/2010. (n=28).

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

La frecuencia de registro de diagnóstico en el estadio IV, a lo largo del período 2004/2010 va en ascenso pero no ha mostrado diferencia significativa (fig.N°18).

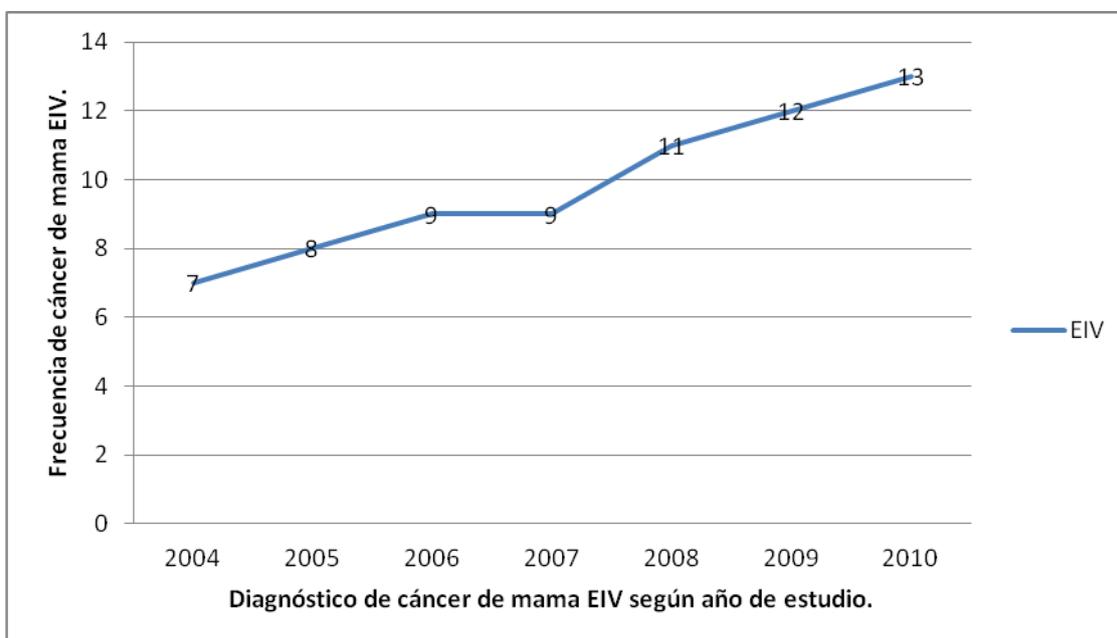


Figura N°18- frecuencias de pacientes según estadio IV (EIV) , diagnosticados en los hospitales HNC,HUMN, HM en los años2004/2010.(n=69) .

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia

El análisis de los estadios tumorales por hospital, reveló que en HNC, el Servicio de Anatomía-Patológica presenta el registro de 660 casos, de los cuales en 417 (63,18%) el estadio tumoral del cáncer de mama está registrado en las historias clínicas. **El HUMN, según registros del Servicio de Anatomía-Patológica, tiene 356 casos, de los cuales 286 (80,34%) incluyen el estadio tumoral del cáncer de mama en las historias clínicas.** El HSR muestra que de 214 casos de mujeres con cáncer de mama, 140 (65,42%) incluyen el dato del estadio tumoral del cáncer de mama en las historias clínicas. En el Servicio de Anatomía Patológica del HM, se hallan en los registros, 188 casos de cáncer de mama, de los cuales 132 (70,21%) contienen el estadio tumoral en las historias clínica; en ambos hospitales la diferencia en

los registros del estadio clínico del tumor de mama, en las historias clínicas, no marca diferencias significativas.

**El HUMN es el que muestra que sus historias clínicas tienen el dato correspondiente más completo ( $p < 0,0001$ ).**

La frecuencia en el total de casos estudiados es en el E0 6,67%, E1 23,59%, EIIA 25,44%, EIIB 15,18%, EIII 22,05%, EIV 7,08%; la figura N°19 muestra los estadios clínicos de los tumores de cáncer de mama según hospital estudiado.

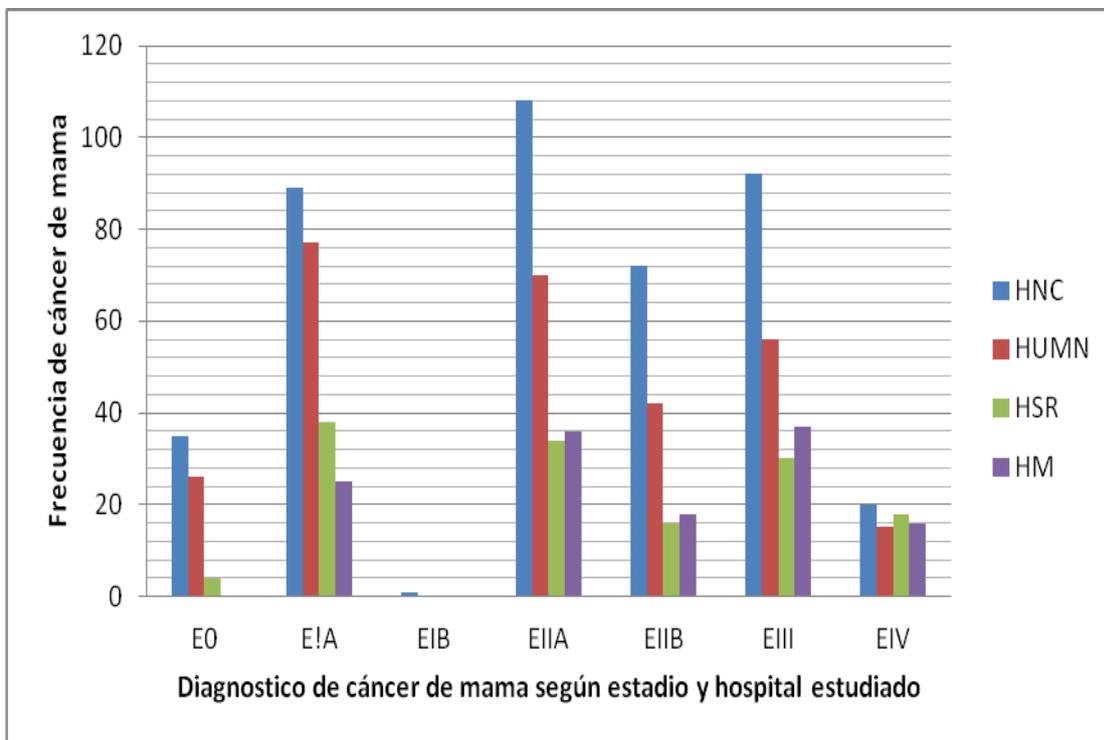


Figura N°19- Estadios clínicos de diagnóstico de cáncer de mama, HNC, HUMN, HSR, HM, , Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia. 2004-2010. (n=975) .

#### IV. Estudio sobre el estadio tumoral y edades como primer diagnóstico en pacientes con cáncer de mama.

Se agrupan las edades según estadios tumoral del cáncer de mama, distribuidos en los hospitales en estudio durante 2004-2010 (Tabla N°4). De los **1423 registros se encuentran 950 casos (66,76%) que tienen completos los registros sobre edad y estadio clínico.**

Los estadios que tienen probabilidad de tener mejor evolución son los E0 y I. En la tabla N°4, se observa la distribución de los estadios y se destaca que el 30,22% han sido diagnosticados en estadios E0 y I.

Tabla N°4 Distribución de mujeres con cáncer de mama por décadas, según estadios clínicos, HNC, HUMN, HSR, HM, 2004-2010.

Edad	Estadios E																Total
	E0		E1		EIIA		EIIB		EIIIA		EIIIB		EIIIC		EIV		
	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	
20-29	0	0%	2	20%	1	10%	2	20%	2	20%	1	10%	0	0,00%	2	20%	10
30-39	6	7,89%	11	11,47%	15	19,74%	15	19,74%	14	18,42%	2	2,63%	4	5,26%	9	11,84%	76
40-49	18	9,78%	46	26%	45	24,46%	33	17,93%	23	12,50%	4	2,17%	10	5,43%	5	2,72%	184
50-59	18	7,14%	62	24,32%	61	24,21%	23	9,13%	36	14,29%	4	1,59%	22	8,73%	26	10,32%	252
60-69	12	5,66%	56	26,41%	62	29,25%	26	12,26%	28	13,21%	2	0,94%	15	7,08%	11	5,19%	212
70-79	7	4,24%	36	21,82%	48	29,09%	33	20%	20	12,12%	4	2,42%	7	4,24%	10	6,06%	165
80-89	3	6,98%	9	20,93%	10	23,36%	10	23,26%	6	13,95%	1	2,35%	2	4,65%	2	4,65%	43
90-99	0	0%	1	12,50%	1	12,50%	2	12,50%	0	0,00%	2	2,25%	0	0,00%	2	25%	8
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>6,74%</b>	<b>222</b>	<b>23,48%</b>	<b>243</b>	<b>25,58%</b>	<b>144</b>	<b>15,16%</b>	<b>129</b>	<b>13,58%</b>	<b>20</b>	<b>2,11%</b>	<b>60</b>	<b>6,32%</b>	<b>67</b>	<b>7,05%</b>	<b>950</b>

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

**Sobre el total de mujeres estudiadas (950) que registran los datos de edad y estadio tumoral con igual o menor a 39 años, se agruparon 86 casos (9,05%) (fig.N°20).** Dentro de las mujeres igual o menor de 39 años, la franja de 20-29 años, cuenta con 10 mujeres con cáncer de mama, siendo E1 y EIIA el 30% y el 70%, EIIB, EIII, EIV; en la franja de 30-39 años, sobre 76 mujeres con cáncer de mama el 42,11% es diagnosticado en E0, I, IIA; el 57,89% en EIIB, EIII y EIV.

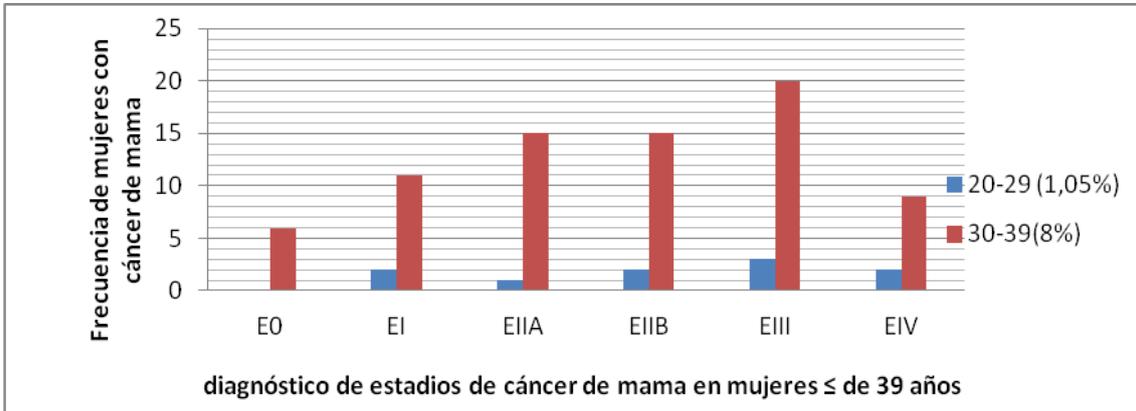


Fig. N°20-Distribución de mujeres con cáncer de mama ≤39, años, según estadios clínicos, HNC,HUMN, HSR, HM , 2004-2010.(n=86) .

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia

Del total de mujeres estudiadas (950) que registran los datos de edad y estadio tumoral, en mujeres igual o mayor a 40 años se encuentran 864 casos (90,95%). Con diagnóstico E0,EI y EIIA el 57,29% y en **aquellas con EIIB hasta EIV el 42,71% (fig. N°21).**

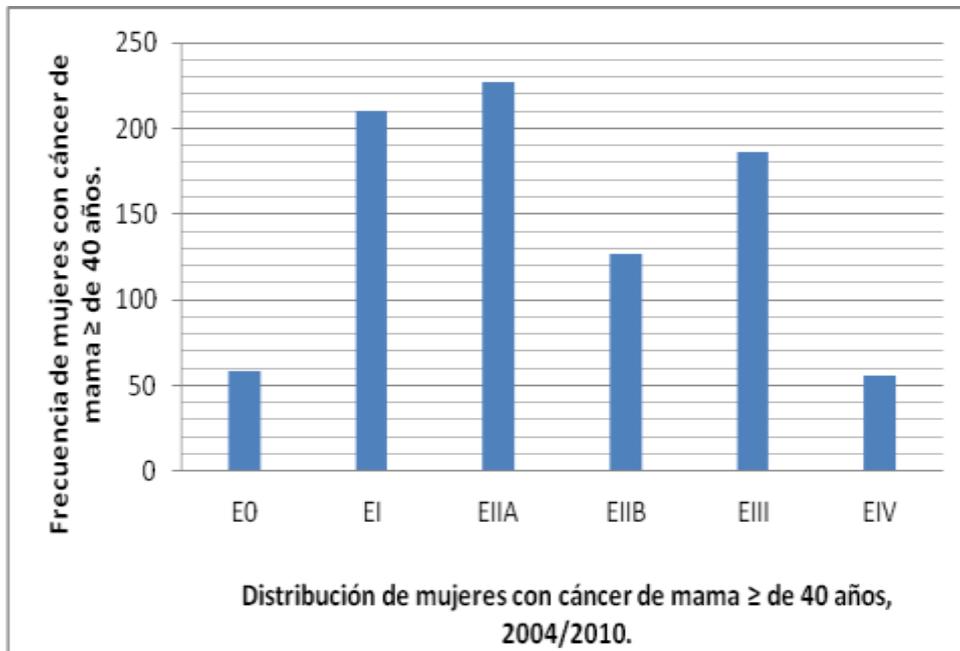


Fig. N°21-Distribución de mujeres con cáncer de mama, ≥40 años, según estadios clínicos, HNC,HUMN,HSR, HM, 2004-2010.(n=864) .

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

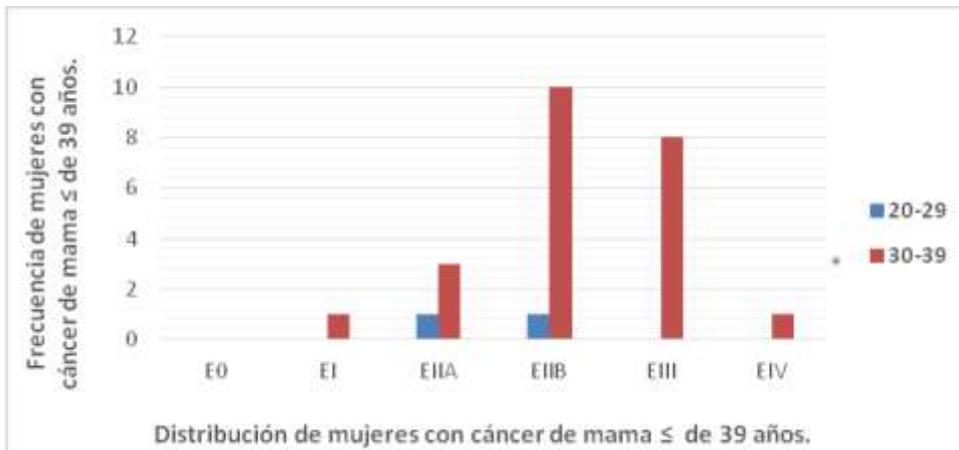
En la tabla N°5 se observa la distribución del total de pacientes encontradas que registran estadio tumoral y edad en las historias clínicas del HNC.

