



Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Perfil molecular del Cáncer de Mama en pacientes del servicio de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes, periodo Enero 2015 – Enero 2018.

Autor: Dr. Norman Manuel Luna Umaña
Residente III año Medicina Interna

Tutor científico: Dr. Jairo Moreno Toval
Especialista en Medicina interna
Sub especialista en Oncología Medica

Asesora metodológica:

Msc. Dora Adelina Florián Montiel

. Nicaragua, Managua, abril 2019

DEDICATORIA

❖ **A DIOS**

Por permitirme llegar hasta el día de hoy y cumplir mi sueño de ser especialista

❖ **A mis padres:**

Por ser los pilares fundamentales de mi vida, por su abnegación, perseverancia para formar en mi lo que hoy en día soy; un profesional con valores y principios.

❖ **A mi familia y amigos:**

Por su apoyo y aprecio porque de una u otra forma han contribuido en mi formación personal y profesional

AGRADECIMIENTOS

- ❖ *Nuestro Dios todopoderoso, quien guarda en completa paz a aquel cuyo pensamiento en él persevera.*
- ❖ *A mis padres quien con su amor y oraciones me alentaba a seguir día a día.*
- ❖ *Al Doctor Jairo Moreno, quien con su experiencia y dedicación me dirigió durante la elaboración de éste trabajo.*
- ❖ *A las autoridades del Hospital Carlos Roberto Huembes por facilitar la realización de éste trabajo.*

OPINION DEL TUTOR CIENTIFICO

En nuestro país el cáncer de mama constituye un problema de salud pública con importantes consecuencias culturales y socioeconómicas. El propósito de este trabajo es contribuir al a plantear la necesidad de forma imperativa la protocolización de atención que permite identificar de forma oportuna al fin de consensuar medidas evitar sobre peso, control de enfermedades crónicas y detección temprana del cáncer de mama.

En éste estudio se pretende sentar bases para la realización de un protocolo teórico y de detección para los pacientes con cáncer de mama lo que mejoraría la calidad de atención de nuestros pacientes Por lo tanto, considero que el trabajo del Dr. Luna será un gran aporte científico de mucha utilidad para el hospital y para los profesionales que revisen este trabajo.

Dr. Jairo Moreno

Especialista en Oncología Clínica

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar las pacientes con cáncer de mama atendido en el servicio de Oncología Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes periodo 2015 - 2018 se realizó un estudio descriptivo, correlacionar y analítico. Fueron analizados demografía y factores de riesgo, características clínicas y supervivencia, asociación entre las características propias de cada paciente, tratamiento y relación estadio clínico y perfil molecular.

Los análisis estadísticos efectuados fueron descriptivos, pruebas de correlación paramétricas y no Paramétricas. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 21. Del análisis y discusión de los resultados obtenidos, se alcanzaron las siguientes conclusiones: Con resultados predominantes se observó mayor predominio edades entre 51- 60años, con educación secundaria y procedente del casco urbano.

El mayor número de pacientes con antecedente personales (sobrepeso a obesidad grado II, diabetes y cardiopatía) encontrando, el 68 %, 22.5% eran diabéticas y 6.3 cardiópatas así mismo se encontró sobrepeso en un 33%, obesidad grado I 20%. Al analizar terapia proporcionado a los pacientes se obtuvo que la más frecuente fue la concomitancia cirugía, quimioterapia y radioterapia 27. 5 % seguido de quimioterapia sola en un 22. 5 % y cirugía quimioterapia 12. 5% Los resultados de la etapa clínica y perfil molecular se obtuvieron que la etapa clínica más frecuente es IIB y perfil molecular se analizó luminal A 12 pacientes, luminal B 15 pacientes etapa clínica IIB y HER2 14 pacientes IIA-IIIB. Sobre resultado sobrevida se encontró que 9 pacientes se encontraban en enfermedad estable, 8 pacientes progresaron, 4 presentaban recurrencia y 9 pacientes presento recurrencia.

INDICE

i Dedicatoria

ii Agradecimientos

iii Opinion del tutor

iv Resumen

No.	Contenido	N ^a Pág.
I.	Introducción.....	7
II.	Antecedentes.....	8
III.	Justificación.....	111
IV.	Planteamiento del problema.....	122
V	Objetivos.....	14
VI	Marco teorico.....	146
VII	Hipótesis de investigación	
VIII	Diseño metodológico	
IX	Resultados.....	60
X	Discusión.....	71
XI	Conclusiones.....	74
XII	Recomendaciones.....	75
XIII	Bibliografía.....	78
	Anexos	

I. INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de mama representan un grupo heterogéneo de tumores, tanto en su comportamiento clínico como pronóstico (Arrechea, 2011), los diferentes subgrupos de cáncer de mama parecen tener no sólo características morfológicas distintas, sino también diferentes características biológicas (Allemand, 2013). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que en Nicaragua el cáncer de mamas es la segunda causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años de edad con una tasa de letalidad (muerte) del 23 de cada 100 mujeres diagnosticadas con esta enfermedad. (OMS, 2014, pág. 1)

Se han proporcionado información valiosa sobre la biología del tumor que ha conducido a una mejor comprensión de las vías de señalización que rigen los procesos de formación, mantenimiento y expansión de los tumores (al P. e., 2012, págs. 10-10)

En los estadios tempranos del cáncer de mama, la cirugía es el tratamiento fundamental, concomitante a la radioterapia, pueden controlar la enfermedad en la gran mayoría de los casos. A pesar de esto, alrededor de un 30% de las pacientes finalmente fallecerá debido a la diseminación de la enfermedad (Sanchez., 2011, pág. 2)

Como Hospital Escuela es importante conocer el perfil molecular en pacientes del servicio de oncología de los pacientes que asistieron al Hospital Carlos Roberto Huembés, para intervenir en su evaluación y tratamiento médico oportuno.

Tomando en cuenta lo antes mencionado se decide realizar este estudio cuali-cuantitativo descriptivo, retrospectivo, de corte longitudinal, analítico donde se describen las características propias de los pacientes, así como rasgos clínicos, moleculares de las pacientes atendidas así mismo la sobrevida y esquema ofertados de diferentes subtipos moleculares.

II. ANTECEDENTES

En un informe realizado acerca de la “magnitud actual del cáncer de mama”, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años (en México). (Baselga J, 2011, pág. 23)

También se concluyó en un informe que “el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más común diagnosticado en mujeres en Europa y EE. UU, programas de cribado, educación y el tratamiento adyuvante mejorado han disminuido la mortalidad de esta enfermedad. Aun así, alrededor del 20-30% de los pacientes desarrollan enfermedad metastásica que aún permanece incurable, con una mediana de supervivencia entre 2 y 4 años dependiendo del subtipo molecular” (Baselga J, 2011, pág. 23)

En suiza el 20% de las muertes causadas por cáncer se debe el cáncer de mama (Baselga J, 2011, pág. 23)

En Nicaragua el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años de edad, con una tasa de letalidad de 23 de cada 100 pacientes diagnosticadas con esta enfermedad. (Cancer, 2013, pág. 1)

En un estudio realizado en el Hospital Carlos Roberto Huembés por la Dra. Morales Acuña sobre la “Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her2 Neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el programa de Oncología”, revelo que las edades de las mujeres más frecuentes afectadas por cáncer de mama fueron entre 44 y 55 años, la frecuencia con que se presentaron los receptores hormonales se encontraban 37% los triples negativos, 34% los luminal A, 17% los luminal B y 12% los Her 2 Neu, los estadios

clínicos temprano predominaron con II A en 25.7 % de la población en estudio, seguido el III B con 22.9%. (Acuña, 2009, pág. 60)

En un estudio realizado en el hospital Roberto Calderón Roque el Dr. Víctor Manuel Berríos Alvarado aportó que la “Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre-Menopáusica en estudio”. De acuerdo a la clasificación inmunohistoquímica lo más frecuente que se logró demostrar fue la categoría Luminal B. pero no hubo correlación estadísticamente significativa (Alvarado, 2014, pág. 69)

También, se reportó en el Heodra-León el doctor Nelson *Rivera Torres* “factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama concluyo, la supervivencia global a 5 años de las pacientes estudiadas fue de 73.8%. Se encontró en estadio clínico-0: 4 pacientes (9.52%), estadio clínico 2-a: 10 (23.80%), estadio clínico 2-b: 16 (38.09%), estadio clínico 3-a: 7 (16.66%), estadio clínico 3-b: 1 (2.38%), estadio clínico 4: 3 (7.14%)”. La mayor supervivencia se evidenció en estadios clínicos tempranos: e-0 (100%). En aquellas pacientes que tenían metástasis en 1 a 3 ganglios se evidencio supervivencia de 87.5%, en las pacientes con 4 a 9 ganglios 50% y de 10 a más hasta 33%. Los factores pronósticos de supervivencia relevantes de nuestro estudio son la edad, estadio clínico avanzado, tamaño del tumor, gradación del tumor y ganglios con metástasis. (Acuña, 2009, pág. 70).

De igual manera reporta en un estudio realizado por la Dra. Martínez en el servicio de ginecología oncológica del HBCR en el cuál se “analizó influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años se obtuvo el siguiente comportamiento de los receptores hormonales”: receptor de estrógeno positivo en 16 pacientes (53.3%), receptor de progesterona positivo en 14 pacientes (46.7%), receptor de Her 2 positivo en 13 pacientes (43.3%) y Ki 67 positivo en 27 pacientes (60%) y tomando en consideración

el comportamiento de los receptores hormonales las pacientes se clasificaron desde el punto de vista molecular en: luminal A 8 pacientes y luminal B 8 pacientes (26.6%), el tipo Herb 2 se presentó en 5 pacientes(16.6%) y los triples negativos en 9 pacientes (30%), (Martinez, 2014, pág. 49)

Se realizaron búsquedas en la biblioteca de la institución, no se encontraron estudios realizados con anterioridad que aborden la temática.

III. JUSTIFICACIÓN

Haciendo búsqueda de estudios científicos similares en Nicaragua no existen estudios que evalúen la decisión sobre qué pacientes deben recibir terapias coadyuvantes, se establece considerando criterios clínico-patológicos básicos, como la edad, tamaño del tumor, tipo y grado histológico, compromiso ganglionar axilar, expresión de receptores de estrógeno y progesterona, y del receptor HER2, sin embargo, estos criterios en algunos grupos de pacientes, y muy particularmente en las pacientes sin compromiso ganglionar axilar, no son buenos indicadores pronósticos o de recidiva, lo que motiva a profundizar en ésta temática.

A pesar de que nuestra institución cuenta con la atención oncología existe estudios que nos orienta sobre la frecuencia de expresión molecular así como la opinión de experto en pacientes con cáncer de mama, pero evaluar factores que propician aparición y pronóstico de esta enfermedad por lo cual se postuló el presente estudio, sirva de base para obtener una información como punto de partida de la problemática y que esto contribuya a plantear la necesidad de forma imperativa la protocolización de atención que permita identificar de forma oportuna esta problemática con el fin de consensuar medidas para evitar el sobre peso, control de enfermedad crónicas y detección temprana de cáncer de mama.

Con éste estudio se procura sentar bases para la realización de un protocolo de detección para los pacientes con cáncer de mama lo que mejoraría la calidad de atención en éstos pacientes

Considerando estos antecedentes, se han desarrollado líneas de investigación molecular a fin de estudiar la expresión génica de estos tumores y así determinar de forma más precisa qué pacientes tienen más riesgo de presentar recidiva/recurrencia, y por lo tanto deben recibir terapia coadyuvante. Del mismo modo, es importante determinar qué tipo de pacientes tienen bajo riesgo de cáncer.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización

El cáncer de mama es una patología de importante incidencia y mortalidad en las mujeres a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública por lo que es de gran relevancia conocer los tipos de marcadores inmunohistoquímicos en dichos tumores de modo que orienten al tratamiento farmacológico en estas pacientes y por lo tanto no se les exponga innecesariamente a quimioterapia u hormonoterapia.

Delimitación

En el hospital Escuela Carlos Roberto Huembes, se realiza la adecuada categorización del cáncer de mama, constituye uno de los ejemplos de la aplicación de la oncogenómica en la práctica clínica. A partir de perfiles moleculares y genéticos se ha conseguido una mejor clasificación de los tumores, comprendiendo la heterogeneidad de esta enfermedad y revolucionando a su vez el enfoque terapéutico personalizado y aumentando con ello la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes. (Martinez, 2014)

Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesta, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio: ¿Cuál es el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018?

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio.

