



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA

**Determinación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las
pacientes atendidas en el Hospital “Bertha Calderón Roque”, Managua,
agosto-octubre, 2020**

AUTORES: Br. Byron Alberto Pérez Guzmán.

Br. Ronald José Ramos Rayo.

TUTOR: Dr. René Silva A.

ASESORA: Dra. Marlene Muñoz.

Managua, Diciembre 2020

Dedicatoria

A Dios, por darnos perseverancia, esperanza, fuerza y amor por el conocimiento.

A nuestros padres y hermanos(as) por la confianza y palabras de aliento que cada día nos han impulsado a seguir ese sueño de ser profesional; por fortalecer el seno familiar donde el amor es indispensable en todas y cada una de las batallas de la vida. ***De ustedes son nuestros logros.***

A cada una de las mujeres que batallan día a día contra el *cáncer de mama*, Dios les de la fuerza para afrontar el dolor físico, emocional y social que acompañan a esta enfermedad.

Pérez & Ramos.

Agradecimientos

Maestros, Dr. René Silva, Dra. Marlene Muñoz y MSc. Sara Negaresh, infinitas gracias por la dedicación y esmero en este proceso de enseñanza. Nos han inspirado pasión por la ciencia y la investigación.

Docentes de la carrera Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias e Ingeniería y Laboratorio Central del Sector Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de esta alma máter, UNAN-Managua. Vuestro conocimiento, apoyo y entrega han sido fundamental en este camino de formación profesional.

Ministerio de Salud-SILAIS Managua y Hospital Bertha Calderón Roque, por brindarnos la oportunidad y abrirnos las puertas, ha sido muy grato para esta y futuras investigaciones.

Pérez & Ramos.

“El agradecimiento es la memoria del corazón”

Lao Tsé



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

Managua, 12 de noviembre de 2020.

A quien concierne:

Por este medio hago constar que el informe final de la tesis monográfica para optar al título de **Licenciado en Química Farmacéutica**, con el título "Determinación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, Managua, de agosto a octubre, 2020.", elaborada por los bachilleres Byron Alberto Pérez Guzmán y Ronald José Ramos Rayo, cumple con los requisitos necesarios, para que se proceda con los trámites de defensa correspondientes.

Muy atte.,



Dr. René Silva A.

Tutor

Resumen

El cáncer de mama es una patología heterogénea y multifactorial, que tiene diversas presentaciones clínicas a las que subyacen diferentes tipos histológicos y moleculares. El pronóstico y tratamientos particulares dependen de la identificación de estas tipologías.

La población en estudio incluyó a 150 mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama atendidas en el área de Oncología del Hospital de referencia nacional Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua, entre los meses de agosto-octubre 2020. Se realizó entrevista y revisión de expedientes clínicos a pacientes que firmaron el consentimiento informado.

La edad promedio de las pacientes al momento del diagnóstico es de 51 ± 12 años. El 38% fue diagnosticada con cáncer de mama a los 45 años o antes.

El 58% de las pacientes usó anticonceptivos hormonales. El 39,3% consumió alcohol. El 16,7% fumó. El 92% de las pacientes estuvo expuesto a humos de aceite y leña. El 5,3% de las pacientes son nuligestas, el 58,7% tuvo entre uno y tres hijos y el 36% tuvo de cuatro a más hijos. El 34% tiene antecedentes familiares de cáncer de mama.

El tipo histológico predominante es el Carcinoma ductal invasivo con 87,3%. El 47,4% de las pacientes fueron detectadas en estadios avanzados III y IV. Tomando el 15% como punto de corte para Ki67, el tipo molecular intrínseco predominante es el Luminal B en un 50,7%, seguido de los Luminal A en 30,7%.

Aplicando el modelo de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), se identificaron a 57 candidatas a testeo genético para cáncer de mama hereditario.

Índice

Capítulo I. Aspectos generales	
1.1. Introducción	1
1.2. Planteamiento del problema	2
1.3. Justificación.....	3
1.4. Objetivos	4
Capítulo II. Marco referencial	
2.1. Antecedentes	5
2.2. Marco teórico	7
2.2.1. Epidemiología del cáncer de mama en la región de las Américas.....	7
2.2.2. Descripción clínica del cáncer de mama.....	7
2.2.3. Sistema TNM de estadiaje de cáncer de mama.....	8
2.2.4. Clasificación histopatológica del cáncer de mama.....	10
2.2.5. Clasificación molecular intrínseca del cáncer de mama.....	11
2.2.6. Factores de riesgo asociados a cáncer de mama.....	14
2.2.7. Candidatas al testeo genético.....	20
Capítulo III. Pregunta directriz	
3.1. Pregunta directriz	24
Capítulo IV. Diseño metodológico	
4.1. Descripción del ámbito de estudio	25
4.2. Tipo de estudio.....	25
4.3. Población y muestra.....	25
4.4. Variables	25
4.5. Material y métodos.....	27
4.6. Procedimientos.....	27
Capítulo V. Análisis y discusión de resultados	
Análisis y discusión de resultados	29
Capítulo VI. Conclusiones y recomendaciones	
Conclusiones	51
Recomendaciones.....	52
Bibliografía	53

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

dsADN: Ácido desoxirribonucleico de doble cadena.

ssADN: Ácido desoxirribonucleico cadena sencilla.

ASCO: American society of clinical oncology (Asociación americana de oncología clínica).

BRCA1: Gene DNA repair associated (gen de reparación de ADN BRCA1 asociada).

BRCA2: Gene DNA repair associated (gen de reparación de ADD BRCA2 asociada).

CDIS: Carcinoma ductal “*in situ*”.

CDI: Carcinoma ductal invasivo.

ChAM: Chromatin association motif (motivo de asociación de cromatina).

CLIS: Carcinoma lobular “*in situ*”.

CLI: Carcinoma lobular invasivo.

CHEK2: Gene checkpoint kinase2 (punto de control quinasa 2).

ER: Estrogen receptor (Receptor de estrógeno).

EGRF: Epidermal growth factor receptor (factor de crecimiento epidermal).

GST: Glutación S-transferasas.

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2 (factor de crecimiento epidermal humano 2).

HR: Hormone receptors (Receptores hormonales).

HRR: Homologous recombination repair (reparación por recombinación homóloga).

IGF: Insulin growth factor (factor de crecimiento insulínico).

IHC: Immunohistochemistry (Inmunohistoquímica).

IMR: Imaging by magnetic resonance (Imageneología por resonancia magnética).

NECP: No estadificado por cirugía previa.

NICE: National institute for health and care excellence (Instituto nacional de excelencia sanitaria y asistencial).

NCCN: National comprehensive cancer network (Red nacional integral de cáncer).

NBCG: Norwegian breast cancer group (Grupo noruego de cáncer de mama).

NPM1: Gene nucleophosmin 1 (gen nucleofosmina 1).

NYS/ ACMG: New York State/ American college of medical genetics (Colegio Americano de genética médica del estado de Nueva York).

PALB2: Gene partner and localizer of BRCA2 (Gen socio y reclutador de BRCA2).

PTEN: Gene phosphatase and tensin homolog (gen homólogo de fosfatasa y tensina).

PR: Progesterone receptor (Receptor de progesterona).

RAD 50: Double strand break repair protein (Proteína de reparación de rotura de doble hebra).

RAD 51: RAD51-recombinase (RAD51 recombinasa).

SEM1: 26S proteasome complex subunit (subunidad del complejo de proteosoma).

SILAIS: Sistema local de atención integral en salud.

SNP: Single nucleotide polymorfism (polimorfismo de nucleótido sencillo).

TNBC: Triple negative breast cáncer (Cáncer de mama triple negativo o basal).

TNM: Sistema de estadificación de cáncer de mama (T: tumor, N: nódulos, M: metástasis)

TP53: Tumor protein P53 (proteína tumoral p53).

TREX2: Complejo de transcripción y exportación 2.

Capítulo I:

Aspectos generales

1.1. Introducción

El cáncer de mama es la principal causa de muerte entre las mujeres a nivel mundial, con una proporción del 11,6% (2 088 849 casos) en relación a todos los tipos de cáncer, y una mortalidad del 6,6% (626 679 casos). En Nicaragua, al igual que en otros países, las causas del cáncer de mama son en gran parte desconocidas (OMS, 2018).

El 70% de los casos de cáncer de mama son esporádicos y entre 10% - 30% de estos son atribuibles a factores hereditarios, pero sólo entre el 5%-10% de ellos muestran una fuerte asociación con genes de alta penetrancia (Davis et al., 2014).

Existen algunos factores de riesgo generales en el desarrollo de cáncer de mama, entre ellos: la obesidad, sedentarismo, ingesta de alcohol, exposición a humos, consumo de tabaco y antecedentes familiares de cáncer; a su vez, los factores reproductivos como la edad de la menarca, edad del primer parto, paridad, etapa tardía de menopausia y uso de anticonceptivos hormonales incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama (Apostolou & Fostira, 2013).

La clasificación molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes, permite predecir la progresión del cáncer y evaluar las posibles respuestas a los tratamientos dirigidos según los tipos moleculares intrínsecos desarrollados (Feng et al., 2018).

1.2. Planteamiento del problema

Según la OMS, el cáncer de mama es la patología maligna más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres y representa un verdadero problema de salud pública a nivel mundial; siendo así, para el año 2030, se prevé que el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aumente en un 34% en la región de las Américas.

La existencia de diferentes tipos moleculares de cáncer de mama implica un riesgo y tratamiento específico.

Conocer el tipo histológico y molecular intrínseco del cáncer de mama desarrollado por cada paciente, permite evaluar la respuesta a un tratamiento individualizado, valorar la sobrevida o recaída de las mujeres e identificar posibles candidatas al análisis genético para la determinación de cáncer de mama hereditario.

Con lo antes expuesto, surge para el presente estudio la siguiente interrogante:

¿Cuál es la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital "Bertha Calderón Roque", Managua, agosto-octubre, 2020?

1.3. Justificación

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, representando un problema de salud pública en el país.

El presente estudio tiene como finalidad determinar la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital "Bertha Calderón Roque"- Managua, con lo que se brindará información sobre la vulnerabilidad de las pacientes atribuida a sus características sociodemográficas y exposición a algunos factores de riesgo asociados a cáncer de mama.

Con este estudio se realiza una aproximación a la epidemiología histológica y molecular intrínseca del cáncer de mama en el país. Será de beneficio para investigadores, ya que se proporciona información que podrá ser utilizada como antecedente de futuras investigaciones orientadas al uso de tratamiento individualizado de las pacientes y la determinación de mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama.

1.4. Objetivos

Objetivo general

Determinar la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital "Bertha Calderón Roque", Managua, agosto-octubre 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas (edad, departamento, procedencia, escolaridad, ocupación e ingresos) de las pacientes en estudio.
2. Identificar algunos factores de riesgo (edad de la menarca, paridad, contracepción hormonal, ingesta de alcohol, consumo de tabaco y exposición a humos) asociados a cáncer de mama en las pacientes en estudio.
3. Identificar a las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario, próstata, colon y estómago.
4. Identificar los estadios clínicos de las pacientes al momento del diagnóstico.
5. Identificar los tipos histológicos de cáncer de las pacientes en estudio.
6. Establecer los tipos moleculares intrínsecos de las pacientes en estudio.

Capítulo II:

Marco referencial

2.1. Antecedentes

Un estudio de revisión realizado en Estados Unidos (2014), el cual incluía 57 483 casos de cáncer de mama en mujeres de distintos grupos étnicos (hispanas, no hispanas blancas, no hispanas negras y no hispanas de las islas del pácifico de Asia), encontrándose que el tipo molecular con ER+, PR+ y HER2- fue el de mayor incidencia entre estas poblaciones (36 810 casos). Este estudio determinó además, que las mujeres negras no hispanas y las mujeres hispanas eran más propensas a ser diagnosticadas con el tipo Basal y, en comparación con las no hispanas blancas, las mujeres hispanas presentan más del 30% de probabilidad de ser diagnosticadas con el tipo Basal (Howlader et al., 2014).

En el año 2016, se realizó un estudio en el Hospital "Bertha Calderón Roque", Managua-Nicaragua, con un tamaño de muestra de 30 mujeres con cáncer de mama. El 83,3% de las pacientes estaban entre las edades 32-40 años y el 80% eran procedentes de áreas urbanas; según la clasificación molecular intrínseca, los tipos de cáncer de mama más frecuentes fueron los tipo Luminal B con un 46,7%, seguido de los Basales con un 36,7% (Berríos Alvarado, 2016).

De la misma forma, se estudió en los Países Bajos a 4 232 mujeres con cáncer de mama del tipo Carcinoma ductal "*in situ*" (CDIS), y se encontró que en estas pacientes, con edades de entre 55 y 62 años, la incidencia del CDIS de alto grado era menor; además, los tipos de cáncer de mama más agresivos en esta población estudiada eran detectados en las edades más jóvenes (Luijt et al., 2016).

En el año 2017, en el Instituto de enfermedades de la mama de la ciudad de México (IEM-FUCAM), se realizó una caracterización clinicopatológica del cáncer en una población de mujeres mexicanas, con la información contenida en una base de datos de las cuales se tomó una muestra de 4 411 pacientes. Con este estudio se determinó que la edad promedio de la población estudiada al momento del diagnóstico fue de 53 años; el 36% se detectaron en etapas tempranas (I y IIA) y el 45% localmente avanzados (IIB a IIIC); según la clasificación histológica el 79% fueron de tipo ductal, 7,8% lobulillar y el resto otras histologías. Con relación a los tipos moleculares intrínsecos, el 65,7% fueron luminales B, el 10,9% luminal A, el 8,7% HER2 y el 14,6% Basal (Maffuz-Aziz et al., 2017).

Un estudio realizado en la Universidad Pontificia de Chile con una muestra de 514 mujeres con cáncer de mama, determinó que de los tipos moleculares intrínsecos el que se encuentra en mayor proporción es el Luminal B (37%) seguido de los LuminalA, Basales y HER2 (Acevedo et al., 2017).

Patólogos del centro de cáncer Kattering, Nueva York, indicaron que el Carcinoma lobular “*in situ*” (CLIS) ocurre predominantemente en mujeres premenopáusicas, con una edad media de diagnóstico de 49 años, siendo el tipo clásico el carcinoma con ER+, PR+ y HER2-. A su vez, estiman que el riesgo relativo de Carcinoma lobular invasivo (CLI) después de un diagnóstico de CLIS clásico es aproximadamente 9-10 veces más que en la población general (Wen & Brogi, 2018).

Un estudio de factores de riesgo de cáncer de mama realizado con una población de 58 322 pacientes Suecas, determinó que el 12,5% de las pacientes que participaban en el estudio tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, el 68,8% usó anticonceptivos hormonales y el 45,2% era nuligestas (Jingmei et al., 2018).

Con un meta-análisis realizado en el año 2016, se determinó que la tasa de incidencia de los receptores de hormonas positivos en el cáncer de mama varía en las diferentes regiones; además, evidenció que mujeres con edad mayor o igual a 50 años de las diferentes etnias de los países como: Estado Unidos, Filipinas, China, Vietnam, India, Paquistán, México, Puerto Rico, Suramérica y Centroamérica, tienen de 1,4-3,1 veces más probabilidad de desarrollar cáncer de mama del tipo receptor de progesterona y estrógeno negativos (ER- / PR-) (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

En Taijin, China, se desarrolló un estudio de cohorte con 8 067 pacientes con cáncer de mama con el objetivo de clasificar los tipos moleculares del cáncer en Luminal (A, B), HER2 y Basal, utilizando los valores de Ki67 $\leq 14\%$ como punto de corte para el subtipo A y >14 para el B. Los investigadores encontraron que los tipos Luminales (A, B) se presentan en mayor frecuencia (6 177 casos), seguido del tipo HER2 (1 327 casos) y 563 casos del tipo Basal o triple negativo; también reportaron que era más probable encontrar el tipo Basal en las pacientes cuya primera menarca fue antes de los 13 años (Zhang et al., 2019).

2.2. Marco teórico

2.2.1. Epidemiología del cáncer de mama en la región de las Américas

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de las Américas. Cada año se diagnostican en la Región más de 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos de cáncer y el 16% de las muertes por cáncer. De manera similar, entre las mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% de los nuevos casos y el 14% de las muertes por cáncer se deben a cáncer de mama (OPS, 2018).

Se espera que para el año 2030 se produzca un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572 000 casos nuevos y unas 130 000 muertes. El aumento de nuevos casos y muertes en América Latina y el Caribe será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá (OPS, 2018).

Los Estados Unidos tienen la mayor incidencia de cáncer de mama en la región, seguidos de Canadá y Martinica. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Barbados, Bahamas, República Dominicana y Trinidad y Tobago. Los países con un PIB más bajo, como Haití, Nicaragua y Honduras, presentan una muerte por cada 2,5 casos de cáncer de mama. Mientras que en los Estados Unidos y Canadá (los países con el PIB más alto de la región) se produce una muerte por cada 6,5 casos de cáncer de mama (OPS, 2018).

En Nicaragua el cáncer de mama es el primer tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, con una proporción de 12,7% en relación a todos los tipos de cáncer (1013 casos nuevos cada año), con una mortalidad asociada del 8% (363) (GLOBOCAN, 2020).

2.2.2. Descripción clínica del cáncer de mama

Es una enfermedad poco sintomática, hasta la aparición de nódulos mamarios palpables; esta manifestación inicial es seguida por la subsecuente secreción del pezón (en el 10% de las mujeres), la secreción puede ser hemorrágica (telorragia) a través de un solo orificio galactóforo (ducto). Otro signo es el agrandamiento del seno debido a inflamación (Sierra, Piñero, & Illana, 2006).

Cuando existe más de un tumor en la mama, el cáncer de mama se describe como multifocal o multicéntrico. En el cáncer de mama multifocal, todos los tumores se generan en el tumor original y usualmente se encuentran en la misma zona mamaria. Si el cáncer es multicéntrico, significa que todos los tumores se formaron separadamente y a menudo se encuentran en distintas áreas mamarías (Breast Cancer Organization, 2020).

Existen diversos factores de riesgo vinculados con el aumento significativo de la probabilidad de desarrollar cáncer de mama tales como la alteración en genes asociados a la enfermedad, que presumen un riesgo del 50%-80%; las mujeres con casos de cáncer de mama y ovario en familiares en primer grado pueden hasta triplicar la posibilidad de desarrollar la enfermedad, así mismo mujeres mayores de 50 años presentan mayor susceptibilidad al igual que aquellas mujeres que poseen estilos de vida que incluyan consumo de tabaco e ingesta de alcohol (Kosir, 2018).

2.2.3. Sistema TNM de estadiaje de cáncer de mama

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2018). El sistema TNM es la herramienta que se utiliza con más frecuencia para describir el estadio del cáncer, donde:

Tumor (**T**): tamaño y ubicación de tumor primario.

Ganglio (Nódulos, **N**): el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos, cantidad y ubicación.

Metástasis (**M**): el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo, dónde y en qué medida.

La determinación del estadio puede ser clínica o patológica. La determinación del estadio clínico está basada en los resultados de las pruebas que se realizan antes de la cirugía, que pueden incluir un examen físico, una mamografía, una ecografía y exploraciones por IMR. La determinación del estadio patológico está basada en qué se encuentra durante la cirugía para extirpar el tejido de la mama y los ganglios linfáticos. En general, la determinación del estadio patológico brinda la mayor parte de la información para determinar el pronóstico de un paciente (ASCO, 2018).

Tabla 1. Sistema TNM de estadiaje de cáncer de mama

Estadio	Descripción
Estadio 0	El estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, N0, M0).
Estadio I	I A El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0).
	I B El cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0,2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1, M0).
Estadio II	II A No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo. (T0, N1, M0). El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0).
	II B El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0)
	II B El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0). El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0).
Estadio III	III A El cáncer de cualquier tamaño se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamarios internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0).
	III B El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamarios internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0).
	III C Tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamarios internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0).
Estadio IV	El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1).

Nota. Recuperado de: Asociación Americana de Oncología Clínica. 2018.



Figura 1. Estadios del cancer de mama. (Pilar & Salvador, 2019).

2.2.4. Clasificación histopatológica del cáncer de mama

Histológicamente, más del 75% de los cánceres de mama invasivos, antes denominados como Carcinomas "ductales", ahora se clasifican como tipo "no especial". El tipo histológico especial más común es el Carcinoma lobular invasivo, que representa aproximadamente el 15% de los cánceres de mama invasivos, mientras que el Carcinoma tubular, mucino cibriforme y papilar son tipos de cáncer de mama poco frecuentes que generalmente se asocian con pronósticos favorables. El cáncer de mama inflamatorio es un tipo poco común, pero más agresivo que se caracteriza por la hinchazón y el enrojecimiento de la piel de la mama (American Cancer Society, 2019).