**Tabla N°5-Cáncer de mama en mujeres agrupadas por décadas según estadios clínicos, HNC, 2004-2010.**

Estadio(E)	Edades agrupadas por décadas en el HNC.								total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
E0	0	0	7	11	9	5	3	0	<b>35</b>
EI	0	1	13	21	22	24	7	1	<b>89</b>
EIIA	1	3	17	27	27	23	7	1	<b>106</b>
EIIB	1	10	13	7	13	14	9	2	<b>69</b>
EIII	0	8	16	27	13	17	7	2	<b>90</b>
EIV	0	1	1	6	4	6	1	1	<b>20</b>
<b>total</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>67</b>	<b>99</b>	<b>88</b>	<b>89</b>	<b>34</b>	<b>7</b>	<b>409</b>

*Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas. Las celdas presentan frecuencias absolutas.*

En el HNC, las pacientes con cáncer de mama igual o menor de 39 años, fueron 6,11%, en la franja 20-29 años se encontró el 50% con diagnóstico en EIIA y 50% con diagnóstico EIIB; en la franja 30-39 años, el 17,39% fueron diagnosticados en el EI y EIIA; y 82,60% para los demás estadios. (fig.22)



*Fig.N°22-Distribución de mujeres con cáncer de mama ≤39 años, según estadios clínicos, HNC,2004-2010.(n=25)*

*Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas*

En el HNC, en las pacientes con igual o mayor de 40 años, los datos de edad y estadio tumoral del total en esta institución, se encuentran en 386 casos (94,37%); cuyos diagnósticos fueron en E0 9,06%, EI 22,80%,E IIA 26,95%, EIIB 15,02%,EIII 21,24%,EIV 4,92% (fig.N°23)

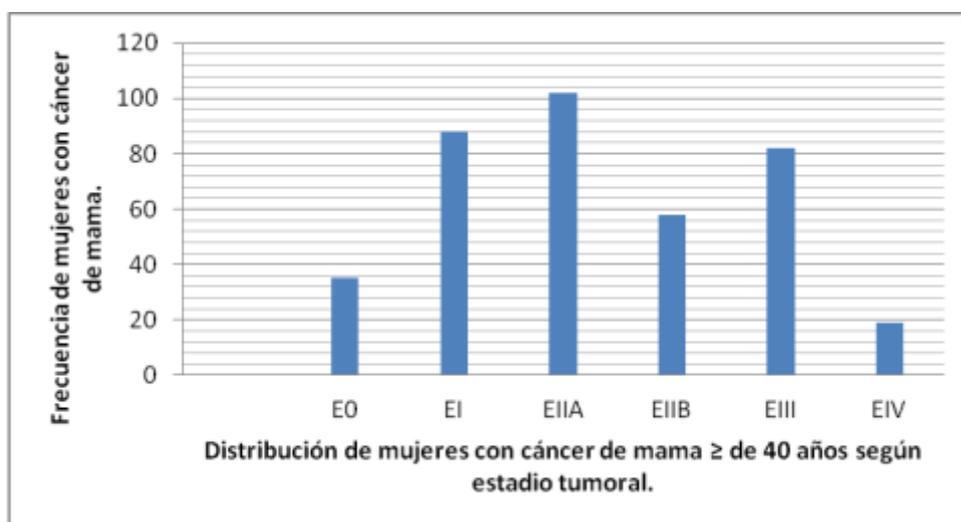


Fig. N°23-Distribución de mujeres con cáncer de mama igual o menor a 39 años, según estadios Clínicos, Cba. , 2004-2010. (n=384).  
Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas.

Al estudiar el HUMN del total de pacientes (361 casos), se registran estadio tumoral y edad en las historias clínicas en el 78,11% (282 pacientes) (Tabla N°6).

Tabla N°6- Cáncer de mama en mujeres agrupadas por decenios según estadios clínicos, HUMN, 2004-2010.

Estadio	Edades agrupadas por décadas en el HUMN.							total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
EO	0	6	9	7	2	2	0	26
EI	2	7	24	19	17	5	1	75
EIIA	0	7	18	18	17	9	0	69
EIIB	1	4	13	7	9	6	1	41
EIII	0	6	11	14	18	7	0	56
EIV	1	4	1	6	2	1	0	15
total	4	34	76	71	65	30	2	282

Ref.: HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.  
Ref. EO (estadio 0), EI (estadio I), EIIA (estadio IIA), EIIB (estadio IIB), EIII (estadio III), EIV (estadio IV).

**En el HUMN, las pacientes con cáncer de mama igual o menor de 39 años fueron 38 casos (13,48%),** separando esta franja en aquellas con 20-29 años sobre 4 pacientes, el 50% con diagnóstico en estadio I, 25% con E IIB y 25% E IV; y la segunda franja (30-39 años), sobre un total de 34 mujeres con cáncer de mama, fueron diagnosticados en estadio 0 el 17,65%, estadio I 20,58%, estadio IIA 20,58%, estadio IIB 11,76%, estadio III 17,64%, estadio IV 11,76%.

La frecuencia es mayor en mujeres con cáncer de mama en la década 30-39 años que en la de 20-29 años(fig.N°24).

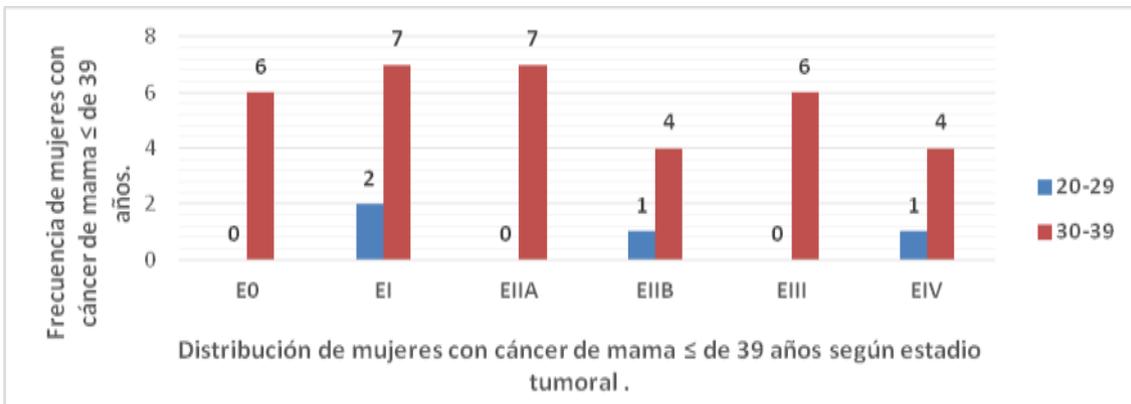


Fig. N°24-Distribución de mujeres con cáncer de mama ≤39 años, según estadios clínicos, HUMN, Cba, 2004-2010.(n=38).  
Ref.: HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.

En la misma institución del total de mujeres estudiadas igual o mayor a 40 años (282) registran los datos de edad y estadio clínico 244 casos (86,52%). Los estadios encontrados, son los siguientes: E0 8,20%, E I 27,04%, EIIA 25,40%, EIIB 14,75%,EIII 20,49%,EIV 4,09% (fig.N°25).

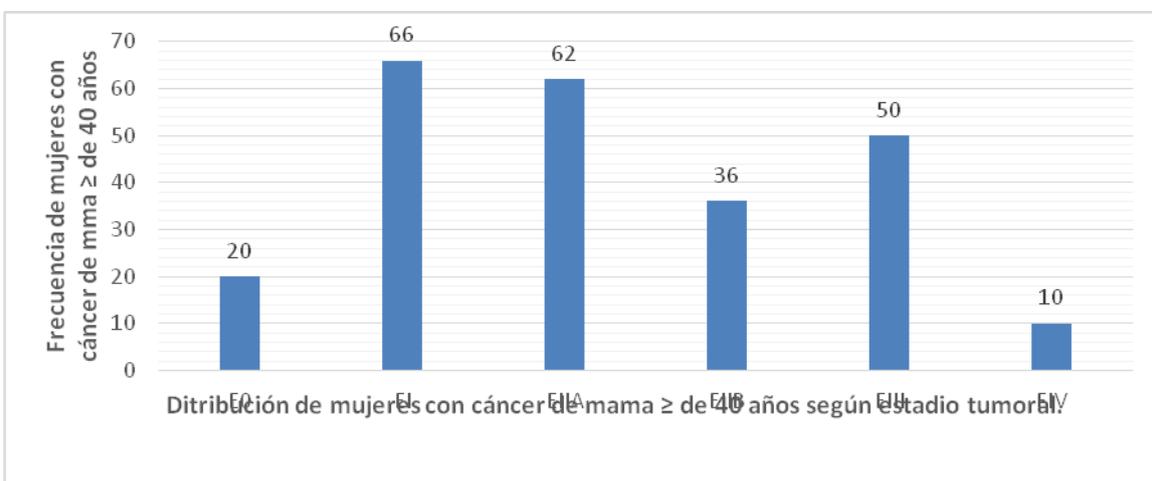


Fig. N°25-Distribución de mujeres con cáncer de mama ≥ 40 años, según estadios clínicos, HUMN, 2004-2010.(n=244).  
Ref. HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.

En el HSR, del total de pacientes (214 casos), se registran estadio y edad en las historias clínicas en el 60,28% (Tabla N°7).

**Tabla N°7- Cáncer de mama en mujeres agrupadas por década según estadios clínicos HSR, 2004-2010**

Estadio(E)	Edades agrupadas por década en el HSR.							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	total
E0	0	0	2	0	1	0	0	3
EI	0	1	5	13	10	4	1	34
EIIA	0	1	2	10	11	6	3	33
EIIB	0	0	3	4	2	7	0	16
EIII	1	1	5	8	7	3	2	27
EIV	0	1	3	10	2	0	0	16
	1	4	20	45	33	20	6	129

*Ref.HSR: Hospital San Roque.*

En dicha institución, las pacientes con cáncer de mama igual o menor de 39 años fueron el 3,89% del total encontrado. Estudiando la franja 20-29 años se encontró 1 pacientes, con diagnóstico en estadio III y en la franja 30-39 años, el 25% fue estadio I, 25% estadio IIA, 25% estadio III y 25% estadio IV.

Por otro lado, del total de mujeres estudiadas (129) **con igual o mayor de 40 años, 124 casos (96,12%)** registran los datos de edad y estadio clínico, cuyos diagnósticos fueron E0 2,42%, EI 26,61%, EIIA 25,81%, EIIB 12,90% , EIII 20,16%, EIV 12,09% (fig.N°26).

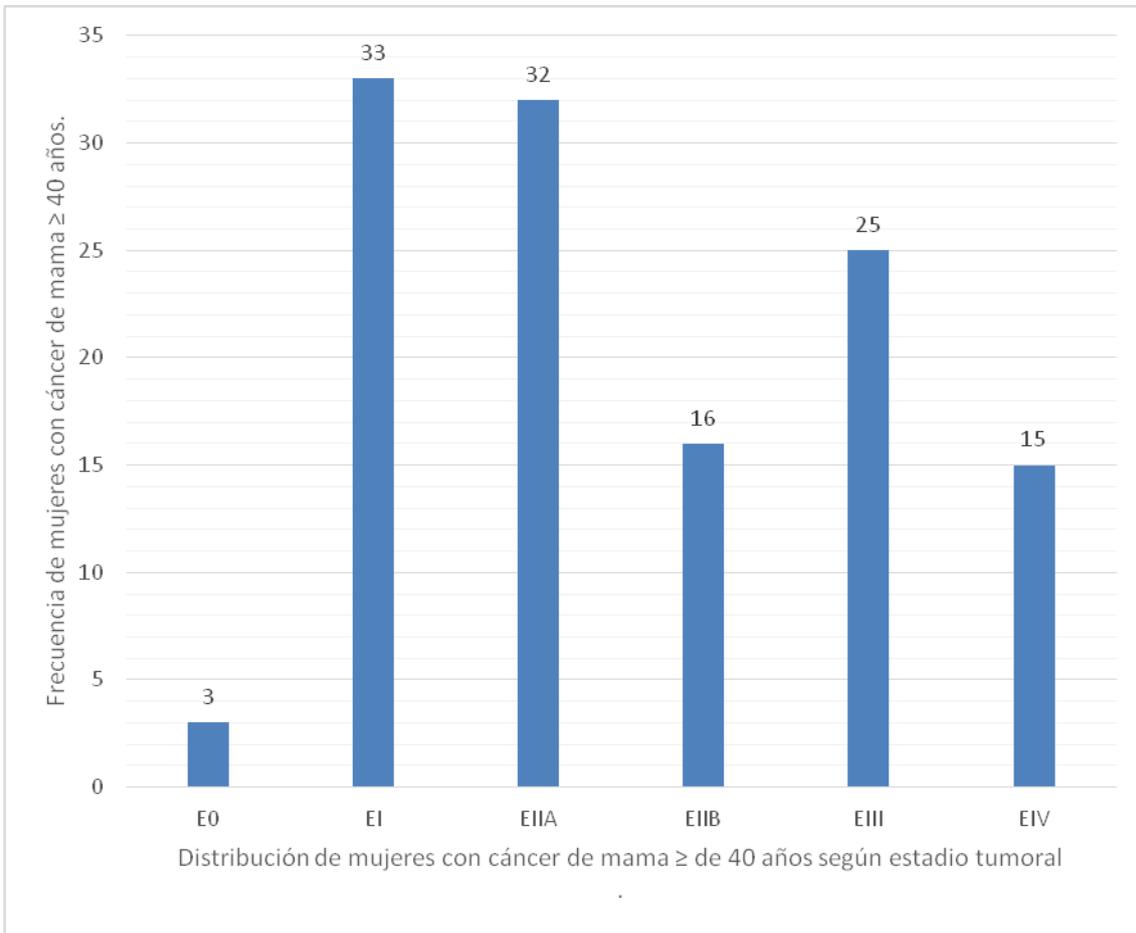


Fig. N°26-Distribución de mujeres con cáncer de mama ≥ 40 años, según estadios clínicos, HSR, Cba. 2004-2010. (n=124).  
Ref.HSR: Hospital San Roque.

El HM, del total de pacientes (188 casos), registran estadio y edad en las historias clínicas 69,15% (Tabla N°8).

**Tabla N°8-Cáncer de mama en mujeres agrupadas por década según estadios clínicos, HM, 2004-2010.**

Estadio( E)	Edades agrupadas por década en el HM.								total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
E0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E1	0	2	4	9	7	3	0	0	25
EIIA	0	4	8	6	7	10	0	0	35
EIIB	0	1	4	5	2	6	0	0	18
EIII	2	5	5	13	7	4	0	0	36
EIV	1	3	0	4	3	3	1	1	16
total	3	15	21	37	26	26	1	1	130

Ref. HM: Hospital Misericordia.

En dicha institución, las pacientes con cáncer de mama igual o menor de 39 años fueron el 13,85% del total. La franja 20-29 años mostró el 50% en EIII y 50% EIV, en la franja 30-39 años con el EI se detectó el 13,33%, con EIIA el 26,66%, con EIIB el 6,66%, con EIII el 33,33% y con EIV el 20% (fig.N°27).