Sistematización

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas con las comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero del 2018
2. ¿Cuáles son Los esquemas de tratamiento de cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero del 2018?
3. ¿Cuál es la asociación entre el estadio clínico tumoral y perfil molecular en los pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés en el periodo de estudio?
4. ¿Cuál es la etapa de la enfermedad de los pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés en el periodo de estudio?

V. OBJETIVOS.

General

Analizar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero del 2018.

Específicos

1. Caracterizar los aspectos sociodemográficos, antecedentes patológicos personales y familiares de las pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero del 2018.
2. Describir los esquemas de tratamiento de cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero del 2018.
3. Establecer asociación entre el estadio clínico tumoral y el perfil molecular en los pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés en el periodo. comprendido entre enero 2015 a enero del 2018.
4. Establecer el **Índice de Sobrevida** en la etapa del cáncer de mama en las pacientes del servicio de oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés en el periodo de estudio, comprendido entre enero 2015 a enero del 2018.

VI. MARCOTEORICO.

Base Histórica

Marco teórico

VI.1 Base Histórica

VI 2 Base teórica

VI 2.1 Características socio-epidemiológicas y clínicas

VI 2.2 Antecedentes personales patológicos y Factores de riesgo en pacientes con fibrilación auricular

VI 2.3 Clasificación clínica de la fibrilación auricular según escala de EHRA modificada

VI 2.4 Manejo de la Fibrilación Auricular

VI 2.5 Complicaciones de la fibrilación auricular

Marcos teórico.

Reseña histórica:

El Cáncer de Mama es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos ancestrales. En el Papiro de Edwin Smith, dedicado a la cirugía de los años 3000-2500 a C. se describen 8 casos de tumores mamarios.

Hipócrates (460-370 a. C.) fue quien dio el nombre de cáncer a las enfermedades malignas por su semejanza al cangrejo, señalando en sus escritos posteriores la evolución mortal de las mujeres con tumores mamarios “ocultos”, y evitar cualquier tratamiento ya que éste aceleraba su muerte, la cual se presentaba por caquexia, y las pacientes sin tratamiento vivían largos períodos de tiempo.

En el segundo siglo de la era cristiana, Galeno (131-203 d. C) reafirmó la etiología humoral del cáncer postulada por Hipócrates, considero al C.M. como una enfermedad sistémica causada por un aumento de la bilis negra (atrabilis) y recomendó para su manejo “limpia inicialmente el humor melancólico con purgantes y después, haz

incisiones precisas alrededor del tumor sin dejar una sola raíz”. Recomendó exprimir los vasos sangrantes y sugirió no usar ligaduras ya que provocaban recurrencias en tejidos vecinos.

Generalidades del cáncer de mama.

El cáncer de mama (C.M) es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto económico y emotivo que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad, desde siempre hasta la fecha.

Es el tumor maligno más frecuente en las mujeres norteamericanas. La Organización Mundial de la Salud considera al cáncer de mama un importante problema de salud pública en los países desarrollados; se calcula que en Estados Unidos 235,030 mujeres serán diagnosticadas con Cáncer de mama y de estas 40,430 morirán por esta causa, las recidivas tardías dificultan estar seguros de la curación en una paciente determinada.

En las pacientes con cáncer en estadios precoces con un buen pronóstico se han descrito recidivas incluso 30 años o más después del tratamiento inicial. Una de cada 7 mujeres desarrolla un cáncer de mama a lo largo de la vida y esta enfermedad causa el 32% de los cánceres en mujer. Es el responsable de un 15% de las muertes por cáncer en las mujeres y es la segunda causa más importante de muerte por cáncer tras el carcinoma de pulmón. El cáncer de mama masculino representa aproximadamente un 1% de todos los casos nuevos; y comparando según el estadio, su evolución natural se parece a la del cáncer femenino. La incidencia del cáncer de mama sigue aumentando lentamente, pero la mortalidad se ha reducido desde principios de la década de 1990. La reducción se explica posiblemente por múltiples factores, como el uso más extendido de la detección selectiva con mamografía, la mejora del tratamiento quirúrgico y la radioterapia, así como el uso de tratamientos adyuvantes sistémicos.

La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000).

Factores de riesgo para cáncer de mama

Los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama se pueden dividir de diferentes formas, para fines prácticos y de acuerdo al riesgo relativo se agrupan de la siguiente manera:

RR <2	RR 2-4	RR >4
Menarca temprana	Familiar primer grado Ca mama	Mutación BRCA 1, BRCA2
Menopausia tardía	Mutación CHEK 2	LCIS
Nuliparidad	Edad primer embarazo >35 años	Hiperplasia atípica
Estrógenos progesterona	+	Exposición a radiación antes de los 40 años
Terapia de reemplazo Hormonal		
Alcohol, obesidad		

Sin embargo, hasta en un 60% de los casos de cáncer se carece de algún factor identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo de contraer esta enfermedad.

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente del 5 a 10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el *BRCA 1* y el *BRCA2*, y la presencia de

estas mutaciones se asocia con cáncer de mama y ovario hereditarios. Sin embargo, hay otros genes involucrados en el desarrollo de cáncer de mama, que representan menos de 1 %, como el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner y síndrome de Muir-Torre.

La promoción de las conductas favorables a la salud para la prevención del cáncer de mama puede disminuir la incidencia en la población hasta 30% [1]:

1. Dieta rica en frutas, verduras y baja en grasas animales.
2. Actividad física: 30 a 60 minutos de ejercicio físicos diario es un factor de protección de cáncer de mama.
3. Consumo de ácido fólico.
4. Lactancia materna: debe incluirse en los beneficios de la promoción de la lactancia materna.
5. Autoexploración: la autoexploración se debe recomendar a partir de los 20 años de edad; tiene como objetivo sensibilizar a la mujer sobre el cáncer de mama, tener un mayor conocimiento de su propio cuerpo e identificar cambios anormales para la demanda de atención médica apropiada.
6. Examen médico: debe ser practicado anualmente a partir de los 25 años de edad por personal de salud capacitado en la exploración de las mamas.
7. Mastografía: se de realizar a todas las mujeres a partir de los 40 años.

Obesidad y cáncer

El pronóstico para la supervivencia a largo plazo después del tratamiento para el cáncer de mama es más pobre en mujeres con sobrepeso u obesas, lo cual se debe a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad oncológica y la aparición de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipos 2 que son comorbilidades comunes en las pacientes con cáncer de mama. (Wadden & Butry, 2007)

Un metanálisis de 43 estudios encontró que, en las mujeres obesas al momento del diagnóstico, existía un 33 % de riesgo más alto de mortalidad en general al compararse con las mujeres de pesos normales, lo que ha propuesto una serie de mecanismo para mediar en las desventajas del pronóstico, como la actividad de las adipocinas, adiponectinas y leptina. (Wadden & Butry, 2007)

La adiponectina y la leptina juegan un papel importante en la obesidad y en las enfermedades asociadas a esta, como las enfermedades cardiovasculares, principalmente la diabetes tipo 2; y también en el cáncer, incluyendo al cáncer de mama. La adiponectina es 1000 veces más abundante en el plasma que la leptina; se ha informado que la leptina está asociada positivamente con la masa magra, mientras que la adiponectina plasmática aumenta a medida disminuye la masa magra; los mecanismos que regulan la síntesis y secreción de estas proteínas in vivo no se conocen bien. (Wadden & Butry, 2007)

La principal intervención utilizada para tratar las enfermedades asociadas a la obesidad, es la pérdida de peso a través de las modificaciones en el estilo de vida, que implique un equilibrio entre el consumo y el gasto de energía. En las mujeres postmenopausica, limitar la ingesta calórica en lugar de aumentar el gasto de energía a través de la actividad física, es la clave para lograr la pérdida de peso. (Thomson, 2009)

De los patrones dietéticos utilizados para perder peso, aquellos que han recibido la mayor atención es la dieta baja en carbohidratos y grasas, y se ha visto que son los

mismos patrones que están en controversia sobre los enfoques dietéticos para la prevención y control del cáncer de mama. (De He, 2016)

Diabetes y cáncer de mama

Las mujeres con antecedentes de diabetes tienen un 20% más de riesgo de padecer de cáncer de mama en comparación con las que no tienen diabetes. Michels y cols, encontraron que las mujeres con diabetes tipo 2 tenían una incidencia modestamente elevada de cáncer de mama en comparación a las que no tienen diabetes, siendo más predominante entre las pacientes con cáncer de mama **receptor de estrógenos positivos**. (De He, 2016)

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama pero no está claro si afecta negativamente el pronóstico de la paciente con este padecimiento. (De He, 2016), (Thomson, 2009)

Los efectos biológicos directos de la diabetes en las pacientes con cáncer de mama son difíciles de definir, principalmente debido a la presencia de factores de confusión como la obesidad, la vejez y las diferencias en el método de detección y tratamiento. (De He, 2016), (Thomson, 2009)

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del cáncer de mama son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica (detectable sólo por imagen) hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio. (Michels KB, 2003)

El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable acompañado o no de dolor, hasta en el 30% se asocia a presencia de adenopatías metastásicas palpables a nivel axilar y/o supraclavicular. Los tumores localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de aspecto piel de naranja, ulceración e induración difusa de esta. Otras formas de presentación menos frecuentes es la

presencia de una lesión eczematososa en la piel del pezón, secreción espontánea de líquido sero-hemático a través del pezón y la presencia de adenopatías axilares metastásicas sin tumor mamario palpable. (Michels KB, 2003)

El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, estudios de imagen (mastografía, USG mamario, RMN de mama, PET-CT) y una biopsia de la lesión (biopsia trucut, biopsia insicional, biopsia guiada por imagen) (Michels KB, 2003)

Biopsia

En el caso de lesiones no palpables, detectadas mastograficamente, la biopsia se dirige, previo marcaje con aguja o mediante estereotaxia. La biopsia de aguja de corto es un procedimiento muy útil, bajo costo, fácil de realizar y no requiere preparación. Para lesiones mayor a 1 cm la biopsia con aguja de corte alcanza una especificidad diagnóstica del 100%. (Sanchez., 2011)

Cuando existe discordancia entre la apariencia de las anomalías mastográficas y el diagnóstico histológico, está indicada la biopsia quirúrgica. (Sanchez., 2011)

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología deben ser la pauta en el tratamiento y los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistematizado, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo de manera sistemática. (Sanchez., 2011)

Clasificación histológica

La clasificación histopatológica de los carcinomas mamarios de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se divide en no invasores (*in situ*), invasores y otros (enfermedad de Paget del pezón) Aproximadamente 75-80% de los cánceres son invasivos o infiltrantes, esta característica le da a las células la capacidad de penetrar alrededor de los canales linfáticos y vasculares dando metástasis. El tipo

histológico más frecuente es el carcinoma ductal invasor que representa el 70 al 80%, el segundo más común es el lobulillar invasor (5-10%), difícil de diagnosticar por su diseminación difusa en vez de formar una masa, su tasa de multifocalidad y bilateralidad es alta. (Baselga J, 2011)

Otros tipos de cáncer menos comunes son el tubular, medular, mucinoso y papilar, entre otros

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) permanece confinado al sistema ductal de la mama sin penetrar la membrana basal, aproximadamente el 30 al 50% de las pacientes con CDIS desarrollara carcinoma ductal en un periodo de 10 años. El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) se origina del lobulillo terminal ductal, pudiéndose distribuir de forma difusa por la mama. (al P. E., 2012)

La mujeres con CLIS tienen un riesgo de hasta el 30% de desarrollar cáncer de mama invasor, más frecuentemente ductal, presentándose con la misma frecuencia en ambas mama, por lo que se considera un factor de riesgo más que un precursor de cáncer de mama. (al P. E., 2012)

El cáncer inflamatorio se diagnostica clínicamente porque se presenta con edema, eritema y piel de naranja. La enfermedad de Paget es relativamente rara, representa aproximadamente el 1% de los cánceres de mama, afectando el complejo areola pezón (al P. E., 2012)

Clasificación clínica TNM

La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010. En el nuevo documento se hace énfasis en el uso de imagenología incluidos mastografía, ultrasonido y resonancia magnética como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También hace una clara recomendación para que la medición microscópica sea la utilizada para carcinomas invasores pequeños que pueden ser incluidos en un

solo bloque de parafina, además de que la medida macroscópica sea la usada en carcinomas de mayor tamaño que requieren dos o más bloques de parafina.

Por otra parte, hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget).

La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor.

Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias *in situ* (ductales y lobulillares) porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica.