El cáncer de mama puede clasificarse según el área del seno donde se origine (lóbulos, ductos y estroma). A partir de esto el cáncer de mama puede dividirse en dos grupos según su ubicación: carcinoma y sarcoma. El *carcinoma* se origina del epitelio mamario, el cual está compuesto de lóbulos y ductos, los cuales consisten de células responsables de fabricación y transporte de la leche. Por otra parte el *sarcoma* surge en el estroma mamario, que está compuesto de miofibroblastos y vasos sanguíneos, este tipo de cáncer de mama solo se presenta en menos del 1% de todos los casos (Feng et al., 2018).

Carcinoma ductal "in situ" (CDIS).

Cáncer de mama de característica no invasivo o pre invasivo, el cual se desarrolla dentro de los ductos normales preexistentes.

Carcinoma ductal invasivo (CDI).

En este tipo de cáncer están incluidos los subtipos severos: carcinoma tubular de mama, carcinoma mucino de mama, carcinoma papilar de mama, carcinoma cibriforme de mama.

Carcinoma lobular (CL).

Este tipo crece como células ordenadas individualmente en una sola fila o en capas. Posee aberraciones genéticas que lo distinguen de los carcinomas ductales. Puede ser carcinoma "in situ" (*CLIS*) o *invasivo* (*CLI*).

Carcinoma mixto (Ductal-Lobular).

Un cáncer de mama también puede ser un "tumor mixto", que contiene una combinación de células ductales y lobulares cancerosas; estos pueden ser comúnmente ductales con un componente lobular (70% ductal-30% lobular). Este tipo de cáncer también se denomina invasivo y se trata como un Carcinoma ductal (Breast Cancer Organization, 2020).

Carcinosarcoma.

También es conocido como carcinoma metaplásico bifásico, ya que son tumoraciones que entremezclan componente epitelial y mesenquimal, representa una tumoración de histogénesis controvertida, cuya incidencia supone menos del 1% de los tumores mamarios. Este tipo de cáncer no responde al tratamiento hormonal y parcialmente al tratamiento quimioterapéutico convencional.

A diferencia del resto de carcinomas de mamas, en el carcinosarcoma se suele expresar el gen EGFR (HER-1) y menos frecuentemente el HER-2. El EGRF está asociado directamente al cáncer descrito en humanos, ya que estimula el crecimiento tumoral y su expresión se considera de mal pronóstico (Melé et al., 2008).

Carcinoma recurrente.

Es un cáncer de mama que ha vuelto a aparecer en la mama del diagnóstico original, en la otra mama o en la pared torácica después de un determinado período en el que el cáncer no fue detectado. Este se clasifica dentro de los tipos de cáncer en estadios avanzados (Breast Cancer Organization, 2017).

2.2.5. Clasificación molecular intrínseca del cáncer de mama

Según Martínez & Castro (2018), la inmunohistoquímica (IHC) está basada en la determinación de antígenos celulares teniendo en cuenta su presencia y localización microanatómica a través del reconocimiento antígeno-anticuerpo. Los principales marcadores de IHC aplicables a cáncer de mama son ER, PR, HER2 y Ki67. La determinación de marcadores permite un paso seguro en el tratamiento de cáncer, debido a que existe una asociación positiva entre la presencia de HR y un pronóstico más favorable.

Receptores hormonales.

En la glándula mamaria se expresan receptores importantes como ER y PR que se encargan de llevar a cabo procesos de replicación, que en condiciones fisiológicas mantienen el equilibrio celular, pero en procesos neoplásicos permiten la replicación de células que los sobreexpresan y generan el rápido crecimiento del tumor (Martínez & Castro, 2018).

Los ER y PR son proteínas localizadas principalmente en el núcleo celular, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes; hay una relación íntima entre ambos tipos de receptores, los estrógenos al unirse a sus receptores inducen la síntesis de PR a través de la transcripción.

La importancia clínica del PR se relaciona con el hecho de que su presencia identifica cánceres que son sensibles al tratamiento hormonal con el antagonista correspondiente donde cerca de un 50-60% de las pacientes responden favorablemente a este tipo de terapia hormonal. Los subtipos que expresan los ER y PR tienen el mejor pronóstico y responden a la terapia endocrina (Martínez & Castro, 2018).

Los cánceres de mama del tipo CDIS de bajo grado son más a menudo ER+ / PR+ / HER2-, mientras que los CDIS de alto grado son más a menudo ER- y PR-. El análisis del estado de los receptores hormonales muestra que pacientes HR+, a menudo tienen tumores DCIS de bajo grado y es menos probable que progresen a CDI en comparación con pacientes con HR- y tumores de alto grado (Casasent, Edgerton, & Navin, 2018).

HER2.

El oncogén HER2 codifica una proteína que se localiza en la membrana de las células y que tiene estructura de receptor de factores de crecimiento, presentando un dominio extracelular y un dominio intracelular con actividad tirosin-quinasa. Dos de las aplicaciones clínicas de HER2 son su valor pronóstico y su valor predictivo. Una tercera aplicación es su papel como diana terapéutica para los nuevos tratamientos que están dirigidos contra la proteína o el propio gen HER2. Su expresión es un factor de mal pronóstico, pero predice la respuesta a los tratamientos blanco-dirigidos (Martínez & Castro, 2018).

Ki67.

Ki67 es un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular; por tanto, es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de IHC.

La proliferación celular es parte de los factores pronósticos y predictivos del cáncer, está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis celulares del tumor. Altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia, pero se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar (Martínez & Castro, 2018).

El primer punto de corte de Ki67 publicado para diferenciar carcinomas Luminales A (menores de 14%) de Luminales B (mayores de 14%); sin embargo, en el último Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen en el año 2015, el punto de corte del 14% fue modificado y hasta la fecha siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como la definición del punto de corte para clasificar Ki67 de alto o bajo grado (Panal et al., 2014) (Consenso Nacional Argentina, 2016).

Una forma complementaria de clasificar el cáncer de mama es según el tipo molecular intrínseco de la enfermedad, basado en los patrones de expresión de ciertos genes, los cuales son: Luminal A, este subtipo es caracterizado por ser ER+, PR± y HER2-, además posee bajos niveles de Ki67 que hace tener un crecimiento lento y poseer la tendencia a tener el mejor pronóstico. Luminal B, caracterizado por ser ER+, PR± y HER2±, además de poseer elevados niveles de Ki67, por lo que tiene un crecimiento un poco más rápido que el Luminal A y por ende un peor pronóstico (Feng et al., 2018).

Tabla 2. Clasificación molecular intrínseca del cáncer de mama

Subtipos	Características moleculares	Epidemiología	Tratamiento
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, ↓Ki67	≈70%, el más común y el de mejor pronóstico	Terapia hormonal/ Terapia dirigida
Luminal B	ER+, PR±, HER2±, ↑Ki67	10-20%, menor sobrevida que luminal A	
HER2	ER-, PR-, HER2+	5-15%	
Basal	ER-, PR-, HER2-	15-20%, más común en mujeres negras, diagnosticadas a temprana edad, de peor pronóstico	Terapia dirigida limitada

Nota. Recuperado de: Feng et al. 2018.

2.2.6. Factores de riesgo asociados a cáncer de mama

Existen diversos factores de riesgo asociados a cáncer de mama, entre los cuales están los polimorfismos genéticos y otros que no tienen en principio un componente hereditario:

Edad.

El envejecimiento aumenta inevitablemente el riesgo de cáncer de mama. La edad se correlaciona con la acumulación de los cambios moleculares del cuerpo, incluido el acortamiento de los telómeros, expresión genética diferencial y deterioro mitocondrial. Basado en datos epigenéticos, con el aumento de la edad, las modificaciones del ADN se presentan como metilación del ADN, los que pueden reflejar cambios a largo plazo en la regulación transcripcional (Kresovich et al., 2019).

Con la edad, se presenta una disminución gradual de la homeostasis dentro del microambiente del tejido mamario envejecido, lo que conduce a la disfunción tisular y a la manifestación de la enfermedad (Greco, 2019).

Contracepción hormonal.

La administración de estrógenos tiene un efecto proliferativo marcado en el tejido epitelial de la mama. Ambos estrógenos, endógenos y exógenos, estimulan la mitosis de las células epiteliales

mamarias, aumentando el número de divisiones celulares y por lo tanto la proporción de errores genéticos aleatorios.

Esto se produce cuando el estrógeno entra en las células diana, donde al unirse con una proteína receptora (receptores de estrógenos alfa o beta, ER- α y ER- β), la que luego se une a los elementos de respuesta hormonal en el ADN nuclear, activando o suprimiendo secuencias específicas en las regiones reguladoras de genes que responden al estrógeno, que controlan el crecimiento y diferenciación celular. La variación en el riesgo de cáncer de mama es, en parte, atribuible a la variación interindividual en los niveles de receptores de estrógeno en el tejido normal de la mama (Travis & Key, 2003).

Investigaciones más recientes sugieren que el estrógeno, y en mayor medida sus metabolitos que incluyen catecoles de estrógenos y reactivos intermedios de semiquinona/quinona, pueden actuar como carcinógenos débiles y pueden inducir daño directo e indirecto al ADN mediado por radicales libres, inestabilidad genética y mutaciones en células *in vivo* (Travis & Key, 2003).

Ingesta de alcohol.

El aumento del riesgo causado por este factor se correlaciona con la cantidad de alcohol consumido. Mujeres que toman dos o tres bebidas al día tienen aproximadamente 20% más riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que no consumen alcohol (Bagnardi et al., 2015).

Los mecanismos por los cuales el alcohol ejerce los efectos cancerígenos son diversos y no se comprenden completamente. Una de las hipótesis es que el acetaldehído, el primer metabolito del etanol, es responsable de la carcinogenicidad asociada al consumo de alcohol; a su vez se conocen polimorfismos en el gen aldehidodeshidrogenasa 2 (ALDH2), el que codifica la segunda mayor enzima encargada de la metabolización de acetaldehído a acetato, en el hígado (Bagnardi et al., 2015).

En relación a cáncer de mama, el consumo de alcohol puede aumentar los niveles de estrógenos y andrógenos en mujeres que podrían promover el desarrollo de cáncer de mama, ya que podrían facilitar la carcinogénesis del epitelio mamario (Bagnardi et al., 2015).

Consumo de tabaco y exposición a humos orgánicos.

El tejido mamario es capaz de absorber muchos carcinógenos presentes en el humo, incluido el del tabaco; entre estos compuestos están: hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y N-nitrosaminas, que pueden causar un fenotipo de cáncer de mama más agresivo (Goldvaser et al., 2017).

El contacto de los alimentos con el humo (asados o fritos) hace que se adhieran sustancias que no existían en los alimentos y que pueden incrementar el riesgo de cáncer; uno de ellos, el benzopireno, forma parte de la combustión incompleta de materia orgánica (pirólisis de grasas y madera), por lo que la población está expuesta a este a través del humo del tabaco, aire/alimentos contaminados y procesos de cocinado (Cuerda, 2014).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en el humo del cigarrillo y en el medio ambiente en general, son eliminados del organismo a través de sistemas de detoxificación hepática, especialmente por la enzima de fase I monooxigenasa (CYP1A1), cuyas reacciones además de estar involucradas en el metabolismo de fármacos, síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos, están involucradas en la bioactivación de un gran número de compuestos pre-carcinógenos presentes en el humo de cigarrillo (Roco et al., 2018).

Los compuestos pre-carcinógenos al ser activados se transforman en compuestos carcinogénicos; la enzima CYP1A1 metaboliza el benzopireno a un epóxido, el cual es hidrolizado por la epóxido hidrolasa a un dihidrodiol, nuevamente actúa la enzima CYP1A1 que transforma este dihidrodiol a una especie altamente reactiva: diol-epóxido [benzo(a)pireno-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido] que se une covalentemente al ADN, produciendo aductos con guanina. El metabolito diol-epóxido puede ser detoxificado por la familia de enzimas de biotransformación Glutatión S-transferasas (GSTs), en particular por GSTM1 y GSTP1 (Roco et al., 2018).

Sobrepeso y obesidad.

La obesidad favorece los niveles elevados de insulina circulantes que cumplen un papel importante en la tumorigénesis. La hiperinsulinemia afecta a los factores de crecimiento insulínicos (IGF) elevando su efecto en el organismo, ya que estos péptidos multifuncionales regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular; reduce las proteínas fijadoras de IGF (IGFBP-1 y IGFBP-2) provocando la inhibición de las acciones del IGF, al impedir su unión

con el receptor de IGF-1; estimula la actividad tirosin kinasa de receptores de vías de crecimiento, como son el receptor de insulina (IR), el receptor de IGF-1 (IGF- 1R) y también el receptor híbrido de IGF-1/IR, los cuales activan la vía de la proteína kinasa activada por mitógenos (MAP) y la vía del fosfatidilinositide 3 kinasa/akt que se expresa en altas cantidades en células malignas (Sepúlveda & Quintero, 2016).

El IGF-1 y la hiperinsulinemia inhiben la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que cumple la importante función de transportar la testosterona y el estradiol plasmático, lo que induce a que aumenten cantidades plasmáticas de esteroides sexuales libres. La exposición a los estrógenos durante las diferentes fases de la vida de una mujer puede influir en el aumento del riesgo de cáncer de endometrio y mama (Sepúlveda & Quintero, 2016).

Después de la menopausia, cuando se suspende la producción de estrógeno ovárico, el tejido adiposo se convierte en la fuente principal de estrógeno endógeno a partir de precursores androgénicos. Mujeres postmenopáusicas obesas tienen mayores tasas de conversión de hormonas sexuales en comparación con mujeres postmenopáusicas no obesas. En general, las mujeres con niveles circulantes de estrógeno superiores al 20% de lo normal tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de padecer cáncer (Sepúlveda & Quintero, 2016).

Paridad.

Durante el periodo de gestación se elevan los niveles séricos de estrógenos y progesterona, los que estimulan el crecimiento del epitelio mamario y promueven la diferenciación del tejido epitelial, reduciendo el número de estructuras epiteliales más vulnerables a la transformación maligna (Travis & Key, 2003).

Mujeres que no han tenido hijos o que tienen su primer hijo después 30 años de edad tienen un riesgo general ligeramente mayor de cáncer de mama. Por el contrario, tener embarazos múltiples y/o tener embarazos a una edad temprana reduce el riesgo de cáncer de mama. El embarazo parece tener distintos efectos sobre los diferentes tipos de cáncer de mama. Se ha sugerido que la lactancia materna puede reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama, especialmente si se continúa durante años. Una posible explicación de este efecto es que la lactancia materna reduce el número total de ciclos menstruales de la mujer (Feng et al., 2018).

Menarca temprana o menopausia tardía.

Se ha demostrado que el inicio de la menarca después de los 12 años se asocia con una reducción del 5% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Específicamente, se cree que una menarca a temprana edad (< 12 años) está asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama debido a que el tejido mamario indiferenciado está expuesto a un mayor número de ciclos menstruales, y por lo tanto, una mayor exposición a los efectos de las hormonas durante la ovulación. Por cada año de retraso en el inicio de la menopausia se asocia con un aumento del 3% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Li C et al., 2008).

El estrógeno a través de su metabolismo origina productos genotóxicos, y es capaz de ejercer su actividad como carcinógeno completo; en cambio, la progesterona y la prolactina, actúan como carcinógenos incompletos porque actúan en la promoción de la célula iniciada. Durante cada ciclo menstrual, el estrógeno normalmente estimula la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama (Hernández, 2016).

Si el embarazo no ocurre, bajan los niveles de estrógeno y estas células mueren, este hecho significa que la mujer tiene cientos de ciclos similares en un período de 40 años, entre la pubertad y la menopausia. En algún momento de estos ciclos puede ocurrir algún error en la replicación del ADN originando mutaciones. Si alguna de estas mutaciones espontáneas ocurre en genes involucrados en la mitosis y/o en el control del crecimiento celular, esto puede conducir a la aparición de cáncer; además, el estrógeno es capaz de aumentar la proliferación de estas células mutadas expresándose el fenotipo neoplásico (Hernández, 2016).

Sedentarismo.

Este factor de riesgo puede ser modificable, logrando así que aquellas mujeres que cambien sus hábitos de ejercicio reduzcan considerablemente el riesgo de morbilidad y mortalidad para cáncer de mama, esta reducción en el desarrollo de cáncer de mama es debida a que la actividad física produce cambios en el metabolismo de los estrógenos. La actividad física tiene el potencial de interferir de manera positiva sobre todos estos biomarcadores contribuyendo significativamente en la prevención de esta enfermedad (Herrera & Gómez, 2014).

Antecedente familiar de cáncer.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama son un factor de riesgo bien establecido, mujeres que tienen un pariente en primer grado afectado (madre, hermana o hija) tienen un riesgo del 80% de desarrollar la enfermedad, mientras que, las mujeres con tres o más familiares afectados presentan cerca de 4 veces más riesgo en comparación con mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama (Delgado et al., 2014).

Los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, se ha asociado con la historia familiar de cáncer. Estudios recientes han demostrado que la metilación en el ADN, tanto en tejido periférico como en la sangre, se correlaciona con un mayor riesgo de diferentes tipos de cáncer, incluido el de mama. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que menores niveles de metilación del ADN en el tejido periférico puede ser un indicador de la susceptibilidad de un individuo ante el cáncer de mama. La agrupación familiar de enfermedades como el cáncer refleja que el grupo de individuos han compartido estilos de vida y exposición a factores ambientales, culturales, biológicos y epigenéticos (Delgado et al., 2014).

Mutaciones genéticas.

Existe una serie de genes de alta y moderada penetrancia, asociados al riesgo de cáncer de mama hereditario. La predisposición genética de cáncer de mama va desde una fuerte asociación genética hasta una débil contribución poligénica, con un componente ambiental (Dutil et al., 2015).

Aproximadamente el 70% de los cánceres de mama son esporádicos; mientras que, entre un 10%-30% de los casos de cáncer de mama son atribuidos a factores hereditarios, pero sólo entre el 5%-10% de ellos muestran una fuerte asociación con genes de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN) (Apostolou & Fostira, 2013) (Davis et al., 2014).

En los últimos años se han identificado mutaciones patogénicas de alta penetrancia asociadas a cáncer de mama hereditario en los genes BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11 y CDH1; y mutaciones de baja y moderada penetrancia en los genes CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD50 y NBN (Shiovitz & Korde, 2015) (Apostolou & Fostira, 2013).

Las variantes patogénicas son consideradas de alta, moderada y baja penetrancia de acuerdo al riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida; se considera una variante de alta penetrancia

aquella con >50% del riesgo relativo, moderada penetrancia 20-50% y de baja penetrancia <20%. Sumado a la penetrancia, la exposición a factores ambientales y estilos de vida pueden incrementar significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama. Siendo así, mujeres portadoras de polimorfismos en genes BRCA 1/2 tienen un riesgo de 75% a lo largo de su vida de desarrollar cáncer de mama (Shiovitz & Korde, 2015).

Las mutaciones de mayor penetrancia son las encontradas en genes BRCA1 y BRCA2, genes esenciales para el mantenimiento de la estabilidad genómica. Mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 tienen un 72% de riesgo de desarrollo de cáncer de mama durante su vida, mientras que aquellas con mutaciones en BRCA2 tienen un riesgo de 69%. Las mutaciones en BRCA también aumentan el riesgo de cáncer de ovario, cáncer de próstata, colon, estómago, melanoma y cáncer de páncreas (Priya et al., 2019).

Estudios recientes han sugerido que las variantes en BRCA podrían ser específicas en diferentes poblaciones étnicas. Por ejemplo, las variantes de BRCA dentro de las poblaciones latinoamericanas son muy heterogéneas, y las variantes de BRCA en las poblaciones asiáticas difieren sustancialmente de las de otras poblaciones (Priya et al., 2019).

Según un primer estudio piloto sobre cáncer de mama hereditario realizado en el Hospital "Bertha Calderón Roque", Managua (n=39), el 10% de los casos de cáncer de mama tienen un origen genético. De entre otras mutaciones presentes asociadas a cáncer de mama, se detectaron 3 mutaciones en genes de alta penetrancia 3036delACAA en BRCA2, R175H en TP53 y c.2748+1G>T en PALB2 (Martinez, Muñoz, Dean & Silva, 2016).

2.2.7. Candidatas a testeo genético

Debido a los altos costos asociados con los análisis genéticos, las pruebas se han destinado tradicionalmente a pacientes con cáncer de mama que tienen un alto riesgo de ser portadoras de mutaciones en genes asociados a la enfermedad.

Los factores predisponentes, incluyen una edad temprana en el momento del diagnóstico (45 años o menos), cáncer de mama triple negativo (Basal) antes de los 60 años y antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario a edades tempranas (Grindedal et al., 2017).