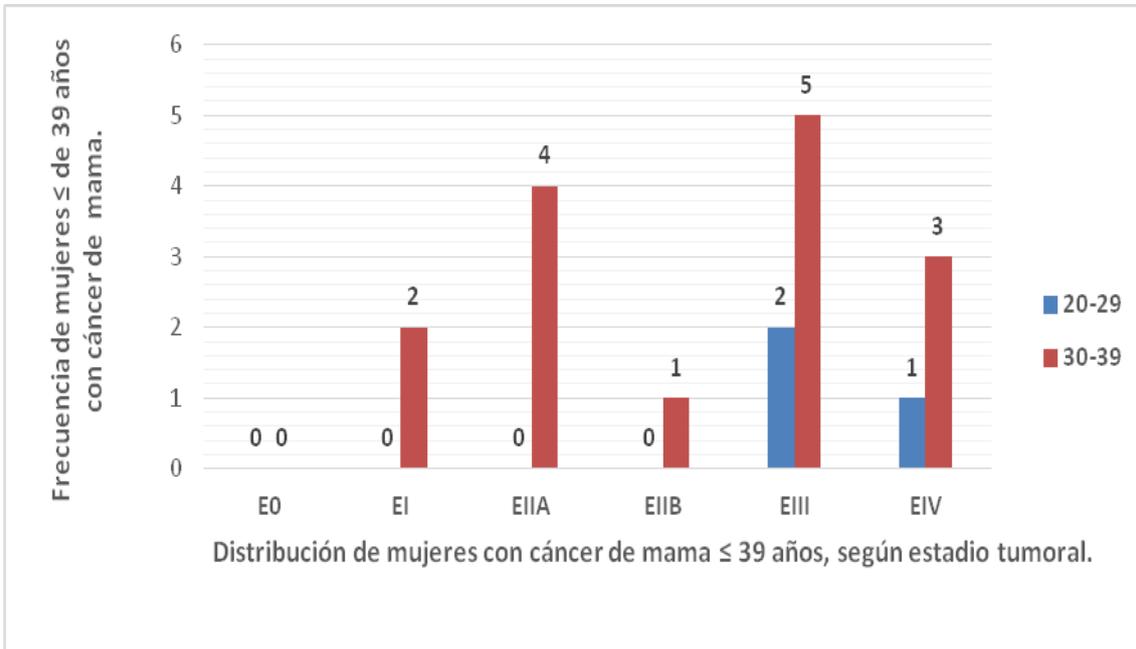
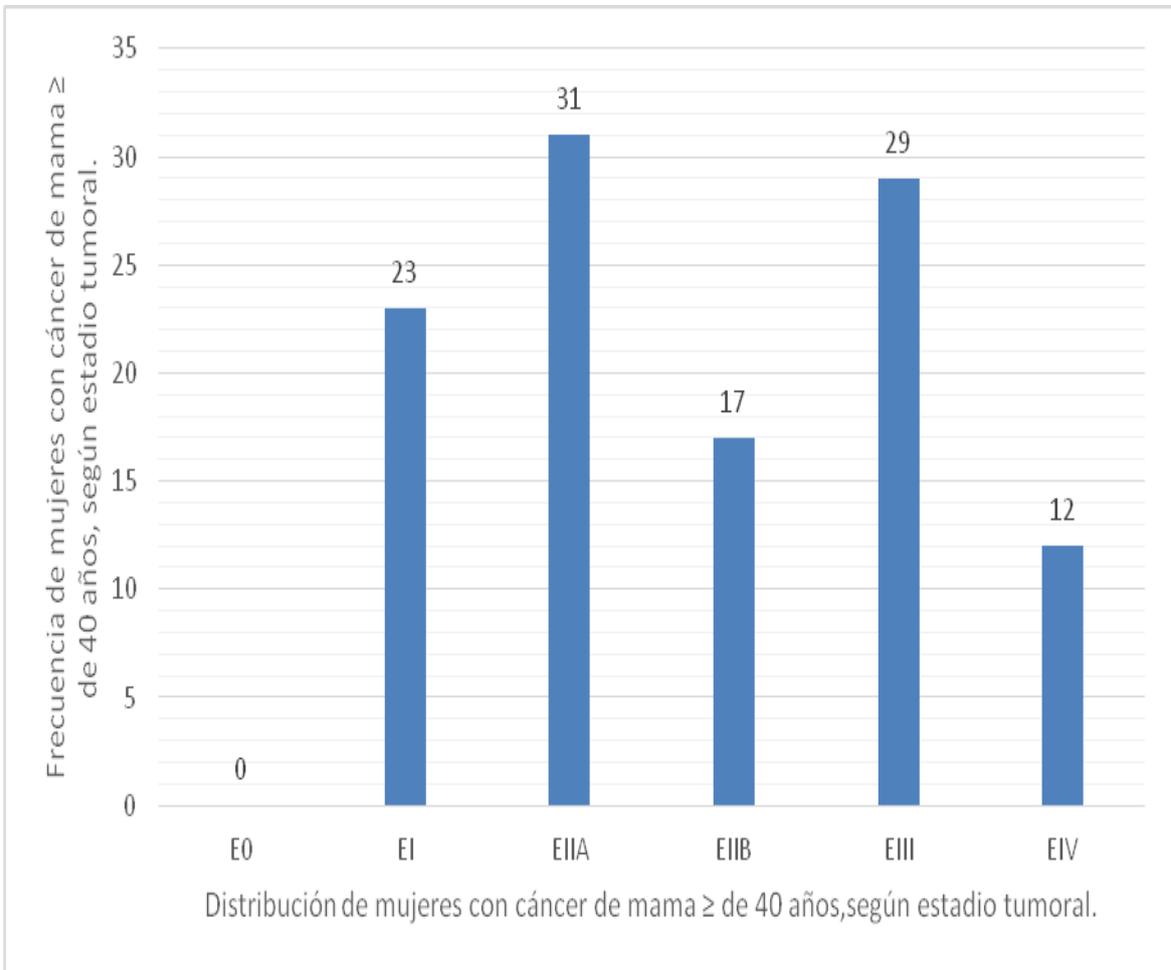


Fig. N°27-Distribución de mujeres con cáncer de mama  $\leq 39$  años, según estadios clínicos, HM, 2004- 2010.(n=18) .

Ref.HM: Hospital Misericordia.

En mujeres igual o mayor a 40 años, registran los datos de edad y estadio clínico en el 86,15% del total. El EI, 20,53%, EIIA 27,67%, EIIB 15,17%, EIII 25,89%, EIV 10,71% (fig.N°28).



*Fig. N°28-Distribución de mujeres con cáncer de mama  $\geq$  de 40 años, según estadios clínicos, HM, 2004-2010. (n=122) .  
Ref.HM: Hospital Misericordia.*

#### **V-Estudio sobre la biología tumoral de pacientes con cáncer de mama.**

**De los 1423 casos registrados con cáncer de mama, se encontraron 742 pacientes con la información sobre el grado tumoral (52,15%),**

La mayor frecuencia es el grado tumoral II (GII) en todos los años estudiados (fig.N°29).

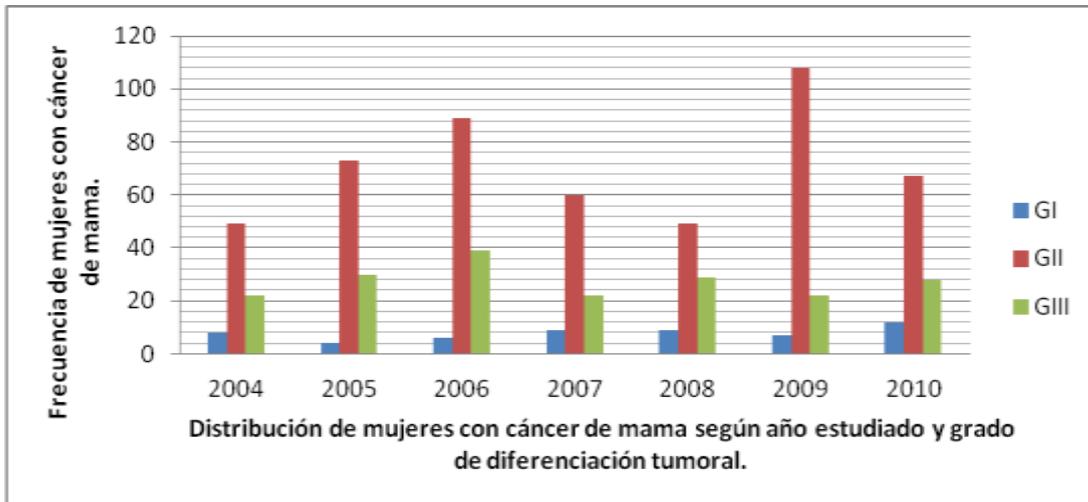


Figura N°29-Distribución del total de mujeres con cáncer de mama analizados, según grado de diferenciación tumoral y año de estudio, 2004-2010.(n=716) .

En la distribución de mujeres con cáncer de mama, agrupadas por decenio según grado de diferenciación tumoral, el grado II se encuentra con mayor frecuencia en los 60/69 años, seguido por Grado III en la década 50/59 años (fig.N°30).

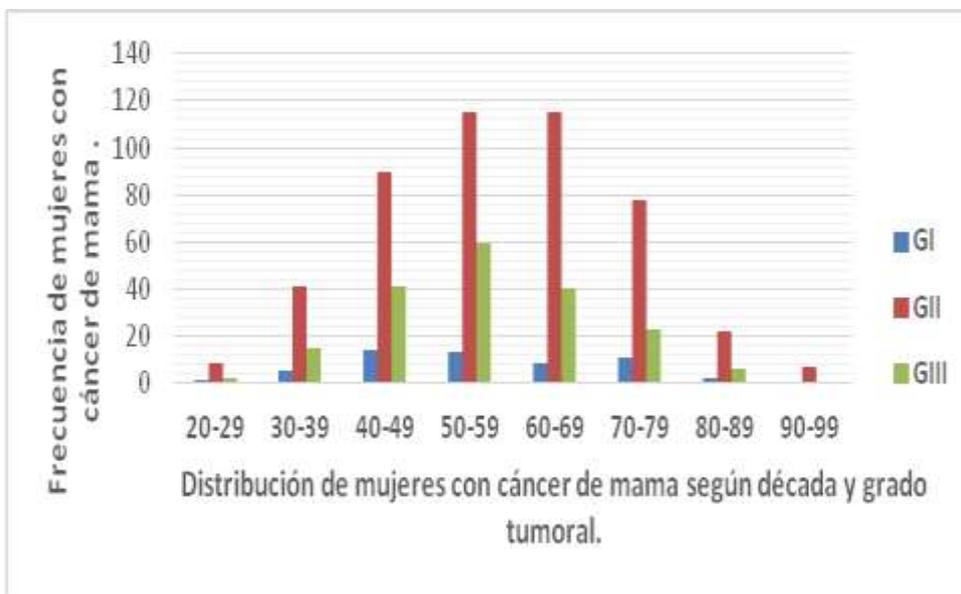
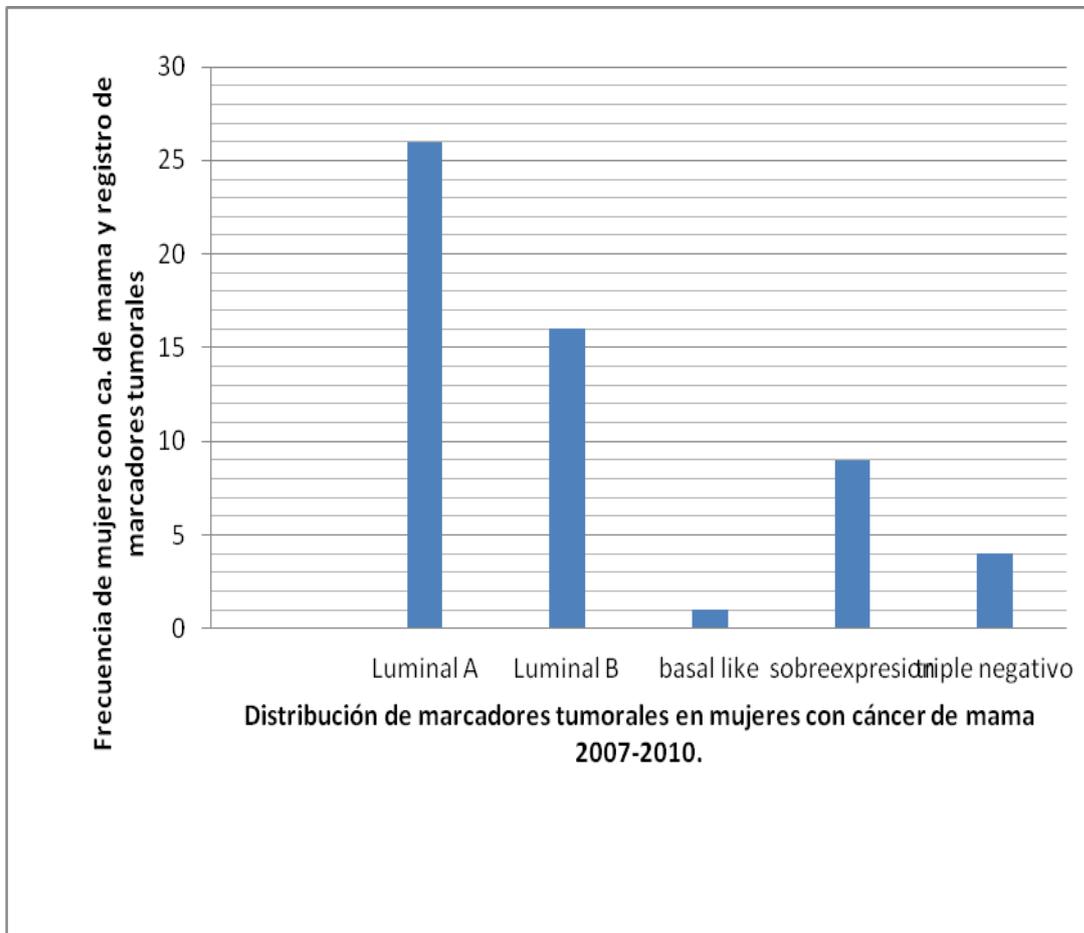


Figura N°30-Mujeres con cáncer de mama, por grupo de edad según grado tumoral hospitalares en estudio,2004-2010.(n=716) .

### Estudio sobre marcadores tumorales de pacientes con cáncer de mama.

Los marcadores biológicos comenzaron a indicarse regularmente a partir del año 2007, por lo tanto el análisis deberá prescindir de los años anteriores.

**Se registraron 109 casos con cáncer de mama desde el año 2007 al 2010 y se obtuvieron 55 informes (50,45 %) con mayor frecuencia de luminal A (fig.N°31).**



*Figura N°31-Mujeres con cáncer de mama, según diagnóstico de factores biológicos, hospitales en estudio , 2007-2010.n=109.*

En éste grupo de mujeres, el más frecuente fue el Luminal A en el grupos igual o mayor de 40 años, la sobreexpresión del HER2 se hace presente con mayor frecuencia en la franja de mujeres con 50-59 años y el triple (-) desde los 40 a

los 59 años, en las mujeres igual o menor de 39 años el Luminal B fue el más frecuente (fig.N°32).

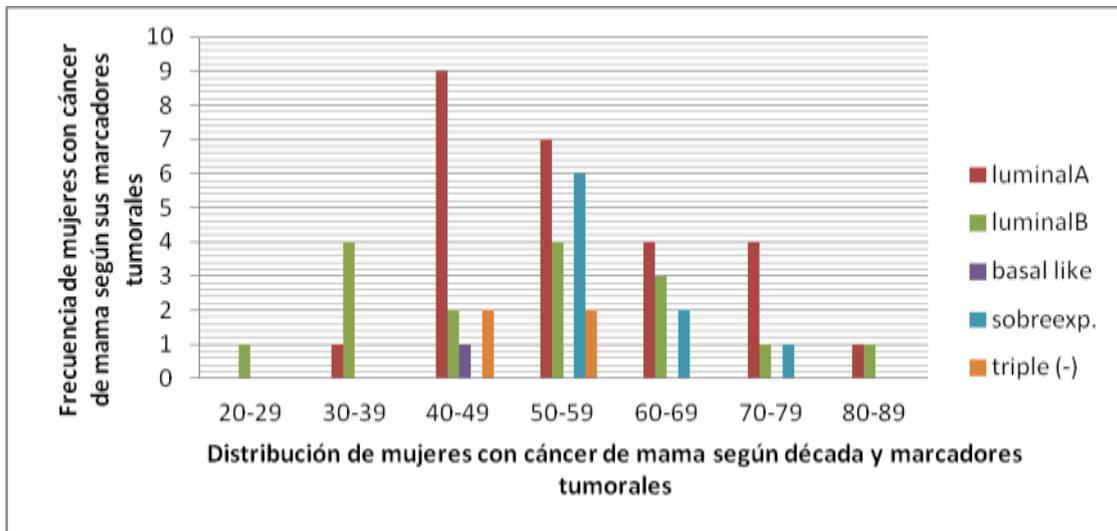


Figura N°32- Mujeres con cáncer de mama, agrupadas por decenio según diagnóstico de marcadores; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

En la etapa 2007/2010, el estudio de mujeres con cáncer de mama según sus **marcadores tumorales y grado tumoral sumaron 47 pacientes (43,11%)**, siendo el grado II el más frecuente en relación a los marcadores tumorales. (fig.N°33)

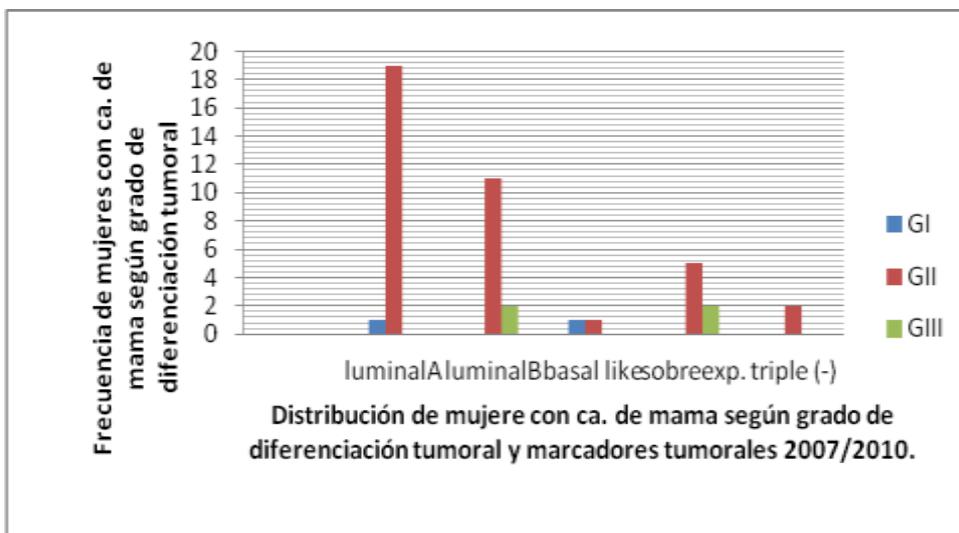


Figura N°33-Mujeres con cáncer de mama, según diagnóstico de marcadores biológicos y grado tumoral, HNC,HUMN,HSR,HM,2007-2010.(n=47)  
 Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad Y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

## VI-Estudio sobre la historia personal tumoral de pacientes con cáncer de mama.

Del total de pacientes estudiados se obtuvieron 41 (2,04%) casos que registraban otros cánceres a lo largo de su vida, siendo los más frecuentes los cánceres asincrónicos de mama (aquellos ocurridos en tiempos diferentes) y sincrónicos (ocurridos al mismo tiempo) y otros con menor frecuencia. (fig. 34).