Finalmente, la etapa I ha sido dividida en IA y IB; la etapa IB incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis e ganglios linfáticos (N1m1)

Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsolaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

N	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., se extirpó previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

Linfáticos regionales (patológico)

pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se define como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis histopatológicas ni a estudios de RT-PCR (transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa).
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglios centinela pero que no son clínicamente aparentes.

pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares.
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidente significa encontrado al examen clínico o por métodos de imagen, sin incluir la

Metástasis a distancia

MX	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Estadificación

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1(incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1(incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

Factores pronósticos y predictivos

Un factor pronóstico es aquel que su medición, objetiva o subjetiva, se traduce en cambios en el periodo libre de enfermedad o supervivencia, un factor predictivo es a que su medición se traduce a una respuesta específica a un tratamiento definido. (Sanchez., 2011)

Edad: factor pronostico más importante. Se considera que la enfermedad menor de 35 años en comparación con las mujeres mayores, tiene peor pronóstico, se han descrito riesgo relativo para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, 1.7 para mujeres de 30 a 34 años y 1.8 para mujeres menores de 30 años. (Sanchez., 2011)

Tamaño y estado ganglionar: el principal factor pronostico clínico es el estado ganglionar, guarda relación directa con el número de ganglios afectados y la extensión capsular, el número de ganglios positivos se relaciona directamente a la supervivencia a cinco años, que es de 85% sin ganglio metastasico y de 64, 57 y 40% se representa 1, 2 a 3 y 4 ganglios positivos, respectivamente. (Sanchez., 2011)

Por otro lado, se ha estimado que hasta 30% de las mujeres con ganglios negativo sufren recaídas

Grado histológico

Para clasificar el grado histológico del tumor, se deben considerar las diferentes variedades del carcinoma invasor de la mama, el 85% corresponde a carcinoma ductual infiltrante sin patrón infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante son de 5 a 10%

Los carcinomas histológicamente como de buen pronóstico son: cribiforme, apocrino, secretor, papilar y adenoide quístico. (Sanchez., 2011)

El carcinoma lobulillar pleomorfico, metaplasico y micropapilar son considerados de alto grado con mal pronóstico. (Sanchez., 2011)

Permeación vascular:

La permeación vascular linfática o daño al espacio microvascular se reserva para instancia en las cuales las células tumorales están presentes fuera del endotelio, esta se asocia a características de mal pronóstico, como cuatro o más ganglios con metástasis o invasión linfática que son características de mal pronóstico. (Sanchez., 2011)

Proliferación celular

Es el marcador más importante de las características biológicas de cáncer, refleja el desequilibrio entre la proliferación y la muerte celular, alto índice mitótico (medido por número de mitosis en microscopio de alto poder, o mediante niveles de Ki-67, MIB-1 inmunohistoquímica) se asocia a mal pronóstico, el pronóstico del K-67 se asocia a mayor riesgo de recaída tanto en la enfermedad ganglionar positiva como negativa, así como una mayor riesgo de mortalidad, su positividad traduce hormonoresistencia.

En la actualidad la evaluación del Ki-67 se debe medir como marcador de rutina junto a receptor hormonal y HER 2. (Sanchez., 2011)

Receptor hormonal:

Los receptores hormonales estrogénico y de progesterona se considera en la actualidad uno de los factores pronóstico y predictivo más importante, se han demostrado que ambos tumores están relacionados con tumores de bajo grado, por lo general se expresan en mujeres postmenopáusicas y 60 a 70% de la población con cáncer de mama. (Sanchez., 2011)

Los receptores son considerados positivos si al menos 1% de los núcleos de las células malignas son positivos comparado con el epitelio normal.

Her2/Neu

La sobreexpresión de HER2/NEU se encuentra en un 20 a 30% de las neoplasias malignas de mama, el gen humano ERBB2, está localizado en el cromosoma 17 y codifica una proteínas transmembrana (p-105) cuya estructura es homologa al receptor de crecimiento epidermoide (HER1) (Sanchez., 2011)

La positividad de HER2 predice respuesta al tratamiento anti HER (tratuzumab) tanto en el contexto adyuvante como metastasico. (Sanchez., 2011)

En caso de reportarse por positividad dos cruces por inmunohistoquímica se debe estudiar la ampliación del HER2. (Sanchez., 2011)

Historia de la clasificación molecular

El proyecto del genoma humano y el desarrollo de alta tecnología respecto a los microarreglos proporcionaron la oportunidad de conocer y comprender el perfil molecular del cáncer. Perou y cols, estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula mamaria y el cáncer de mama. (Thomson, 2009)

Con la utilización de microarreglos de DNA, se apoya la factibilidad y utilidad de este método para estudiar la variación en el patrón de expresión genética del cáncer. Empleando un agrupamiento jerárquico es posible diferenciar firmas genómicas en el cáncer de mama parecidas a las encontradas en linfocitos, células epiteliales, adiposas y estromales. (Thomson, 2009)

Estos autores sugieren que la diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética que puede capturarse utilizando microarreglos de C-ADN. Estas investigaciones en el patrón de expresión genética proporcionan las bases para mejorar la taxonomía molecular del cáncer de mama; además, proponen un nuevo sistema de clasificación molecular del cáncer de mama basado en un método de agrupamiento jerárquico. (Thomson, 2009)

En el 2002, Van't Veer y cols, realizaron un estudio acerca de la predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama, proponiendo este método para seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de la quimioterapia. En el 2003, Sorlie y cols, refinaron esta clasificación molecular. (Thomson, 2009)

Evolución molecular

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) o incluso inmunohistoquímica. Las señales de transducción y sus sistemas reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma. (Thompson, 2016)

El análisis de la expresión genética por microarreglos permitiría la definición de un panel de genes discriminatorios útiles clínicamente.

Se determinaron por microarreglos de ADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética y en su pronóstico, patrón que puede persistir en la enfermedad metastásica. (Thompson, 2016)

El cáncer de mama se divide en dos grandes grupos, basados en la presencia o ausencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular.

Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos de cáncer de mama RE+: el Luminal A, Luminal B, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara.

El cáncer de mama RE- comprende al HER2 positivo, al triple negativo y sus subtipos como son basal like y normal like, entre otros. (Thompson, 2016)

Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos. Carey y cols, utilizando cinco marcadores Inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2neu, Ki 67 y citoqueratina 5/ 6), refinaron esta clasificación. Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible. (Hao, 2016)

En 2000, Perou y sus colegas publicaron el primer documento que clasifica el cáncer de mama en subtipos intrínsecos basado en el perfil de expresión génica. Estos datos, junto con las numerosas contribuciones posteriores de diferentes autores, cambió la forma en que los investigadores entienden, clasifican y estudian el cáncer de mama y han llevado a científicos y clínicos a reconsiderar la forma de diagnosticar y tratar a los pacientes, y finalmente, cómo buscar para nuevas alternativas terapéuticas. (Hao, 2016)

El cáncer de mama sigue siendo el cáncer más común diagnosticado en mujeres en Europa y EE. UU. Programas de cribado, educación y el tratamiento adyuvante mejorado han disminuido la mortalidad de esta enfermedad. Aun así, alrededor del 20-30% de los pacientes desarrollan enfermedad metastásica que aún permanece incurable, con una mediana de supervivencia entre 2 y 4 años dependiendo del subtipo. Como se señaló anteriormente, Perou grupo fue el primero en proporcionar una clasificación molecular para la mama cáncer. Utilizando un microarreglo de DNA de 38 casos de cáncer de mama, el grupo definió una lista de genes 'intrínsecos'. El grupo jerárquico análisis reveló cuatro subtipos moleculares: **luminal, HER2, basallike y mama normal**. (Hao, 2016)

La posterior expansión de este trabajo en una cohorte de pacientes más grande mostró que el subgrupo luminal podría dividirse en al menos dos grupos (luminal A y B), y esa

diferencia en los subtipos moleculares se asociaron con diferentes pronósticos. Esta nueva clasificación validada por independiente grupos, se basó en un análisis no supervisado que agrupa tumores de acuerdo con sus características biológicas, independientemente de su clínica o variables pronosticas Se han desarrollado otras plataformas basadas en la expresión genética, pero su análisis supervisado, lo que significa que el pronóstico de los casos se conocían de antemano.

De todas las plataformas mencionadas, la clasificación del subtipo intrínseco proporciona la información biológica más valiosa sobre la mama cáncer. Esta clasificación agrupa los tumores en cinco moléculas subtipos que también se correlacionan con el pronóstico. Recientemente, nuevo intrínseco se han agregado subtipos que nos hacen pensar que, lejos de siendo una clasificación cerrada, sigue siendo un modelo en desarrollo que requiere mejora y estandarización antes de avanzar a Práctica clínica. (Hao, 2016)

Luminal A

El cáncer de mama luminal A es el subtipo más común, que representa 50-60% del total. Se caracteriza por la expresión de genes activados por el factor de transcripción ER que son típicamente expresados en el epitelio luminal que recubre los conductos mamarios. Es también presenta una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Según su perfil molecular, todos los casos de carcinoma lobular in situ son tumores luminales A, ya que la mayoría de los infiltrantes carcinomas lobulares. La inmunohistoquímica luminal A (IHC perfil se caracteriza por la expresión de ER, PGR, Bcl-2 citoqueratina CK8 / 18, una ausencia de expresión de HER2, una tasa baja d proliferación medida por Ki67 y un grado histológico bajo Además, el marcador GATA3 expresa su nivel más alto en el subgrupo luminal A. (al P. E., 2012)

Pacientes con este subtipo de cáncer tener un buen pronóstico; la tasa de recaída es del 27.8% significativamente inferior al de otros subtipos²⁰. Además, la supervivencia del tiempo de recaída también es más largo (mediana 2.2 años). Ellos tienen una clara patrón de recurrencia con una mayor incidencia de metástasis óseas (18.7%) y con respecto a otras localizaciones como central sistema nervioso, hígado y pulmón que

representan menos del 10%. el tratamiento de este subgrupo de cáncer de mama se basa principalmente en inhibidores hormonales de la aromatasas de tercera generación (AI) en la posmenopausia pacientes, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) como el tamoxifeno y reguladores selectivos puros de ER como fulvestrant. (al P. E., 2012)

Luminal B

Los tumores con el perfil molecular luminal B se componen entre 10% y 20% de todos los cánceres de mama. Comparado con el luminal A, ellos tener un fenotipo más agresivo, un grado histológico más alto y índice proliferativo y peor pronóstico. El patrón de recaída a distancia también difiere, y aunque el hueso sigue siendo el más común sitio de recurrencia (30%), este subtipo tiene una tasa de recurrencia más alta en sitios como el hígado (13.8%). Además, la supervivencia del tiempo de recaída es más bajo (1,6 años). Luminal A y B ambos expresan ER, pero, dado que el pronóstico del luminal B es muy diferente, un gran esfuerzo para encontrar biomarcadores que distingan entre estos dos subtipos. (al P. E., 2012)

La principal diferencia biológica entre los dos subtipos es un aumento de la expresión de genes de proliferación, como MKI67 y ciclina B1 en el subtipo luminal B que también a menudo expresa EGFR y HER2 Oncotype DX_, MammaPrint_ y MapQuantDx plataformas clasifican los tumores luminales B en el subgrupo ER-positivo con mal pronóstico, que se espera, ya que la recurrencia La puntuación se basa principalmente en genes de proliferación. Desde el punto de vista, inmunohistoquímico ha habido intentos de diferenciar entre luminal A y B utilizando la expresión de proteína de Ki67 como un marcador posible. El subtipo luminal A se ha definido como ER + / HER2_ y bajo Ki67, mientras que el subtipo luminal B tiene tumores con ER + / HER2_ y alto Ki67 o ER + / HER2 +. Es notable que esta definición no incluye todos los tumores del subtipo luminal B (hasta 6% de los tumores luminales B son clínicamente ER_ / HER2_). Por otra parte, la técnica utilizada para determinar Ki67 (punto de corte para distinguir luminal A y B establecidos en 13.25%) 22 no ha sido estandarizado, lo cual agrega un factor de variabilidad en la evaluación de este marcador. Sin embargo, teniendo en

cuenta que este marcador es el más utilizado para medir proliferación celular, se están haciendo esfuerzos para llegar a un consenso sobre cómo evaluarlo. De hecho, un consorcio internacional recientemente publicó un conjunto de recomendaciones para la evaluación de Ki67 en mama cáncer. (al P. E., 2012)