La historia familiar incluye, los casos de cáncer en la familia (tanto por vía materna como paterna), el tipo de cáncer y el tipo de afectación (unilateral, bilateral con foco único o multifocal).

Existen modelos para identificar a aquellas mujeres, que por sus factores de riesgo, podrían ser portadoras de mutaciones en genes asociados a cáncer de mama (BRCA1/2, PALB2, PTEN, TP53, CHECK2, entre otros) (Plan Oncológico Comunitat Valencia, 2009).

El modelo de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, 2019), recomienda realizar el testeo genético a mujeres con de cáncer de mama, que cumplan con uno o mas de los siguientes criterios:

- ▶ Diagnóstico a los 45 años o menos.
- ▶ Diagnóstico entre los 46-50 años con:
 - ◇ Diagnóstico adicional de cáncer de mama a cualquier edad (bilateral, contralateral o dos tumores ipsilaterales (del mismo lado) claramente separados).
 - ◇ ≥ 1 familiares con cáncer de mama a cualquier edad (primer, segundo y tercer grado del mismo lado de la familia).
 - ◇ ≥ 1 familiares con cáncer prostático de alto grado.
- ▶ Diagnóstico a los 60 años o menos con cáncer de mama triple negativo.
- ▶ Diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad, más:
 - ◇ ≥ 1 familiares con:
 - Diagnóstico de cáncer de mama a los 50 años o menos, o
 - Carcinoma de ovario (incluye cáncer de trompas de Falopio, peritoneal y epitelial del tipo histológico no mucinoso), o
 - Cáncer de mama en un varón, o
 - Cáncer de próstata metastásico, o
 - Cáncer pancreático.
 - ◇ ≥ 2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama en la paciente y/o en un familiar cercano (a cualquier edad ambos).
- ▶ Mujeres de ascendencia judía.
- ▶ Antecedente personal de carcinoma de ovario.

El modelo del Instituto Nacional de Excelencia Sanitaria y Asistencial (NICE, 2013), recomienda realizar el testeo genético a:

- Mujeres con cáncer de mama triple negativo desarrollado antes de los 40 años.
- Mujeres de ascendencia judía.
- Mujeres con dos parientes de primer o segundo grado diagnosticados con cáncer de mama a una edad menor de 50 años.
- Mujeres que tengan tres familiares de primer o segundo grado diagnosticados con cáncer de mama a una edad menor de 60 años (al menos uno debe ser un familiar de primer grado).
- Mujeres con cuatro familiares diagnosticados con cáncer de mama a cualquier edad (al menos uno debe ser de primer grado).
- Mujeres con un pariente de primer o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama bilateral.
- Mujeres con un familiar masculino con cáncer de mama a cualquier edad.

Según Levy et al (2009), el modelo de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomienda realizar el testeo genético a:

- Mujeres con 2 o más familiares con cáncer de mama y al menos 1 familiar con cáncer de ovario.
- Mujeres con 3 o más familiares con cáncer de mama, desarrollado antes de los 50 años.
- Hermanas con 2 o más cáncer de mama u ovario desarrollados antes de los 50 años.

El modelo del Colegio americano de genética médica del estado de Nueva York (NYS/ACMG), recomienda realizar el testeo genético a:

- Mujeres con 3 o más familiares con cáncer de mama u ovario (del mismo lado de la familia).
- Mujeres con un familiar con cáncer de mama multifocal o bilateral.
- Mujeres con un familiar que se sabe tiene una mutación en BRCA 1/2.
- Mujeres con un familiar diagnosticado con cáncer de mama (familiares no masculinos) y al menos un familiar con cáncer de ovario.
- Mujeres con al menos un familiar masculino diagnosticado con cáncer de mama.

- Mujeres pertenecientes a grupos étnicos de alto riesgo (descendencia judía).
- Mujeres con al menos un familiar con cáncer de mama u ovario.

El modelo del Grupo Noruego de Cáncer de Mama (NBCG), recomienda realizar el testeo genético a:

- Mujeres con cáncer de mama, desarrollado antes de los 60 años.
- Mujeres con dos o más familiares con cáncer de mama desarrollado antes de los 55 años.
- Mujeres con tres familiares con cáncer de mama desarrollado a cualquier edad.
- Mujeres con un familiar masculino con cáncer de mama.
- Mujeres con cáncer de mama bilateral antes de los 60 años.
- Mujeres con cáncer de mama y un familiar (de primer o segundo grado) con cáncer de ovario.
- Mujeres con cáncer de mama y un familiar (de primer o segundo grado) con cáncer de próstata desarrollado antes de los 55 años.
- Mujeres con cáncer de ovario a cualquier edad.
- Mujeres con cáncer de mama triple negativo antes de los 60 años. (Grindedal et al., 2020)

Capítulo III:

Pregunta directriz

3.1. Pregunta directriz

¿Cuál es la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital “Bertha Calderón Roque”, Managua, agosto-octubre, 2020?

Capítulo IV:

Diseño metodológico

4.1. Descripción del ámbito de estudio

Área de Oncología del Hospital de Referencia Nacional “Bertha Calderón Roque”, Managua-Nicaragua.

4.2. Tipo de estudio

Según Rodríguez & Mendivelso (2018), el presente estudio es **descriptivo**, ya que se presentan las características clínicas y sociodemográficas de las pacientes, sin establecer una relación causal entre ellas. Es de **corte transversal**, debido a que se realizó en un periodo de tiempo específico, entre los meses de agosto-octubre.

Este es un estudio **retrospectivo**, en el cual, la información obtenida de las pacientes corresponden a un período antes del diagnóstico y, los datos de expedientes clínicos fueron establecidos antes del inicio de la investigación (Cabo, Fuente, & Zimmermam, 2008).

El estudio corresponde a la línea de investigación de Salud pública.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población.

Pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital de estudio.

4.3.2. Muestra.

El muestreo fue realizado por conveniencia. Se entrevistaron un total de 500 mujeres con cáncer de mama y la muestra obtenida fue de 150 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión.

Pacientes que aceptan participar en el estudio y firman el consentimiento informado.

Pacientes con expedientes clínicos completos.

Pacientes atendidas entre los meses de agosto a octubre de 2020.

Criterios de exclusión.

Pacientes cuya condición física y/o clínica no permite la obtención de la información.

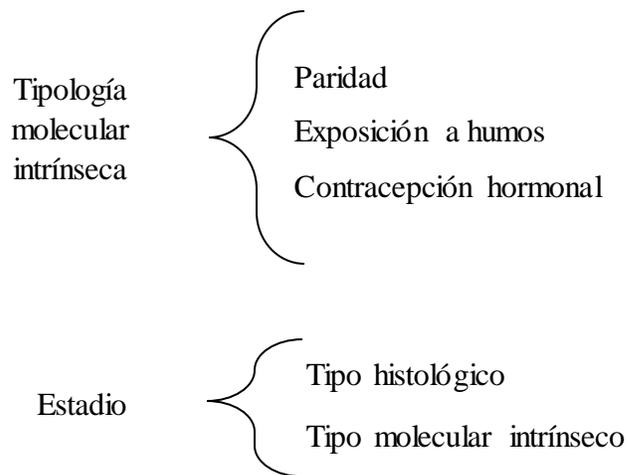
4.4. Variables

4.4.1. Operacionalización de variables.

Tabla 3. Operacionalización de variables

Variable	Concepto	Indicador	Valor	Criterio	
Procedencia	Lugar habitual de residencia	Urbano Rural	Si-No	-	
Escolaridad	Nivel más alto alcanzado en el sistema de educación nacional	Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universidad	Si-No	-	
Ingresos C\$	Cantidad de dinero devengado por mes (C\$)	Formal Informal	≤ 7 000, 7000-10 000, 10 000-15 000 15 000-20 000 ≥20 000	Si-No	
Estadía	Clasificación de la etapa clínica del cáncer de mama	Según expediente	0 I A I B II A II B III A III B III C IV NECP	Si-No	
Tipología del cáncer	Características histopatológicas e inmunohistoquímicas	Histopatología	CDIS CDI CLIS CLI Carcinoma mixto Carcinosarcoma	Si-No	
		Inmunohistoquímica	ER PR HER2 Ki67	Positivo-Negativo Positivo-Negativo Positivo-Negativo Porcentaje	
Factor de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Edad al momento del diagnóstico	<25 26-30 31-45 46-50 51-55 56-60 61-65	66-70 71-75 76-80 81-85 86-90 91+	
		Ingesta de alcohol Consumo de tabaco Exposición a humos (leña, aceite)	Si-No Si-No Si-No	-	
		Historia familiar de cáncer	Mama Colon Estómago	Ovario Próstata Otros	Presente Ausente No sabe
		Factores reproductivos	Edad de la primera menarca Contracepción hormonal	≤10, 11,12, 13, ≥14 años Si-No	
			Paridad	Si-No	

4.4.2. Cruce de variables.



4.5. Material y métodos

4.5.1. Materiales para recolectar información.

Ficha de recolección de datos.

Expedientes clínicos.

4.5.2. Materiales para procesar la información.

Microsoft Word 2010.

Microsoft Excel 2010.

SPSS versión 25.

4.6. Procedimientos.

Aprobación del estudio.

El protocolo de esta investigación fue aprobado por el SILAIS-Managua.

Entrevista a pacientes y consentimiento informado.

Se les explicó a las pacientes los objetivos, procedimientos, beneficios y limitaciones del estudio, luego de lo cual se les invitó a firmar el consentimiento informado (ver anexo 1). Para la recolección de datos se utilizó una ficha epidemiológica. (Ver anexo 2)

Análisis de expedientes clínicos.

Se transcribieron los datos de los expedientes clínicos en la ficha epidemiológica del estudio. (Ver anexo 2)

Clasificación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama.

Se determinó la tipología molecular intrínseca según el comportamiento de marcadores inmunohistoquímicos registrados en los expedientes clínicos; ER(+) mas HER2 (-) y Ki67 \leq 15% para Luminal A; ER (+) mas HER2 (+/-) y Ki67 >15% para Luminal B; HER2 positivo cuando los HR(-); HR(-) mas HER2(-) para Basal.

Plan de análisis.

Las características de los casos en estudio son representadas mediante estadísticos descriptivos. Se utilizó el programa SPSS versión 25.

Identificación de pacientes candidatas al análisis genético.

Se realizó la identificación de las candidatas al testeo genético, posibles portadoras de mutaciones asociadas a cáncer de mama hereditario, siguiendo los criterios del modelo NCCN.

Comunicación de los resultados.

Los resultados de este estudio, una vez expuestos ante el comité evaluador de la Carrera de Química Farmacéutica, serán compartidos con el departamento de Oncología del Hospital "Bertha Calderón Roque".

**Capítulo V:
Análisis y discusión de
resultados**

5.1. Análisis y discusión de resultados

5.1.1. Caracterización sociodemográfica

Edad al momento del diagnóstico.

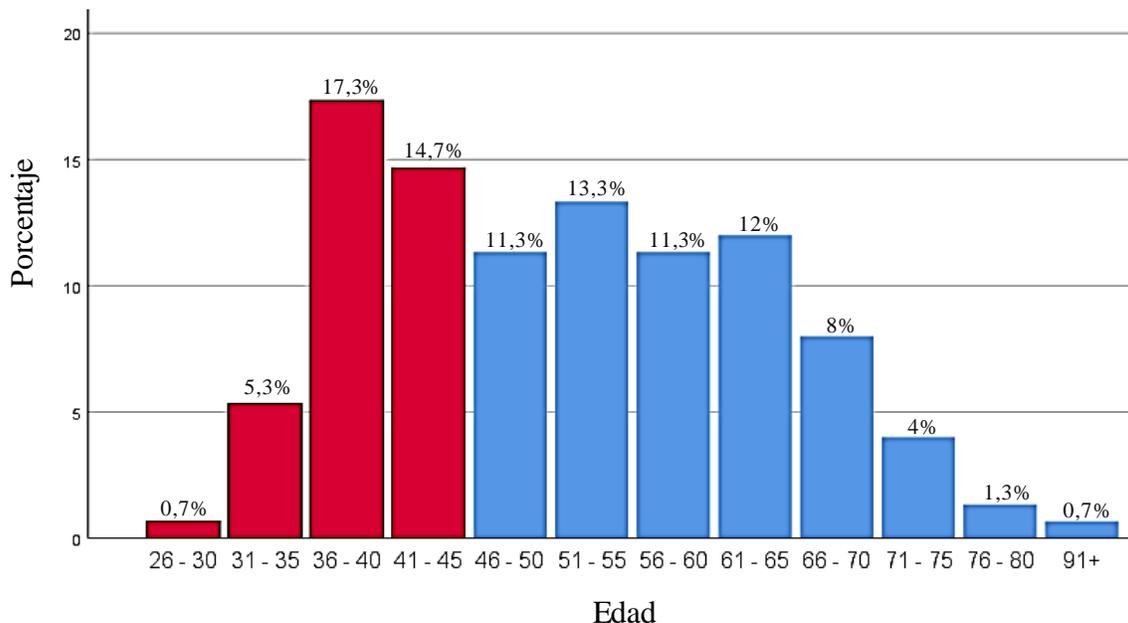


Figura 2. Edad de pacientes al momento del diagnóstico. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

La edad media actual de las pacientes es de 53 ± 12 años ($n=150$), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 51 ± 12 años. El 38% (57) fueron diagnosticadas a los 45 años o antes.

Estos resultados reafirman la tendencia demostrada en diversos estudios, donde las pacientes debutan una edad media de entre 50-55 años al momento del diagnóstico de cáncer de mama (Villareal-Rios et al., 2014) (Maffuz-Aziz et al., 2017) (Cruz-Guisbert, 2019) (Fontana et al., 2020).

Un estudio indica que en la región de Latinoamérica y el Caribe, entre el 20-38% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 45 años, en comparación con un 13% en Estados Unidos y Canadá (Franco-Marina et al., 2016). El cáncer de mama en mujeres jóvenes es un problema de salud pública importante, especialmente en los países de América Latina, donde el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes jóvenes ≤ 45 años alcanza el 31%, una proporción

mayor en comparación con la incidencia de países desarrollados como EE.UU. y Canadá, que es del 16%. Un posible contribuyente a este fenómeno es que las poblaciones latinoamericanas son más jóvenes que en los países desarrollados (Villareal et al., 2019).

Distribución de pacientes por departamento y residencia urbano-rural.

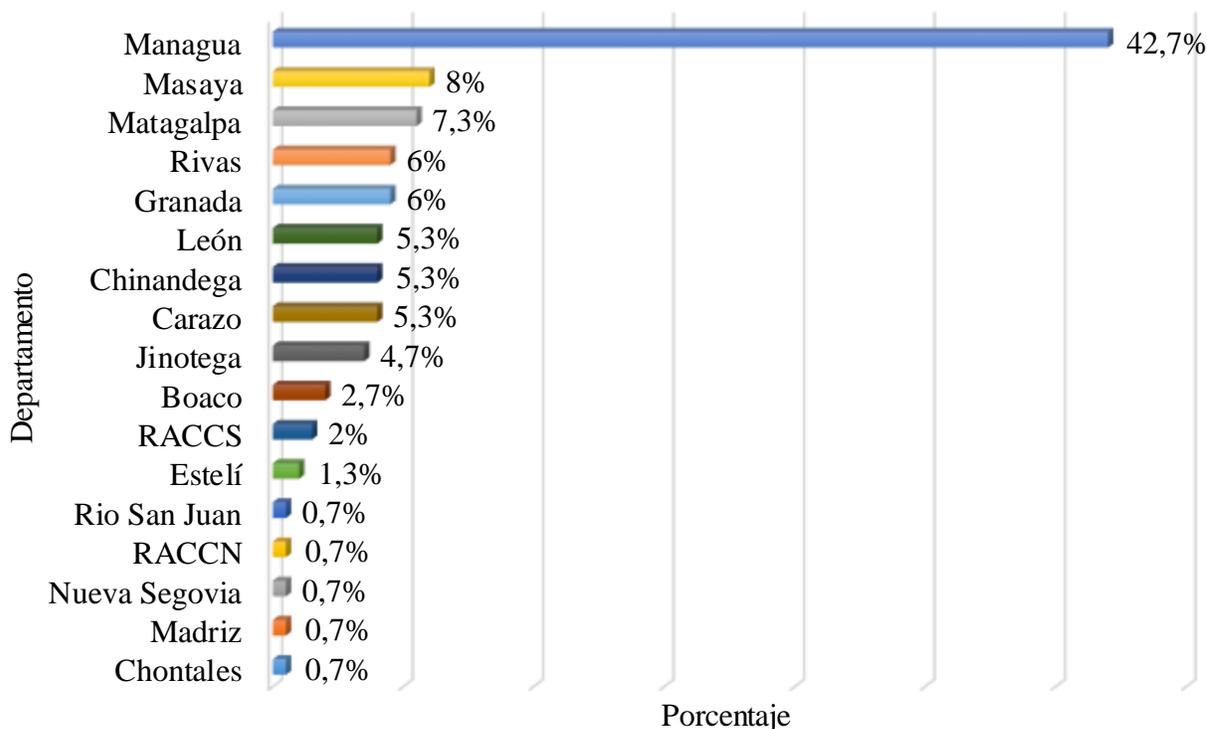


Figura 3. Distribución de pacientes por departamento. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Las procedencias de las pacientes fueron: Managua 42,7% (64); Masaya 8% (12); Matagalpa 7,3% (11); Rivas 6% (9); Granada 6% (9); Carazo 5,3% (8); Chinandega 5,3% (8); León 5,3% (8); Jinotega 4,7% (7); Boaco 2,7% (4); RACCS 2% (3); Estelí 1,3% (2); Chontales, Madriz, Nueva Segovia, RACCN y Rio San Juan, un caso respectivamente (3,5%).

Estos resultados de distribución por departamentos responden al hecho de que el Hospital de Referencia Nacional para la mujer está ubicado en Managua y solo en años recientes el Ministerio de Salud (MINSa) ha comenzado a descentralizar la atención de pacientes con cáncer de mama.

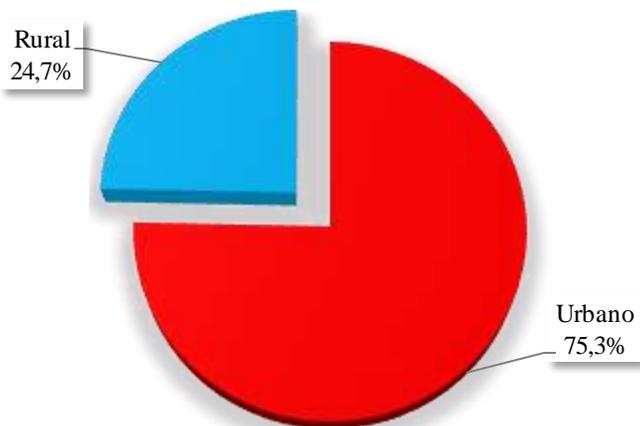


Figura 4. Procedencia urbano-rural. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 75,3% (113) de las pacientes vive en zonas urbanas y el 24,7% (37) en zonas rurales.

Diversos estudios demuestran predominio de pacientes con cáncer de mama en zonas urbanas en comparación a zonas rurales (Gutierrez et al., 2009) (Berríos Alvarado, 2016) (Tumas et al., 2017) (Fernandez et al., 2019).

Esta prevalencia podría deberse a la mayor exposición de factores de riesgo. Una investigación afirma que en las zonas urbanas las mujeres están expuestas de dos a cuatro veces más factores de riesgo en comparación con mujeres de zonas rurales (Sánchez & Paz, 2006).

Escolaridad.

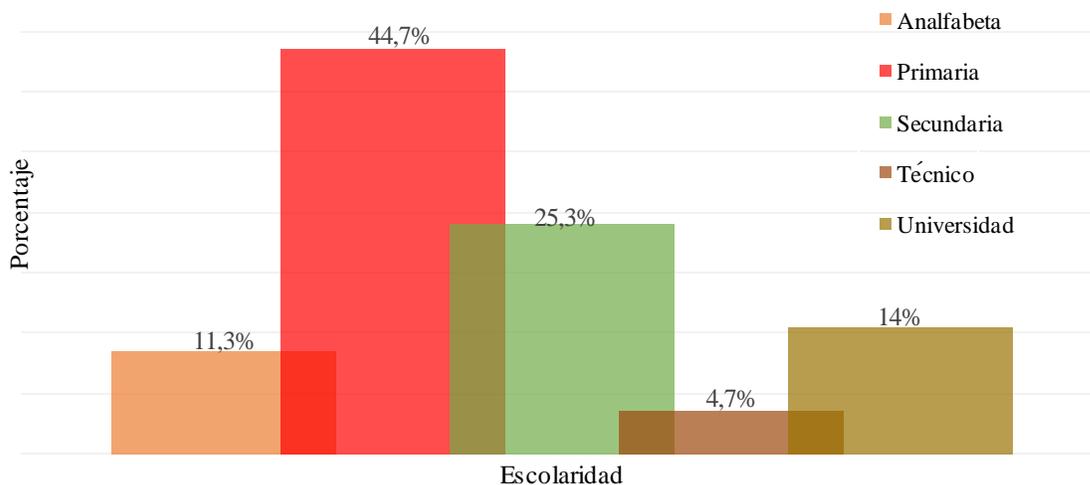


Figura 5. Escolaridad. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

En relación a la escolaridad de las pacientes, el 11,3% (17) es analfabeta; el 44,7% (67) cursó algún grado de primaria; el 25,3% (38) secundaria; el 4,7% (7) tiene formación técnica y el 14% (21) tiene formación universitaria.