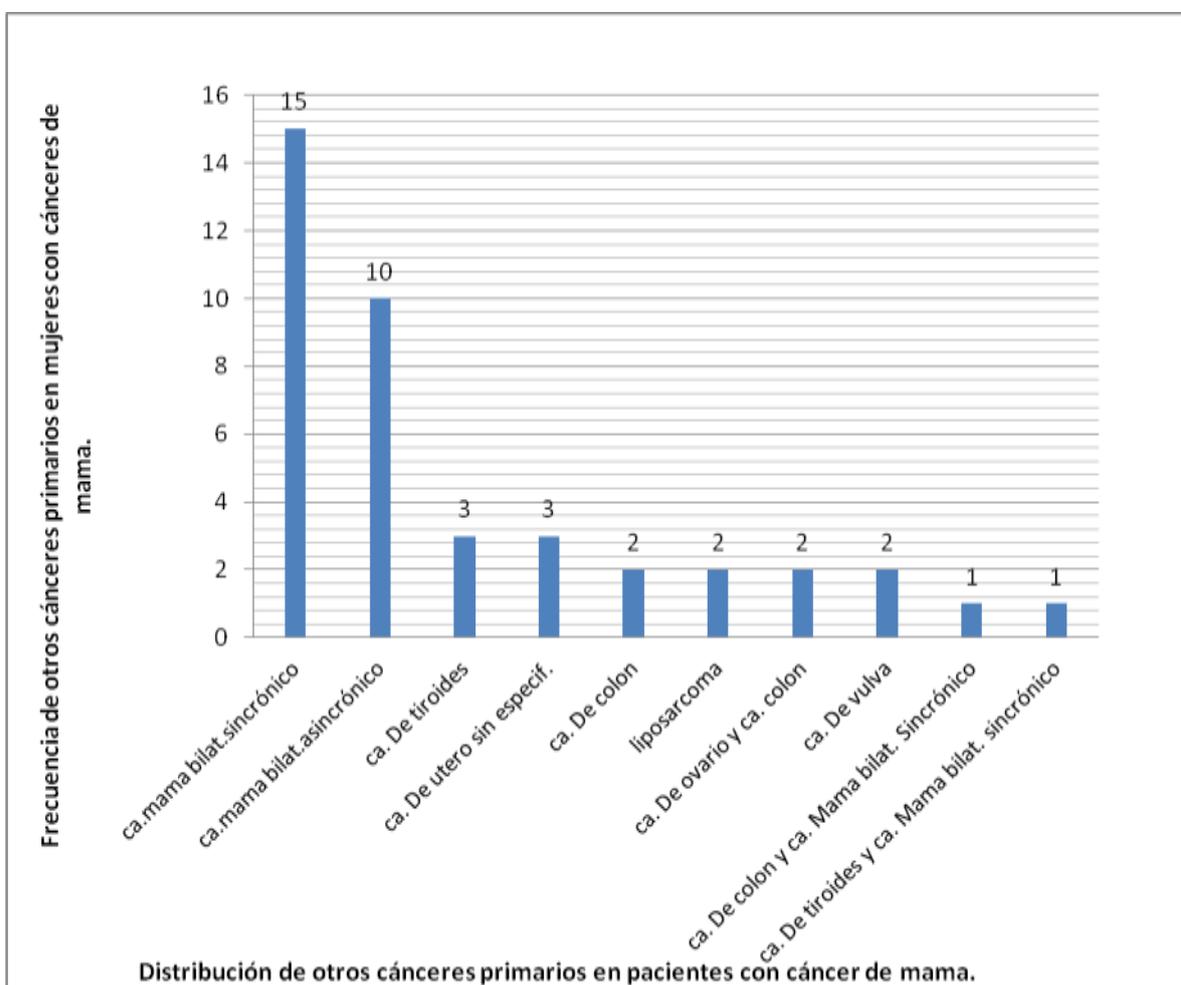


Figura N°34-Mujeres con cáncer de mama que sufrieron otros cánceres a lo largo de su vida  
HNC, HUMN, HSR HUM, 2004-2010. (n=46).

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

**VII-Estudio sobre la historia familiar tumoral de pacientes con cáncer de mama.**

Fig. N°35 se estudia el total de registros con antecedentes familiares durante el período estudiado..

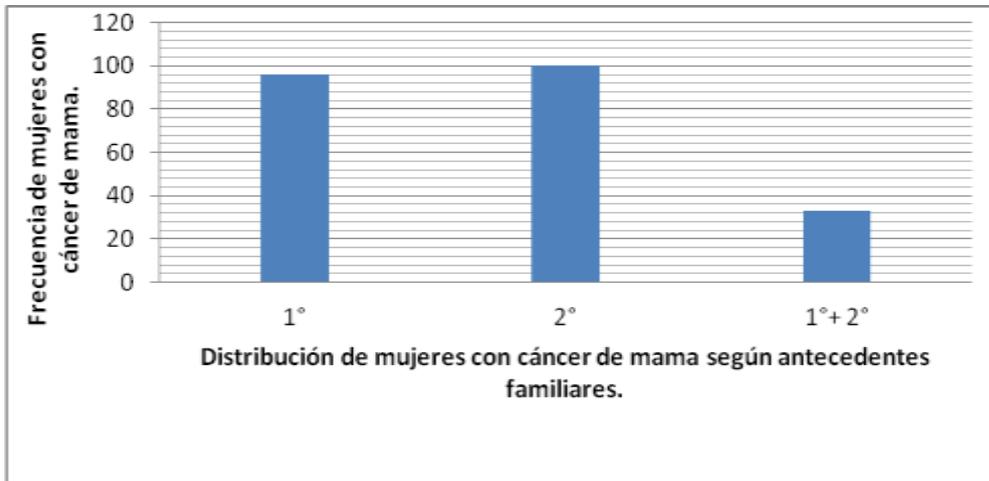


Figura N°35-Mujeres con cáncer de mama, según antecedentes familiares con cáncer de mama, hospitales en estudio, 2004-2010.(n=229) .

Ref.: 1°grado (cáncer en madre, hermana, hija); 2° grado( cáncer en abuela, tías, primas) .

**De los 1423 casos estudiados, se agrupan por decenios y registran 227 mujeres con historias familiares con cáncer de mama en 1°, 2° y 1° + 2° grado (15,95%) (fig.N°36).**

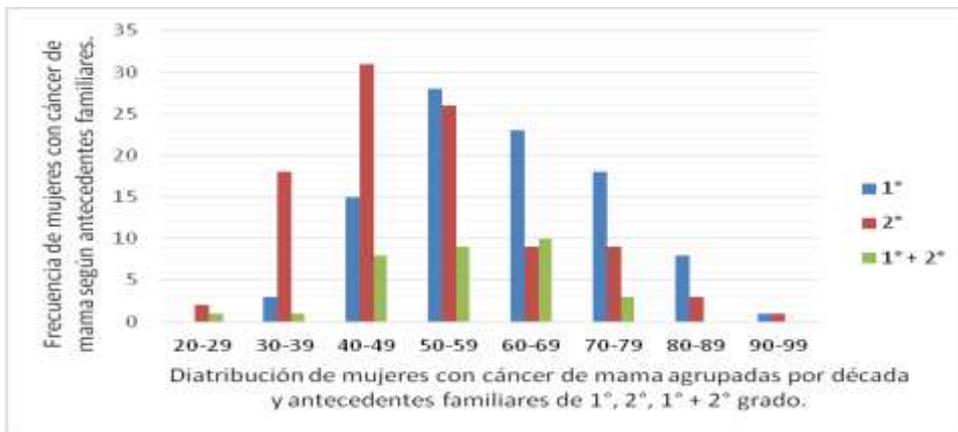


Figura N°36-Mujeres con cáncer de mama por grupo de edad según antecedentes familiares con cáncer de mama, HNC,HUMN,HSR,HM, 2004-2010.(n=227) .

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

Del total, se registran 46 mujeres (3,23%) con historias familiares con cáncer de mama en 1°, 2° y 1° + 2° grado y su relación con marcadores tumorales (fig.N°37) .

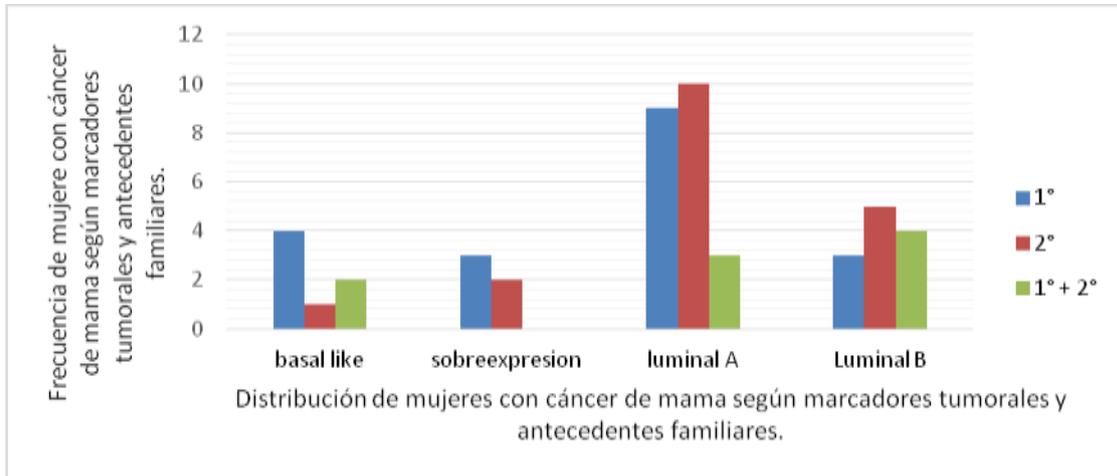


Figura N°37 Mujeres con cáncer de mama según antecedentes familiares y marcadores 2004-2010.

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia

El dato de los antecedentes familiares con patologías oncológicas fue registrado del relato de las pacientes en todas las instituciones estudiadas. Se registró del total de las historias clínicas, 285 (20,03%) pacientes con antecedentes familiares que sufrieron diversos cánceres, no todos están en la fig. N°87 por poseer frecuencias muy bajas.

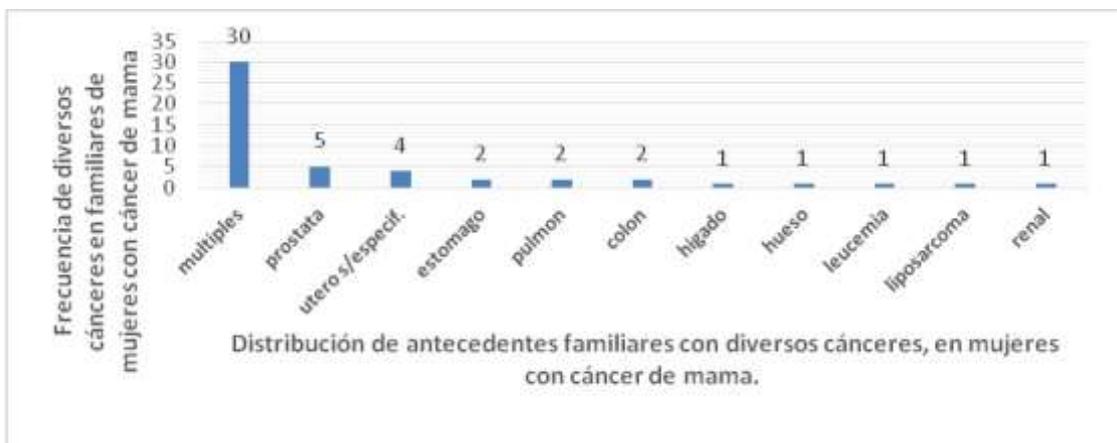


Figura N°87- Mujeres con cáncer de mama según antecedentes familiares múltiples, 2004-2010(n=285).

Ref. HNC: Hospital Nacional de Clínicas; HUMN: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología; HSR: Hospital San Roque; HM: Hospital Misericordia.

### VIII- Estudio sobre la tendencia del cáncer de mama.

Con la finalidad de analizar la tendencia de presentación del Cáncer de mama desde 2004/2010 en el ámbito público de la Ciudad de Córdoba, se efectuaron dos análisis de regresión, uno en relación a las modificaciones de la edad en el periodo estudiado y la otra en relación al estadio del cáncer como primer diagnóstico.

Se utilizó el modelo de regresión lineal para analizar la edad de las mujeres (variable respuesta) en función de los años de registro (variable regresora) a fin de establecer si en el periodo analizado se modifica la edad de las mujeres que se registran con cáncer en las instituciones involucradas.

Tal como se observa en la tabla N°9, por cada año de registro se incrementó en 0,39 la edad de las mujeres que se registraron con cáncer en dichas instituciones. Observándose que los registros incrementan en un 0,39 en relación al aumento en la edad de las mujeres

**Tabla N°9- Valores obtenidos en el análisis de tendencia de la edad de registro de las mujeres con cáncer de mama en relación al período 2004/2010 en el ámbito Público de la Ciudad de Córdoba.**

Variable dependiente	Coeficiente	E.E.	LI(0,95)	LS(0,95)	T	p-valor
año de registro	0,39	0,18	0,03	0,74	2,14	0,0329

Para evaluar la posibilidad de cambios de tendencia en el período registrado, en cuanto al tipo del estadio se utilizó el modelo de regresión Poisson, en donde asoció el año del registro con el estadio y la edad de las pacientes.

Dicho análisis no arrojó una relación entre las variables ( $p > 0,05$ ), lo que indicaría que no hay cambios en la tendencia del estadio en el período estudiado.

# DISCUSIÓN

Según la OMS “la epidemiología es una fuente de evidencia científica directa sobre los efectos de la exposición y la posibilidad de prevención de la enfermedad en las poblaciones humanas”.<sup>(133)</sup>

La epidemiología incluye el estudio de los factores de riesgo de vida de las personas. Un factor de riesgo es un concepto probabilístico que se aplica a un agregado de los individuos, no a un individuo específico. En este contexto, en los estudios de cáncer de mama, se observa que existe una marcada heterogeneidad entre los países y también entre regiones de un mismo país, respecto a la incidencia de esta enfermedad y sus estadios; aludiendo a que esto puede deberse al desarrollo del sistema de salud económico-social de cada área estudiada.<sup>(134,136)</sup>

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública en el mundo, por ser el más común, estimando 1,67 millones de nuevos cánceres de mama en 2012 (25% de todos los cánceres).<sup>(137)</sup>

En base a los datos del GLOBOCAM 2012, en Argentina, el volumen más importante de casos estimados corresponde al cáncer de mama de 18.700 casos nuevos por año (18% del total y 36% del total de cánceres de mujeres)<sup>(187)</sup>

Por otro lado desde un enfoque socio-epidemiológico se reconoce que el cáncer tiene un origen multifactorial, por consiguiente resulta complejo indagar sobre sus causas.<sup>(138)</sup>

Hay factores que contribuyen a la variación internacional en las tasas de incidencia de cáncer de mama y se deberían a diferencias en los factores reproductivos, hormonales y la disponibilidad de servicios de detección temprana.<sup>(139)</sup>

En el presente estudio, se investiga la frecuencia de registros de cáncer de mama, desde 2004 al 2010, en cuatro Instituciones Hospitalarias de la República Argentina, Ciudad de Córdoba.

La media de edad de las mujeres fue de 57 años, lo cual fue similar a los registros de algunos países y diferentes a otros. Al respecto se debe tener en cuenta que la edad es una variable disímil en los diferentes informes de los países; así la Asociación Americana de Cáncer de Estados Unidos revela que los valores medios registrados fue alrededor de 60 años <sup>(9)</sup> en cambio los iraníes, informan una media de 46 años<sup>(141)</sup> los cubanos a los 58 años <sup>(8)</sup> y en Costa Rica 53 años<sup>(143)</sup>

En relación a la edad de primer diagnóstico, el 8,74% de las mujeres estudiadas eran menores a 40 años, promedio obtenidos del total de instituciones estudiadas; desagregando dos hospitales estudiados, HUMN registra 12,96%, y el HM 11,24%, sin embargo la literatura mundial expresa valores que oscilan entre el 5% y 7%.<sup>(151)</sup> Esto puede explicarse en relación a la población de mujeres jóvenes y embarazadas que consulta a dichas instituciones. Esta característica institucional cobra interés si se tiene en cuenta cuando se analizan los años de vida potencialmente perdidos.