Los tumores luminales B tienen peor pronóstico que los tumores luminales A a pesar del tratamiento con tamoxifeno y AI, pero responden mejor a la quimioterapia neoadyuvante logrando completa respuesta patológica (pCR) en el 17% de los tumores luminales B (7% en luminal A), sin embargo, esto es claramente menor que para HER2+ y basales tumores con valores de 36% y 43%, respectivamente. Por estas razones, el tratamiento de este subtipo de cáncer de mama es actualmente un desafío. Muchas preguntas sobre qué mecanismos conducen a supervivencia, proliferación y metastatización permanecen sin respuesta. Numerosos ensayos clínicos están probando moléculas inhibitoras del Vía PI3K / AKT / mTOR a diferentes niveles, centrándose en el tratamiento de tumores luminales B. (Wadden & Butry, 2007)

HER2 positivo

Entre el quince y el veinte por ciento de todos los cánceres de mama corresponden a este subtipo molecular. Se caracterizan por una alta expresión del gen HER2 y otros genes asociados con el HER2 vía y / o amplificación HER2 ubicado en el cromosoma 17q12. Estos cánceres exhiben una sobreexpresión de genes relacionados con la proliferación. Aunque este subtipo no expresa genes del grupo basal, puede mostrar una baja expresión de características genes luminales. Morfológicamente, estos tumores son altamente proliferativos, El 75% tiene un grado histológico alto y más del 40% tiene mutaciones p53. El perfil IHC ER₋ / HER2+ no corresponde perfectamente con el subtipo intrínseco, ya que solo el 70% de los tumores HER2 por microarray tienen la proteína sobreexpresada por IHC. A la inversa, no todos los tumores con amplificación o sobreexpresión de HER2 están incluidos en el clúster de HER2 en el análisis de microarrays. 26,27 Además, un número significativo de tumores clínicamente ER+ / HER2+ se clasifican molecularmente como luminales B. (Wadden & Butry, 2007)

Los tumores amplificados HER2 se han subclasificado aún más en tres subtipos separados, uno con un pronóstico claramente peor con una supervivencia del 12% a 10 años, en comparación con la supervivencia del 50-55% en los otros dos grupos. Esto dio lugar al desarrollo de un pronóstico predictor compuesto por 158 genes (pronóstico derivado de HER2 predictor (HDPP)) que mejor estratificó los tumores entre buenos y mal pronóstico que el análisis inicial no supervisado. Además, también tenía un fuerte valor pronóstico en tumores que HER2 sobreexpresado dentro de otros subgrupos de cáncer de mama. (Wadden & Butry, 2007) (De He, 2016)

Ambos, este subtipo, así como el subgrupo basal tiene un alto quimiosensibilidad con mayores tasas de respuesta que la de luminal Tumores A y B, en los estudios neoadyuvantes (43% y 36% pCR vs 7% y 17% pCR, respectivamente). Hoy el estudio de su biología continúa mejorando el enfoque terapéutico. En el 2010 San Antonio Breast Cancer Symposium, los resultados de la combinación de terapias anti-HER2 en neoadyuvancia se presentaron. Ensayos clínicos que combinan medicamentos que inhiben la misma vía de señalización en diferentes niveles mostraron resultados prometedores en términos de tasa de respuesta y tolerancia. (De He, 2016)

Basal Like

El subtipo basal representa el 10-20% de todos los carcinomas de mama. El término fue acuñado porque expresan genes generalmente presentes en células mioepiteliales mamarias normales, incluidas las de alto peso molecular citoqueratinas en peso CK5 y CK17, P-cadherina, caveolina 1 y 2, nestina, CD44 y EGFR. También expresan genes característicos de epitelio luminal como CK8 / 18 y Kit, pero a niveles significativamente más bajo que los de los carcinomas luminales. Clínicamente son caracterizados por su apariencia a una edad temprana, predominantemente en mujeres de origen africano, con un tamaño tumoral grande en el momento del diagnóstico, un alto grado histológico y una alta frecuencia de afectación de ganglios linfáticos. (De He, 2016)

Los tumores de aspecto basal tienden a infiltrarse en los carcinomas ductales con un alto índice mitótico, necrosis tumoral, márgenes de expansión y una respuesta linfocítica estromal clara. El patrón de recaída metastásica es agresivo con predominio

de órganos viscerales, principalmente pulmón, sistema nervioso central y ganglios linfáticos. Uno de las características más relevantes de este tipo de tumor es la ausencia de expresión de los tres receptores clave en el cáncer de mama: ER, PGR y HER2. Por lo tanto, en la práctica clínica los términos basales y Triple Negativo (TN) a menudo se intercambian. Ellos no son, sin embargo, términos equivalentes ya que una discordancia de hasta 30% entre los dos grupos han sido descritos. (De He, 2016)

Intentos de identificar el grupo basal por un perfil IHC ha llevado a la selección de cinco marcadores (grupo básico basal): ER, PGR, HER2, EGFR y CK5 / 6. Estos marcadores clasifican este subtipo con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 76%. Los tumores de aspecto basal tienen peor pronóstico que la luminal, con una mayor tasa de recaída en los primeros 3 años a pesar de presentando una alta respuesta a la quimioterapia. Por lo tanto, es fundamental para identificar nuevos objetivos terapéuticos y diseñar unas estrategias de tratamiento. Los tumores de subtipo basal tiene un alto tasa de mutaciones de p53, lo que podría explicar su enorme agresividad y mal pronóstico. Además, tumores con línea germinal mutaciones en el BRCA1 se encuentran en el subgrupo de tipo basal en la clasificación por subtipos intrínsecos. (De He, 2016)

Expresan genes característicos del tejido adiposo, presenta un pronóstico intermedio entre luminal y basal y, por lo general, no responde a la quimioterapia neoadyuvante. Carecen de la expresión de ER, HER2 y PGR, por lo que estos tumores también se pueden clasificar como TN, sin ser considerado de tipo basal como son negativos para CK5 y EGFR. Las importancias clínicas de estos tumores aún no se han determinado y debido a su rareza hay pocos estudios sobre este subtipo. Hay dudas sobre su existencia real y algunos investigadores creen que podrían ser una técnica artefacto de alta contaminación con tejido normal durante las microarrays. De hecho, en una gran serie de muestras donde las células neoplásicas se aislaron por microdissección no hay casos de normalidad subtipo de mama fueron encontrados, apoyando el artefacto (De He, 2016)

Claudin-baja

Después de la clasificación molecular inicial en subtipos de mama cáncer, se identificó un nuevo subtipo intrínseco en 2007. Se caracteriza por una baja expresión de genes involucrados en uniones estrechas y adhesión intercelular, que incluye claudin-3, -4, -7, cingulina, ocludin, y E-cadherin de ahí el nombre claudin-bajo. Este subtipo se encuentra en la agrupación jerárquica cerca de los tumores basales, sugiriendo que ambos subtipos comparten algún gen característico expresión tal como baja expresión de HER2 y grupo de genes luminales. (De He, 2016)

En contraste con el subtipo de tipo basal, este nuevo grupo sobre expresa un conjunto de 40 genes relacionados con la respuesta inmune que indica una gran infiltración de células del sistema inmune de los tumores. Claudinlow los tumores tienen un mal pronóstico, aunque presentan una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. De lo contrario, se sobreexpresan un subconjunto de genes estrechamente relacionados con mesenquimales diferenciación y transición epitelial-mesenquimal. Estas características están asociados con la adquisición de una célula madre de cáncer (De He, 2016)

Fenotipo: Es un subconjunto relativamente raro de tumores (12-14%) clínicamente correspondiente a carcinomas ductales infiltrantes de alto grado, puede presentar diferenciación metaplásica o medular. inmunohistoquímicamente, son normalmente TN; pero, como con los tumores de tipo basal, la concordancia TN / claudina baja no es 100% y alrededor del 20% de los tumores de claudina baja son positivos para la hormona receptores. Estos tumores muestran un pronóstico a largo plazo pobre y una respuesta insuficiente a la quimioterapia neoadyuvante con tratamiento intermedio valores entre tumores basales y luminales. Las implicaciones de la clasificación molecular en la terapia enfoque han sido progresivamente aceptados por algunos Paneles. (De He, 2016)

El Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen para Early Breast Cancer 2011 reconoció la utilidad de esta clasificación en el proceso de decisión terapéutica. De nota, el Panel aceptó que los diferentes subtipos de cáncer de mama se pueden definir no solo por pruebas genéticas sino por aproximaciones a esta clasificación usando inmunohistoquímica. Este consenso de expertos estableció cinco definiciones clínico-patológicas, luminal A (ER y / o PGR positivo, HER2 negativo, Ki67 <14%); luminal B - HER2 negativo (ER y / o PGR positivo, HER2 negativo, Ki67 >14%); Luminal B - HER2 positivo (ER y / o PGR positivo, HER2 positivo, cualquier Ki67); HER2 positivo - no luminal (ER y PGR ausentes, HER2 positivo) y Triple Negativo (ductal) (ER y PGR ausentes, HER2 negativo). El Panel recomendó terapias estrategias para cada uno de los cinco diferentes subtipos clínicos patológicos. (De He, 2016)

En resumen, se ha aceptado que la enfermedad luminal A generalmente solo requiere terapia endocrina que también forma parte de la terapia del subtipo luminal B. La quimioterapia se considera el tratamiento recomendado para la mayoría de luminal B, HER2 positivo y enfermedades Triple Negativas con la adición de trastuzumab en la enfermedad HER2 positiva. Sin embargo, el NCCN las directrices internacionales 2011 aún no han incorporado clasificación molecular en el árbol de decisión para el cáncer de mama. (Wadden & Butry, 2007)

Se argumenta que la capacidad predictiva de estas plataformas se reduce al hecho que miden la proliferación y una mayor proliferación se traduce en una mayor quimiosensibilidad, indiscriminadamente. Pero, por supuesto, pretenden predecir la respuesta específica al tratamiento con precisión. Aunque se están realizando esfuerzos para desarrollar firmas que proporcionarán útiles información sobre la respuesta al tratamiento específico, ninguno de estos está listo para su uso en el entorno clínico.⁵⁵ Signaling pathway avances terapéuticos en cáncer de mama. (Wadden & Butry, 2007)

En la última década, en paralelo al esfuerzo realizado para clasificar la mama cánceres en función de su biología molecular, los investigadores han investigó las vías de señalización que rigen los procesos de formación, mantenimiento y expansión del

tumor. Las capacidades biológicamente adquiridas que se consideran esenciales para el desarrollo de tumores incluyen los siguientes: proliferativa sostenida señalización, evasión de supresión del crecimiento, resistencia a la célula muerte, capacidad de replicación ilimitada, inestabilidad genómica, metabólica reprogramación, inducción de la angiogénesis, invasión y metástasis. (Wadden & Butry, 2007)

Dirigirse a estas características del desarrollo de tumores parece ser camino a seguir para erradicar esta enfermedad, y entonces, una revisión de los logros más importantes con respecto al control de enfermedades en algunas de estas áreas sigue. (Wadden & Butry, 2007)

Dirigiéndose a la inestabilidad genómica Las células cancerosas adquieren capacidades funcionales que les permiten sobrevivir, proliferar y difundir. Estas habilidades son adquiridas por diferentes tumores a través de diversos mecanismos y en distintos momentos durante desarrollo tumoral Una de las características más importantes que permitir la adquisición de estas capacidades es la inestabilidad genética que genera mutaciones aleatorias y reordenamientos cromosómicos. (Wadden & Butry, 2007)

Las fallas en el sistema de mantenimiento del ADN implican la acumulación de errores que en algunos casos llevan a la pérdida de la función de genes supresores de tumores y en otros casos ganancia de función en oncogenes, contribuyendo finalmente a la carcinogénesis. La inactivación por mutación o silenciamiento en BRCA1 es el ejemplo más conocido en cáncer de mama. (Wadden & Butry, 2007)

Las células acumulan aberraciones cromosómicas que obligarlos a entrar en apoptosis. Un ensayo clínico de fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico cáncer que recibió carboplatino-gemcitabina con o sin el inhibidor de PARP iniparib57 mostró resultados alentadores en el tratamiento estos tumores con una mejoría en la PFS de 2 y 5 meses en OS. Recientemente, sin embargo, los datos de un ensayo clínico de fase III muestran iniparib no alcanza los objetivos de mejorar PFS y SO, dejando una vez más una imagen desalentadora en el tratamiento de la mama TN cáncer. Otras drogas que actualmente están siendo exploradas para el tratamiento de carcinoma de

mama basal y TN en el contexto de genómica la inestabilidad son sales de platino. (Wadden & Butry, 2007).

Tratamiento

En general, la enfermedad temprana incluye los estadios I y II. Si bien es una clasificación arbitraria, es útil para definir el tratamiento. La secuencia de tratamiento recomendada es cirugía más quimioterapia adyuvante +/- radioterapia +/- terapia endocrina (Sanchez., 2011)

1. Cirugía es tratamiento de la enfermedad temprana es cirugía, el abordaje quirúrgico incluye la escisión de todo tejido involucrado con mapeo adecuado y abordaje de la axila. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global en comparación con la mastectomía.