La tasa de escolaridad en Nicaragua es del 93% para primaria y del 62,8% para secundaria. La tasa de graduación es de 73,6% y 53%, respectivamente (SITEAL, s.f.).

Estudios sugieren la presencia de desigualdad entre la alta y baja escolaridad en el uso de servicios preventivos. La baja escolaridad aumenta la vulnerabilidad de las pacientes, influyendo en la percepción y capacidad de asociar la aparición de síntomas a cáncer de mama, afectando de esta manera la detección, diagnóstico temprano y tratamiento requerido (Damiani et al., 2012) (Liu Y. et al., 2017).

Oficio u ocupación.

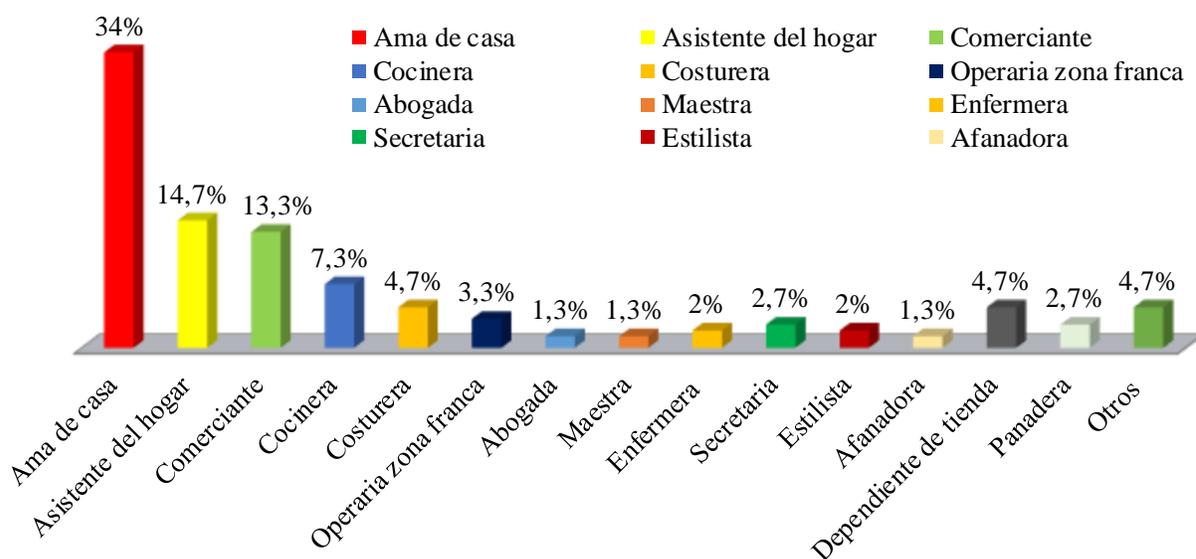


Figura 6. Oficio/ Ocupación. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

La ocupación de las pacientes antes del diagnóstico fue, el 34% (51) amas de casa; el 14,7% (22) asistentes del hogar; el 13,3% (20) comerciantes; el 7,3% (11) cocineras; el 4,7% (7) costureras; el 3,3% (5) laboró en zonas francas; el 1,3% (2) abogadas; el 1,3% (2) maestras; el 2% (3) enfermeras; el 2,7% (4) secretarias; el 2% (3) estilistas; el 1,3% (2) afanadoras; el 4,7% (7)

dependientas de tienda; el 2,7% (4) panaderas y el 4,7% (7) tienen labores diversos (tortillería, artesanías, etc.).

El 70% de los trabajadores del país se encuentran en la informalidad laboral, siendo en su mayoría trabajadores por cuenta propia, esta forma de empleo es particularmente frecuente en el caso de las mujeres (FIDEG, 2017).

Estas pacientes, al poseer poca formación escolar, las opciones laborales estuvieron limitadas a trabajos de baja calificación.

Investigadores atribuyen el desarrollo de cáncer de mama a productos o sustancias que están presentes en el medio laboral, entre ellos agentes químicos (disruptores endocrinos, acrilamida, isoniazida, dioxinas, parabenos, ftalatos, entre otros) y/o físicos (altas temperaturas, radiaciones ionizantes y electromagnéticas) (Vicente et al., 2013).

Ingresos.

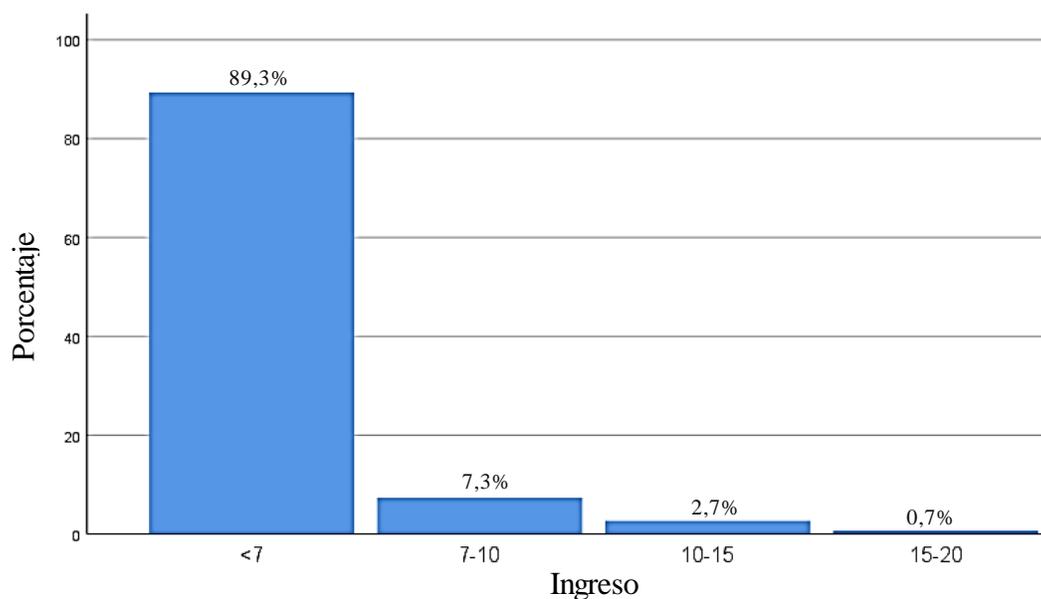


Figura 7. Ingresos en miles (C\$). Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 89,3% (134) de las pacientes declararon tener un ingreso mensual de C\$7 000 o menos; el 7,3% (11) entre C\$7 000-10 000; el 2,7% (4) entre C\$10 000-15 000 y el 0,7% (1) entre C\$15 000-20 000.

Datos del Banco Central de Nicaragua (BCN) indican que el ingreso promedio mensual de los hogares del país es C\$12 570. La mediana indica que la mitad de los hogares tiene un ingreso mensual igual o menor a C\$ 8 289 (Díaz Galindo, 2017).

El desempeño de labores de baja calificación de las pacientes, conlleva a un ingreso bajo. Los ingresos reportados corresponde a la actividad laboral u ocupación antes del momento del diagnóstico, ya que la inmensa mayoría de las pacientes actualmente no labora a causa de su condición clínica.

Mujeres con bajos ingresos son mas vulnerables a desarrollar la enfermedad a causa de sus limitaciones económicas, retrasando y/o limitando el acceso a pruebas diagnósticas, alargando el tiempo de detección en estadio temprano e inicio de tratamiento. En contraste, mujeres con altos ingresos tienen mayor capacidad de asumir los costos asociados a exámenes diagnosticos (Wharam et al., 2019).

5.1.2. Factores de riesgo

Edad de la menarca.

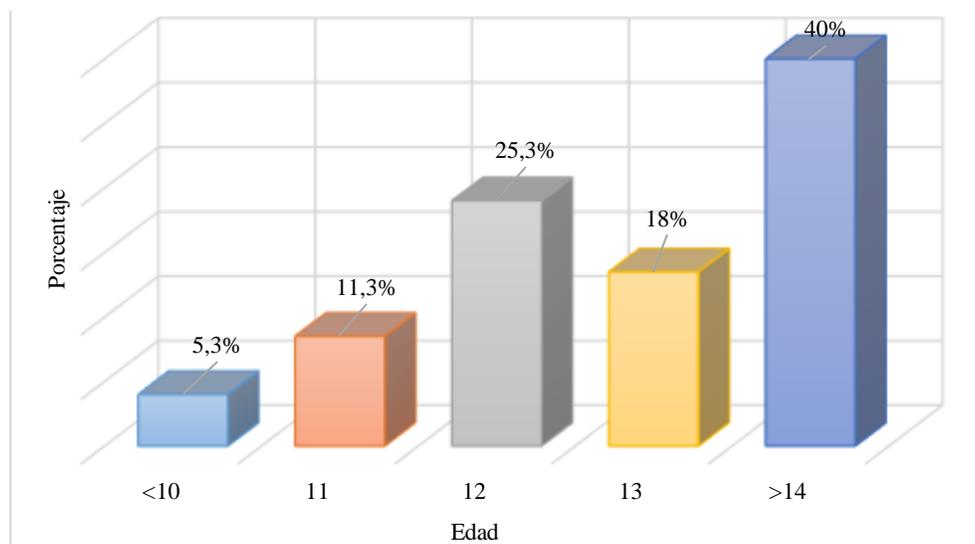


Figura 8. Edad de la primera menarca. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 5,3% (8) tuvo su primera menarca a los 10 años o antes, el 11,3% (17) a los 11 años, el 25,3% (38) a los 12 años, el 18% (27) a los 13 años y el 40% (60) a los 14 años o después.

A nivel mundial la edad de la menarca ha experimentado una tendencia decreciente desde una edad promedio de 18 años en 1875, hasta una edad promedio de 13 años en el año 2000 (Euling et al., 2008) (Codner, 2015).

En la población general, la primera menarca se presenta entre los 11 y los 14 años de edad, siendo el promedio de 13 años. Aunque se debe tener en cuenta que pueden existir variaciones por la raza o por ciertas características biológicas de las adolescentes, por ejemplo, se conoce que entre las adolescentes de raza negra o latinas la menarca sucede más tempranamente (Serret et al., 2012).

Una menarca a edad temprana, establece un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (edad de la menarca <12 años vs ≥ 14 años; RR, 1,2-1,5), debido al mecanismo de carcinogénesis inducido por el estrógeno mediante la producción de metabolitos (entre ellos el 16- α hidroxiestrona) genotóxicos y mutagénicos que estimulan el crecimiento tisular. Existe una disminución de riesgo de 20% para desarrollar cáncer de mama por cada año que se retrase la aparición de la menarca (Mendoza & Rojas, 2012).

Paridad.

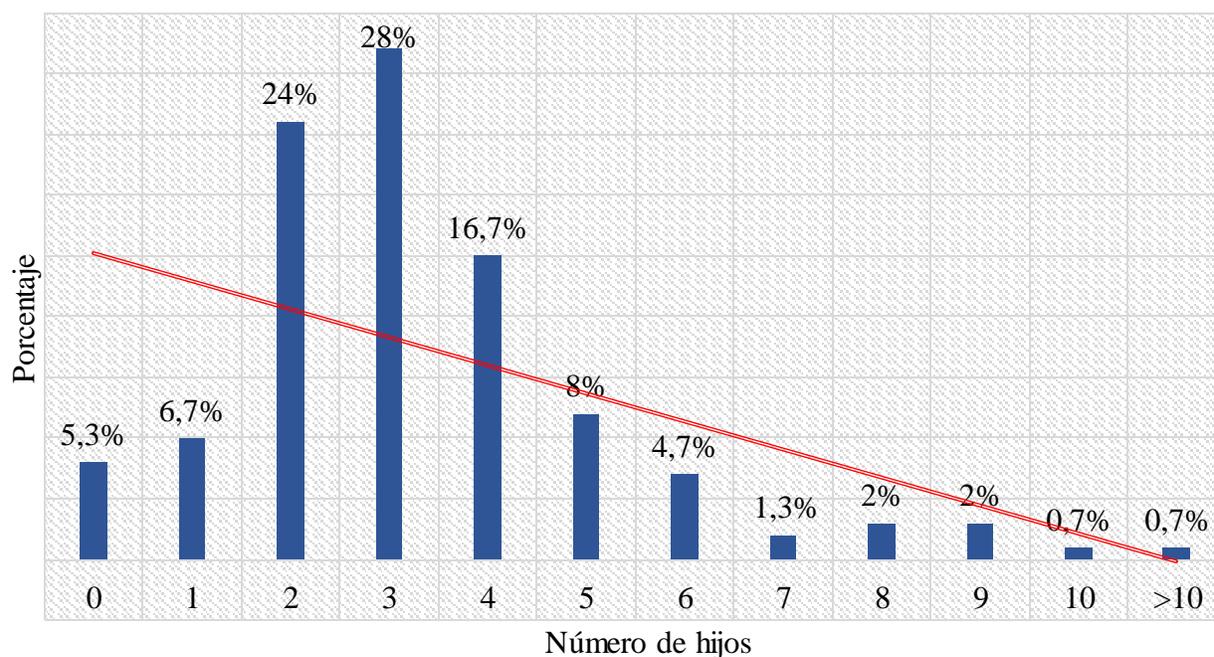


Figura 9. Paridad. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

En relación a la paridad, el 5,3% (8) son nuligestas, el 6,7% (10) tiene un hijo, el 24% (36) dos hijos, el 28% (42) tres hijos, el 16,7% (25) cuatro hijos, el 8% (12) cinco hijos, el 4,7% (7) seis hijos, el 1,3% (2) siete hijos, el 2% (3) ocho hijos, el 2% (3) nueve hijos, el 0,7% (1) 10 hijos y 0,7% (1) 15 hijos.

La tasa global de fecundidad en Nicaragua ha declinado un 41% en 15 años, de 4,6 hijos en 1992 hasta 2,7 en 2007. La disminución global de la tasa de fecundidad está asociada al incremento de uso de anticonceptivos tradicionales y modernos (USAID, 2009).

El primer embarazo después de los 35 años y la nuliparidad se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Se ha observado que las mujeres que tienen su primer embarazo antes de los 20 años y/o cuentan además con una paridad alta, poseen la mitad del riesgo que las mujeres nulíparas (Torres & Llenaras, 2009).

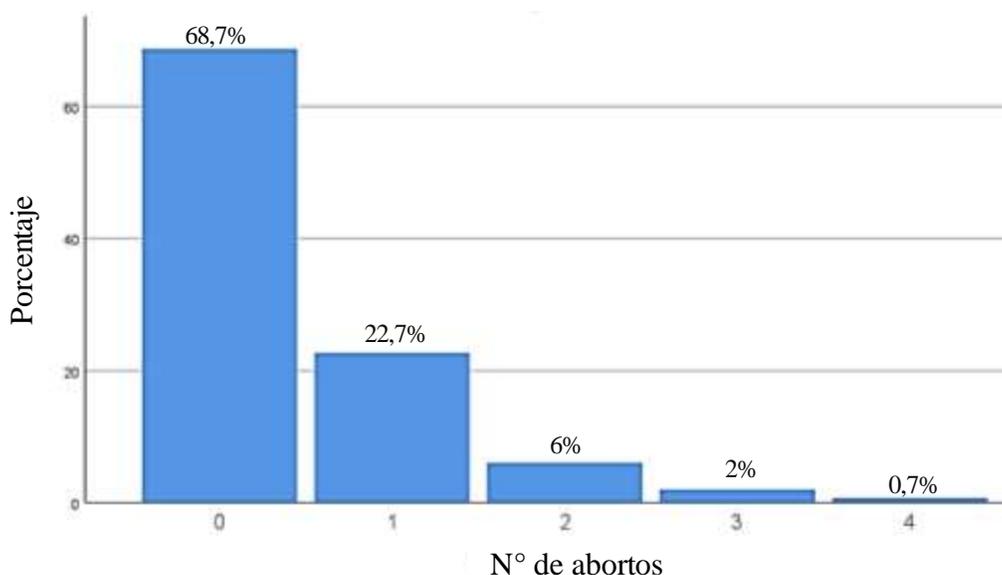


Figura 10. Abortos espontáneos. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 22,7% (34) declaró haber tenido un aborto espontáneo; el 6% (9) tuvo dos abortos, el 2% (3) tuvo tres y el 0,7% (1) tuvo cuatro abortos.

Durante este estudio se encontró que el 31% de las pacientes habían sufrido entre uno y cuatro abortos. No hay estudios que arrojen resultados concluyentes donde se establezca una relación entre los abortos y el desarrollo de cáncer de mama (Tong et al., 2020) (Reeves et al., 2006). Según

comunicación personal de Dra. Carolina Amoretty, una posible causa de este hallazgo es la no prescripción de pruebas de embarazo antes de iniciar la quimioterapia (Amoretty, 2020).

Contracepción hormonal.



Figura 11. Contracepción hormonal. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 58% (87) usó anticonceptivos hormonales como método de planificación familiar.

Estos resultados muestran la mayor aceptación de los anticonceptivos hormonales en la población, los que han experimentado una tendencia de crecimiento, pasando del 60,3% en 1998 hasta el 72,4% en 2007, un aumento de 20% en menos de 10 años (USAID, 2009).

El 51,2% de anticonceptivos hormonales consumidos durante el periodo de 1998 hasta 2007, fueron distribuidos en un 67,8% de manera gratuita por el sistema salud público del país, lo que puede explicar en parte estos resultados (USAID, 2009).

Según Lancet (como se citó en Travis & Clave, 2003), las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados o las que han usado en los últimos 10 años, tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de mama en comparación a las mujeres que no han usado este tipo de anticonceptivos.

Ingesta de alcohol.

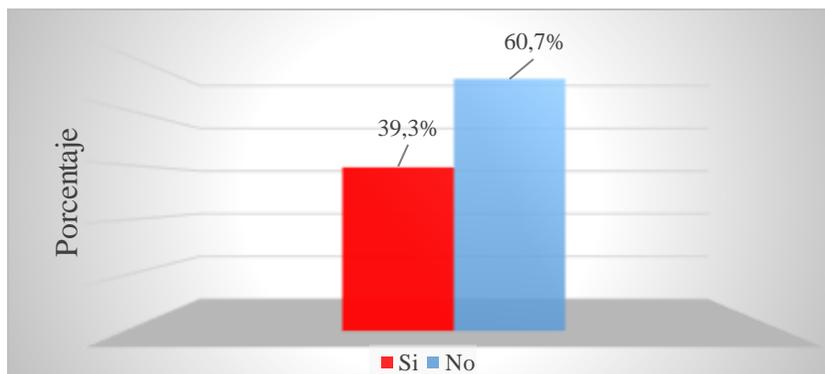


Figura 12. Ingesta de alcohol. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

En Nicaragua el 30% de las mujeres mayores de 15 años consume alcohol, una tendencia que también es observada de manera similar en mujeres con cáncer de mama de Chile (25,6%), Venezuela (23,7%), Panamá (21,3%), Brasil (21,2%) y Republica Dominicana (19,9%) (PAHO/WHO, 2018).

De acuerdo a los autores Travis & Clave (2003), una ingesta moderada de alcohol (una unidad al día) aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 7%, y una ingesta de alcohol mayor aumenta el riesgo de una manera aproximadamente lineal. El mecanismo de este efecto sigue siendo desconocido, pero se ha propuesto que implica un aumento de las concentraciones de estrógenos circulantes.

Consumo de tabaco y exposición a humos.