Las campañas de screening para cáncer de mama en la Ciudad de Córdoba se diseñan a partir de los 40 años, dejando de lado el estudio de aquellas de 39 y menos años, pasando por alto el riesgo de dicha franja etárea y entre otros aspecto, la escasa expectativa de vida que tienen las mujeres menores de 39 años con ésta enfermedad. <sup>(151)</sup> Es de destacar que la franja de edad igual o menor a 39 años años, presenta una epidemiología diferente al resto de las mujeres, caracterizada por presentarse en etapas tardías y con fenotipos más agresivos, grado tumoral poco diferenciado, receptor hormonal negativo y sobreexpresión del HER2. <sup>(18, 138,143, ,144,,146,)</sup>

Los datos encontrados en mujeres menores de 39 años resultan relevantes al ser considerados como una población de riesgo, que debe ser tenida en cuenta para el diagnóstico precoz.

Así, la Asociación Americana de Cáncer (Atlanta) expresa que la tasa de supervivencia relativa a 5 años es menor entre las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en este grupo, en comparación con las mujeres diagnosticadas con 40 años de edad ó más. Anders K.<sup>(51)</sup> y otros, expresan que

el cáncer de mama diagnosticado a una edad temprana, ha sido correlacionada con una inferior sobrevida y altos índices de recurrencia comparados con su contrapartida de mujeres mayores.<sup>( 10,147)</sup> En referencia a lo expuesto, cabe señalar además la necesidad, referida por diversos autores, que en este grupo de edad se implementen estrategias adecuadas para las mujeres más jóvenes, ya que la mamografía no resultaría una opción efectiva dadas las características de la densidad de las mamas en mujeres jóvenes.<sup>(148, 149,150)</sup>

Por esto se proponen otros métodos de diagnósticos, como son las ecografías acompañadas de elastografías, que aumenta el valor predictivo positivo, encontrando lesiones malignas sin masa palpable, brindando ésta última especificidad a la ecografía, técnicas capaces de descubrir lesiones pequeñas en mujeres de todas las edades, detectando la dureza del tumor, sumando la ecografía guiada por aspiración con aguja fina que se acercaría a un mejor diagnóstico.<sup>(148,149,150)</sup>

Otro aspecto de este estudio, fue el registro de mujeres con cáncer de acuerdo a la estadificación de la enfermedad. Tal como se explicó en metodología, la clasificación asumida para este trabajo fue la del séptimo manual editado por la American Joint Committee on Cancer.<sup>(18)</sup>

Es de destacar que no hay un consenso internacional sobre cuáles son los límites para clasificar el estadio temprano y el estadio tardío en cáncer de mama .

Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en el año 2012, el cáncer de mama temprano es aquel que no se ha diseminado más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila, e incluye el carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadios I, IIA, IIB y IIIA.<sup>(152)</sup>

Al respecto es de destacar que los estadios IIB y IIIA, son estadios que tienen comprometido los linfáticos axilares.<sup>(153)</sup>

Otros autores opinan que los linfáticos axilares comprometidos, son un factor pronóstico importante para los pacientes con cáncer de mama, que diferencia la etapa temprana de la tardía.<sup>(53, 57,58)</sup>

En el presente estudio en el periodo 2004 al 2010 y de acuerdo a la opinión de dichos autores sobre estadios tempranos ó tardíos, el 30,22% de las mujeres fueron diagnosticadas en estadios tempranos (E0yE1), con posibilidades de tener éxito en su tratamiento.<sup>(53)</sup> Por otra parte, las pacientes con EIIA quienes no tiene impacto axilar suman el 25,58% del total de casos pueden considerarse, según la bibliografía<sup>(112)</sup>, patologías loco-regionales de buen pronóstico.

La proporción de mujeres mayores de 40 años detectadas en estadio temprano sería del 55,78% y un 44,22% fueron detectadas en un estadio tardío.

En relación a la distribución de las pacientes de acuerdo al estadio en el momento del diagnóstico se destaca que el 30,22% se encontró en E0 y E1, Por otra parte, las pacientes con EIIA quienes no tiene impacto axilar suman el 25,58% del total de casos pueden considerarse, según la bibliografía<sup>(112)</sup>, patologías loco-regionales de buen pronóstico; el 15,18% en EII B, el 22,05% en EIII y el 7,05% en EIV Esta distribución debiera asumirse como un alerta desde la perspectiva de la salud pública si se la compara con la informada por un estudio de Estados Unidos que presenta un 55% de mujeres con E0 y E1, un 35% con EII, un 6% con EIII y menos del 5% con EIV.<sup>(162)</sup> Esta referencia destaca que éste estudio revela la insuficiente detección temprana del cáncer de mama respecto a otros países.<sup>(161)</sup>

Al respecto en países sub- desarrollo como en India, el 74% de los tumores de mama se diagnostican en estadios avanzados o metastásicos.<sup>(163)</sup>

Al evaluar en el presente estudio la distribución por estadio en mujeres menores a39 años, el 59,30% fue detectada en EIIB, EIII y EIV.

Respecto a la importancia del diagnóstico en estadio temprano para la sobrevida de la paciente, es importante hacer mención a lo referido por la Base de Datos del Instituto Nacional del Cáncer en Argentina, en donde las mujeres con estadio E0 presentan 93% de sobrevida, el E1 un 88% de sobrevida, el EIIA un 81%, el EIIB un 74%, el EIIIA un 67%, el EIIB un 41%, y el EIV un 15%.<sup>(164,165)</sup>

En la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>(166)</sup>; también se hace referencia al valor pronóstico que tiene el diagnóstico por estadio, ya que a través del análisis surge que la supervivencia a 8 años para los EI es de un 80%, para EII del 70%, para EIII del 40%, y para el EIV, del 10%.

Agresti y colaboradores refieren que la clasificación de cáncer de mama con respecto al pronóstico y el tratamiento adyuvante ha cambiado de criterios anatómicos (Clasificación TNM ) a factores biomoleculares del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos axilares ha perdido progresivamente su papel central como tratamiento adyuvante.<sup>(159, 167,176)</sup>

Un aspecto relevante desde la epidemiología, son las características biológicas del tumor primario la cual será una de las guías adecuada para ordenar el tratamiento<sup>(168,169)</sup>, así los grados de diferenciación del tumor de Bloom Richardson a sido más frecuente en el GII y luego le sigue en frecuencia el GIII, registrándose dicho resultado en el 52% del total de registros de mujeres con cáncer de mama estudiadas.

Otro de los aspectos investigados son los marcadores tumorales que comenzaron a registrarse en las historias clínicas de forma sistemática aproximadamente desde el año 2007.

Los datos son estudiados desde el año 2007 al 2010, encontrándose en el 6,5 % de las historias clínicas, marcadores tumorales, en mujeres menores de 40 años siendo mayoritariamente el luminal A y B, no observándose en éstas décadas otras variedades tumorales.

La epidemiología-clínica, tiene en cuenta, el tamaño del tumor, el impacto tumoral en los ganglios y las características biológicas del tumor porque son los motivos que fundamentan el tratamiento, el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia de la paciente.

Por otra parte, el progreso en la genética tumoral, a generado un gran avance sobre el cáncer de mama ,ya que nos ha enseñado que no es una entidad biológica única y que hay formas de identificar subtipos de cáncer de mama

que tienen propiedades predictivas y pronósticos, además de sugerir formas específicas de tratamiento.<sup>(170)</sup>

El testeo del contenido de receptor de E y P como así también el estado del HER2 ahora se considera estándar de atención. Aunque estos factores si tienen valor pronóstico intrínseco en lo que se refiere al riesgo de recurrencia posterior para paciente que no reciben terapia sistémica, su principal utilidad es determinar si un paciente debe ó no debe recibir terapia endocrina adyuvante (anti estrógeno) ó anti-HER<sub>2</sub> (trastuzumab)<sup>(18, 171)</sup>

Puesto que se trata de una patología compleja multifactorial, se deben tener en cuenta variables que se relacionan con el pronóstico, la predicción, el estado del receptor y el contenido de ADN (ploidía), entre otros aspectos<sup>(173,174)</sup>

En gran parte del mundo, se han desarrollado marcadores inmunohistoquímicos más ampliamente disponibles (IHC) pruebas de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) junto las pruebas de hibridación para HER2 y expresión o amplificación Ki- 67 que nos da información de proliferación celular, teniendo valor, desde los niveles del 20 al 29% y la extensión anatómica de la enfermedad.

En las historias clínicas estudiadas, la frecuencia de registros de estos marcadores fue limitada.

En ésta investigación, el triple (-) es más frecuente desde los 40 a los 59 años; pero Saint Gallen/2013 las mujeres iguales o menores de 39 de edad son las que tienen mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo y HER2 positivo.<sup>(33)</sup>

La epidemiología genética es una disciplina relativamente reciente que estudia la interacción entre los factores genéticos y ambientales que dan origen a las enfermedades del ser humano.

Si bien, en el actual estudio no se han realizado estudios genéticos a las pacientes con antecedentes personales y familiares, desde la medicina basada en la evidencia, se infiere que las pacientes con datos familiares de cáncer, presentan un perfil compatible con cánceres de origen genéticos.

Así, 41 de ellas, sufrieron a lo largo de su vida, cánceres de diversas estirpes y en distintos órganos, los más frecuentes (36,58%) fueron los cánceres de mama asincrónicos (aquellos ocurridos en tiempos diferentes) y 24,39% cánceres de mama sincrónicos (ocurridos al mismo tiempo); luego cáncer de colon, tiroides, útero, ovarios y otros de muy baja frecuencia.

Actualmente se está considerando desde la epidemiología, con el afán de lograr un diagnóstico temprano, la gran importancia que tienen aquellas pacientes supuestas sanas con antecedentes familiares floridos, no solamente de mama, sino de otras variedades que en general no han sido tomados en cuenta, pudiendo alertar al especialista de una probable mutación genética en su paciente.

Según los informes de diferentes estudios, los factores a considerar en relación con la recomendación para las pruebas genéticas, incluyen la mutación conocida en la familia, o el paciente con familiar cercano con diagnóstico de cáncer de mama menor de 35 años, el paciente o familiares cercanos con cáncer de ovario o de trompa de Falopio, o con antecedentes de cáncer de páncreas. <sup>(177,174)</sup>

En las historias clínicas de las instituciones estudiadas, los antecedentes familiares de cáncer se encuentran registradas sólo en 50 historias clínicas (2,90%), el 1,77%, hubo familias que tuvieron cánceres múltiples, siendo éstos útero, esófago, colon ,próstata, páncreas y otros en menor secuencia. Si bien los antecedentes familiares son un paso de la anamnesis en las historias clínicas, se destaca que el dato está subvalorado, debido a fue encontrado de manera insuficiente.

**La pregunta sobre los antecedentes familiares** de cáncer de mama solo fue encontrado en las historias clínicas del Hospital Nacional de Clínicas.

La bibliografía internacional actual, ha estudiado en profundidad el tema y valora los diversos cánceres en diferentes órganos sucedidos en la misma familia, ya que esto puede ser un signo importante de mutaciones genéticas familiares. <sup>(178, 179,180)</sup>

En Córdoba, los marcadores tumorales, se realizan en Instituciones privadas con un costo difícil de sostener para la mayoría de las pacientes.

Las mujeres con una mutación del BRCA 1 tienen durante su vida una probabilidad de desarrollar el cáncer de mama de 65 a 81% ,mientras que las mujeres que portan la mutación del BRCA 2 tienen una posibilidad de desarrollar el cáncer de mama de 45 a 85% <sup>(181)</sup>

Cooper y col<sup>(182)</sup> informan que la mastectomía profiláctica bilateral en portadoras sanas con gen mutado BRCA, ha demostrado ser una intervención eficaz, con un 98% de reducción de riesgo de cáncer de mama después de un seguimiento promedio de 4,5 a 6,4 años-

Según Ana C Nelson y col. <sup>(181)</sup>, la quimioprevención y cirugía profiláctica (mastectomía bilateral y salpingooforectomía bilateral) pueden disminuir el riesgo de cáncer en portadoras de las mutaciones del BRCA 1 y 2.

El conocimiento del riesgo de desarrollar una neoplasia de mama en función del gen mutado y de la edad de la paciente es de extraordinario valor a la hora de asesorar y elegir una estrategia preventiva. El riesgo aumenta con el número de parientes afectados y edad de diagnóstico.

Algunos autores explican que la mayoría de las neoplasias de mama son esporádicas (no hereditarias), se estima que entre un 5% -10% ó 25%, según el autor que se trate, presumen la predisposición hereditaria. <sup>(167, 169, 170,185)</sup>

En síntesis se puede destacar que el conocimiento de la genética en la epidemiología clínica, es de suma importancia, porque ante una paciente supuesta sana con un cuadro familiar con diversos cánceres no solo nos permite clasificarla como pacientes de riesgo y controlarla, sino a toda su familia directa, ó implementar cirugías que evitarían que se concrete el tumor.

Otro punto que se observó claramente en el proceso del trabajo de campo del presente estudio, fueron los datos limitados en las historias clínicas que se constituye en una herramienta valiosa si se la asume como una fuente de datos para evaluar la situación sanitaria de la ciudad de Córdoba.

En este trabajo en particular, la falta de datos en las historias clínicas fue un gran inconveniente al momento de investigar los aspectos clínicos y epidemiológicos; ya que la diferenciación del tumor y las características de sus marcadores tumorales, son datos pronósticos y de tratamiento, relevantes en la sobrevida del paciente.

Al respecto, el Primer Informe Nacional de Relevamiento Epidemiológico SIP-Gestión, concluye que un dato de buena calidad debe tener una cobertura con valores menores al 5 % de falta de datos; regular calidad de datos entre el 5% y 20% de falta de datos y mala calidad de datos cuando el déficit supera el 20% de datos. <sup>(186)</sup>

Desde la misma perspectiva se puede asumir que las historias con datos completos (aunque a veces la paciente no conoce su historia familiar) de cáncer, son esenciales para reconocer patrones de herencia en las genealogías familiares, siendo parte de la epidemiología actual clínica e investigaciones patológicas.

En general en Argentina, los informes refieren que los datos en relación al de cáncer de mama son de buena calidad, pero sólo en registros poblacionales de la Ciudad de Concordia y Bahía Blanca que no son extrapolables al resto del país. <sup>(10)</sup>

En el actual estudio, del total de pacientes estudiados (1423), se encontraron que la mejor calidad de datos estuvo en la edad de la que se registró en el 96 % del total de historias clínicas relevadas.

El estadio tumoral fue registrado en 975 historias clínicas, lo cual es equivalente al 68,51% del total. Con diferentes proporciones según la institución estudiada. En el caso del HSR, el registro pudo verse afectado porque la Institución sufrió incendios e inundaciones en sus archivos perdiéndose importante información del período estudiado.

Cuando se agrupan las variables edades y estadio tumoral de cáncer de mama, de los 1423 registros se encuentra el dato en el 66,76% del total, en el HUMN el 78,11% historias clínicas tienen el dato, el resto de las Instituciones estudiadas, está por debajo del 70%.

Desde el año 2007 al 2010 se registraron 50,45% historias clínicas con el estudio de RE,RP,HER2 siendo el más completo el HUMN con el 53% del total encontrado, siendo una recolección insuficiente para los estándares anteriormente mencionados.

En el presente estudio la historia familiar de cáncer de mama en 1°, 2° y 1°+ 2° grado se encuentran registradas en el 16% de las historias clínicas, en éste caso no está claro si la frecuencia encontrada es inexistencia del dato ó que la pregunta no fue realizada claramente, los registros no aclaran dicha información. El antecedente familiar donde explica que familiares tuvieron otros cánceres en otros órganos, se observa como un dato sub-valorado.

A nivel de referencias internacionales se puede mencionar que en Atlanta se detectó una limitación en la calidad de la información en sus investigaciones epidemiológicas. <sup>(163)</sup>

En relación con lo expuesto, para la mayoría de los países, la falta de registros poblacionales que provean datos de alta calidad, hace que las estimaciones de cáncer de mama requieran nuevos modelos que disminuyan errores potenciales. Según el informe de 2010 de la OPS en países de medianos y bajos recursos, los informes carecen de datos de alta calidad, lo que genera sesgos potenciales, característicos que se ven en ésta investigación sobre algunas de las variables en estudio. <sup>(160)</sup>

Al igual que sucede en los países industrializados, la calidad de los datos del Registro Provincial de Tumores de Córdoba, Argentina, será incluido por primera vez en la 10ª publicación de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) que forma parte de la OMS; el cáncer de mama en las mujeres de dicho registro (69 casos cada 100 mil mujeres), representa el 32,5% del total de tumores encontrados. <sup>(142)</sup>

En los últimos años, es de destacar un avance en la prevención dado el interés de parte de los profesionales de gestión de Salud, en el uso de los SIG (Sistema de Información Geográfica) como herramienta para el análisis, la gestión, el monitoreo y la toma de decisiones en salud pública (OPS) <sup>(186)</sup>

Sin embargo se asoció el año del registro con el estadio y la edad de las pacientes por cada año de registro, el cual se incrementó en 0,39 la edad de las mujeres que se registraron con cáncer; estos resultados no arrojaron una relación entre las variables ( $p>0,05$ ), por lo tanto indicaría que no hay cambios en la tendencia del estadio en el período estudiado.