Las indicaciones para mastectomía son:

1. Contraindicación para recibir radioterapia
2. Enfermedad multicéntrica
3. Dificultad para obtener Márgenes adecuados y resultados cosméticos adecuados

La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en México debido a los estadios localmente avanzado se incluye la resección de todo tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II. Los procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados en casos seleccionados

La cirugía profiláctica debe tener un abordaje multidisciplinario considerando que es una cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral. Los pacientes con antecedentes de radioterapia (enfermedad Hodking mediastino), susceptibilidad genética e historia de cáncer de mama familiar son el grupo más recomendado para este tratamiento. (Sanchez., 2011)

Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es aumentar la supervivencia global al eliminar la enfermedad micrometastásica, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estos pacientes. La indicación de tratamiento sistémico se basa en factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales, sobre expresión de HER2, estado ganglionar entre otros) y factores relacionados con el paciente (edad, comorbilidad y estado funcional) (Sanchez., 2011)

El beneficio de la quimioterapia adyuvante se ha demostrado en el meta análisis realizado por (EBCTCG) en el resultado incluye:

- La poliquimioterapia disminuye la recurrencia y la mortalidad global
- Los esquemas basados en antraciclinos son mejores que los CMF
- El beneficio de la quimioterapia es independiente de la terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno), estado de receptor hormonal, estado ganglionar y edad del paciente

El beneficio de la administración de taxano en el contexto adyuvante disminuye el riesgo absoluto de recurrencia en 5% y riesgo absoluto de mortalidad en un 3%

TRASTUZUMAB EN ADYUVANCIA

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la proteína HER2

Diversos estudios en fase III realizados en más de 13 000 mujeres con cáncer de mama operable, como el HERA, han demostrado en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en las pacientes tratada con trastuzumab con razón de riesgo RR

(0.62), mortalidad (0.66), recurrencia loco-regional (0.58) y recurrencia a distancia (0.60. sin embargo, se demostró aumento de la cardiotoxicidad (adriamicina + trastuzumab) con un incremento en la insuficiencia cardiaca con un RR 7.60 y disminución de la fracción eyección RR 2.09. (Sanchez., 2011)

Las guías de NCCN, sugieren el empleo de trastuzumab y quimioterapia en mujeres con tumores T1B HER2 positivos

El tratamiento con trastuzumab se asocia a un riesgo incrementado de toxicidad cardiaca que se manifiesta como disminución asintomática de la fracción de eyección y menos por insuficiencia cardiaca clínica. Se recomienda realizar ecocardiograma transtoracico cada 3 meses en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, FEVI limítrofe) o cada 4 a 6 meses en pacientes sin factores de riesgo. (Sanchez., 2011)

Terapia endocrina adyuvante en cáncer de mama (receptor hormonal positivo)

TAMOXIFENO: es un miembro de la familia de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

En el terreno adyuvante, cinco años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y mortalidad 30% lo que se traduce en un beneficio absoluto del riesgo de recaída a 15 años en un 12 % y riesgo de muerte en un 9%, la dosis de 20mg por día es la óptima las dosis mayores no ofrecen ventajas terapéuticas. (Sanchez., 2011)

Las ventajas del tamoxifeno son similar entre mujeres menopáusicas y premenopausicas. Sin embargo, en uso de tamoxifeno se asocia con la probabilidad de desarrollar cáncer de endometrio 1% y enfermedad tromboembolica en 2%

Ablación ovárica

Las mujeres premenopausicas con receptores hormonales positivos, la ablación ovárica se ha asociado con disminución en recurrencia y mortalidad. Los beneficios son similares en magnitud a los obtenidos en quimioterapia. (Sanchez., 2011)

Inhibidores de la aromatasa

Se recomienda la administración de inhibidores de la aromatasa en algún momento de tratamiento adyuvante en las pacientes postmenopausicas ya sea en monoterapia, tratamiento secuencial o adyuvancia extendido. (Sanchez., 2011)

Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopausicas.

Otra estrategia de tratamiento hormonal adyuvante es el tratamiento secuencial, en el cual las pacientes reciben tratamiento con 2 o 3 año con tamoxifeno y después inhibidores aromatasa para completar 5 años. (Sanchez., 2011)

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Están indicado en las mujeres que estén sometidas a cirugía conservadora. Disminuye el riesgo de recurrencia a 10 años, (loco regional o a distancia) y el riesgo de muerte a 15 años. El BOSST o sobreimpresión se considera como estándar de tratamiento, se administra usando electrones. (Sanchez., 2011)

La radioterapia postoperatoria reduce el riesgo de falla local en aproximadamente 2/3

La radioterapia está indicada en pacientes con 4 o más ganglios positivos, confirmado histológicamente, que tenga evidencia de extensión capsular, márgenes quirúrgicos cercanos, tumor de más de 5 centímetro de diámetro máximo e invasión de piel. (Sanchez., 2011)

La irradiación parcial a la mama es una modalidad empleada a tumores pequeños esta puede emplearse en forma de:

1. Braquiterapia instercial con implante de tasa alta o baja
2. Braquiterapia intracavitaria
3. Radioterapia intraoperatoria

Radioterapia externa conformacional

VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACION

El perfil molecular probablemente tendrá una la relación de predictibilidad, que definan el tratamiento óptimo de acuerdo al estadio clínico de las pacientes afectadas de Cáncer de Mama en el servicio de oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO.

8.1 Área y periodo de Estudio

El área de estudio de la presente investigación estuvo centrada en los pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de oncología con el diagnóstico de cáncer de mama en el período comprendido Enero 2015- Enero 2018.

La presente investigación se realizó en el departamento de Managua, con base en el Hospital Carlos Roberto Huembés, situado en el nuevo paso desnivel de las piedrecitas.

8.2 Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es de correlación. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retro-prospectivo, por el período y secuencia del estudio es longitudinal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico y predictivo (Canales, Alvarado y Pineda, 1996)

8.3 Enfoque del estudio

De acuerdo al enfoque de la presente investigación, por el uso de los datos cuantitativos y análisis de dicha información cuantitativa, así como su integración holística-sistémica, esta tesis monográfica se realizó mediante la aplicación de un enfoque cual cuantitativa de investigación.

8.4 Unidad de Análisis

Tomando como referencia los objetivos del estudio y su alcance, la unidad de análisis de la presente investigación corresponde a las pacientes con cáncer de mama que acuden a la consulta externa del servicio de oncología en el período de enero 2015-E} 2018.

8.5 Universo y Muestra

Para el desarrollo de la presente investigación y por sus características particulares, el universo o población objeto de estudio fue definida por 80 pacientes que fueron atendidos en el servicio oncología con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de tiempo comprendido Enero 2015- Enero 2018.

El tamaño de la muestra se corresponde con el universo 80 pacientes que aplicaron los criterios de inclusión y exclusión

8.6 Tipo de Muestreo

Debido a que el número de pacientes es limitado se decidió incluir en el estudio a todos los pacientes o casos disponibles, por lo que no se aplicó ningún procedimiento para determinación del tamaño muestra o selección muestra, por lo que corresponde a un muestreo no probabilístico

8.7 criterios de selección de la muestra.

Criterios De Inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama canalicular o lobulillar
- Paciente con historia clínica completa
- Pacientes que pertenezcan al servicio de oncología

Exclusión

- Pacientes con Ca de mama in situ.
- Pacientes con otro subtipo histológico de cáncer de mama.
- Pacientes que tengan diagnóstico de otro cáncer.

8.8.1 Instrumento (ficha de recolección).

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos con experiencia en el tema, se elaboró una ficha preliminar (piloto) y esta fue validada con 5 expedientes. Una vez revisada e integrados los hallazgos de la validación se diseñó una versión final. El instrumento estructurado incluyó las siguientes variables

- I. Aspecto sociodemográficos
- II Esquemas de tratamiento
- III Estadio clínico tumoral y perfil molecular
- IV Etapa de los pacientes

8.8.2 Fuente de información.

La fuente de información fue secundaria, correspondiente al expediente clínico.

8.8.3 Recolección de datos

Previa autorización de las autoridades del hospital Carlos Roberto Huembes (dirección y docencia) para el acceso a la información del libro de registro de consulta externa Del servicio de oncología en el periodo de estudio, Posteriormente se visitó admisión donde se solicitó los expedientes y se revisaron para llenar la ficha de recolección de datos. Este proceso se llevó a lo largo del 2015 y 2018.

8.9 Plan de tabulación y análisis estadístico.

8.9.1 Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creó una plantilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS versión 24 (IMB Statistic 2016).

8.10 Plan de Análisis

8.10.1 Plan de tabulación

Se realizaron los análisis que corresponden a la calidad de las variables incluidas. Los cuadros de salida con las tablas de contingencia con porcentaje total y las pruebas de correlación y medidas de asociación que fueron necesarias realizar. Para esto se definieron los cuadros de salida para el tipo de variables

8.10.2 Plan Estadístico.

Se realizó en el software estadístico spss, v.24 para Windows.

Se realizaron variables numéricas continuas y las estadísticas respectivas con intervalos de confianza para variables numéricas.

También se realizó variables de categoría donde se le aplicaron pruebas de Chi cuadrado. También se realizaron pruebas no paramétricas con el coeficiente de correlación de Pearson y spearman y sobrevivencia Kapplan Meye

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariables o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)						Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Doctal	Encuesta	Entrevista	Grupo Focal		
Objetivo 1 Caracterizar los aspectos sociodemográficos con las comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama	1. Características sociodemográfica	1.1. Edad	1.1.1. Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	XX						Cuantitativa discreta.	Edad en años
		1.2. Procedencia	1.2.1. Residencia habitual del paciente	XX						Cualitativa nominal	1. Urbano 2. Rural
		1.3. Escolaridad	1.3.1. Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento Docente	XX						Cualitativa nominal	1-Analfabeta 2- Primaria 3-secundaria 4-Tecnico 5- Licenciatura

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariables o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)						Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Doctal	Encuesta	Entrevista	Grupo Focal		
<u>Objetivo 1</u> Caracterizar los aspectos sociodemográficos con las comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama	1. Antecedentes familiares	1.1 Historial familiar que se supone un factor de riesgo	Historia de cáncer familiar en la familia	XX						Nominal Dicotómica	0- Si 1- No
		2.1 Factor de riesgo que contribuye a desarrollar padecimiento actual	Diabetes	XX						Dicotómica	0- Si 1- No
	2. Antecedentes personales patológico	Cardiopatía								Dicotómica	0- Si 1- No

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariables o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)						Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Doctal	Encuesta	Entrevista	Grupo Focal		
Objetivo 2. Describir los esquemas de tratamientos de cáncer de mama en el programa de oncología	2 Tratamiento	2.1 Quimioterapia	2.1.1 Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del primario	XX						Dicotomica	0-Si 1-No
		2.2 Hormonoterapia	2.2.1 Tratamiento preparado con acción Hormonal	xx						Dicotómica	0-Si 1-No
		2.3 Trastuzumab	2.3.1 Anticuerpo monoclonal humanizado							Dicotomica	0-Si 1-No
		2.4 Tamoxifeno	2.4.1 Medicamento conocidos como anti estrógeno								

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariables o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)					Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas	
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Doctal	Encuesta	Entrevista			Grupo Focal
Objetivo 2 Describir los esquemas de tratamiento de cáncer de mama en el programa de Oncología	2.1 Tratamiento	2.1.2 Cirugía	Tratamiento para detener o disminuir la cantidad de estrógeno producido en los ovarios.	XX						Dicotómica	0-Si 1-No
		2.1.3 Ablación ovárica								Dicotómica	0-Si 1-No
		2.1.4 Radioterapia adyuvante	Se denomina así a la radioterapia que se administra como primer tratamiento. Su finalidad es reducir el tamaño del tumor y así, facilitar la cirugía posterior.	XX						Dicotómica	0-Si 1-No

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariables o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)					Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas	
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Doctal	Encuesta	Entrevista			Grupo Focal
Objetivo 3 Establecer la asociación entre el estadio clínico tumoral y perfil molecular en los pacientes con cáncer de mama	3.1 Estadio clínico y perfil molecular	3.1.1 Estadio clínico tumoral	Manera de describir la estadificación ayuda a determinar dónde está el tumor original, qué tan grande es, si se ha propagado y a dónde lo ha hecho.	XX						Cualitativa Ordinal	1-IA 2-IB 3-IIA 4-IIB 5-IIIA 6-IIIB 7-IIIC 8-IV
		3.2.1 Perfil molecular	Medida de la actividad (de la <u>expresión génica</u>) de miles de genes simultáneamente, para crear una imagen global de la función celular.							Cualitativa Ordinal	1- Receptores de estrógeno -2-Receptor progsterona 3-HER2 4-K6

IX Matriz de Operacionalización de Variables.