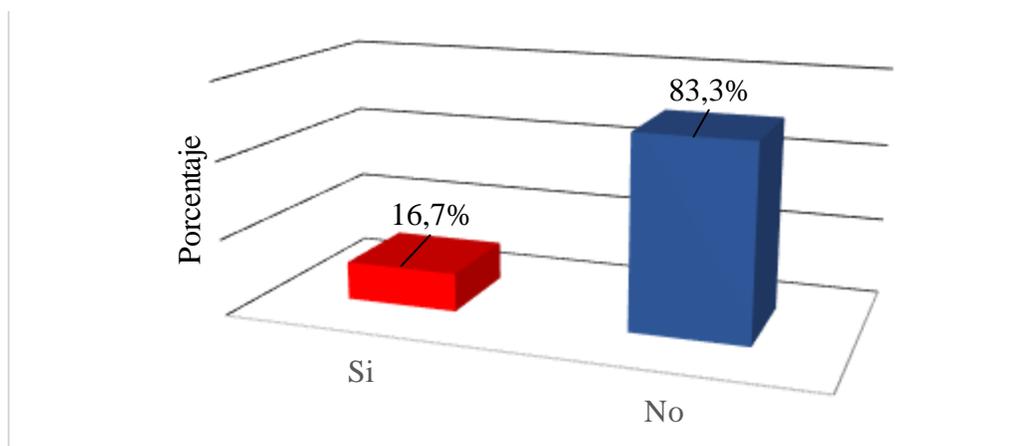


Figura 13. Consumo de tabaco. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

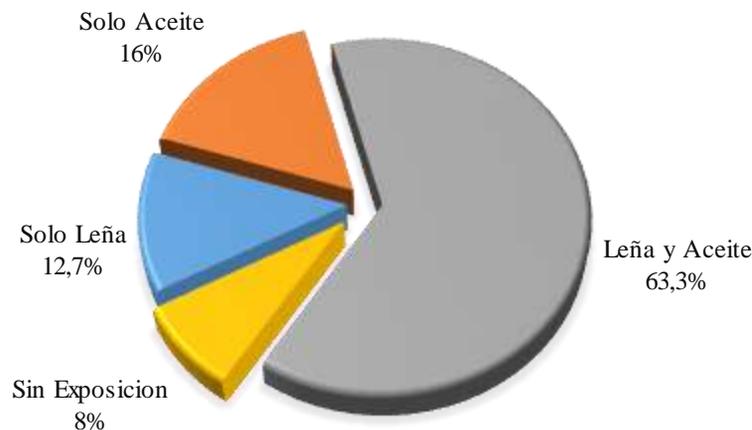


Figura 14. Exposición a humos. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 16,7% (25) de estas mujeres fumó. El 12,7% (19) tuvo exposición a humo de leña, el 16% (24) a humo de aceite, el 63,3% (95) a ambos tipos, y el 8% (12) declaró no haberse expuesto a ningún tipo de humo.

La OPS estimó que el 10,3% de las mujeres nicaragüenses mayores de 15 años fuman, en similitud con países de Latinoamérica, entre ellos, Bolivia (9,9%); Cuba (10,9%); Guatemala (11,1%); Haití (13,8%) y Venezuela (13,9%) (PAHO/WHO, 2018).

El combustible más utilizado por los hogares nicaragüenses para cocinar es la leña, a nivel nacional 54,4% de los hogares preparan sus alimentos con este combustible, esta proporción asciende al 83% cuando se trata exclusivamente de los hogares ubicados en el área rural (FIDEG, 2017).

Las mujeres expuestas a humo de aceite por tiempo prolongado tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, en comparación con las mujeres que no han tenido esta exposición (Videnros et al., 2019). Durante el proceso de cocción de alimentos, las personas además de estar expuestas a humos de leña, tienen una exposición de hasta 550 veces más a partículas de aceite ultrafinas, que contienen contaminantes genotóxicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Rajendran et al., 2020).

Tanto los humos de tabaco y leña como la utilización del aceite de cocina para la preparación la alimentos, implica la exposición de hidrocarburos aromáticos policíclicos, muchos de los cuales son disruptores endocrinos asociados a cáncer de mama (Zhang et al., 2010).

Antecedentes familiares de cáncer.

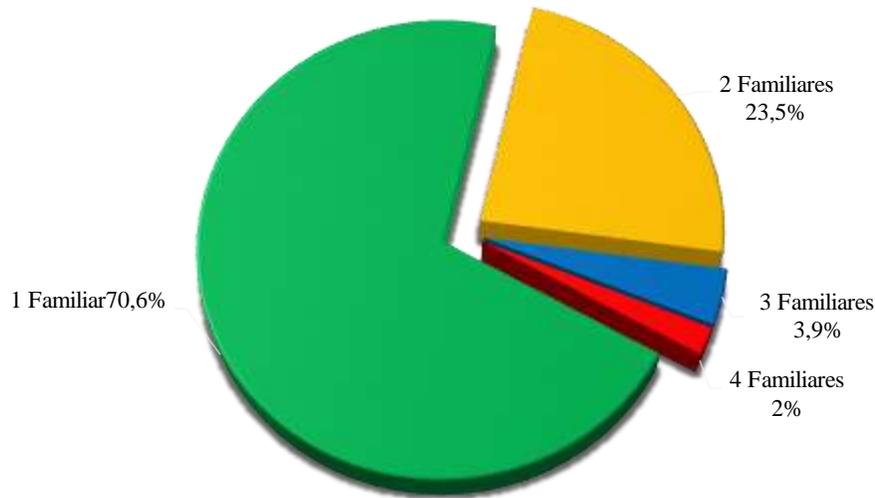


Figura 15. Antecedentes familiares de cáncer de mama. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

El 24% (36) reporta tener un familiar con cáncer de mama, el 8% (12) dos familiares, el 1,3% (2) tres familiares y 0,7% (1) cuatro familiares. El 66% (99) no reportó ningún antecedente familiar.

De manera similar, estudios revelan que en países Asiáticos, EE.UU y Suecia, entre el 12,5% y el 15% de las pacientes tienen antecedentes familiares de cáncer de mama, lo que pudo influir en el desarrollo de cáncer de mama (Jingmei et al., 2018) (Shiyanbola et al., 2017) (Jo & Han, 2020) (Thapa et al., 2013) (Brewer et al., 2017) (Lynn & Cannon, 2019) (Albright et al., 2019).

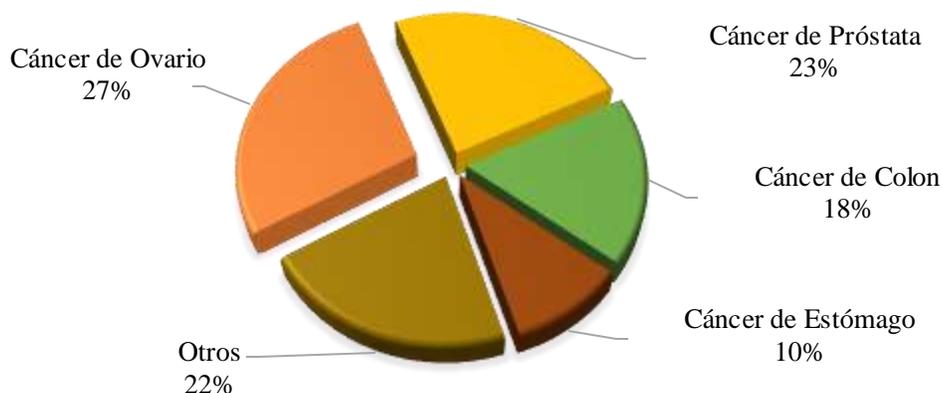


Figura 16. Antecedentes familiares de cáncer de cáncer. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

De las 51 participantes con antecedentes de cáncer de mama, el 27,4% (14) declaró tener algún familiar con cáncer de ovario, el 23,5% (12) con cáncer de próstata, el 17,7% (9) con cáncer de colon, el 9,8% (5) con cáncer de estómago y el 21,6% (11) con otros tipos de cáncer (cáncer cervicouterino, hígado, pulmón, leucemia, etc.).

Estos familiares podrían estar relacionados con mutaciones en genes BRCA asociadas al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, próstata, colon, estómago, melanoma y páncreas en familiares de primer, segundo o tercer grado de consanguinidad (Priya et al, 2019).

Diversos estudios indican que mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia, entre ellos BRCA1/2, son responsables del incremento en el riesgo de desarrollar el fenotipo síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (Toss A. et al., 2015) (Tryggvadóttir L. et al., 2007) (Stephen M. et al., 2003) (Noh J. et al., 2012) (Javier Oliver et al., 2019).

5.1.3. Intervenciones quirúrgicas

Mastectomías.

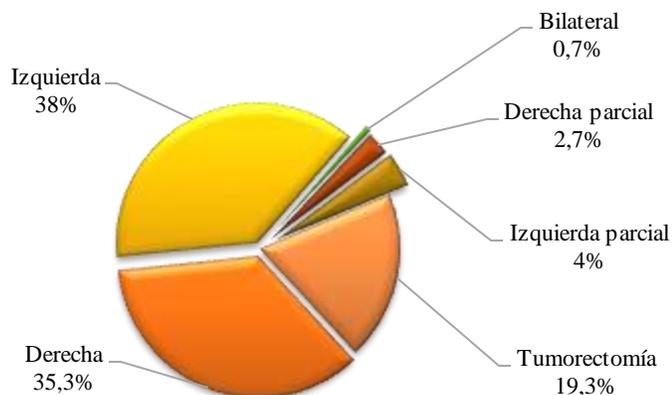


Figura 17. Mastectomías realizadas. Fuente: Expedientes clínicos.

Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes fueron, mastectomía radical izquierda 38% (57), mastectomía radical derecha 35,3% (53), Tumorectomía 19,3% (29), mastectomía parcial izquierda 4% (6), mastectomía parcial derecha 2,7% (4) y mastectomía bilateral 0,7% (1).

La proporción de técnicas quirúrgicas radicales en el 74% de las participantes, podrían explicarse parcialmente por la alta frecuencia de detección en estadios II, III y IV (90,1%), en donde la evolución de la enfermedad no permitió la conservación de la mama.

5.1.4. Histopatología e inmunohistoquímica

Estadios al momento del diagnóstico.

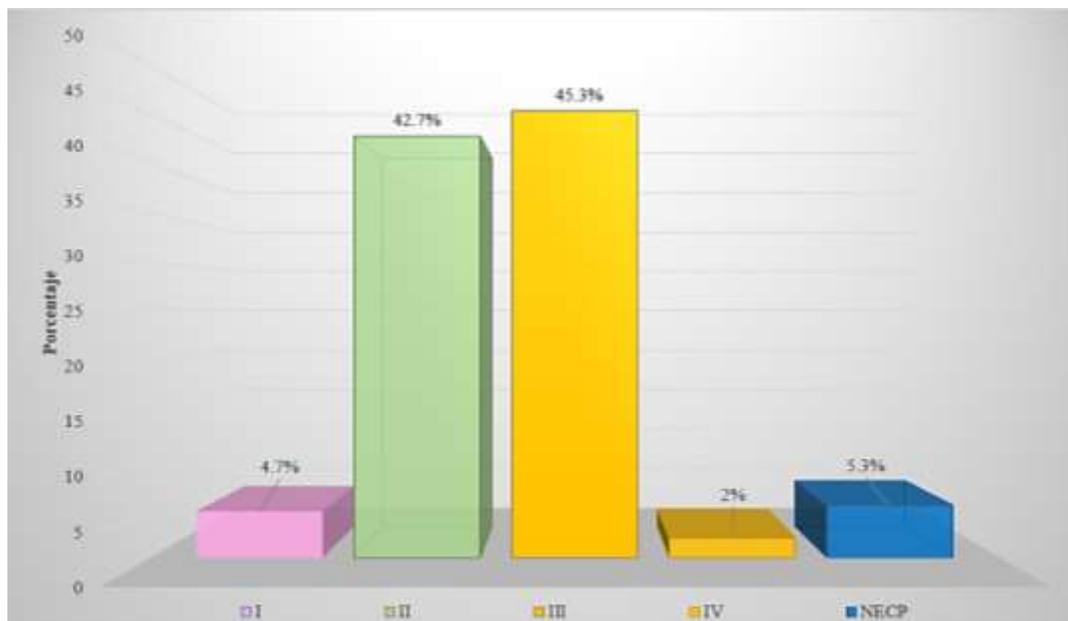


Figura 18. Estadios al momento del diagnóstico. Fuente: Expedientes clínicos.

En relación al estadio al momento del diagnóstico, el 45,4% (68) se encontraban en estadio III, el 42,7% (64) en estadio II, el 4,7% (7) en estadio I, y el 2% (3) en estadio IV. El 5,3% (8) no tienen estadificación (NECP).

El 47,4% de estas pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados (III y IV).

Un estudio de pacientes con cáncer de mama en Costa Rica muestra que el 37% es diagnosticado en los estadios III y IV. El 46% de las pacientes de Brasil y el 45% de México son diagnosticados en estadios (III y IV) (Villareal et al., 2019) (Srur & Cartin, 2014).

Tipos histopatológicos.

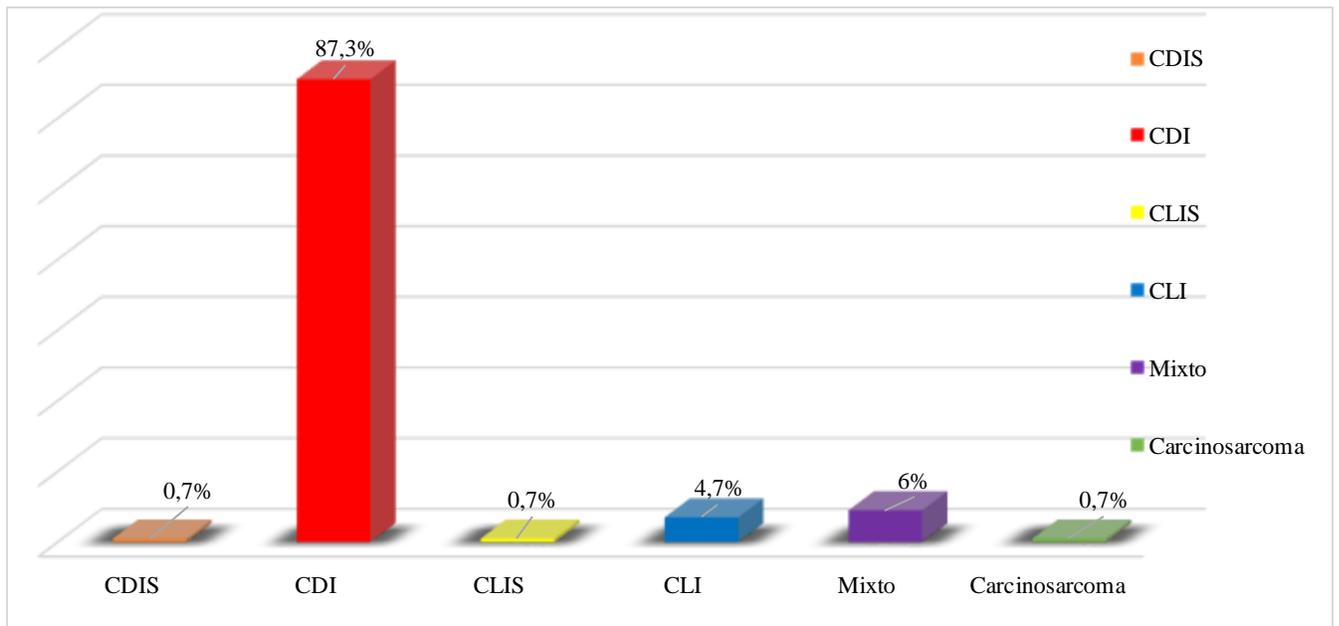


Figura 19. Clasificación histopatológica. Fuente: Expedientes clínicos.

Según el tipo histológico, el 87,3% (131) son Carcinoma ductal invasivo (CDI), 6% (9) Carcinoma mixto y el 4,7% (7) Carcinoma lobular invasivo (CLI). Carcinoma ductal in situ (CDIS), Carcinoma lobular in situ (CLIS) y Carcinosarcoma tienen 0,7% (1), respectivamente.

En distintos países, el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente es el Carcinoma ductal invasivo, que se presenta en el 80% en España, 59,1% en Cuba, 79% en México, 87,3% en Chile y el 92,7% en Colombia (Santaballa, 2020) (Ramírez et al., 2019) (Acevedo et al., 2017) (Serrano et al., 2016).

Tipos moleculares intrínsecos.

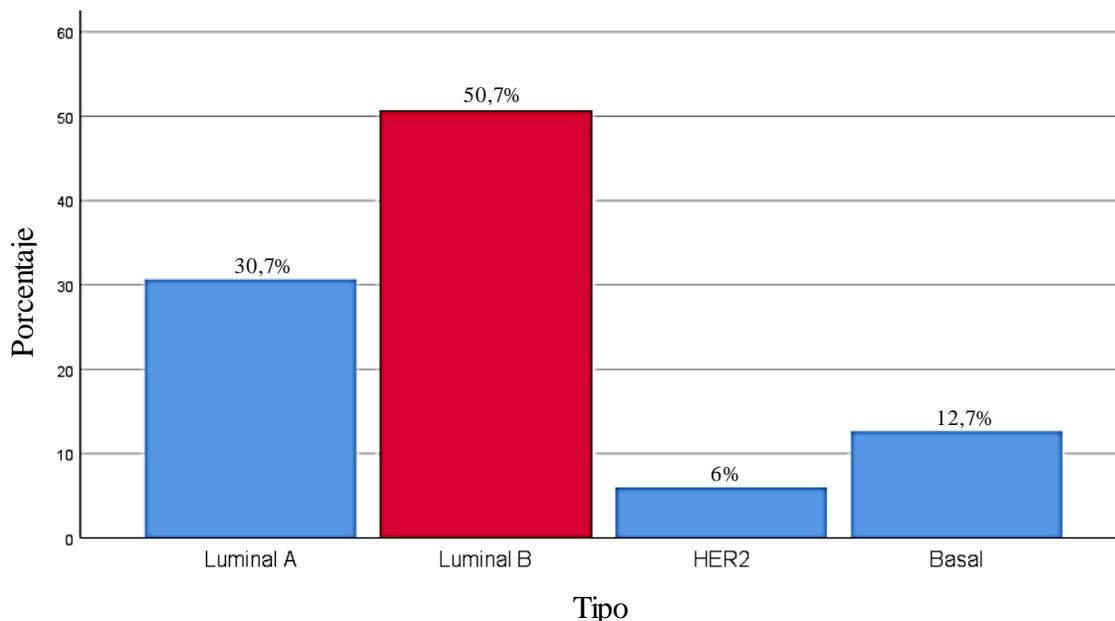


Figura 20. Tipología molecular intrínseca del cáncer de mama. Fuente: Pérez & Ramos.

Con respecto a la tipología molecular intrínseca, el 50,7% (76) son Luminal B, el 30,7% (46) son Luminal A, el 12,7% (19) son Basal y el 6% (9) son HER2.

Estos resultados presentan concordancia con otros estudios que identifican el predominio del tipo Luminal B a nivel mundial. Este tipo molecular de cáncer se presenta con una proporción de 43% en Chile; 65,7% en México y, el 80,9% en mujeres de Colombia (Maffuz-Aziz et al., 2017) (Berríos Alvarado, 2016) (Acevedo et al., 2017) (Serrano et al., 2016).

Distribución de tipos moleculares intrínsecos según el uso de anticonceptivos hormonales.

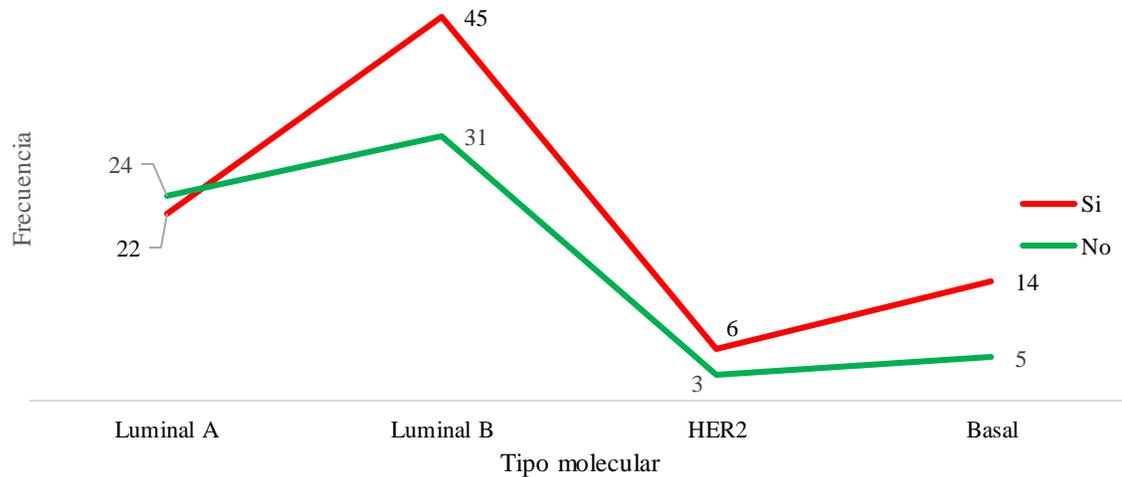


Figura 21. Contracepción hormonal vs Tipología molecular intrínseca del cáncer de mama.
Fuente: Pérez & Ramos.