Según la OMS a diferencia de las ciencias basadas en laboratorio, la estrategia más frecuente en epidemiología es observar y comparar más bien que experimentar; es por ello que hoy la epidemiología se ha tornado casi en un conocimiento imprescindible acompañado de la clínica para detectar lesiones tempranas con las más sofisticadas herramientas que se tengan a mano, además de disminuir el gasto público que pueden desviarse a áreas de mayor necesidad, traería mayor calidad de vida, evitando discapacidad al detectar en forma temprana las patologías con un tratamiento adecuado, “la epidemiología es la única fuente de evidencia científica directa sobre los efectos de la exposición y la posibilidad de prevención de la enfermedad en las poblaciones humanas”.

# **Conclusiones**

- La media de edad de las mujeres halladas en este estudio está dentro del rango de 40 a 60 años informadas en Cuba, Irán , Costa Rica y Estados Unidos.
- Los registros efectuados en al HUMN y HM reflejan una frecuencia de mujeres con cáncer de mama con una edad igual o menor a 39 años, superior a la informada en otros países.
- El mayor número de registros de casos con cáncer en el período estudiado (2004-2010) fue efectuado en el Hospital Nacional de Clínicas.
- De acuerdo a la distribución por edad de las pacientes con cáncer de mama, la mayor frecuencia se ubica en la franja de 50 a 59 años.
- El registro de los estadios tumorales y edad, son más completos en las historias clínicas del HUMN.
- En éste estudio se observa un alto porcentaje de pacientes que llegan por primera vez a la consulta con estadios tardíos en el cáncer de mama
- En el registro de mujeres con cáncer menores de 39 años, las historias clínicas informan diagnósticos en estadios tardíos en el 59,30%; y en el grupo de mujeres igual o mayor a 40 años los estadios tardíos fueron 42,71% lo cual es superior a los valores informados en los países desarrollados
- El grado tumoral presentó una baja frecuencia de registro sólo informándose en el 52% de los casos, en su mayoría grado II.
- Los marcadores tumorales comenzaron a utilizarse rutinariamente a partir del año 2007, observando que sólo el 50,45% de las historias clínicas presenta dichos informes.
- Respecto a los antecedentes oncológicos del total de pacientes estudiadas el 2,88% presentó otros cánceres a lo largo de su vida, siendo los más frecuentes los cánceres de mama asincrónicos, seguido por los de tipo sincrónico y de otros órganos en menor escala.

- Del total de pacientes estudiadas el 15,95% registraron historias familiares de cáncer de mama de 1° grado, 2° grado, 1°+2° grado.
- El análisis de tendencia de presentación del cáncer de mama en relación a la edad y el estadio de la patología, en el período 2004-2010, sólo reflejó un incremento con respecto a la edad de las pacientes registradas, y la tendencia de los estadios no cambia.
- Las historias clínicas de las instituciones incluidas en el estudio, revelaron que la mayor dificultad en la calidad de los registros estuvo referido a los datos del estadio del tumor, grados de diferenciación tumoral, los marcadores tumorales y el registro sobre los antecedentes familiares.
- Se concluye que las Historias Clínicas, son un documento irremplazable para el estudio clínico y epidemiológico, que debe mejorar en sus aspectos metodológicos, evitar pérdidas de documentos que son datos de suma importancia para progresar en las distintas áreas de la Salud Pública.

# **Bibliografía**

- 1- Reyna C, Lee M.C. "Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *Journal of Multidisciplinary Health care*". 2014; 7: 419-429. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189712/pdf/jmdh-7-419.pdf>
- 2- Gabriel CA., Domchek SM. "Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*". 2010; 12:212. Disponible en: [http://download.springer.com/static/pdf/62/art%253A10.1186%252Fbcr2647.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbreast-cancer-research.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fbcr2647&token2=exp=1464093138~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F62%2Fart%25253A10.1186%25252Fbcr2647.pdf\\*~hmac=fa84a3f27f9badf5a1a96ca2646be7cc193a3422d57a4296eb41f8bac61702fb](http://download.springer.com/static/pdf/62/art%253A10.1186%252Fbcr2647.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbreast-cancer-research.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fbcr2647&token2=exp=1464093138~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F62%2Fart%25253A10.1186%25252Fbcr2647.pdf*~hmac=fa84a3f27f9badf5a1a96ca2646be7cc193a3422d57a4296eb41f8bac61702fb)
- 3- DeSantis C., Howlader N., Cronin, KA., Jemal A. "Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;" 20:733–749. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/20/5/733.full.pdf+html>
- 4- Gajdos C., Tartter Paul I., Bleiweiss IJ., Bodian Carol, Brower Steven T. "Stage 0 to stage III breast cancer in young women". *J. Am. Coll. Surg*. 2000; 190(5):523-529.
- 5- Tazhibi Mahdi, Feizi Awat "Awareness Levels about Breast Cancer Risk Factors, Early Warning Signs, and Screening and Therapeutic Approaches among Iranian Adult Women: A large Population Based Study Using Latent Class Analysis." *Bio Med Research International*. 2014, Article ID 306352, 9 pag. Disponible en: [file:///C:/Users/Biblioteca1/Downloads/306352%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Biblioteca1/Downloads/306352%20(2).pdf)
- 6- Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghair NS. "Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women." *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 1):S2-S8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695538/pdf/jtd-05-S1-S2.pdf>
- 7- Curado MP. "Breast cancer in the world: Incidence and mortality." *Salud Pública Mex*. 2011; 53(5):372-384. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v53n5/a05v53n5.pdf>
- 8- Mora Díaz Iván, Sánchez Redonet Edel. "Estado actual de las pacientes con cáncer de mama en estadio I y II." *Rev Cubana ObstetGinecol* [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2014 Nov 25]; 30(1): Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/qin/vol30\\_1\\_04/qin09104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/qin/vol30_1_04/qin09104.htm)
- 9- Vogel G.V. "Epidemiología, genética y evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas." *Revista del climaterio* 2009 May/Jun. 12(70):121-33. Disponible en: <http://biblat.unam.mx/es/revista/revista-del-climaterio/2>
- 10- María Viniegra Melisa Paolino Silvina Arrossi. "Cáncer de mama en Argentina: Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control: Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales". 1a ed. Buenos Aires: OPS; 2010. 141 p. disponible en: [http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo\\_medico/Cancer\\_de\\_mama/Diagnostico\\_de\\_situacion\\_cancer\\_de\\_mama\\_en\\_Argentina.pdf](http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_de_mama/Diagnostico_de_situacion_cancer_de_mama_en_Argentina.pdf)

- 11-Hortobágyi G N., de la Garza Salaza J, Pritchard K, Amadori D., et.al. “*The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival.*” Clin Breast Cancer. 2005; 6(5): 391–401.
- 12- Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. GLOBOCAN 2008, “*Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer*” Base No. 10 [Internet]: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>
- 13- Yip CH., Smith RA., Anderson BO., Miller AB., Thomas DB., Ang ES., Caffarella, RS., Corbex M., Kreps GL., McTiernan A.,” *Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low-and middle-income countries: treatment resource allocation*”. Cancer. 2008; 113(8 Suppl): 2244-2256. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23842/pdf>
- 14- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica 2007. Buenos Aires, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2008. Series 5-Número 51. ISSN 1668-9054
- 15-Boyle P.” *Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations*”. Ann Oncol 2012; 23(suppl 6): vi7-vi12. Disponible en: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_6/vi7.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_6/vi7.full.pdf+html)
- 16- Karimi Asrin , Delpisheh Ali, Sayehmiri Kourosh , et.al. “*Predictive Factors of Survival Time of Breast Cancer in Kurdistan Province of Iran between 2006-2014*”: A Cox Regression Approach. Asian Pac J Cancer prev.2014;15(19):8483-8488. Disponible en: [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume15\\_No19/8483-8488%207.27%20Asrin%20Karimi.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No19/8483-8488%207.27%20Asrin%20Karimi.pdf)
- 17- Newman L. “*Biology of breast cancer in young human. CDC Committee on breast cancer in young human. Michigan; University of Michigan. 2013*”. Disponible en: [http://www.cdc.gov/cancer/breast/pdf/Newman\\_Biology\\_of\\_Breast\\_Cancer\\_in\\_Young\\_Women.pdf](http://www.cdc.gov/cancer/breast/pdf/Newman_Biology_of_Breast_Cancer_in_Young_Women.pdf)
- 18-Edge SB, Compton CC. “*The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*”. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180029>
- 19-Yang Reling, Cheung Michael, Franceschi Dido, Hurley Judith, Huang Youjie, Livingstone, Alan, Koniaris Leonidas. “*African-American and low-socioeconomic status patients have a worse prognosis for invasive ductal and lobular breast carcinoma: do screening criteria need to change?*”. J Am Coll Surg 2009; 208(5):853-87. Diponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751508016311>
- 20- Flores-Luna Lourdes, Salazar-Martínez Eduardo, Duarte-Torres Reyna Margarita, Torres-Mejía Gabriela, Alonso-Ruiz Patricia, Lazcano-Ponce Eduardo.” *Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud pública Méx*” [revista en la Internet]. 2008 Abr [citado 2015 Mayo 19]; 50( 2 ): 119-125. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008000200005&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000200005&lng=es)
- 21-Cordero García, JM., Muñoz A, Palomar , Portela M. , Delgado. et.al.” *Prevalencia de micrometástasis y células aisladas en el ganglio centinela en estadios iniciales del*

cáncer de mama". Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(2):78–82. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021269821100156X>

22-Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu, J., Smigal, C., Thun, MJ. "Cancer statistics 2006". CA Cancer J. Clin. 2006; 56(2): 106-130. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.2.106/epdf>

23-Hayat M J., Howlader N., Reichman M E., Edwards BK. "Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist. 2007;" 12(1): 20-37. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/1/20.full.pdf+html>

24-World cancer statistics and burden of gynaecological cancer. Gynaecologic Cancer. Jun 2014, 1 -11

25-Carmichael AR., Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. Breast. 2004;13(2):85-92. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977603002418>

26-Escrich E., Moral R, Solanas M. Olive oil, "an essential component of the Mediterranean diet, and breast cancer." Public Health Nutrition. 2011;14(12A):2323-32. Disponible en: [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN14\\_12A%2FS1368980011002588a.pdf&code=bb314b7bf8e7867308c095f29250a990](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN14_12A%2FS1368980011002588a.pdf&code=bb314b7bf8e7867308c095f29250a990)

27-Clavel-Chapelon F., Gerber M." Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis?. Breast Cancer Res Treat. 2002;72(2):107-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1925053/>

28-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet. 2002; 360(9328):187-95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602094540>

29- Ministerio de Salud Información. Departamento de Estadísticas e Información en Salud, DEIS. (2011).

30-Sánchez R Hugo., Albala B, Lera Cecilia, Lydia, M." Años de vida perdidos por muerte prematura (AVPP) en adultos del Gran Santiago: ¿Hemos ganado con equidad?". Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2005 Mayo [citado 2015 Mayo 19]; 133 (5): 575-582. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872005000500010&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000500010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000500010>.

31-OPS. "Técnicas para la medición del impacto de la mortalidad: Años potenciales de vida perdidos. Boletín Epidemiológico 2003;" 24 (2). Disponible en: [http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/publicaciones/Epidemiologico/EB\\_v24n2.pdf](http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/publicaciones/Epidemiologico/EB_v24n2.pdf)

32- Yip CH., Smith RA., Anderson BO., Miller AB., Thomas DB., Ang ES., Caffarella RS., Corbex M., Kreps GL., McTiernan A. Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: treatment resource allocation. Cancer. 2008; 113 (8 Suppl): 2269-2281. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23842/pdf>

33- Goldhirsch A. Winer EP., Coates AS., Gelber RD., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn HJ., Panel members. Personalizing the "treatment of women with early breast

*cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*". Ann Oncol. 2013; 24(9):2206-2223. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2206.full.pdf+html>

34- Bertolini F. "Adipose tissue and breast cancer progression: a link Between metabolism and cancer. *Breast. 2013*";22 Suppl 2:S48-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977613001446>

35- Bertolini F., Lohsiriwat V., Petit JY., Kolonin MG." *Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: a challenge for scientists, oncologists and surgeons*". Biochim Biophys Acta 2012; 1826: 209–214. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X12000303>

36- Petit JY. Botterim E, Lohsiriwat V. et al. "Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients." Ann Oncol 2012; 23: 582–588. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/3/582.full.pdf+html>

37- Chlebowski RT. "Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and recurrence. *Breast 2013*"; 22(Supp 2); S30-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977613001410>

38-Jemal A., Bray F., Center MM., Ferlay J., Ward E, Forman D. Global Cancer "Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20107/epdf>

39- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (NCCN guidelines) Breast Cancer Risk. Reduction version 1. 2011.

40-Instituto Nacional del Cancer [Internet]. Estados Unidos: INC; 2011. Diccionario de cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario>

41-Last, J.M.A dictionary of epidemiology, 3rd ed. Oxford : Oxford University Press. 1995

42-Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. "Epidemiología Básica". Washington: OPS; 2003. Publicación Científica; 551

43- Pita Fernández S, Vila Alonso MT, Carpena Montero J. "Determinación De factores de riesgo. *Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.*" Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña..Cad Aten Primaria 1997; 4:75-78.[Actualización 19/10/2002]. Disponible en: [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f\\_de\\_riesgo/3f\\_de\\_riesgo2.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo2.pdf)

44- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Primer Informe Nacional de Relevamiento Epidemiológico SIP-Gestión: Desarrollo e implementación a escala nacional de un sistema de información en salud de la mujer y perinatal en Argentina. 2013. Disponible en: <file:///C:/Users/Biblioteca1/Downloads/argentina-relevamiento-epidemiologico-sip-salud-mujer-perinatal.pdf>

45-María Osley Garzón Duque. "Carga de la enfermedad." Revista CES Salud Pública. 2012; 3(2),Julio-Diciembre 2012, pág. 289-295

46- Pereira C, Joaquín. "Medición de salud y carga de enfermedad. En:Manual de dirección médica y gestión clínica": Díaz de Santos; 2006. p.112–132

47- Lori Jardines, MD, Sharad Goyal, MD2, Paul Fisher, MD3, Jeffrey Weitzel, MD4, Melanie Royce, Shari B. Goldfarb, MD6" *Cancer Management: A Multidisciplinary*

*Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology* “ 14th edition online only (2012)  
Chapter 5. “Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and  
Prevention”

48- Instituto Nacional del Cancer [Internet]. Estados Unidos: INC; 2014. Diccionario de  
cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario>

49- Organización Panamericana de la Salud (OPS). La estrategia de cooperación de la  
OPS/OMS con Argentina 2012-2016 octubre 2012. Disponible  
en: <http://www.paho.org/arg/images/Gallery/CCS2012-2016.pdf?ua=1>

50- Ministerio de Salud de la Nación. Consejo Federal de Salud. Bases del Plan Federal  
de Salud 2004-2007. 2004. Buenos Aires RA: Ministerio de Salud de la Nación;  
2004. [acceso 27 de Mayo 2015]. Disponible en:  
[http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/  
cdsMCS/05/pub\\_msan/PlanFederaldeSalud.pdf](http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/cdsMCS/05/pub_msan/PlanFederaldeSalud.pdf)

51- Anders CK., Fan C., Parker JS., Carey LA., Blackwell KL., Klauber-DeMore  
N., Perou, CM. “*Breast Carcinomas Arising at a Young Age: Unique Biology or a  
Surrogate for Aggressive Intrinsic Subtypes?*” *J Clin Oncol.* 2011;29(1):e18-20.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055864/pdf/zlje18.pdf>

52- Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Gree F.L., Trotti A.(eds.). *AJCC  
Cancer Standing Handbook.* 7° ed. New York: Springer; 2010.

53- Kell Malcolm R., Burke John P., Barry Mitchel, Morrow Mónica. “*Outcome of  
axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis.* *Breast Cancer*” *Res Treat.*  
2010; 120(2):441–447.