Objetivo General: Determinar el perfil molecular en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembés - Policía Nacional en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero del 2018

Objetivos Específico	Variable Conceptual	Subvariable Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)					Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas	
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Cuasi Experimento (Expedientes)	Anal. Docta	Encuesta	Entrevista			Grupo Focal
Objetivo 4 Establecer el índice de sobrevivencia en la etapa de la enfermedad de los pacientes con cáncer de mama en el programa de Oncología	4.1 Etapa de la enfermedad	4.1 1 Etapa clínica o etapa final	Es cuando la enfermedad desaparece, se vuelve crónica o el paciente fallece	XX						Cualitativa Ordinal -	1-Sin enfermedad 2-Enfermedad estable 3-Progresión 4-Recurrencia 5-Muerte

VIII.5 Consideraciones éticas

Para la elaboración de este estudio se solicitó a las autoridades médicas del Hospital Carlos Roberto Huembés, permiso y autorización para la realización del llenado de instrumento de recolección de datos bajo compromiso de resguardar la privacidad de los datos obtenidos, solo se tomó la información necesaria de los expedientes clínicos cumpliendo con los compromisos éticos fundamentales siendo de uso e interés exclusivo de la institución

Sesgo y su control

El sesgo de selección fue evitado a través de una selección completa (sin exclusión) de los casos y el sesgo de información fue evitado a través de una revisión estandarizada de los expedientes y por las mismas personas

8.8 Métodos, técnica e instrumentos para la recolección de datos e información

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicó la siguiente técnica cuantitativa de investigación, que consiste en el llenado de ficha de recolección estructurada y previamente diseñada a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los casos en estudio

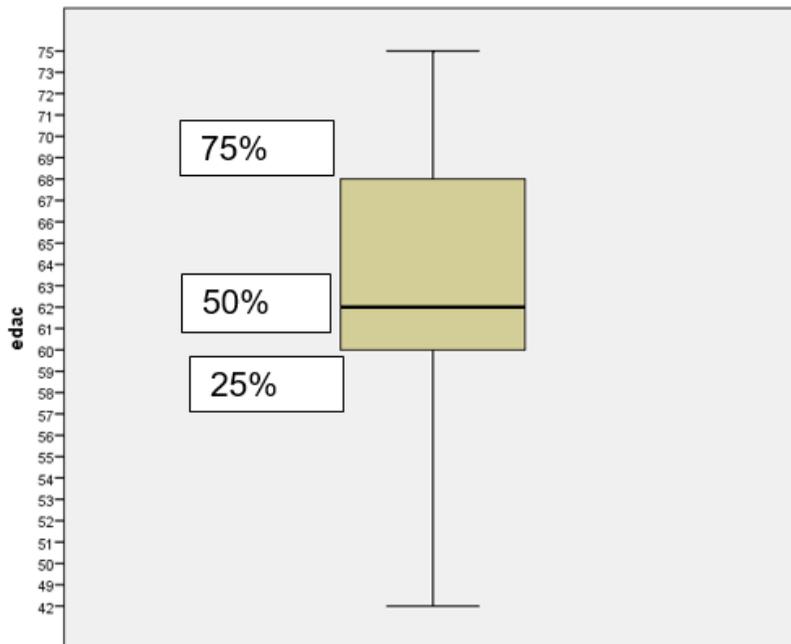
IX. RESULTADOS

En base a los datos obtenidos de la investigación, podemos hacer análisis de los siguientes resultados:

1. Características sociodemográficas con las comorbilidades de las pacientes en estudios

En cuanto a la edad de los pacientes estudiados se presentó un promedio de 61 años, con **mediana de 62**, moda de 62 y desviación estándar de 6.320, con un rango de 33, mínimo de 42 y máximo de 75 (Tabla1)

Tabla 1. Edad de las pacientes



Estadísticos		
Edad		
N	Válido	80
	Perdidos	0
Media		61.93
Mediana		62.00
Moda		62
Percentiles	25	59.25
	50	62.00
	75	67.75

Fuente: Ficha de recolección-expediente clínico

El nivel de procedencia que predominó en de los pacientes estudiados fue el urbano con el 95%, seguido por el rural con el 4% rural. (Tabla 2).

En relación con la edad se puede observar que en los cuatro grupos de edades predominó grupo etario 51-60 con 35 pacientes seguido del grupo 41-50 años con total pacientes de 23 pacientes y 31-40 años con 3 pacientes respectivamente, también podemos analizar que del total de paciente se concluyó que 10 pacientes tenía un nivel escolaridad primaria, secundaria 40 pacientes y superior 10 pacientes respectivamente

Tabla 2 escolaridad y procedencias de las paciente en estudios

ESCOLARIDAD			PROCEDENCIA		TOTAL
			URBANO	RURAL	
Primaria	edad	31-40	1		1
		41-50	1		1
		51-60	4		4
		61 a mas	4		4
	Total	10		10	
Secundaria	edad	41-50	12	1	13
		51-60	17	0	17
		61 a mas	9	1	10
	Total	38	2	40	
Superior	edad	31-40	2	0	2
		41-50	9	0	9
		51-60	12	2	14
		61 a mas	5	0	5
	Total	28	2	30	
Total	edad	31-40	3	0	3
		41-50	22	1	23
		51-60	33	2	35
		61 a mas	18	1	19
	Total	76	4	80	

Tabla 3 Antecedentes patológicos familiares de las pacientes en estudios

Con respecto a las paciente en estudios y antecedente familiar de cáncer cualquier tipo se encontró 10 % la mama tenia historia cáncer de mama, 13.8 % antecedente familiar al papa y 23.8 % antecedente hermano y 76.3 % negados

Antecedentes patológicos familiares		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Mama	8	10.0
	Papa	3	3.8
	Hermano	8	10.0
	Negado	61	76.3
	Total	80	100.0

Tabla 4. Antecedentes patológicos personal de las pacientes en estudios

En cuanto a los pacientes estudiados se analizó antecedentes personales patológicos encontrándose mayor incidencia no tuvieron APP (70 %), seguido de diabetes (22.5%) y cardiopatía en un (6%)

Antecedentes patológicos personal		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Diabetes	18	22.5
	Cardiopatía	6	7.5
	Ninguno	56	70.0
	Total	80	100.0

La prueba de correlación de Pearson (bilateral) ,aporto las evidencias estadísticas de un valor de $p= 1$ el cual se encontró que el nivel crítico de comparación $\alpha= 1$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística perfecta positiva .en cuanto al cáncer de mama y diabético

De los pacientes en estudio se encontró que al relacionar estado nutricional con incidencia cáncer de mama encontrando que el mayor número de pacientes se

Estado Nutricional del pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrido	1	1.3
Eutrófica	4	5.0
Sobre Peso	28	35.0
Obesidad Grado I	30	37.5
Obesidad Grado Ii	16	20.0
Obesidad III	1	1.3
Total	80	100.0

encontraban en obesidad grado I (37.5%), seguido de sobrepeso en un (28%) y por ultimo desnutrido en un (4%)

Antecedentes personales	Frecuencia	Porcentaje
Tabaquismo	2	2.5
Alcohol	6	7.5
Tabaquismo Mas Alcohol	2	2.5
Ninguno	70	87.5
Total	80	100.0

Al procesar la información se obtuvo que del 100% de los pacientes estudios solo el 2.5% tenía como habito toxico tabaquismo, el 7.5% alcohol y asociación entre amos 2.5%, y el resto paciente no tenían hábitos toxico documentado

Objetivo 2- Esquemas de tratamiento que recibieron paciente en estudios

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Cirugía	3	3.8	3.8
	Quimioterapia	18	22.5	22.5
	Hormonoterapia	4	5.0	5.0
	Cirugía-Radio	1	1.3	1.3
	Quimio-Radio	4	5.0	5.0
	Cirugía-Quimio	10	12.5	12.5
	Cirugía-Hormono	6	7.5	7.5
	Quimio-Hormono	8	10.0	10.0
	Cirugía-Quimio-Radio	22	27.5	27.5
	Cirugía-Radio-Hormono	4	5.0	5.0
	Total	80	100.0	100.0

Fuente: Expediente clínico

En relación el tipo de tratamiento brindado la concomitancia establecida de mayor prevalencia fue cirugía-quimioterapia y radioterapia con un 27.5% (acumulado 95%), seguido por quimioterapia única con un 22.5% (acumulado 26.3%), seguido de cirugía-quimioterapia con un 12.5% (acumulado 50%) en menor medida cirugía sola en un 3.8% de los pacientes

Al analizar el tipo de quimioterapia brindado en las pacientes en estudio se observó que el esquema más utilizado fue adriamicina- ciclofosfamida y 5- fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida en un 21.3%, seguido de paclitaxel y carboplatino en un 7.5% y en menor medida docetaxel con 1.3%

Esquema de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
A-C	17	21.3
Paclitaxel	1	1.3
Paclitaxel-CBP	6	7.5
FAC	17	21.3
FEC	5	6.3
CMF	2	2.5
Capecitabine	4	5.0
Docetaxel	1	1.3
metrotexate-docetaxel-cisplatino	1	1.3
No recibió	19	23.8
trastuzumab-doce	4	5.0
Trastuzumab	3	3.8
Total	80	100.0

Fuente: Expediente.

Pacientes que se sometieron a cirugía parte de su tratamiento

Pacientes que se sometieron a cirugía parte de su tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
conservadora	27	33.8
Radical	22	27.5
no realizada	31	38.8
Total	80	100.0

Fuente: expediente clínico

En relación a las pacientes en estudio que se sometieron a cirugía se obtuvo que 33.8% de las paciente tuvo una cirugía conservadora seguido de 27.5% radical y el 38.8% no se realizó cirugía

Radioterapia

Radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Adyuvante	23	28.7
no	57	71.3
Total	80	100.0

Fuente: Expediente clínico

En cuanto a las paciente en estudios que se sometieron a radioterapia se obtuvo que el 28.7% modalidad adyuvante y 71.3% no se realizo

Receptores Hormonales

Receptores	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	50	62.5
Anastrozol	12	15.0
Tamoxifeno	10	12.5
Lastrozol	7	8.8
Exemestano	1	1.3
Total	80	100.0

De las paciente en estudios que expresaron receptores hormonales positivo y recibieron hormonoterapia se obtuvo que de total de paciente 62.5% no recibió, 15% recibió Anastrozol, 12.5% tamoxifeno y 8.8% letrozol

La prueba de Kramer aportó las evidencias estadísticas con el valor de $p=.052$ el cual es mayor que el nivel crítico esto indica que obtuvo una respuesta estadística significativa Por lo tanto la prueba de Kramer demostró que existe asociación entre la etapa clínica y el perfil molecular en los pacientes con cáncer de mama

Tabla 2

Medidas simétricas

		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Phi	.717	.052
	V de Cramer	.358	.052
N de casos válidos		80	

Objetivo 3. Etapa clínica relacionada perfil molecular de los pacientes en estudio

Etapa Clínica		Lumin al A	Lumin al B	HER2	Triple negativo	No reportad o	Total
Etapa Clínica del cáncer de mama al momento del diagnostico	IA	1	1	1	3	5	11
	IIA	6	3	4	3	0	16
	IIB	12	4	2	2	2	22
	IIIA	1	3	3	0	2	9
	IIIB	4	3	4	2	2	15
	IIIC	0	1	0	2	0	3
	IV	2	0	0	1	0	3
	No estadificable	0	0	0	0	1	1
Total		26	15	14	13	12	80

Al correlacionar etapa clínica con reporte de inmunohistoquímica se obtuvo que el que mayor porcentaje de la etapa clínica fue etapa clínica IIB correspondiendo 12 pacientes que reporto perfil molecular luminal A, seguido luminal B que se obtuvo 15 pacientes y la etapa clínica mayor relevancia IIB (22 pacientes), seguido de perfil molecular HER2 reportaron 14 pacientes

Objetivo 3

Correlaciones

Medidas no Paramétricas		Inmunihiisoquimi ca	Etapa Clinica Del Cancer De Mama Al Momento Del Diagnostico
inmunihiisoquimica	Correlación de Pearson	1	-.110
	Sig. (bilateral)		.330
	N	80	80
Etapa Clinica del cancer de mama al momento del diagnostico	Correlación de Pearson	-.110	1
	Sig. (bilateral)	.330	
	N	80	80

Con respecto asociación del perfil molecular y la etapa clínica según el método de correlación de Pearson no apporto evidencia estadística con valor de $p = .330$ respectivamente el cual es menor que el nivel crítico $\alpha = 0.05$ esto nos indica que no hubo respuesta significativa entre la asociación del perfil molecular y la etapa clínica.