De las pacientes que son Luminal A, el 14,7% (22) tomaron anticonceptivos hormonales y el 16% (24) no. De las Luminal B, 30% (45) tomaron y 20,7% (31) no. De las HER2, 4% (6) tomaron y 2% (3) no. De las Basales, 9,3% (14) tomaron y 3,3% (5) no.

La mayor proporción de mujeres que utilizó anticonceptivos hormonales es observada en la tipología Luminal B, con un 30% de toda la población.

Distribución tipos moleculares intrínsecos de acuerdo a exposición de humos.

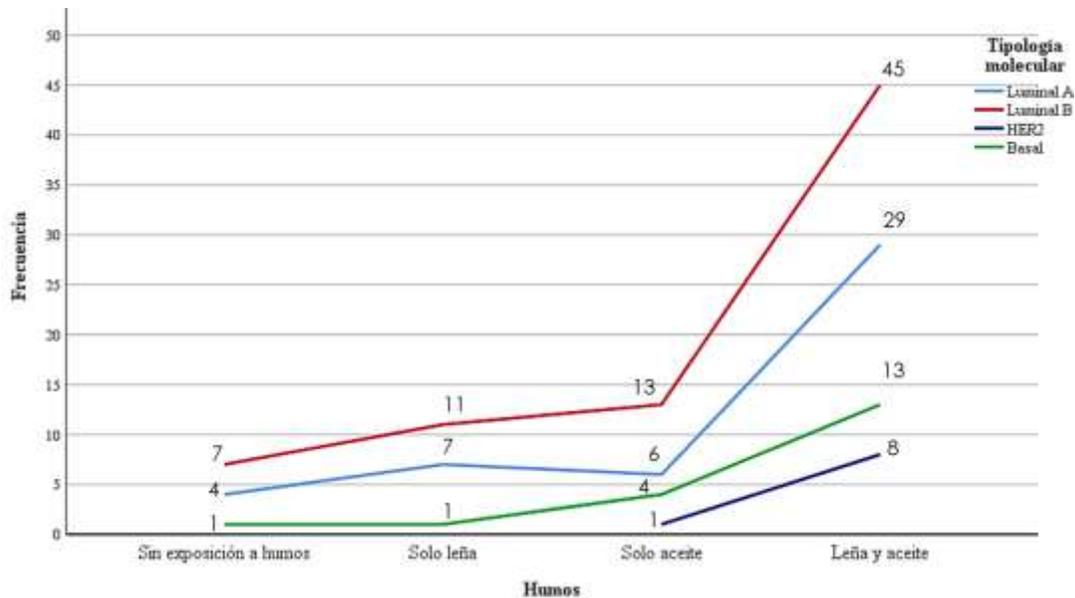


Figura 22. Exposición a humos vs Tipología molecular intrínseca. Fuente: Pérez & Ramos.

Del total de 150 pacientes del estudio, las que son Luminal A, 4,6% (7) se expusieron a humo de leña, 4% (6) a humo de aceite, 19,3% (29) ambos tipos de humos y 2,7% (4) no tuvieron exposición a ningún tipo de humo. Las Luminal B, 7,3% (11) se expusieron a humo de leña, 8,7% (13) a humo de aceite, 30% (45) ambos tipos de humos y 4,6% (7) no tuvieron exposición a ningún tipo de humo. Las Basales, 0,7% (1) se expusieron a humo de leña, 2,7% (4) a humo de aceite y 8,7% (13) ambos tipos de humos y 0,7% (1) no tuvieron exposición a ningún tipo de humo. Las HER2, 0,7% (1) a humo de aceite y 5,3% (8) ambos tipos de humos.

La frecuencia de mujeres que tuvieron exposición a humos tiene un comportamiento similar a las que se expusieron solo a humo de leña y solo humo de aceite. Son más las pacientes que se han expuesto a ambos tipos de humos (leña y aceite).

Estadios vs Tipos histológicos.

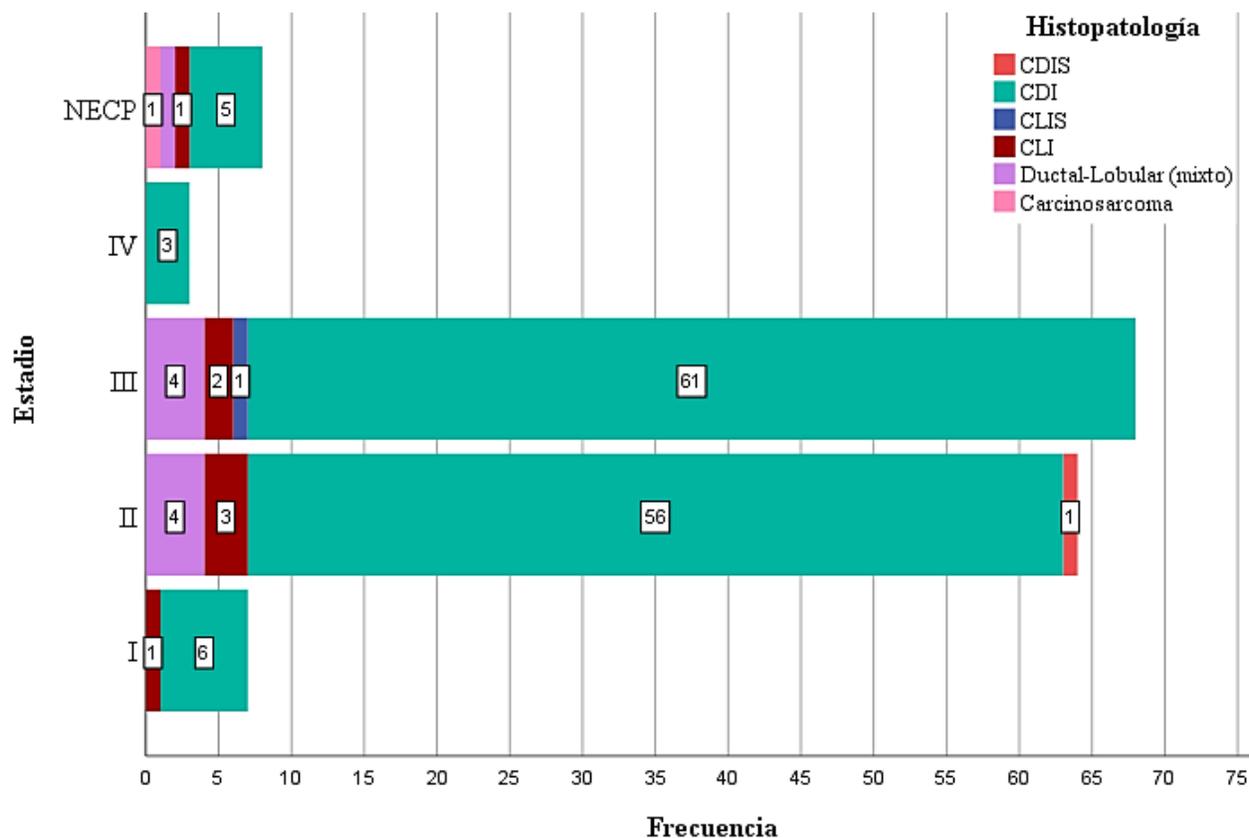


Figura 23. Estadios vs Histopatología. Fuente: Pérez & Ramos.

De las 150 pacientes del estudio, las del estadio I, 4% (6) son Carcinoma ductal invasivo y 0,7% (1) Carcinoma lobular invasivo. Las del estadio II, 0,7% (1) son Carcinoma ductal “*in situ*”, 37,3% (56) Carcinoma ductal invasivo, 2% (3) Carcinoma lobular invasivo y 2,7% (4) Basales. Las del estadio III, 40,7% (61) son Carcinoma ductal invasivo, 0,7% (1) Carcinoma lobular “*in situ*”, 1,3% (2) Carcinoma lobular invasivo y 2,7% (4) Basales. Las del estadio IV, 2% (3) son Carcinoma ductal invasivo, 0,7% (1) Carcinoma lobular invasivo, 0,7% (1) Carcinosarcoma, 0,7% (1) Basal. Las no estadificadas (NECP), 3,3% (5) son Carcinoma ductal invasivo.

En todos los estadios, el tipo histológico más frecuente es el Carcinoma ductal invasivo, el que se presenta en 86%(6) de estadio I, 88%(56) de estadio II, 90%(61) en estadio III, 50%(3) en estadio IV y 100%(5) de NECP.

Estadios vs Tipos moleculares intrínsecos.

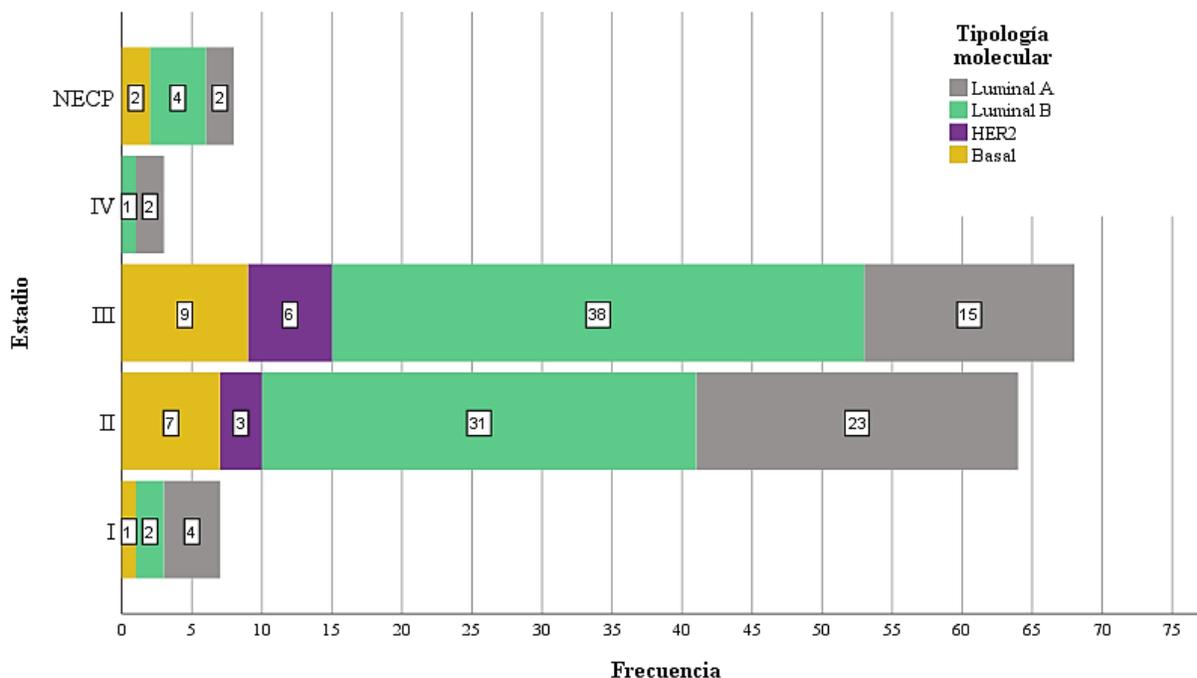


Figura 24. Estadios vs Tipos moleculares intrínsecos. Fuente: Pérez & Ramos.

Los tipos moleculares que se diagnosticaron en estadio I, 2,7% (4) son Luminal A; 1,3% (2) Luminal B y 0,7% (1) Basal. En estadio II, 15,3% (23) Luminal A; 20,7% (31) Luminal B; 4,7% (7) Basal y 2% (3) HER2. En estadio III, 10% (15) Luminal A; 25,3% (38) Luminal B; 6% (9) Basal y 4% (6) HER2. En estadio IV, 1,3% (2) Luminal A y 0,7% (1) Luminal B. No estadificados, 1,3% (2) Luminal A; 2,7% (4) Luminal B y 1,3% (2) Basal.

En estadio I el tipo molecular más frecuente es Luminal A (50%, 4), en estadio II el Luminal B (48,4%, 31); en estadio III el Luminal B (56%, 38); en estadio IV el Luminal A (67%, 2) y, en NECP los Luminal B (50%, 4).

5.1.5. Candidatas al testeo genético según modelo NCCN.

Para este estudio se seleccionó el criterio más amplio del modelo NCCN, descrito anteriormente: "Mujeres con cáncer de mama con diagnóstico a los 45 años o menos", con el que se identifican 57 pacientes. Al hacer esto se busca disminuir la probabilidad de falsos negativos e incluir mutaciones tanto en genes de alta y moderada penetrancia, así como mutaciones en genes de baja penetrancia.

Entre un 10%-30% de los cánceres de mama son atribuibles a factores hereditarios, pero sólo entre el 5%-10% de ellos muestran una fuerte asociación con genes de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN) (Apostolou & Fostira, 2013) (Davis et al., 2014).

Algunos loci de susceptibilidad para cáncer de mama están asociados a un ligero incremento o disminución de riesgo a cáncer de mama; estos siguen un modelo poligénico, o pueden actuar sinérgicamente con factores ambientales y/o estilos de vida, explicando una pequeña fracción a casos de cáncer de mama hereditario. Aunque la contribución real de los loci de baja penetrancia en cáncer de mama es debatible, la identificación de alelos podría explicar una parte de los casos de cáncer de mama hereditario (Apostolou & Fostira, 2013).

Un pequeño número de polimorfismos se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama; a menudo los SNPs de baja penetrancia están ubicados en regiones no codificantes del genoma haciendo más difícil identificar un gen asociado. El mecanismo de incremento de riesgo de cáncer puede deberse más a la activación de genes promotores de crecimiento, que a la inactivación de la reparación de ADN, que es más común en genes de alta o moderada penetrancia (Shiovitz & Korde, 2015).

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

La mayoría de las participantes (75,3%) proviene de zonas urbanas, y 24,7% de zonas rurales. La mayor parte de las pacientes son originarias de Managua (42,7%), coincidiendo con la ubicación del Hospital "Bertha Calderón Roque". La inmensa mayoría de las pacientes (89,3%) son de bajos recursos (ingreso mensual de C\$7 000 o menos), esto asociado a una baja o nula escolaridad (11,3% analfabetas; 44,7% algún grado de primaria), y desempeño de oficios/ocupaciones de baja calificación (92,7%).

El 58% de las pacientes con cáncer de mama usó anticonceptivos hormonales, contra un 42% que no usó. Se observó que la proporción de casos Luminal B es 1,5 veces mayor en las mujeres que usaron anticonceptivos comparado con las que no usaron, esta proporción es 2 veces mayor en el tipo HER2 y 2,8 veces mayor en el tipo Basal. Un mayor número de casos en mujeres que estuvieron expuestas a humos de leña y aceite simultáneamente (63,3%), en comparación con las que se expusieron solo a humo de leña (12,7%) o solo a humo de aceite (16%), este fenómeno es indistinto del tipo molecular.

El 58,7% de las pacientes tuvo entre uno a tres hijos; el 36,1% tuvo cuatro hijos o más; el 5,3% son nuligestas. El número de casos de cáncer de mama muestra un comportamiento descendente a partir del cuarto hijo, apuntando hacia el efecto protector de la paridad, este comportamiento se observa también en relación a todos los tipos moleculares descritos en el estudio. El 34% de las pacientes declara tener antecedentes familiares de cáncer de mama en uno o más familiares; además de cáncer de mama, el 15,4% de estas tienen familiares con cáncer de ovario; el 13,2% cáncer de próstata; el 9,9% cáncer de colon y el 5,5% cáncer de estómago.

El 47,4% fue diagnosticado en estadios avanzados (III y IV).

El tipo histológico más frecuente es el Carcinoma ductal invasivo en el 87,3% de la muestra.

El tipo molecular intrínseco del cáncer de mama con mayor proporción en la muestra es el Luminal B con 50,7%; y en menor proporción los Luminal A (30,7%), Basal (12,7%) y HER2 (6%).

Recomendaciones

A Ministerio de Salud en conjunto con la sociedad en general.

Fortalecer las campañas de promoción y prevención de cáncer de mama, haciendo énfasis en el autoexamen de mama y exposición a factores de riesgo asociados a cáncer de mama. Estas acciones deben iniciarse desde la niñez y la adolescencia.

A investigadores.

Realizar testeo genético a pacientes identificadas como posibles portadoras de mutaciones asociadas a cáncer de mama hereditario.

Realizar investigaciones que incluyan, la relación entre los abortos espontáneos y desarrollo de cáncer de mama; la relación entre tipos histológicos y moleculares intrínsecos con polimorfismos genéticos asociados a cáncer de mama y, otros factores de riesgo no incluidos en el presente estudio.

Bibliografía

- Acevedo et al. (2017). Breast cancer at extreme ages a comparative analysis in Chile. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 1455-1461.
- Albright et al. (2019). Population-based relative risks for specific family history constellations of breast cancer. *Springer*. doi:10.1007/s10552-019-01171-5
- American Cancer Society. (2019). *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Retrieved Septiembre 30, 2020, from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
- Amoretty, C. (2020). Foro sobre actualizaciones en la detección, abordaje y tratamiento del cáncer de mama. (H. B. Roque, Interviewer) Managua. Retrieved Octubre 17, 2020
- Apostolou, P., & Fostira, F. (2013). Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *Biomed Res International*. doi:10.1155/2013/747318
- ASCO. (2018). *Cáncer de mama: Estadios*. Retrieved from Cancer.Net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadios>
- Ashton, P., & Regla, F. (2014). Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin American. *Genetics and Molecular Biology*. doi:PMC3983579
- Bagnardi et al. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 580-593.
- Berrios Alvarado, V. M. (2016). *Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre-Menopáusica atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque*. Managua: Tesis para optar a título de especialista en Anatomía Patológica. Retrieved from <https://repositorio.unan.edu.ni/1323/1/1023.pdf>
- Breast Cancer Organization. (2017). Metastatic Breast Cancer. *Breastcancer.org*. Retrieved from https://www.breastcancer.org/symptoms/types/recur_metast
- Breast Cancer Organization. (2020). Non-Invasive or Invasive Breast Cancer. *Breastcancer.org*. Retrieved from <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/invasivo#:~:text=Un%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20tambi%C3%A9n,trata%20como%20un%20carcinoma%20ductal>
- Brewer et al. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Springer*. doi:10.1007/s10549-017-4325-2
- Cabo, J., Fuente, E., & Zimmermam, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 45(210).

- Casasent, A., Edgerton, M., & Navin, N. (2018). Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *J Pathol. Author manuscript*, 208-218.
- Codner, E. (2015). *Pubertad y Nutrición*. Chile: Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI)- Universidad de Chile.
- Consenso Nacional Argentina. (2016). Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. *Revista Argentina de Mastología*, 36(128), 12-33. Retrieved from https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/4.pdf
- Cruz-Guisbert, J. (2019). Análisis de supervivencia de pacientes con cáncer de mama: en el Hospital Seguro Social Universitario, gestión 2000 a 2016. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 60(2).
- Cuerda, J. (2014). Hidrocarburos policíclicos aromáticos: el Benzo(a)pireno. *Universidad de Alicante - España*. Retrieved from <https://es.slideshare.net/jvii19/los-hidrocarburos-policiclicos-aromaticos-el-benzoapireno>
- Damiani et al. (2012). Socioeconomic disparities in the uptake of breast and cervical cancer screening in Italy: a cross sectional study. *BMC Public Health*, 12(99).
- Davide, Salvi, & Tedaldi. (2020). *Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test?* doi:PMC7038038
- Davis et al. (2014). Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*, 5(13), 4603-4650.
- Delgado et al. (2014). Differences in DNA methylation by extent of breast cancer family history in unaffected women. *Epigenetics*, 243-248.
- Díaz Galindo, A. (2017). Ingreso de los hogares urbanos y rurales. *Revista de Economía y Finanzas BCN*, 4.
- Dutil et al. (2015). The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. *Breast Cancer Res Treat*. doi:PMC4661195
- Euling et al. (2008). *Role of Environmental Factors in the Timing of Puberty*. Argentina: American Academy of Pediatrics. doi:<https://doi.org/10.1542/peds.2007-1813C>
- Feng et al. (2018). *Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis*. Retrieved Marzo 30, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147049/>
- Fernandez et al. (2019). Prevalencia de tipos de cáncer de mama En pacientes sometidos a biopsias: Resultados de un plan piloto. *Espirales*, 146-159.
- FIDEG. (2017). Encuesta de hogares para medir la pobreza en Nicaragua. (F. i. global, Ed.)
- Fontana et al. (2020). Análisis de Supervivencia y Causa de Muerte en Pacientes con Cáncer de Mama. *Revista FASGO*, 19(4).