54- Gary H., Lyman Armando E., Giuliano Mark R., Somerfield Al B., Benson Diane  
C., Bodurka Harold J., Burstein Alistair J., Cochran Hiram S., Cody Stephen B., Edge  
Sharon Galper, James A. Hayman, et all. “*American Society of Clinical Oncology  
Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast  
Cancer*” *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(30):7703-7720. Disponible en:  
<http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7703.full.pdf+html>

55- Rivadeneira DE., Simmons RM., Christos PJ., Hanna K., Daly HM., Osborne MP.  
“*Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and  
T1bbreast carcinomas: Analysis in more than 900patients.*” *J Am Coll Surg.* 2000;  
19(1): 1-6; discussion 6-8. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751500003100>

56- Fein DA., Fowble BL., Hanlon AL., Hooks MA., Hoffman JP., Sigurdson ER.,  
ardines, LA., Eisenberg BL.” *Identification of women with T1-T2breast cancer at low risk  
of positive axillary nodes*”. *J Surg Oncol.* 1997;65(1):34-39.

57- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrída S., Galimberti V., et all. A  
“*Randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection  
inbreast cancer*”. *N Engl J Med.* 2003; 349(6):546–53. Disponible en:  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa012782>

58. Veronesi U., Viale G., Paganelli G., Zurrída S., Luini A., Galimberti V., et all.  
“*Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a Randomized  
controlled study*”. *Ann Surg.* 2010; 251(4):595–600. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195151>

- 59- Dey S. Preventing breast cancer in LMICs “*via screening and/orearly detection: The real and the surreal.*” *World J Clin Onco.* 2014; 5(3): 509-519. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127620/pdf/WJCO-5-509.pdf>
- 60-Parkin DM., Fernández LM. “*Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast*” *J* 2006; 12 Suppl 1:S70-S80. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1075-122X.2006.00205.x/epdf>
- 61- Chavez Kathryn J., Garimella Sireesha, V., Lipkowitz Stanley. “*Triple negative breast cancer cell lines: One tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. Breast Disease. 2010*”; 32(2): 35–48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532890/pdf/nihms430062.pdf>
- 62-.Claus EB, Risch N., Thompson WD.” *Autosomal dominant inheritance of early-onset Breast cáncer. Implications for risk predicción*” *Cancer.* 1994; 73(3):643-51. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19940201\)73:3%3C643::AID-CNCR2820730323%3E3.0.CO;2-5/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19940201)73:3%3C643::AID-CNCR2820730323%3E3.0.CO;2-5/pdf)
- 63-Yang Q., Khoury MJ., Rodriguez C., Calle EE., Tatham LM., Flanders WD. Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the Cancer Prevention StudyII, united states, 1982-1991. *Am J Epidemiol.* 1998; 147 (7):652-9. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/147/7/652.long>
- 64-Colditz GA., Willett WC., Hunter DJ., Stampfer MJ., Mason JE., Hennekens CH., Rosner BA” *Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study*”. *JAMA.* 1993; 270(3): 338-43
- 65- Carey K., Anders Rebecca Johnson, Jennifer Litton Marianne Phillips, and Archie Bleyere.” *Breast Cancer Before Age 40 Years*”. *Semin Oncol.* 2009; 36(3):237–249. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894028/pdf/nihms194580.pdf>
- 66- Johnson N., Lancaster, T., Fuller A., Hodgson SV. “*The prevalence of a family history of cancer in general practice.*” *Fam Pract.* 1995; 12 (3): 287-9. [[PUBMED Abstract](#)]
- 67-Tanic M., Andres E., Rodriguez-Pinilla M., Marquez-Rodas M., Cebollero-Presmanes M, Fernandez V,Osorio O, Benítez J, Martinez-Delgado B.” *MicroRNA-based molecular classification of non-BRCA1/2 hereditary breast tumours*”. *Br J Cancer.* 2013; 109(10): 27224-2734. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833208/pdf/bjc2013612a.pdf>
- 68-Slattey ML., Kerber RA. A “*comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk.*” *The UTAH population database. JAMA.* 1993; 270(13):1563-8. [[PUBMED Abstract](#)]
- 69-Garber JE., Goldstein AM., Kantor AF., Dreyfus MG., Fraumeni JF., Jr., Li FP.” *Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome*”. *Cancer Res* 1991; 51(22):6094-7. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/22/6094.long>
- 70- Bottomley RH, Condit PT: Cancer families. *Cancer Bull* 20: 22-24, 1968. Malkin D: “*the Li-Fraumeni syndrome. Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*” 7(7): 1-14, 1993.
- 71- Sidransky D., Tokino T., Helzlsouer K., Zehnbauser B., Rausch G., Shelton B., Prestigiacomo L., Vogelstein B., Davidson N.” *Inherited p53 gene mutations in breast*

cancer. "Cancer Res 1992; 52 (10): 2984-6. Disponible en:  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/52/10/2984.long>

72-Wilson JR., Bateman AC., Hanson H., An, Q., Evans G., Rahman N., Jones JL., Eccles DM." *A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations.*" J Med Genet 2010; 47 (11):771-4. [PUBMED Abstract]

73-Tsou HC., Teng DH., Ping XL., Brancolini V., Hu R.,Xie XX., Gruener AC., Schrag CA., Christiano AM., et al. The role of MMAC1 mutations in early-onset breast cancer: causative in association with Cowden syndrome and excluded in BRCA1-negative cases. Am J Hum Genet. 1997 Nov; 61 (5): 1036-43.[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9345101&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9345101&dopt=Abstract) Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716044/pdf/ajhg00011-0049.pdf>

74- Pilarski R., Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet. 2004;41 (5): 323-6. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1735782/pdf/v041p00323.pdf>

75-Olopade OI., Weber BL. Breast cancer genetics: toward molecular characterization of individuals at increased risk for breast cancer: part I. Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates 12(10): 1-12, 1998)

76-Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. Am J Hum Genet 1997; 61(6): 1254-60. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716102/pdf/ajhg00012-0050.pdf>

77- National Cancer Institute at the National Institute of health. Genetic of breast cancer (PDQ-R). Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. BMC Res Notes.2012 Aug 7;5(1):414. [Epub ahead of print] PMID:22867275 [PubMed - as supplied by publisher] [US National Library of Medicine National Institutes of Health](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411111/)

78-Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. Am J Epidemiol. 1997; 146 (3): 244-8. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/146/3/244.long>

79-Parent ME., Ghadirian P., Lacroix A., PerretC. The reliability of recollection of family history: implications for the medical provider. J Cancer Educ. 1997 Summer; 12 (2): 114-20. [PUBMED Abstract]

80-Pereira C, Joaquín. Medición de salud y carga de enfermedad. Manual de dirección médica y gestión clínica: Díaz de Santos; 2006.p. 112-132.

81- Garzón Duque María Osley. Carga de la enfermedad. Revista CES Salud Pública.2012 Jul-dic; 3(2):289-295. Disponible en:  
[http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces\\_salud\\_publica/article/view/2497/1555](http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/2497/1555)

82-Organización Panamericana de la Salud .Boletín Epidemiológico. Técnicas para la medición del impacto de la mortalidad Años Potenciales de Vida Perdidos. 2003 Jun; 24(2). Disponible en:  
[http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/publicaciones/Epidemiologico/EB\\_v24n2.pdf](http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/publicaciones/Epidemiologico/EB_v24n2.pdf)

83-Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. Epidemiología Básica.Washington : OPS, 2003. Publicación Científica N° 551

- 84- Intra Med. The Lancet Oncology. Una epidemia devastadora. De cáncer amenaza A la región. Lancet Oncology. [Internet. 2013; 24(5): 391-436 p. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=80061>
- 85-Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K., et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. Lancet Oncol 2011; 12(10): 933–80. [PUBMED Abstract]
- 86-Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol 2013; 14(5): 319-36. [PUBMED Abstract]
- 87-Donald A. Berry, Ph.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Sylvia K. Plevritis, Ph.D., Dennis G. Fryback, Ph.D., Lauren Clarke, M.S., Marvin Zelen, Ph.D., Jeanne S. Mandelblatt, Ph.D., Andrei Y. Yakovlev, Ph.D., J. Dik F. Habbema, Ph.D., and Eric J. Feuer, Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353:1784-92. disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050518>
- 88- Kevin C. Oeffinger, MD; Elizabeth T. H. Fontham, MPH, DrPH; Ruth Etzioni, PhD; Abbe Herzig, PhD;” Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society” JAMA.2015;314(15):1599-1614. doi:10.1001/jama.2015.12783
- 89- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. J clin Oncol. 2008; 26 (20): 3324-30. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/26/20/3324.full.pdf+html>
- 90- Foxcroft LM., Evans EB., Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004 Aug;13 (4): 297-306
- 91- Julia White, M.D. Monica Morrow, M.D. Jennifer Moughan “Compliance with Breast-Conservation Standards for Patients with Early-Stage Breast Carcinoma” 2003 American Cancer Society / Volume 97 / Number 4
- 92- Laura Cortesi, Daniela Turchetti, Isabella Marchi, et al “Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience” BMC Cancer 2006;210 DOI: 10.1186/1471-2407-6-210
- 93-Organización Panamericana de la Salud. Técnicas para la medición del impacto de la mortalidad: Años Potenciales de Vida Perdidos. Boletín Epidemiológico. 2003; 24(2). Disponible en: [http://www1.paho.org/spanish/dd/ais/EB\\_v24n2.pdf](http://www1.paho.org/spanish/dd/ais/EB_v24n2.pdf)
- 94-Öztunç G., Yeşil P., Paydaş S., Erdogan. Social Support and Hopelessness in Patients with Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(1): 571-8
- 95-Janž NK., Mujahid M., Lantz PM., Fagerlin A., Salem B., Morrow M., Deapen D., Katz SJ. Population-based study of the relationship of treatment and sociodemographics on quality of life for early stage breast cancer. Qual Life Res. 2005; 14(6):1467–79. [PUBMED Abstract]
- 96- Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al. A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2003; 77: 285–293.

- 97- Aguilar Cordero MJ., Mur Villar M., Neri Sánchez N., Pimentel-Ramírez ML., García-Rillo A., Gómez Valverde E. Breast cancer and body image as a prognostic factor of depression: a case study in México City. *Nutr Hosp.* 2014; 31(1):371-379. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/7863.pdf>
- 98-Rizalar S., Ozbas A., Akyolcu N., Gungor B. "Effect of Perceived Social Support on Psychosocial Adjustment of Turkish Patients with Breast Cancer". *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8): 3429-34. Disponible en: [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume15\\_No8/3429-3434%202.5%20Selda%20Rizalar.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No8/3429-3434%202.5%20Selda%20Rizalar.pdf)
- 99-Namkoonga K., Shaha DV., Hanb JY., Kim SC., Yoo W., Fan D., McTavishd FM., Gustafsond DH. "Expression and Reception of Treatment Information in Breast Cancer Support Groups: How Health Self-Efficacy Moderates Effects on Emotional Well-Being. *Patient Educ Couns.*" 2010;81Suppl:S41-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993816/pdf/nihms245887.pdf>
- 100-Tazhibi M., Feizi A. "Levels about Breast Cancer Risk Factors, Early Warning Signs, and Screening and Therapeutic Approaches among Iranian Adult Women: A large Population Based Study Using Latent Class Analysis." *Bio Med Research International* 2014. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/306352/>
- 101-Kiess AP., McArthur HL., Mahoney K., Patil S., Morris PG., Ho A., McCorick B. "Adjuvant trastuzumab reduces loco regional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer". *Cancer* 2012; 118(8): 1982–88. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26484/pdf>
- 102- World Health Organization.[Internet]. "Temas de Salud. Epidemiology" Washington, D.C.: United States of America; 2015 [actualizado 18 de agosto 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>.
- 103-Beaglehole R. Bonita R., Kjellstrom T.", *Epidemiología Básica*. "Washington: OPS, 2003. Publicación Científica N° 551.cap.8. 111-116. p.
- 104-Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud. Estadísticas Vitales Información Básica- Año 2010. Buenos Aires. República Argentina. 2011. Serie 5-Número 47. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/serie5nro54.pdf>
- 105-National Cancer Institute at the National Institute of health. Genetic of breast cancer (PDQ-R).Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. *BMC Res Notes.*2012 Aug 7;5(1):414. [Epub ahead of print]PMID: 22867275 [PubMed - as supplied by publisher] US National Library of Medicine National Institutes of Health
- 106-Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud. Estadísticas Vitales Información Básica – 2005. Buenos Aires. RA. 2006. Serie 5-Número 49. Disponible en: <http://deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro49.pdf>
- 107-Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud. "Estadísticas Vitales" Información Básica – 2006. Buenos Aires. RA. 2007. Serie 5-Número 50. Disponible en: <http://www.bvs.org.ar/pdf/anuario06.pdf>

- 108- Attiqa N. Mirza, MD, Nadeem Q. Mirza, MD, Georges Vlastos, MD, and S. Eva Singletary, MD." *Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer A Review of Studies With Sample Size More Than 200 and Follow-Up More Than 5 Years. Ann Surg.*" 2002; 235(1):10–26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422391/pdf/20020100s00003p10.pdf>
- 109-Fatma P., Turkoz, Mustafa Solak b, Ibrahim Petekkaya b, Ozge Keskin b, Neyran Kertmen b, Furkan Saricib, ZaferArik b, Taner Babacan b, Yavuz Ozisik b, Kadri Altundag. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast.* 2013; 22(3): 344-350. [PUBMED Abstract]
- 110-Perou CM., Sørlie T., Eisen MB., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v406/n6797/full/406747a0.html>
- 111-Gemma Llort, Mercè Peris e Ignacio Blanco. Cáncer de mama y ovario hereditario: prevención primaria y secundaria en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2. *Med Clin (Barc).* 2007;128(12):468-76. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cancer-mama-ovario-hereditario-prevencion-13100569>
- 112- Giuliano AE., Hawes D., Ballman V., Whitworth PW., Blumencranz PW., Reintgen DS., Morrow M., Leitch AM., Hunt KK., McCall LM., Abait A., Cote R. Association of Occult Metastases in Sentinel Lymph Nodes and Bone Marrow With Survival Among Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA.*, 2011; 306(4): 385-93. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1104148>
- 113- B. T. Cooper<sup>1</sup>, J. O. Murphy<sup>2</sup>, V. Sacchini<sup>2</sup> & S. C. Formenti. "Local approaches to hereditary breast cancer". *Ann Onco.* 2013; 24 Suppl.8: viii54-viii60. Disponible en: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_8/viii54.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_8/viii54.full.pdf+html)
- 114-Lynch HT., Snyder C., Casey MJ. "Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned?". *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 8: viii83–viii95. Disponible en: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_8/viii83.long](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_8/viii83.long)
- 115- Van der Hage JA., Mieog JS., van de Velde CJ., Putter H., Bartelink H., van de Vijver MJ. "Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Research* "2011;13(3):R68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218957/pdf/bcr2908.pdf>
- 116-Narod Steven A, Rodríguez Adriana A." *Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud pública Méx* " [revista en la Internet]. 2011 Oct [citado 2015 Jun 07]; 53( 5 ): 420-429. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a10v53n5.pdf>
- 117-Kotsopoulos J., Metcalfe M., Alston J., Nikitina D., Ginsburg O., Eisen A., Demsky R., Akbari M., Zbuk K., Narod S. "prospective study of high-risk, BRCA1/2-mutation negative women: the negative study. *BMC Cancer* 2014"; 4:221. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-14-221.pdf>
- 118- Waters EA., McNeel TS., Stevens WM., Freedman AN. "Use of tamoxifen and raloxifene for breast cancer chemoprevention in 2010". *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134(2):875–880. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771085/pdf/nihms503325.pdf>