Etapa clínica		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Enfermedad estable	59	73.8
	Progresión	8	10.0
	Recurrencia	4	5.0
	muerte	9	11.3
	Total	80	100.0

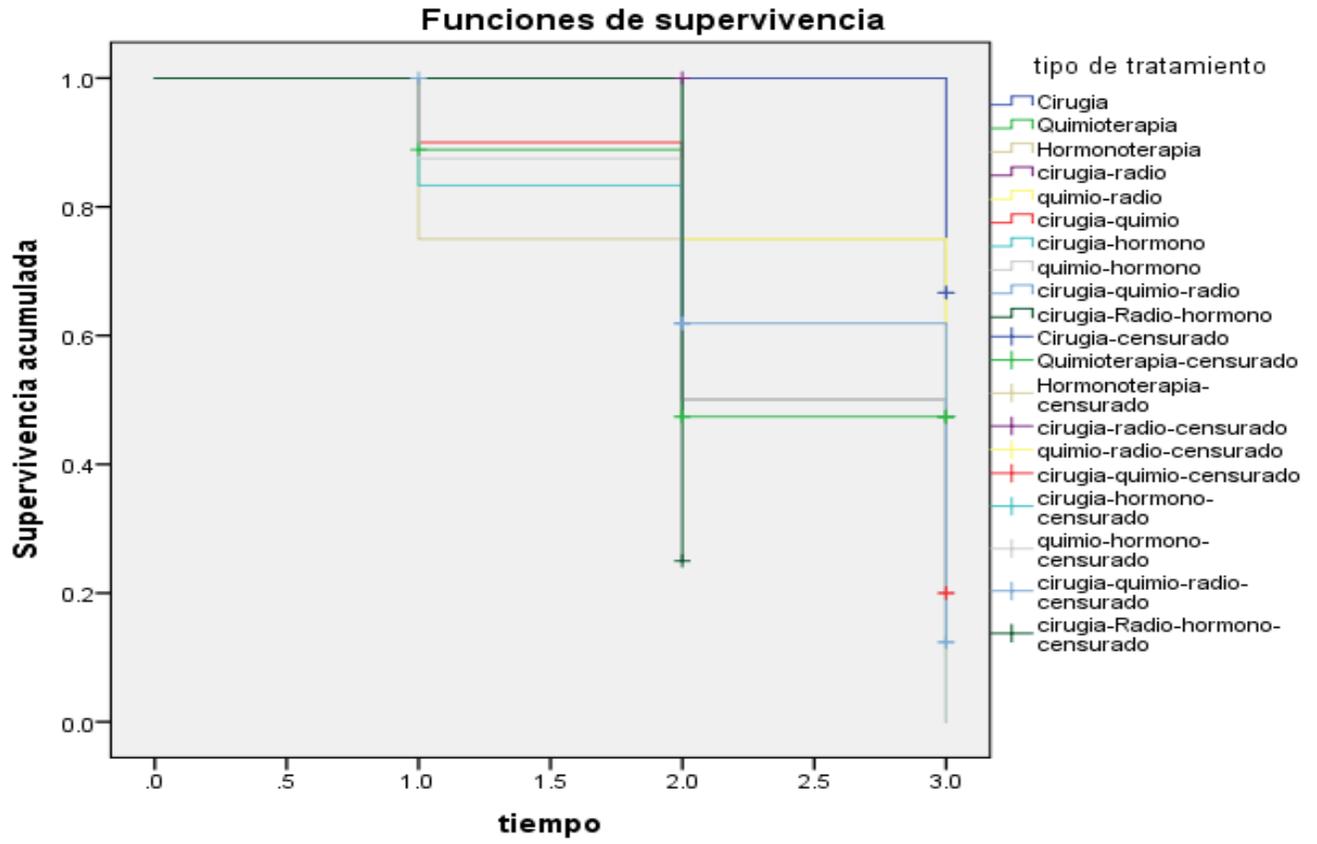
Al comparar la etapa clínica con evolución de la enfermedad se observa que en la etapas clínicas IIA (15 paciente) y IIB (15 pacientes) hubo mayor número de paciente con enfermedad estable, así como y la etapa clínica IIIB (15 pacientes), seguido de la

progresión de la enfermedad que se encontró mayor número de pacientes en etapa clínica IA (3 pacientes), IIB (3 pacientes) y por último número de muertes se encontró en la etapa clínica IIA, IIB (1 paciente) y IIIB con 4 paciente). **Mortalidad del 11%**

		Evaluación de la enfermedad				Total
		Enfermedad estable	Progresión	Recurrencia	Muerte	
Inmunohistoquímica	Luminal A	18	3	3	2	26
	Luminal B	14	0	0	1	15
	Her2	7	3	0	4	14
	Triple Negativo	9	1	1	2	13
	No Reportado	11	1	0	0	12
Total		59	8	4	9	80

En el contexto la prueba de correlación Rho de Spearman demuestra que el valor estadístico que aporta es $p = 1$ el cual es igual que el nivel crítico esto indica que se obtuvo una respuesta estadística significativa por lo tanto, existe correlación entre el perfil molecular y la evaluación de la enfermedad

Objetivo 4



I. DISCUSION

En las paciente diagnosticada con cáncer de mama, estadio clínico y tumoral se puedo encontrar que.

En cuanto a la edad de los pacientes estudiados, se encontró en relación a datos demográficos se demostró que el mayor número de mujeres con cáncer de mama, se ubicó en el grupo etario comprendido en mayor de 51 años (16). colima-Mexico: ELSEVIER.).

El nivel de procedencia que predominó en las pacientes estudiadas fue el urbano con el (38) 47.5%, seguido por el rural con el 17.5% (14 pc). 16) con datos encontrados en en estudio realizado Dr. Víctor Manuel Berríos Alvarado, Hospital Roberto Calderón Roque, La procedencia de la urbanización lógicamente es producto, de la accesibilidad de la población a la atención. Concentrado al mayor número en las cabeceras departamentales y la capital Managua. La prueba de Kramer aporto las evidencias estadísticas con el valor de $p=.366$ el cual es mayor que el nivel crítico que el estudio del Dr Víctor Berrios se dio más áreas rurales

El nivel de escolaridad que predominó en el estudio fue educación secundaria con el 47. (38), seguida de la educación superior 28 pacientes y con el 12% en primaria, colima-Mexico: ELSEVIER donde reporta que los paciente que tiene mayor nivel socioencomico alto se diagnostica mas cancer de mama y las paciente con nivel socioeconomico bajo aumenta la mortalidad (nivel significancia 0.286)

En cuanto los antecedentes personales patológicos La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral) siendo mayo frecuencia diabetes en un 22. 5% no así en los pacientes con cardiopatía un porcentaje 7. 5% (correlación Pearson 1). Esto habla que las mujeres con diabetes tipo 2 tenían una incidencia modestamente elevada de cáncer de mama en comparación a las que no tienen diabetes, Michels KB, Solomon CG, Hu

FB, *et al*: Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26: 1752-1758, 2003

De los pacientes en estudio se encontró que al relacionar estado nutricional con incidencia cáncer de mama encontrando que el mayor número de pacientes se encontraban en obesidad grado I (mayor progresión 6 pacientes y muerte 4 pacientes), seguido de sobrepeso en un (28) donde se encontró que hubo mayor incidencia de enfermedad estable (24 pc), progresión y muerte en 2 pacientes y por ultimo desnutrido en un y las que más se murieron fueron las de obesidad grado II (5) esto relacionado en lo que la publicación explica que Wadden, T.A.; Butryn, M.L.; Wilson, C. Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* **2007**, 132, 2226–2238. El pronóstico para la supervivencia a largo plazo después del tratamiento para el cáncer de mama es más pobre en mujeres con sobrepeso u obesas, lo cual se debe a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad oncológica y la aparición de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipos 2 que son comorbilidades comunes en las pacientes con cáncer de mama

Con respecto a las paciente con cáncer de mama y antecedente familiar de cáncer se encontró que con el hecho de tener antecedente de la mama padecer cáncer de mama el 10% va a padecer cáncer, hermanas tiene la probabilidad de desarrollar enfermedad en un 8% y las que los negaron tiene más probabilidades los que explica y nos da comprender la heterogeneidad de la enfermedad tal como se evidencio en un publicación realizado en México Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas. Sanchez D.J (2011) consenso nacional sobre cáncer de mama colima-Mexico.

En cuanto a la clasificación molecular de los pacientes estudiados arrojando resultados de tal manera que luminal A correspondió a 26 pacientes, luminal B 15 pacientes (significancia aproximada (0.052) lo que se evidencia en una publicación de ELSA CURTIT, VIRGINIE, (2013) Discordances in Estrogen Receptor Status, Progesterone

Receptor Status, and HER2 Status Between Primary Breast Cancer and Metastasis *The Oncologist*; 18:667–674 seguido de HER2 14 pacientes y triple negativo 13 pacientes.

Al comparar la etapa clínica con evolución de la enfermedad se observa que en la etapas clínicas IIA (15 paciente) y IIB (15 pacientes) hubo mayor número de paciente con enfermedad estable, esto corresponde a lo publicado en el estudio que se llevó acabo Dr. *Nelson Rivera Torres residente de Cirugía General, hospital Oscar Danilo Rosales- león*, factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama, 2005-2007, donde expone Se observa buena supervivencia en este estudio porque 30 de nuestros pacientes (71%) se captaron en estadíos 0 y 2, lo cual conlleva un mejor pronóstico.

Al comparar y analizar el perfil molecular y evaluación de enfermedad se logró obtener que de los paciente que expresaron luminal A cursan con enfermedad estable (18 pacientes) así mismo los luminal A se encontró que junto al HER2 tuvieron mayor progresión (3 paciente), mayor recurrencia luminal A y se murieron más lo que expresaron HER2 (4 pacientes). (Prueba de correlación Pearson P:1) en contraste con estudio realizado, Dr. Víctor Manuel Berríos Alvarado, Hospital Roberto Calderon Roque, Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre-Menopáusica en estudio 2014-2015. El 43.3% tenían metástasis y si nos referimos al triple negativo y el Her2 y el 30.0% se identificó que tenían metástasis, comparado con datos obtenidos que también se logró identificar que luminal a tenia mayor taza de recurrencia

XI CONCLUSIONES

El presente estudio sobre perfil molecular del cáncer de mama en pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembés que se recolectó información a través de la ficha de datos.

1. Con resultados predominantes se observó mayor predominio edades entre 51-60 años, con educación secundaria y procedente del casco urbano. El mayor número de pacientes con antecedente personales (sobrepeso a obesidad grado II, diabetes y cardiopatía) encontrando, el 68 %, 22.5% eran diabéticas y 6.3 cardiopatas así mismo se encontró sobrepeso en un 33%, obesidad grado I 20%
2. Al analizar terapia proporcionado a los pacientes se obtuvo que la más frecuente fue la concomitancia cirugía, quimioterapia y radioterapia 27.5 % seguido de quimioterapia sola en un 22.5 % y cirugía quimioterapia 12.5%
3. Los resultados de la etapa clínica y perfil molecular se obtuvo que la etapa clínica más frecuente es IIB y perfil molecular se analizó luminal A 12 pacientes, luminal B 15 pacientes etapa clínica IIB y HER2 14 pacientes IIA-III B. Al evaluar etapa clínica y evaluación de la enfermedad encontramos que los paciente que tenían enfermedad estable se situaban en etapa clínica IIA, IIB y III B, mayor progresión etapa clínica IA y IIB y murieron las que se situaba en etapa clínica IIA, IIB y III B.
4. Se evidencio que de todos los pacientes evaluados 59 correspondían a una enfermedad estable, 8 pacientes con progresión, 4 tuvieron recurrencia y 9 fallecieron en el periodo de estudio

II. RECOMENDACIONES

Al Hospital

1. Realizar un protocolo de evaluación de la paciente con cáncer de mama que incluya factores sociodemográficos, antecedente personal patológico, hábito tóxico y perfil molecular en las pacientes de la unidad de oncología y determinar el estadio de afección para poder otorgar tratamiento oportuno e incidir en factores que cambiarían pronóstico libre de enfermedad.
2. Promover campañas de concientización hábitos saludables en las consultas de los servicios que atienden a los pacientes con cáncer de mama, para lograr la disminución de hábitos tóxicos, estado nutricional que precipiten la disminución tanto de la mortalidad y morbilidad en las pacientes de cáncer mama.
3. Atención oportuna de enfermedad concomitante al cáncer de mama y evitar que la descompensación de estas promueva afectación en la calidad de vida y disposición consulta periódicas al servicio de oncología.