- Franco-Marina et al. (2016). Cáncer de mama y mujeres jóvenes en América Latina y el Caribe. *Cancer epidemiology*, 39, 831-837.
- GLOBOCAN. (2020). *Global Cancer Observatory*. Retrieved Marzo 23, 2020, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/558-nicaragua-fact-sheets.pdf>
- Goldvaser et al. (2017). The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer*, 17, 624-632.
- González et al. (2005). Latino populations: a unique opportunity for the study of race, genetics, and social environment in epidemiological research. *American Journal Public Health*(12), 2161-8.
- Greco, S. (2019). Breast cancer risk in a rapidly aging population: advances and approaches to study the aging tissue microenvironment. *Breast Cancer - Targets and Therapy*, 111-113.
- Grindedal et al. (2017). Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*, 438-461.
- Grindedal et al. (2020). Mainstreamed genetic testing of breast cancer patients in two hospitals in South Eastern Norway. *Familial cancer*, 133-142.
- Gutierrez et al. (2009). Frecuencia de cáncer de seno mediante detección temprana en el hospital universitario de Neiva entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2007. *Revista Colombiana de Cirugia*, 31-38.
- Han et al. (2017). Evaluating genetic variants associated with breast cancer risk in high and moderate-penetrance genes in Asians. *Carcinogenesis*, 38(PMC5963497), 511-518.
- Hernandez A. (2014, Mayo 1). *SlideShare*. Retrieved Noviembre 24, 2020, from <https://es.slideshare.net/AlejandroHernandez17/estudios-transversales-o-de-corte>
- Hernández, D. (2016). Biología del cancer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 28(3), 188-200.
- Herrera, N., & Gómez, G. (2014). Sedentarismo, obesidad y cáncer de mama: factores de riesgo para una vía en común. *Rev Esp Med Quir*, 19, 251-257.
- Howlander et al. (2014). US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *Oxford University Press*, 101-108.
- Javier Oliver et al. (2019). Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Frontiers in Oncology*, 9(1429).
- Jingmei et al. (2018). Family History, Reproductive, and Lifestyle Risk Factors for Fibroadenoma and Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(3), 101-107.
- Jo, H., & Han, W. (2020). A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*, 867-880. doi:PMc7445974

- Kosir, M. (2018). *Manual MSD*. Retrieved Abril 3, 2020, from https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/trastornos-mamarios/c%C3%A1ncer-de-mama#v9009151_es
- Kresovich et al. (2019). Methylation-Based Biological Age and Breast Cancer Risk. *Journal National Cancer Institute*, 1051-1058.
- Levy et al. (2009). Guidelines for Genetic Risk Assessment of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Early Disagreements and Low Utilization. *JGIM*, 822-828.
- Li C et al. (2008). Timing of Menarche and First Full-Term Birth in Relation to Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*, 230-239.
- Liu Y. et al. (2017). Influence of occupation and education level on breast cancer stage at diagnosis, and treatment options in China. *Medicine*, 96(15).
- Luijt et al. (2016). The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Research*, 1509-1019.
- Lynn, H., & Cannon, L. (2019). Breast cancer histologic subtypes show excess familial clustering. *Author manuscript*. doi:doi: 10.1002/cncr.32198
- Maffuz-Aziz et al. (2017). Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *ScienceDirect*, 85(3). Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>
- Martínez, J., & Castro, C. (2018). Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *SciELO*, 16(1). Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016
- Martinez, Muñoz, Dean & Silva. (2016). *Determinación de mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama en mujeres nicaragüenses*. Tesis de grado para Maestría, UNAN-Managua, Laboratorio Central del Sector Salud, Managua.
- Melé et al. (2008). Carcinosarcoma mamario. *El Sevier*, 51(2). doi:DOI: 10.1016/S0304-5013(08)71061-6
- Mendoza, D. y., & Rojas, M. (2012). Factores de riesgo para contraer cáncer de mama. *Organo científico estudiantil de ciencias médicas de Cuba*.
- Miki et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*(PMID7545954), 266-71.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer - Targets and Therapy*(11), 151-164.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2013). Familial breast cancer:classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.

- NCCN. (2019). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian cancer. *National Comprehensive Cancer Network*, 112.
- NICE. (2013). Familial breast cancer:classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. *National Institute for Health and Care Excellence*.
- Noh J. et al. (2012). Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary. *Journal of Breast Cancer*, 283-287. doi:10.4048/jbc.2012.15.3.283
- OMS. (2018). *Prevencion, diagnóstico y tamizaje de Cáncer de mama*. Retrieved Marzo 21, 2020, from <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- OPS. (2018). *Cáncer de mama en las Américas*. (O. M. Salud, Producer) Retrieved Abril 01, 2020, from <https://www.paho.org/es/file/51234/download?token=3A8cqb2X>
- OPS. (2020). *Nicaragua, Cancer Country Profile 2020*. Retrieved Marzo 21, 2020, from https://www.who.int/cancer/country-profiles/NIC_2020.pdf?ua=1
- Panal et al. (2014). Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *ElSevier*, 27(4). doi:DOI: 10.1016/j.senol.2014.07.005
- Pilar & Salvador. (2019). *Reproduccion asistida ORG*. Retrieved Abril 01, 2020, from <https://www.reproduccionasistida.org/cancer-de-mama/estadios-cancer-mama/>
- Plan Oncológico Comunitat Valencia. (2009). Guia de practica clinica de cancer de mama hereditario. *Generalitat Valencia*.
- Priya et al. (2019). Germline variation in BRCA1/2 is highly ethnic-specific: Evidence from over 30,000 Chinese hereditary breast and ovarian cancer patients. *International Journal of cancer*. doi:10.1002/ijc.32176
- Protein Data Bank. (2020). *Serina / treonina-proteína quinasa Chk2 - O96017 (CHK2_HUMAN)*. Retrieved from <http://www.rcsb.org/pdb/protein/O96017>
- Rajendran et al. (2020). Consumption of reused vegetable oil intensifies BRCA1 mutations. *Critical Reviews in Food Science and Nutritio*. doi:10.1080/10408398.2020.1837725
- Ramirez et al. (2019). Histological and immunohistochemistry of invasive breast cancer in Pinar del Río. *Rev. Ciencias Médicas*, 23.
- Reeves et al. (2006). Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *International Journal of Cancer*. doi:10.1002/ijc.22001
- Roco et al. (2018). Pharmacogenetics, tobacco, alcohol and its effect on the risk development cancer. *Revista chilena de pediatría*, 89(4). Retrieved from https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000400432

- Rodríguez & Mendivelso. (2018). Diseño de investigación de corte trasnversal. *Revsita Médica Sanitas*, 141-146.
- Sánchez, h., & Paz, M. (2006). Prevalencia de factores de riesgo para cáncer de mama en población urbana y rural. *Salud en Tabasco*.
- Santaballa, A. (2020). Cáncer de mama. *Sociedad Española de oncología medica* .
- Sepúlveda, J., & Quintero, R. (2016). Obesidad y cáncer: fisiopatología y evidencia epidemiológica. *Revista medica Risaralda*, 2(22). Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v22n2/v22n2a06.pdf>
- Serrano et al. (2016). High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*(37), 669-676.
- Serret et al. (2012). Alteraciones menstruales en adolescentes. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 69(1). Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000100010
- Shiovitz, S., & Korde, L. (2015). Genetics of breast cancer: a topin in evolution. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. doi:PMC4478970
- Shiyanbola et al. (2017). Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1753-1760.
- Sierra, A., Piñero, A., & Illana, J. (2006). Cirugía de la mama. In *Sección de patología de la mama* (Vol. 10, pp. 214-218). España: Arana.
- SITEAL. (n.d.). *Perfiles de país, Republica de Nicaragua*. Retrieved Noviembre 2020, from Sistema de informacion de tendencias educativas en América latina. UNESCO: <http://www.publicaciones.siteal.iipe.unesco.org/perfiles-de-pais/14/republica-de-nicaragua>
- Srur, N., & Cartin, M. (2014). Breast Cancer Characteristics and Survival in a Hispanic Population of Costa Rica. *Libertas Academia*, 103-108.
- Stephen M. et al. (2003). Two Percent of Men with Early-Onset Prostate Cancer Harbor Germline Mutations in the BRCA2 Gene. *American Journal of Human Genetic*, 1(72), 1-12. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474142/>
- Thapa et al. (2013). Breast cancer in young women from a low risk population in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev*. doi:PMID: 24175782
- Tong et al. (2020). No association between abortion and risk of breast cancer among nulliparous women. *Medicine (Baltimore)*. doi:10.1097/MD.00000000000020251
- Torres, G., & Lleneras, A. (2009). Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en américa latina y el mundo. *Salud Pública de México*, 51(2).

- Toss A. et al. (2015). Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA 1 and 2 Genes. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2015/341723
- Travis, C., & Key, T. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*, 239-247.
- Tryggvadóttir L. et al. (2007). Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers. *Journal National Cancer Institute*, 929-935. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565157/>
- Tumas et al. (2017). Inequidades en salud: análisis sociodemográfico y espacial del cáncer de mama en mujeres de Córdoba, Argentina. *Elsevier*, 31(5), 396-403.
- USAID. (2009). Análisis del mercado de anticonceptivos en Nicaragua. *USAID | Proyecto Deliver*.
- Vicente et al. (2013). Cáncer de mama en España: factores de riesgo y determinación de contingencia laboral. *Rev Mex Sal Trab*, 13(5), 85-95. doi:10.13140/RG.2.1.4450.4488
- Videnros et al. (2019). Investigating the risk of breast cancer among women exposed to chemicals: a nested case-control study using improved exposure estimates. *Int Arch Occup Environ Health*. doi:10.1007/s00420-019-01479-4
- Villareal et al. (2019). *Locally advanced breast cancer in young women in Latin America*. Ecanermedicalscience. Retrieved from PMC6372300
- Villareal-Rios et al. (2014). Historia natural del proceso diagnóstico del cáncer de mama. *Rev Panam Salud Publica*, 35(3).
- Wen, H., & Brogi, E. (2018). Lobular Carcinome In Situ. *Surgery Pathoogyl Clininical*, 11(1), 123-145.
- Wharam et al. (2019). Vulnerable And Less Vulnerable Women In High-Deductible Health Plans Experienced Delayed Breast Cancer Care. *HEALTH AFFAIRS*, 38(3), 408-415. doi:doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05026
- Zhang et al. (2019). Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: A case-only study. *Cancer Medicine*, 1882-1892.
- Zhang et al. (2010). Measurement of Ultrafine Particles and Other Air Pollutants Emitted by Cooking Activities. *Int J Environ Res Public Health*, 1744-1759. doi:10.3390/ijerph7041744

Glosario

Aduetos de ADN: Producto de la formación de un enlace covalente entre las bases nitrogenadas de la estructura del ADN con otra molécula o con la misma estructura de ADN.

Carcinoma metaplásico: Cáncer infiltrante que presenta un componente mixto, epitelial y mesenquimal.

Galactóforo: Conducto mamario que transporta leche desde los lóbulos mamarios hasta el pezón.

Histogénesis: Desarrollo de cada uno de los tejidos de un organismo a partir de la correspondiente capa de células germinales del embrión.

Oncogén: Protooncogen que ha sufrido una mutación en un alelo, y provoca la transformación de una célula normal en una célula maligna.

Telorragia: Líquido que fluye a través del pezón de característica hemorrágico o sanguinolento.

Anexos

Anexo 1



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADULTOS

Título de investigación	<i>Determinación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital “Bertha Calderón Roque”, Managua, agosto-octubre, 2020</i>
Investigadores	Dr. René Silva A. Dra. Marlene Muñoz G. Byron Pérez Guzmán Ronald Ramos Rayo
Institución	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua UNAN-Managua. Nicaragua.
Teléfono	2278-6764

Usted debe saber que

Este estudio es completamente voluntario.

Usted no tiene que participar en el estudio si no lo desea.

Usted es libre de retirarse del estudio en cualquier momento, si usted así lo desea, en tal caso no participará en el estudio.

A continuación describiremos el estudio. Por favor tome el tiempo que usted estime necesario para decidir si desea participar. Usted puede discutir el estudio con cualquier persona de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, con su familia, sus amigos, y su médico personal u otro profesional.

Iniciales de paciente_____

Resumen

El cáncer mama es la principal causa de muerte entre las mujeres a nivel mundial, con 2 088 849 diagnosticos anuales, de las cuales 626 679 mueren a causa de ello. En Nicaragua en el año 2018, se registraron 1013 nuevos casos y de estos 363 mujeres fallecieron a causa de ello. Aproximadamente el 70% de los cánceres de mama están asociados a factores ambientales y estilos de vida; mientras que, entre un 10%-30% de los cánceres de mama son hereditarios.

Estamos interesados en determinar los tipos de cáncer de mama, de acuerdo a los tipos histopatológicos e inmuistoquímicos en las mujeres con diagnóstico de cancer de mama que son atendidas en el Hospital “Bertha Calderon Roque”-Managua.

Proposito del estudio

El proposito de este estudio es determinar la tipología molecular intrinseca del cáncer mama de las pacientes atendidas en el Hospital “Bertha Calderón Roque”, Managua.

Participación

Su participación en este estudio investigativo es completamente voluntario. Usted puede escoger si participa o no. Si decide no participar usted no perderá ningún beneficio a los cuales tiene derecho. Si decide formar parte se le proporcionará esta información en una hoja y se le solicitará que usted firme un consentimiento.

Usted tiene la libertad de retirarse (detener su participación) en cualquier momento sin proporcionar una razón. Su decisión de retirarse no afectará futuros servicios médicos. Si decide retirarse del estudio, la información hasta entonces recolectada será descartada.

Se le solicitará que complete un formulario conteniendo información de su historia familiar e historia clínica, historia reproductiva y estilos de vida, usted tiene derecho a no responder algunas preguntas si así lo desea, en tal caso no participará en el estudio.

Procedimiento

Usted necesitará de 10-15 minutos para completar la información solicitada.

Usted tiene derecho a no responder alguna pregunta si así lo desea. En tal caso no participará en el estudio.

Iniciales de paciente_____

Le solicitaremos que complete un formulario que contiene información sobre su salud, historia clínica, historia reproductiva y estilos de vida.

Uso y derecho sobre la información

Las datos proporcionados serán codificados para la realización de una base de datos destinada para el presente estudio y serán eliminados en caso que usted decida no continuar en el estudio.

Otras alternativas

Si usted no desea participar en el estudio, seguirá recibiendo el tratamiento brindado por parte del hospital donde ha sido atendida normalmente.

Beneficios de la participación

Los resultados de este estudio no la beneficiará a usted en lo absoluto, pero serán de utilidad al sistema de salud, quien podrá disponer de información actualizada sobre la incidencia de los subtipos de cáncer de mama que aquejan a las mujeres nicaragüenses.

Compensación

No se establece un costo asociado por participar en este estudio. Usted **NO** recibirá ningún pago o remuneración a cambio, ni entregará algún pago por participar en el estudio.

Confidencialidad

Se asegura la privacidad de la información que usted proporcione para este estudio.

Toda la información médica proporcionada será recolectada y revisada solamente por el equipo de investigación. Esta información será analizada por el investigador principal en conjunto con la autoridad del hospital donde es atendida, quienes verificarán que el estudio esté siendo desarrollado correctamente.

Los resultados solamente serán de conocimiento personal y médico tratante.

Los resultados de este estudio serán reportados como un grupo, sin alguna información que pueda identificarla a usted. Al final de este estudio los resultados podrían ser publicados o utilizados con

Iniciales de paciente_____

finés educativos, asegurando que no será incluido algùn dato que permita revelar la identidad de las participantes.

Almacenamiento y destrucción de la informaci3n del estudio

Cuando este estudio de investigaci3n culmine o se complete, los datos pueden ser destruidos o bien, bajo su autorizaci3n, trasladadas a otro estudio de investigaci3n similar realizado por la Universidad Nacional Aut3noma de Nicaragua, UNAN-Managua.

Este proyecto est3 dise1ado como un estudio a mediano plazo, sin fecha de finalizaci3n especificada. Por lo tanto, sus datos asociados, se almacenan de forma permanente, a menos que usted retire su consentimiento.

Solicitamos su autorizaci3n para conservar, con fines de posibles futuras investigaciones sin fines de lucro, la informaci3n que se haya obtenido de usted durante el curso de este estudio.

A menos que inesperadamente se descubra un hallazgo que pudiera ser importante en su cuidado cl3nico, usted pudiera ser contactada con nueva informaci3n sobre usted o parientes que pudieran afectar su salud.

Usted pudiera ser contactada con informaci3n sobre nuevos estudios relacionados al estudio inicial, que sean realizados por la Universidad Nacional Aut3noma de Nicaragua, UNAN-Managua, para los cuales usted podr3a ser elegible.

En caso que se presente un nuevo estudio por parte de la Universidad Nacional Aut3noma de Nicaragua, UNAN-Managua, en que se implique de la informaci3n que usted ha proporcionado para este estudio, se le solicitar3 nuevamente su autorizaci3n y consentimiento informado.

Contactos

Si tiene m3s dudas o preguntas asociadas con esta investigaci3n puede contactar:

Dr. Ren3 Silva A.
Universidad Nacional Aut3noma de Nicaragua, Managua
UNAN-Managua
Tel3fono: 8855-9982

Iniciales de paciente_____

Firmas

Su firma en esta parte indica que ha comprendido con total satisfacción la información proporcionada respecto a su participación en el presente estudio. En ninguna forma renuncia a sus derechos legales, ni exime a las instituciones e investigadores involucrados de sus responsabilidades legales y profesionales.

Usted es libre de retirarse del estudio sin perjuicio alguno para el cuidado de su salud.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por favor guarde una copia de este documento por si desea revisarlo en el futuro

Título de investigación: ***Determinación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital “Bertha Calderón Roque”, Managua, agosto-octubre, 2020***

He leído y comprendido toda la información anterior, y se me han aclarado todas las dudas y preguntas planteadas. Se me ha proveído una copia de este consentimiento informado para adultos.

Tuve el tiempo necesario para decidir mi participación, conociendo lo que involucra participar en el proyecto

Puedo en cualquier momento (si así lo deseo) detener mi participación en el estudio. Informaré a al equipo de investigación sin estar obligado a brindar justificación alguna.

Para propósito de este registro, permito que el equipo de investigación y representantes de las instituciones involucradas puedan revisar mi expediente clínico con respecto a la actual investigación.

Al firmar este formato no renuncio a algún derecho legal.

Iniciales de paciente_____

Si tiene alguna pregunta sin responder o respuestas insatisfactorias a tus preguntas, no firme este formato.

Nombre de la paciente

Firma

Fecha

Número de cedula de identidad

Nombre del testigo (si aplica)

Firma

Fecha

Número de cédula de identidad

Nombre del Investigador / Co-investigador

Firma

Fecha

Este documento de consentimiento informado ha sido aprobado para su uso desde el inicio y durante todo el estudio

Iniciales de paciente_____

Anexo 2



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

LABORATORIO CENTRAL DEL SECTOR SALUD
FICHA EPIDEMIOLÓGICA DEL ESTUDIO

Título de estudio: Determinación de la tipología molecular intrínseca del cáncer de mama de las pacientes atendidas en el Hospital "Bertha Calderón Roque", Managua, agosto-octubre, 2020

Objetivos de estudio:

1. Describir las características sociodemográficas (edad, departamento, procedencia, escolaridad, ocupación e ingresos) de las pacientes en estudio.
2. Identificar algunos factores de riesgo (edad de la menarca, paridad, uso de anticonceptivos hormonales, exposición a humos, consumo de tabaco y alcohol) asociados a cáncer de mama en las pacientes en estudio.
3. Identificar las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario, próstata, colon y estómago.
4. Identificar los estadios clínicos de las pacientes al momento del diagnóstico.
5. Identificar los tipos histológicos de cáncer de las pacientes en estudio.
6. Establecer los tipos moleculares intrínsecos de las pacientes en estudio.