- 119- Kauff ND., Mitra N., Robson ME., Hurley KE., Chuai S., Goldfrank D., Wadsworth E., Lee J., Cigler T., Borgen PI., Norton L., Barakat RR., Offit K. "Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families." *J Natl Canc Inst.* 2005; 97(18):1382-4. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/97/18/1382.full.pdf+html>
- 120- Metcalfe KA., Finch A., Poll A., Horsman D., Kim-Sing C., Scott J., Royer R., Sun P., Narod SA." *Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation.*" *Br J Canc.* 2009; 100(2):421-425. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2634722/pdf/6604830a.pdf>
- 121- Warner E., Plewes DB., Hill KA., Causer PA., Zubovits JT., Jong RA., Cutrara MR., DeBoer G., Yaffe MJ., Messner SJ., Meschino WS., Piron CA., Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292(11):1317-25. [PUBMED Abstract]
- 122- Lehman CD. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J Magnet Reson Imag.* 2006; 24(5):964-70. [PUBMED Abstract]
- 123-Friedenreich CM., Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42(8):636-47. [PUBMED Abstract]
- 124-Calle EE., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91. [PUBMED Abstract]
- 125-Chen WY., Rosner B., Hankinson SE., Colditz GA., Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011; 306(17):1884-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292347/pdf/nihms-357588.pdf>
- 126-Kotsopoulos J., Kim YI., Narod SA. Folate and breast cancer: what about thigh-risk women?. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(9):1405-20. [PUBMED Abstract]
127. Boyd NF. Mammographic density and risk of breast cancer. *Am Soc Clin Oncol educ book.* 2013. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/227-132>
- 128- Dianne I Lou<sup>1</sup>, Ross M McBee<sup>1</sup>, Uyen Q Le<sup>1</sup>, Anne C Stone<sup>2</sup>, Gregory K Wilkerson<sup>3</sup>, Ann M Demogines<sup>1</sup> and Sara L Sawyer<sup>1</sup>. Rapid evolution of BRCA1 and BRCA2 in humans and other primates. *Biology.* 2014. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2148/14/155>
- 129- Oberst K., Bradley CJ., Gardiner JC., Schenk M., Given CW. Work task disability in employed breast and prostate cancer patients. *J Cancer Surviv.* 2010; 4(4):322-30. [PUBMED Abstract]
- 130- Elklit A., Blum A. Psychological adjustment one year after the diagnosis of breast cancer: A prototype study of delayed post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol.* 2011; 50(4): 350-63. [PUBMED Abstract]
- 131-Balmaña J., Diez O., Rubio IT., Cardoso F., ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011; 22 Suppl 6:vi31-4. Disponible en: [https://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_6/vi31.full.pdf+html](https://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi31.full.pdf+html)

132- Kaas R., Verhoef S., Wesseling J. et al. "Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer." *Ann Surg.* 2010; 251(3): 488-92. [PUBMED Abstract]

133- Silva Isabel dos Santos. "Epidemiología del cáncer: principios y métodos." *Rev. Esp. Salud Pública* [Internet]. 2000 Abr [citado 2016 Mayo 23]; 74(2). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v74n2/epidemiologia.pdf>

134- Sloan FA, Gelband H, eds. "Cancer Control Opportunities in Low- and Middle-Income Countries [summary]." Washington, DC: National Academies Press; 2007:1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54030/>

135- Hellen Gelband, Rengaswamy Sankaranarayanan, Cindy L Gauvreau, Susan Horton, Benjamin O Anderson, Freddie Bray, James Cleary, Anna J Dare, Lynette Denny, Mary K Gospodarowicz, and colab. Costs, affordability, and feasibility of an essential package of cancer control interventions in low-income and middle-income countries: key messages from Disease Control Priorities. *Lancet*, Vol. 387(10033). pag. 2133 - 2144 Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)00755-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)00755-2.pdf)

136- Distelhorst Sandra R, Cleary James F, Ganz Patricia A., Bese, Nuran, Camacho-Rodriguez, Rolando, Cardoso, Fatima, Ddungu, Henry, Gralow, Cheng-Har, Julie R., Benjamin, Yip. Anderson, BO., et al. Optimisation of the continuum of supportive and palliative care for patients with breast cancer in low-income and middle-income countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative, 2014. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): e137-47. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514704577>

137- Ferlay Jacques, Soerjomataram Isabelle, Dikshit Rajesh, Eser Sultan, Mathers Colin, Rebelo Mariese, Parkin Donald Maxewell, Forman David, Bray Freddie. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136(5): E359-E386. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210/pdf>

138- Pita Fernández S, Vila Alonso MT, Carpena Montero J. Determinación De factores de riesgo. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. *Cad Aten Primaria* 1997; 4: 75-78. [Actualización 19/10/2002]. Disponible en: [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f\\_de\\_riesgo/3f\\_de\\_riesgo2.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo2.pdf)

139- Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lipscomb J." Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries. En : Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P, editors." *Disease Control Priorities in Developing Countries.* 2 ed. Washington (DC) : World Bank; 2006. Cap. 29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/>

140- American Cancer Society. "Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014." Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer, 2012. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036792.pdf>

141- Mahdi Tazhibi, Awat Feizi. "Awareness Levels about Breast Cancer Risk Factors, Early Warning Signs, and Screening and Therapeutic Approaches among Iranian Adult Women: A large Population Based Study Using Latent Class Analysis". *BioMed*

- Research International. 2014, Article ID 306352, 9 pag, 2014. Doi: 10.1155/2014/306352 Disponible en: <file:///C:/Users/Biblioteca1/Downloads/306352.pdf>
- 142- Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba. Gobierno de la Provincia de Córdoba [internet]. Córdoba, Argentina. Se presenta el informe sobre cáncer en la Provincia. Portal de Noticias. Sección Salud. [citado 29 de mayo, 2014]. Disponible en: <http://prensa.cba.gov.ar/salud/se-presenta-el-informe-sobre-cancer-en-la-provincia/>
- 143- García-Jiménez Laura, Gutiérrez-Espeleta Gustavo, Narod Steven A. "Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica." Rev. Biol. Trop. (Int. J. Trop. Biol. 2012: vol. 60 (4): 1663-1668. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v60n4/a23v60n4.pdf>
- 144- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. "Breast cancer before age 40years" Semin Oncol. 2009. 36(3): 237- 249. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894028/pdf/nihms194580.pdf>
- 145- Ram R<sup>1</sup>, Singh J<sup>2</sup>, McCaig E<sup>3</sup> "Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis Int J Breast Cancer. 2014;2014:513780. doi: 10.1155/2014/513780. Epub 2014 Oct 14
- 146-Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. Breast. 2013 22 Suppl 2:S176-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074783>
- 147- Azim Jr, Hatem A., Partridge Ann H. "Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer" Res. 2014; 16(4):427. Disponible en: [http://download.springer.com/static/pdf/66/art%253A10.1186%252Fs13058-014-0427-5.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbreast-cancer-research.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13058-014-04275&token2=exp=1464011291~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F66%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13058-014-0427-5.pdf\\*~hmac=56bcbb0bb82fbbffa5bf9841c21159787cdef140a91d40bd532a8005c2a67a6a](http://download.springer.com/static/pdf/66/art%253A10.1186%252Fs13058-014-0427-5.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbreast-cancer-research.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13058-014-04275&token2=exp=1464011291~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F66%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13058-014-0427-5.pdf*~hmac=56bcbb0bb82fbbffa5bf9841c21159787cdef140a91d40bd532a8005c2a67a6a)
- 148-Kyung Hee Ko & Hae Kyoung Jung & So Joong Kim & Hyerin Kim & Jung Hyun Yoon. Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast non-mass lesions:preliminary report. Eur Radiol 2014; 24(2):305–311. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081648>
- 149- Feng Yu, Huang R., He Yingjian, Lu Aiping, Fan Zhaoqing, Fan Tie, Qi Meng, Wang Xinguang, Cao W., WangXing, Xie Yuntao, Wang T., Li Jinfeng, Ouyang Tao. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015; 149(3):761–765. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667099>
- 150- Ko Kyung Hee, Jung Hae Kyoung, Kim So Joong, Kim Hyerin, Yoon Jung Hyun . "Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast non-mass lesions:preliminary report." Eur Radiol. 2014; 24(2):305–311. Disponible en: [http://download.springer.com/static/pdf/744/art%253A10.1007%252Fs00330-013-3034-4.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00330-013-3034-4&token2=exp=1464013058~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F744%2Fart%25253A10.1007%](http://download.springer.com/static/pdf/744/art%253A10.1007%252Fs00330-013-3034-4.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00330-013-3034-4&token2=exp=1464013058~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F744%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00330-013-3034-4)

25252Fs00330-013-3034-4.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs00330-013-3034-4\*~hmac=4984f7d672be9084846382201aa67e5083b67d60ce9ffdb2b74f6628e467ffa6

151- Sánchez R. Hugo, Albala B., Cecilia, Lera M, Lydia. “Años de vida perdidos por muerte prematura (AVPP) en adultos del Gran Santiago ¿Hemos ganado con equidad?” Rev Méd Chile. 2005; 133(5): 575-582. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n5/art10.pdf>

152- National Cancer Institute at the National Institute of health. Genetic of breast cancer (PDQ-R).” *Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer*. BMC Res Notes. 2012 Aug 7;5(1):414. [Epub ahead of print] PMID:22867275 [PubMed - as supplied by publisher] US National Library of Medicine National Institutes of Health

153- Mayer, Erica L., Farber, Dana.” *Breast Cancer Axillary Staging: Much Ado About Micrometastatic Disease*”. J Clin Oncol. 2015; 33(10): 1085-7. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/33/10/1095.full.pdf+html>

154- Malcolm R. Kell • John P. Burke • Mitchel Barry • Monica Morrow” *Outcome of axillary staging in early breast cancer:a meta-analysis*” Breast Cancer Res Treat (2010) 120:441–447 DOI 10.1007/s10549-009-0705-6

155- Morrow Mónica. “*The Appropriate Extent of Surgery for Early-Stage Breast Cancer*” .Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012; 53-5. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/sites/meetinglibrary.asco.org/files/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000053.pdf>

156- Ram R. Singh, J Mc Caig, E. “*Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis*”. Int J Breast Cancer. 2014; 2014:513780. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214001/pdf/IJBC2014-513780.pdf>

157- Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. “*axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy.*” Ann Surg. 1995;222(3):394–401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234825/pdf/annsurg00043-0194.pdf>

158- Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. BensonI, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, Alistair J. Cochran, Hiram S. Cody, Stephen B. Edge, Sharon Galper, James A. Hayman, et all. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(30):7703-7720. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7703.full.pdf+html>

159- Park YH, Lee SJ, Cho EY, et al. “*Clinical relevance of TNM staging system according to breast subtypes.*” Ann Oncol. 2011; 22(7):1554- 1560. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/7/1554.full.pdf+html>

160- Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al” *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection*” Eur J Cancer. 2005;41(2):231–237. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661547>

- 161- Mittendorf, Elizabeth A., Ballman, Karla V., McCall, Linda M., Yi, Min, Sahin, Aysegul A., Bedrosian, Isabelle, Hansen, Nora, Gabram, Sheryl, Hurd, Thelma, Giuliano, Armando E., Hunt, Kelly K." *Evaluation of the Stage IB Designation of the American Joint Committee on Cancer Staging System in Breast Cancer*. "J Clin Oncol. 2015; 33(10): 1119-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372850/pdf/zlj1119.pdf>
- 162- Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2):405-12. Disponible en <http://ije.oxfordjournals.org/content/34/2/405.full.pdf+html>
- 163- Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lipscomb J. "*Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries*." 2° ed. Washington (DC) : World Bank; 2006. Cap.29. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11756/>
- 164-Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Argentina: INC; 2012. "*Estadísticas: Análisis de la situación del cáncer en Argentina*." Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
- 165- Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. "*An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer*. *Breast Cance*"*Res Treat*. 2008; 107(3):309-30. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2217620/pdf/10549\\_2007\\_Article\\_9556.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2217620/pdf/10549_2007_Article_9556.pdf)
- 166-Ainbinder DJ, Esmaeli B, Groo SC, Finger PT, Brooks JP. "*Introduction of the 7th edition eyelid carcinoma classification system from the American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer staging manual*." *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1256-61. Disponible en: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165-133.8.1256>
- 167- Bradbury AR, Olopade OI. "*Genetic susceptibility to breast cancer*." *Rev Endocr Metab Disord*. 2007; 8(3): 255–267. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508290>
- 168- Marco Colleoni, Carey K. Anders . Debate. "*The Biology of Breast Cancer in Young Women Is Unique*". *Oncologist*. 2013; 18(4): e13-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639538/pdf/once13.pdf>
- 169-Ford, D, Easton, DF, Stratton, M, Narod, S, Goldgar, D, Devilee P, et al. "*Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*". The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998; 62(3):676-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1376944/pdf/9497246.pdf>
- 170-Harvey SL<sup>1</sup>, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander ML, Birch KE, Weideman P; kConFab Investigators, Goldgar D, Hopper JL, "*Prospective study of breast cancer risk for mutation negative women from BRCA1 or BRCA2 mutation positive families*" *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):1057-61. doi: 10.1007/s10549-011-1733-6. Epub 2011 Aug 18.
- 171-Janneke E. Jaspers,,Wendy Sol, Ariena Kersbergen, Andreas Schlicker, CharlotteGuyader, Guotai Xu, et al." *BRCA2-Deficient Sarcomatoid Mammary Tumors Exhibit Multidrug Resistance*" Published Online First December 15, 2014; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0839

- 172- Fein DA., Fowble BL., Hanlon AL., Hooks MA., Hoffman JP., Sigurdson ER., ardines, LA., Eisenberg BL. "*Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes.*" J Surg Oncol.1997. May.65(1):34-39
- 173-Fatma P., Turkoz, Mustafa Solak b, Ibrahim Petekkaya b, OzgeKeskin b, NeyranKertmen b, et al." *Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients*". The Breast. 2013; 22(3): 344-350
- 174-R. Cote, A. E. Giuliano, D. Hawes, K. V. Ballman, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz, D. S. Reintgen, M. Morrow, y otros" *ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bonemarrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer*" J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr CRA504
- 175- Anders CK, Carey LA." *Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer*". Clin Breast Cancer. 2009;9(9 Suppl):S73–S81. [PMC free article][PubMed]
- 176-A. Goldhirsch<sup>1</sup> \*, W. C. Wood<sup>2</sup> , A. S. Coates<sup>3</sup> , R. D. Gelber<sup>4</sup> , B. Thu" rlimann<sup>5</sup> , H.-J. Senn<sup>6</sup> & Panel members" *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*" Annals of Oncology 22: 1736–1747, 2011 doi:10.1093/annonc/mdr304 Published online 27 June 2011.
- 177- Ellis MJ, Ding L, Shen D et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. Nature 2012; 486: 353–360.37- E. Senkus<sup>1</sup>, S. Kyriakides<sup>2</sup>, F. Penault-Llorca<sup>3,4</sup>, et al." *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-u*" Ann Oncol (2013) 24 (suppl 6):vi7-vi23.doi: 10.1093/annonc/mdt284 First published online: August 22, 2013
- 178- Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. "*Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21*". Science 250 (4988): 1684-9, 1990. [PUBMED Abstract]
- 179- Margaritte P, Bonaiti-Pellie C, King MC, Clerget-Darpoux F. Am J Hum " *Genet Linkage of familial breast cancer to chromosome 17q21 may not be restricted to early-onset disease*". 1992 Jun; 50(6):1231-4.
- 180- Marsh DJ, Dahia PL, Coulon V, Zheng Z, Dorion-Bonnet F, Call KM, Little R, Lin AY, Eeles RA, Goldstein AM, et al "*Allelic imbalance, including deletion of PTEN/MMAC1, at the Cowden disease locus on 10q22-23, in hamartomas from patients with Cowden syndrome and germline PTEN mutation.*.Genes Chromosomes" Cancer. 1998 Jan; 21(1):61-9.
- 181-Anna C. Nelson-Moseke, MD<sup>1</sup>, Joanne M. Jeter, MD<sup>2,3</sup>, Haiyan Cui, PhD<sup>3</sup>, Denise J. Roe,DrPH<sup>3,4</sup>, Setsuko K. Chambers, MD<sup>1,3</sup>, and Christina M. Laukaitis, 5An "*Unusual BRCA Mutation Distribution in a High Risk CancerGenetics*" Clin. NIH Published in final edited form as:Fam Cancer. 2013 March ; 12(1): 83–87. doi:10.1007/s10689-01
- 182-BT.Cooper<sup>1</sup>, J. O. Murphy<sup>2</sup>, V. Sacchini<sup>2</sup> & S. C. Formenti. "*Local approaches to hereditary breast*" cancer. Ann. of Onco.2013 Nov; 24.Suppl.8: 54-60
- 183- Longy M<sup>1</sup> "*Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach*" Bull Cancer. 2001 Dec;88(12):1153-8

184- Negura L, Uhrhammer N, Negura A, Artenie V, Carasevici E, Bignon YJ. Fam  
"Complete BRCA mutation screening in breast and ovarian cancer predisposition  
families from a North-Eastern Romanian population".Cancer. 2010 Dec; 9(4):519-23.

185-.Waters EA., McNeel TS., Stevens WM., Freedman AN." Use of tamoxifen  
andraloxifene for breast cancer chemoprevention in 2010". Breast Cancer Res Treat.  
2012 Jul; 134(2):875–880

186-OPS, OMS,Ministerio de salud de la Presidencia de la Nacion "Primer Informe  
Nacional de Relevamiento Epidemiológico SIP-Gestión" Anexo 3 calidad de datos

187- Instituto Nacional de Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Buenos Aires,  
Argentina. Cáncer de Mama [internet]. Boletín INC. 2012 2(5).Disponible en:  
[http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletinINC\\_n5\\_Cncer\\_de\\_mama.pdf](http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletinINC_n5_Cncer_de_mama.pdf)

188-<http://prensa.cba.gov.ar/salud/publicaran-estudio-estudio-sobre-el-cancer-en-cordoba/>