DATOS GENERALES

Fecha: _____

Primer apellido:	Segundo apellido:	Primer nombre:	Segundo nombre:
Lugar y fecha de nacimiento:		Edad:	Celular:
Dirección:			Urbano <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>
Ocupación			
Ingresos C\$	≤ 7000 <input type="checkbox"/>	7000-10 000 <input type="checkbox"/>	10 000-15 000 <input type="checkbox"/>
	15 000-20 000 <input type="checkbox"/>	>20 000 <input type="checkbox"/>	
Escolaridad	Analfabeta <input type="checkbox"/>	Primaria <input type="checkbox"/>	Secundaria <input type="checkbox"/>
	Técnico <input type="checkbox"/>	Universitario <input type="checkbox"/>	
Edad al momento del diagnóstico			
Mastectomía			

HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER

Historia familiar de cáncer de mama	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Parentesco: _____
Historia familiar de otros tipos de cáncer	Ovario	Parentesco
	Próstata	
	Colon	
	Estómago	
	Otros	

FACTORES DE RIESGO GENERALES

Factor	Consumo de tabaco	Ingesta de alcohol	Exposición a humos		
			Leña	Aceite	Ambos
Si					
No					

FACTORES DE RIESGO REPRODUCTIVOS

Edad de la primera menarca	≤10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>	≥14 <input type="checkbox"/>
Contracepción hormonal	Si <input type="checkbox"/>			No <input type="checkbox"/>	
Paridad	Cuántos: Abortos espontáneos:			Nuligesta <input type="checkbox"/>	

DATOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Estadio	Observaciones
0	
I	
IIA	
IIB	
IIIA	
IIIB	
IIIC	
IV	
NECP	

Histopatología		Inmunohistoquímica			
Carcinoma ductal "in situ"		ER	Positivo <input type="checkbox"/>	Negativo <input type="checkbox"/>	Luminal A <input type="checkbox"/>
Carcinoma ductal invasivo		PR	Positivo <input type="checkbox"/>	Negativo <input type="checkbox"/>	
Carcinoma lobular "in situ"		HER2	Positivo <input type="checkbox"/>	Negativo <input type="checkbox"/>	Luminal B <input type="checkbox"/>
Carcinoma lobular invasivo		Ki67	_____ %		HER2 <input type="checkbox"/>
Carcinoma mixto (Ductal-Lobular)					Basal <input type="checkbox"/>
Carcinosarcoma					

Anexo 3

Tabla 1. Edad actual de las pacientes

	Frecuencia	Porcentaje
31 - 35	6	4,0
36 - 40	18	12,0
41 - 45	24	16,0
46 - 50	16	10,7
51 - 55	22	14,7
56 - 60	19	12,7
61 - 65	21	14,0
66 - 70	13	8,7
71 - 75	4	2,7
76 - 80	6	4,0
91+	1	0,7
Total	150	100,0
Edad mínima		31
Edad máxima		94
Edad media		53
SD		±12

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

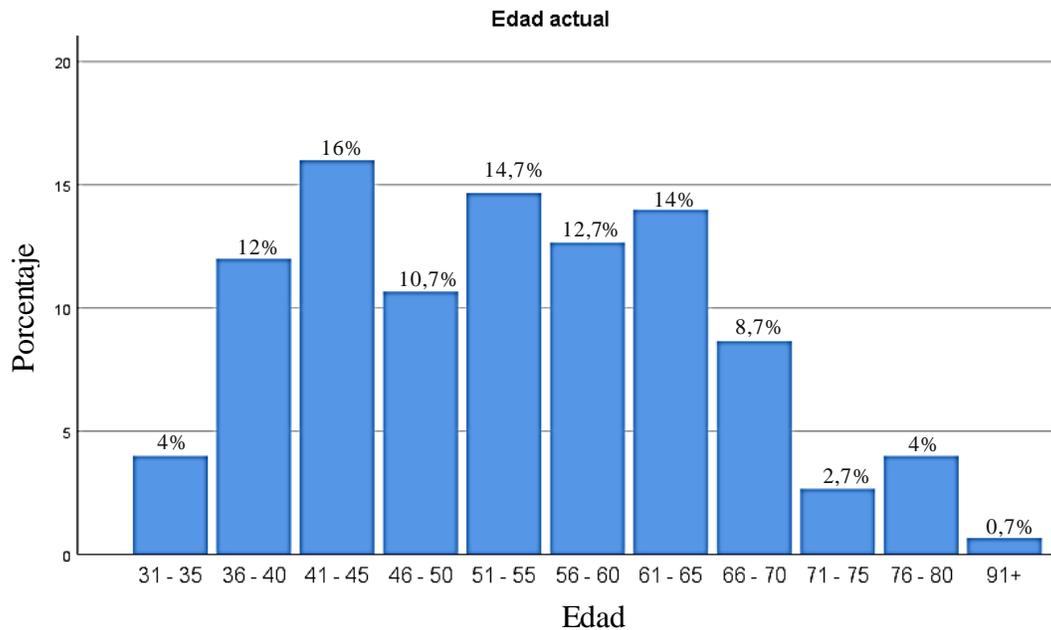


Figura 25. Edad actual de las pacientes. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 2. Edad de pacientes al momento del diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
26 - 30	1	0,7
31 - 35	8	5,3
36 - 40	26	17,3
41 - 45	22	14,7
46 - 50	17	11,3
51 - 55	20	13,3
56 - 60	17	11,3
61 - 65	18	12,0
66 - 70	12	8,0
71 - 75	6	4,0
76 - 80	2	1,3
91+	1	0,7
Total	150	100,0
Edad mínima	28	
Edad máxima	93	
Edad media	51	
SD	±12	

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

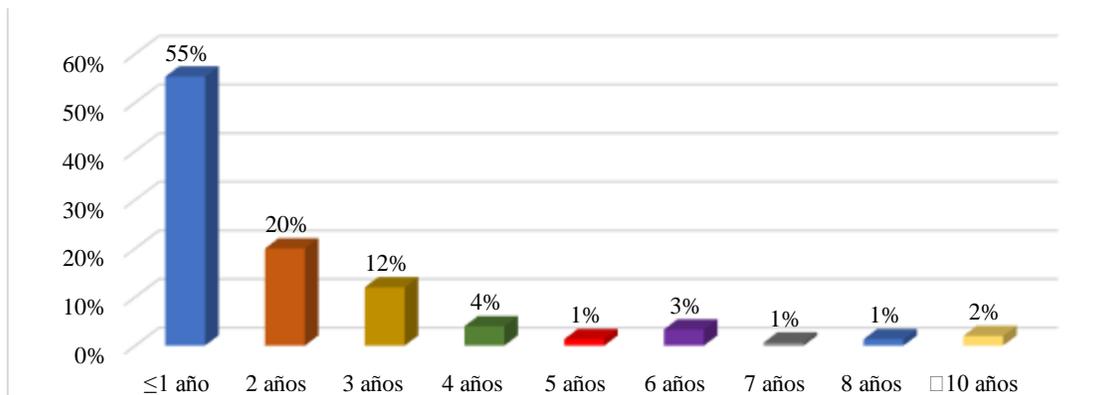


Figura 26. Años en seguimiento de pacientes en estudio. Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 3. Distribución de pacientes por departamento

	Frecuencia	Porcentaje
Boaco	4	2,7
Carazo	8	5,3
Chinandega	8	5,3
Chontales	1	0,7
Estelí	2	1,3
Granada	9	6,0
Jinotega	7	4,7
León	8	5,3
Madriz	1	0,7
Managua	64	42,7
Masaya	12	8,0
Matagalpa	11	7,3
Nueva Segovia	1	0,7
RACCN	1	0,7
RACCS	3	2,0
Rio San Juan	1	0,7
Rivas	9	6,0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 4. Procedencia urbano-rural

	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	113	75,3
Rural	37	24,7
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 5. Escolaridad

	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeta	17	11,3
Primaria	67	44,7
Secundaria	38	25,3
Técnico	7	4,7
Universidad	21	14,0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 6. Oficio/ Ocupación

	Frecuencia	Porcentaje
Ama de casa	51	34,0%
Doméstica	22	14,7%
Comerciante	20	13,3%
Cocinera	11	7,3%
Costurera	7	4,7%
Operaria zona franca	5	3,3%
Abogada	2	1,3%
Maestra	2	1,3%
Enfermera	3	2,0%
Secretaria	4	2,7%
Estilista	3	2,0%
Afanadora	2	1,3%
Dependiente de tienda	7	4,7%
Panadera	4	2,7%
Otros	7	4,7%
Total	150	100

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 7. Ingreso mensual en miles (C\$)

	Frecuencia	Porcentaje
≤ 7	134	89,3
7-10	11	7,3
10-15	4	2,7
15-20	1	0,7
≥ 20	0	0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 8. Edad de la primera menarca

	Frecuencia	Porcentaje
≤ 10	8	5,3
11	17	11,3
12	38	25,3
13	27	18,0
≥ 14	60	40,0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 9. Paridad

	Frecuencia	Porcentaje
Nuligesta	8	5,3
1	10	6,7
2	36	24,0
3	42	28,0
4	25	16,7
5	12	8,0
6	7	4,7
7	2	1,3
8	3	2,0
9	3	2,0
10	1	0,7
15	1	0,7
Total	150	100,0
Paridad mínima	1	
Paridad máxima	15	
Paridad media	3	
SD	±2	

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 10. Abortos espontáneos

	Frecuencia	Porcentaje
0	103	68,7
1	34	22,7
2	9	6,0
3	3	2,0
4	1	0,7
Total	150	100

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 11. Contracepción hormonal

	Frecuencia	Porcentaje
Si	87	58,0
No	63	42,0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 12. Ingesta de alcohol

	Frecuencia	Porcentaje
Si	59	39,3
No	91	60,7
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 13. Consumo de tabaco

	Frecuencia	Porcentaje
Si	25	16,7
No	125	83,3
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 14. Exposición a humos

	Frecuencia	Porcentaje
Sin exposición a humos	12	8,0
Solo leña	19	12,7
Solo aceite	24	16,0
Ambos	95	63,3
Tota	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 15. Antecedentes familiares de cáncer de mama

	Frecuencia	Porcentaje
1 familiar	36	24,0
2 familiares	12	8,0
3 familiares	2	1,3
4 familiares	1	0,7
Sin antecedentes	99	66,0
Total	150	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 16. Antecedentes familiares de cáncer

	Frecuencia	Porcentaje
Ovario	14	27,4
Próstata	12	23,5
Colon	9	17,7
Estómago	5	9,8
Otros	11	21,6
Total	51	100,0

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio.

Tabla 17. Mastectomías realizadas

	Frecuencia	Porcentaje
Tumorectomía	29	19,3
Derecha	53	35,3
Izquierda	57	38,0
Bilateral	1	0,7
Derecha parcial	4	2,7
Izquierda parcial	6	4,0
Total	150	100,0

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla 18. Estadaje del cáncer

	Frecuencia	Porcentaje
I	7	4,7
IIA	33	22,0
IIB	31	20,7
IIIA	33	22,0
IIIB	31	20,7
IIIC	4	2,7
IV	3	2,0
NECP	8	5,3
Total	150	100

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla 19. Clasificación histopatológica

	Frecuencia	Porcentaje
CDIS	1	0,7
CDI	131	87,3
CLIS	1	0,7
CLI	7	4,7
Ductal-Lobular (mixto)	9	6,0
Carcinosarcoma	1	0,7
Total	150	100,0

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla 20. Tipología molecular intrínseca del cáncer de mama

	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	46	30,7
Luminal B	76	50,7
HER2	9	6,0
Basal	19	12,7
Total	150	100,0

Fuente: Pérez & Ramos.

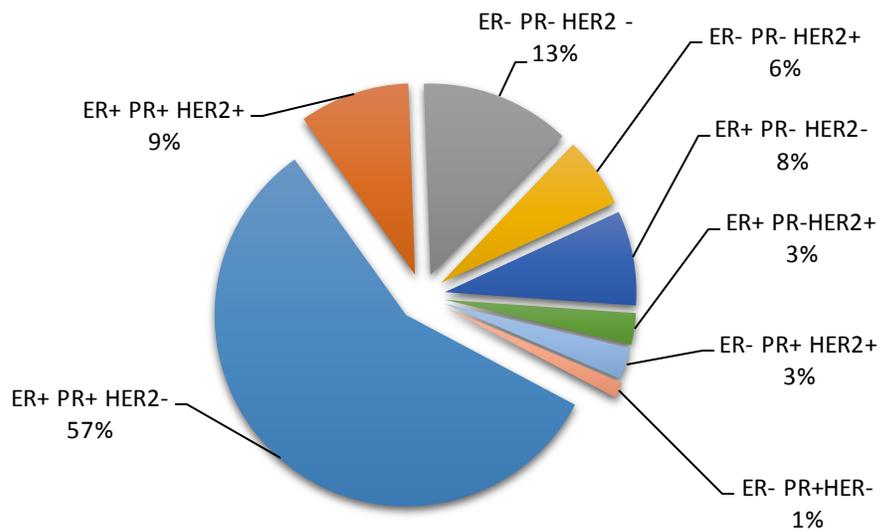


Figura 27. Marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama. Fuente: Expedientes clínicos.

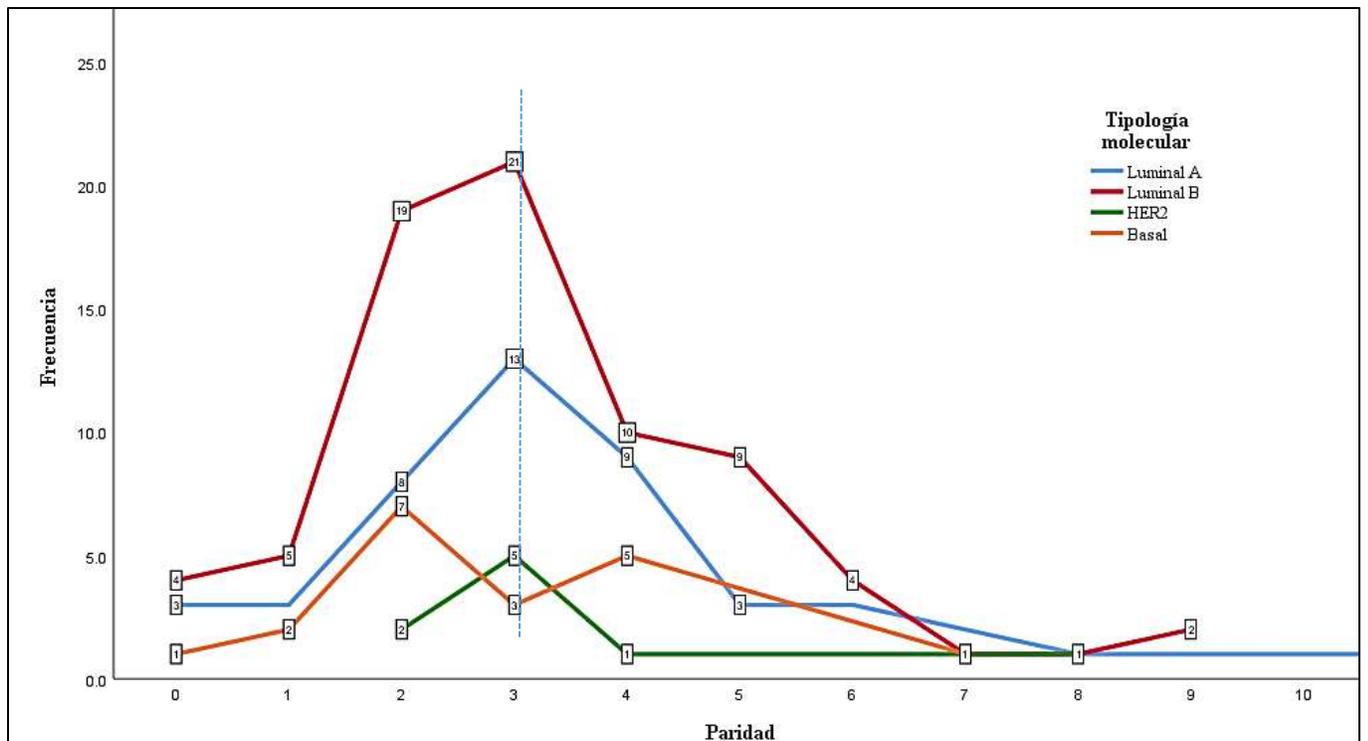


Figura 28. Tipología molecular intrínseca vs Paridad. Fuente: Pérez & Ramos.

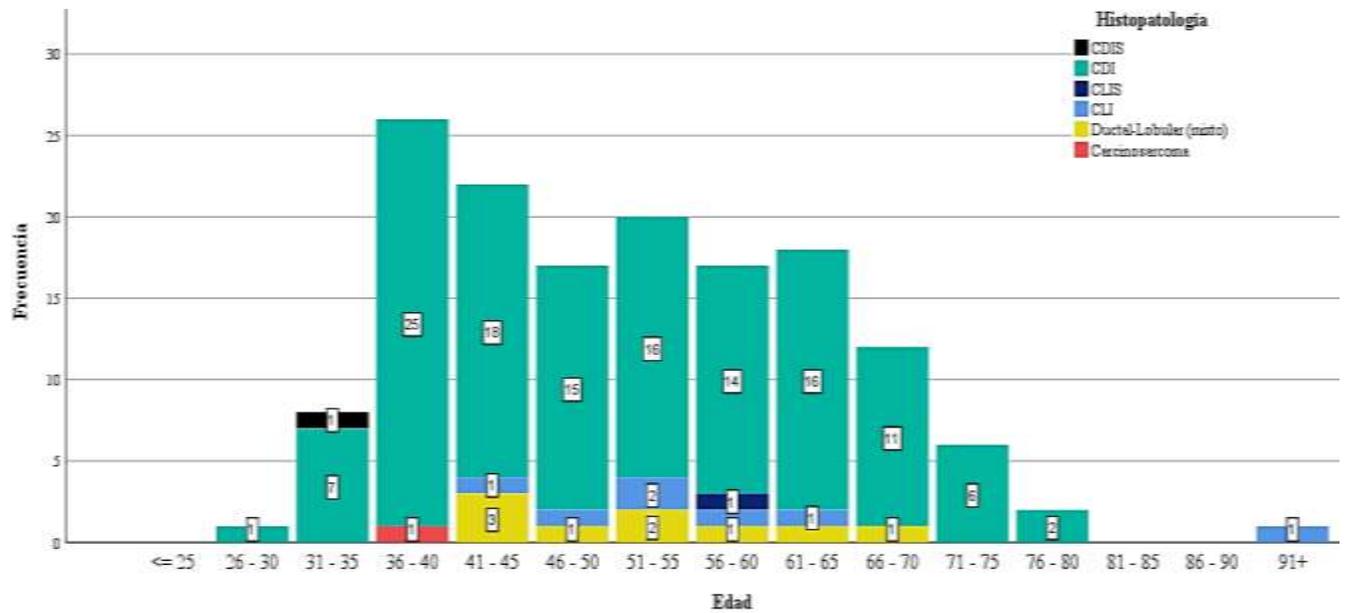


Figura 29. Tipología molecular vs Edad al momento del diagnóstico. Fuente: Pérez & Ramos.

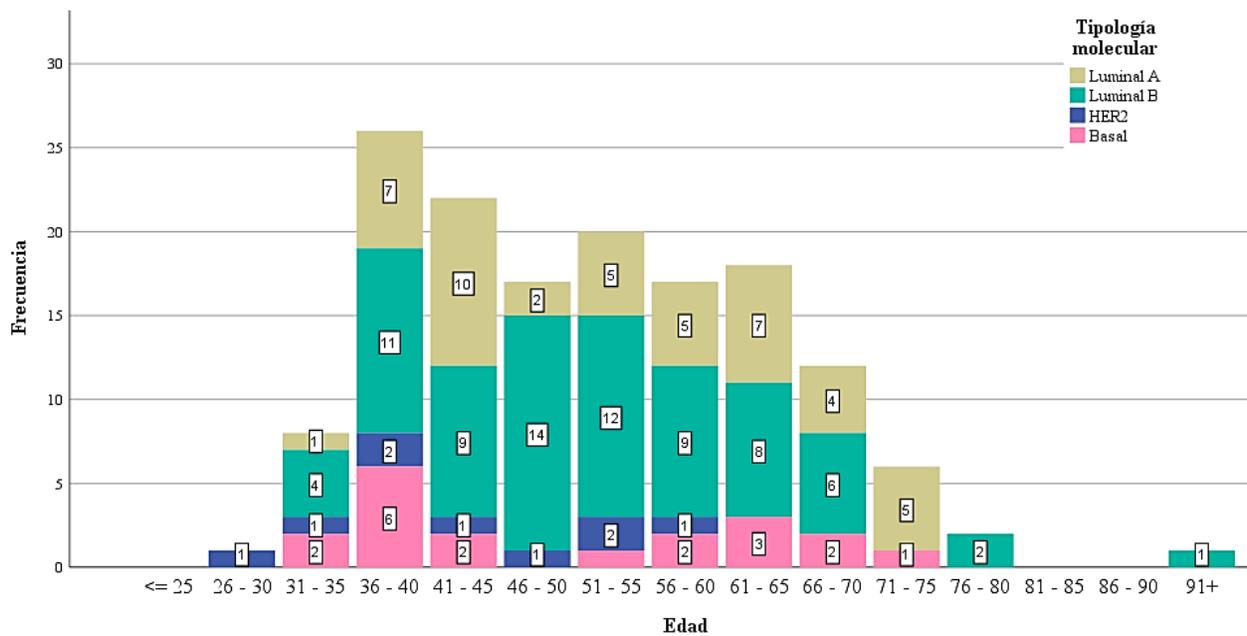


Figura 30. Tipo histopatológico vs Edad al momento del diagnóstico. Fuente: Pérez & Ramos.

Distribución de casos en estudio por SILAIS