XIII- BIBLIOGRAFÍA

Baselga J, Bradbury Ian, Eidtmann H, et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01–06/EGF 106903): a phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2011; 70(S3-3). doi:10.1158/0008/5472.SABCS1110-S1153-1153.

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez. Radiología México 2009 Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario cuarta revisión, colima 2011,; 1:117-126.

D. Faratian, S. J. Aitken, J. S. Thomas, (2010) *Annals of Oncology* 21: 1375–1387.

DE HE, JING-WEN BAI, (2015) *molecular and clinical oncology* 3: 607-612

Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011.

ELSA CURTIT, VIRGINIE, (2013) Discordances in Estrogen Receptor Status, Progesterone Receptor Status, and HER2 Status Between Primary Breast Cancer and Metastasis *The Oncologist*, 18:667–674.

Fumagalli D, Desmedt C, Ignatiadis M, Loi S, Piccart M, Sotiriou C. Gene profiling assay and application: the predictive role in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011;2011(43):124–7.

Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist* 2009; 14(7):645–56.

Henry J. Thompson, (2015) Impact of Weight Loss on Plasma Leptin and Adiponectin in Overweight-to-Obese Post-Menopausal Breast Cancer Survivors Nutrients, 7, 5156-5176.

Melinda Protani 2010; Effect of obesity on survival of women with breast cancer, systematic review and meta-analysis *Breast Cancer Res Treat*; 3(3): 123: 627–635

Michels KB, Solomon CG, Hu FB, *et al*: Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26: 1752-1758, 2003.

P. Eroles et al. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways *Cancer Treatment Reviews* 38 (2012) 698–707

Shuang Hao 2015, Overweight as a Prognostic Factor for Triple-Negative Breast Cancers in Chinese Women *PLOS ONE*.

Simone Kann, (2014) The impact of overweight and obesity on breast cancer: data from Switzerland, so far a country little affected by the current global obesity epidemic *Gland Surgery*; (3):181-197.

Thomson, C.A.; Thompson, P.A. Dietary patterns, risk and prognosis of breast cancer. *Future Oncol.* **2009**, 5, 1257–1269.

www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.191367098 PNAS u **September 11, 2001** u vol. 98 u no. 19 u **10869–10874**

Wadden, T.A.; Butryn, M.L.; Wilson, C. Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* **2007**, 132, 2226–2238.

FUNDACION MOVICANCER

ANEXO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Perfil Molecular Del Cáncer De Mama En Pacientes Del

Hospital Carlos Roberto Huembés

Periodo Enero 2015 – Diciembre 2018.

Ficha de recolección de datos

Identificación: _____

Edad: _____

Expediente: _____

Procedencia: _____

Escolaridad: _____

Antecedente familiares patológicos: si No

Mama Papa hermanos

Tipos de cáncer: _____

Estado nutricional: _____

Antecedentes personales patológicos: diabetes tipo 2 , cardiopatía , Otros.

Etapa clínica del cáncer de mama al momento del diagnóstico: _____

Inmunohistoquímica: RE RP HER2 KI67 receptor androgénico

Subtipo molecular: _____

Tipo tratamiento que recibe:

Cirugía: SI NO TIPO: _____

Radioterapia: SI NO TIPO: _____

Quimioterapia: SI NO TIPO: _____

Hormonoterapia: SI NO TIPO: _____

Evaluación: Sin enfermedad

Enfermedad estable

Progresión

Recurrencia

Muerte

OBJETIVO 1.

Grafico 1

Estadísticos		
Edad		
N	Válido	80
	Perdidos	0
Media		61.93
Error estándar de la media		.707
Mediana		62.00
Moda		62
Desviación estándar		6.320
Varianza		39.944
Rango		33
Mínimo		42
Máximo		75
Suma		4954

Grafico 2.

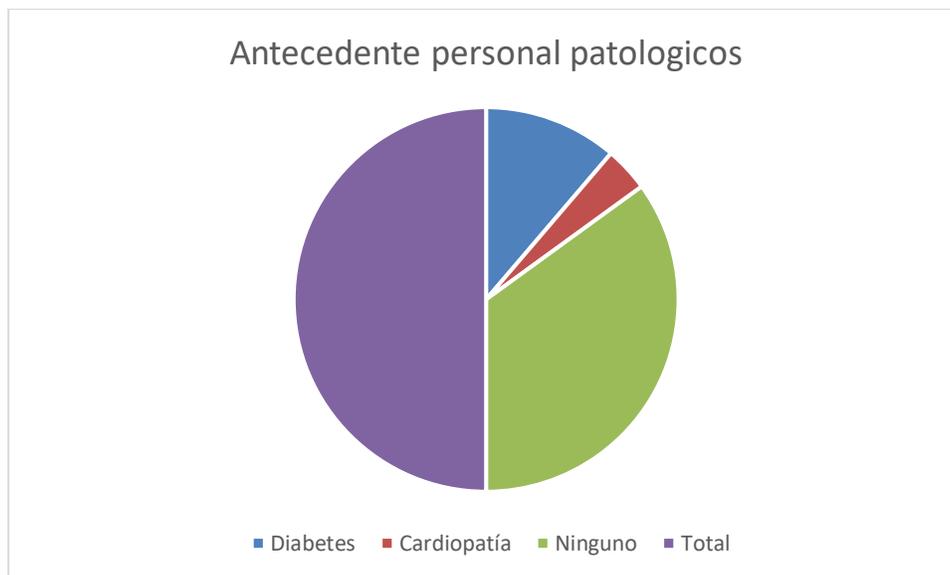


Grafico 3

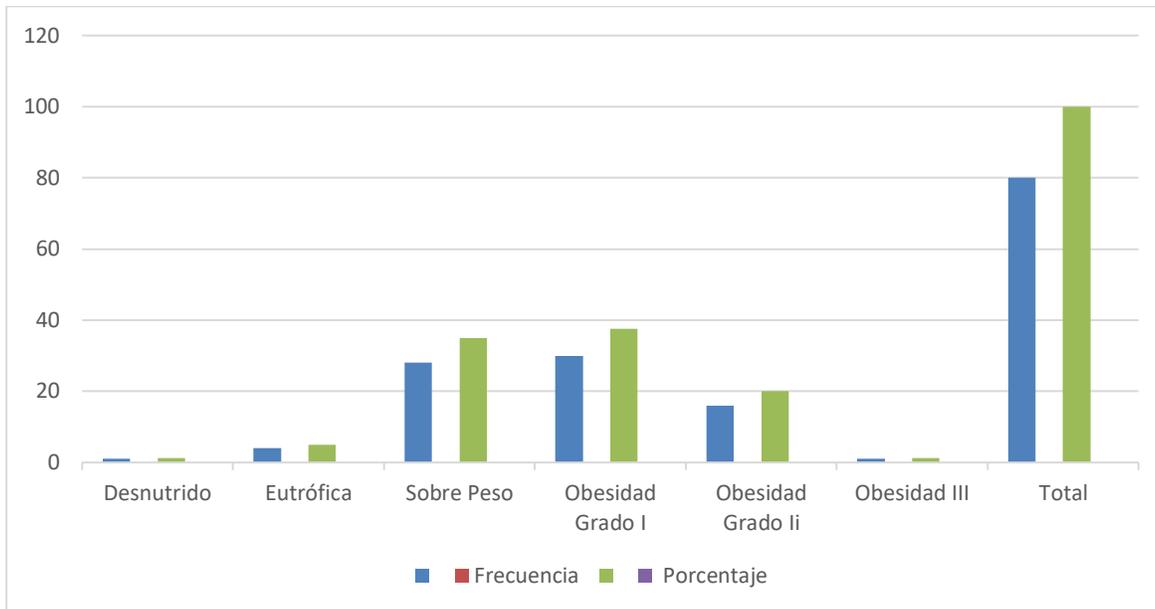
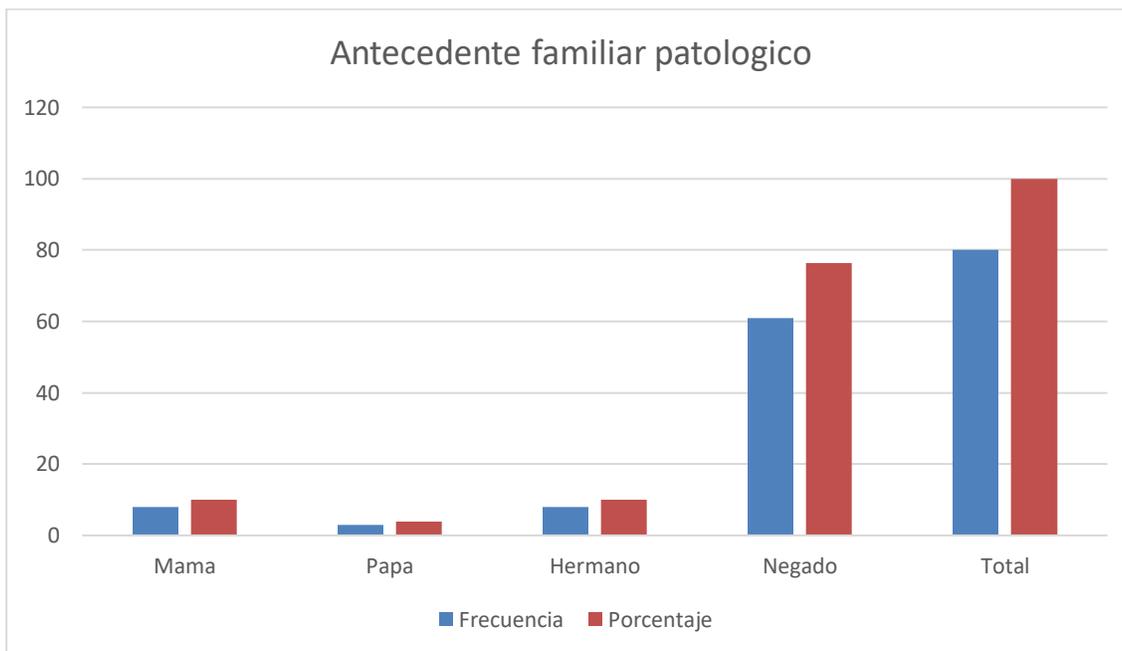
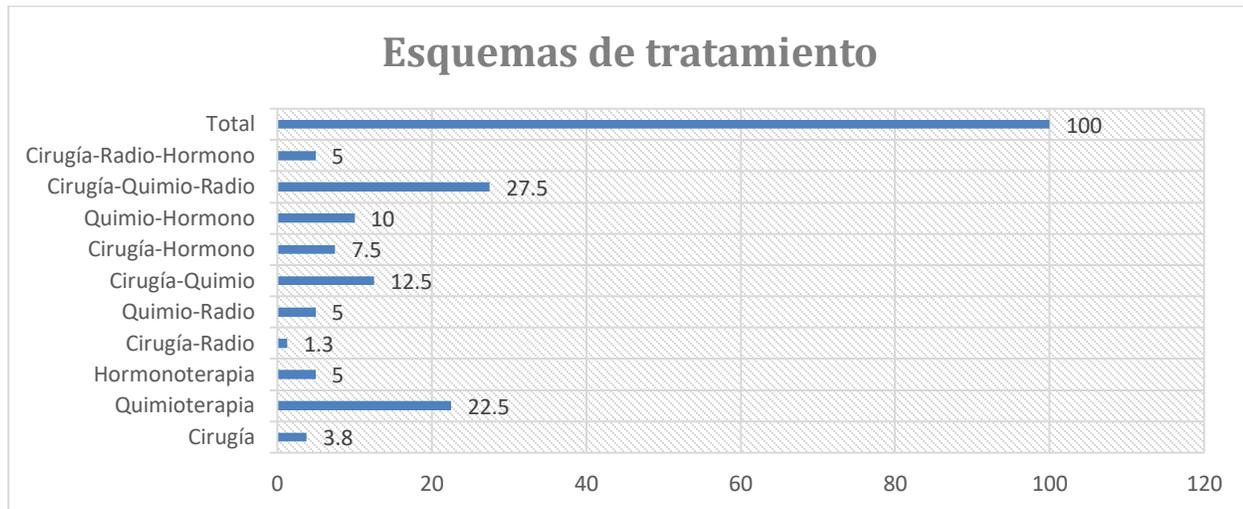


Grafico 4



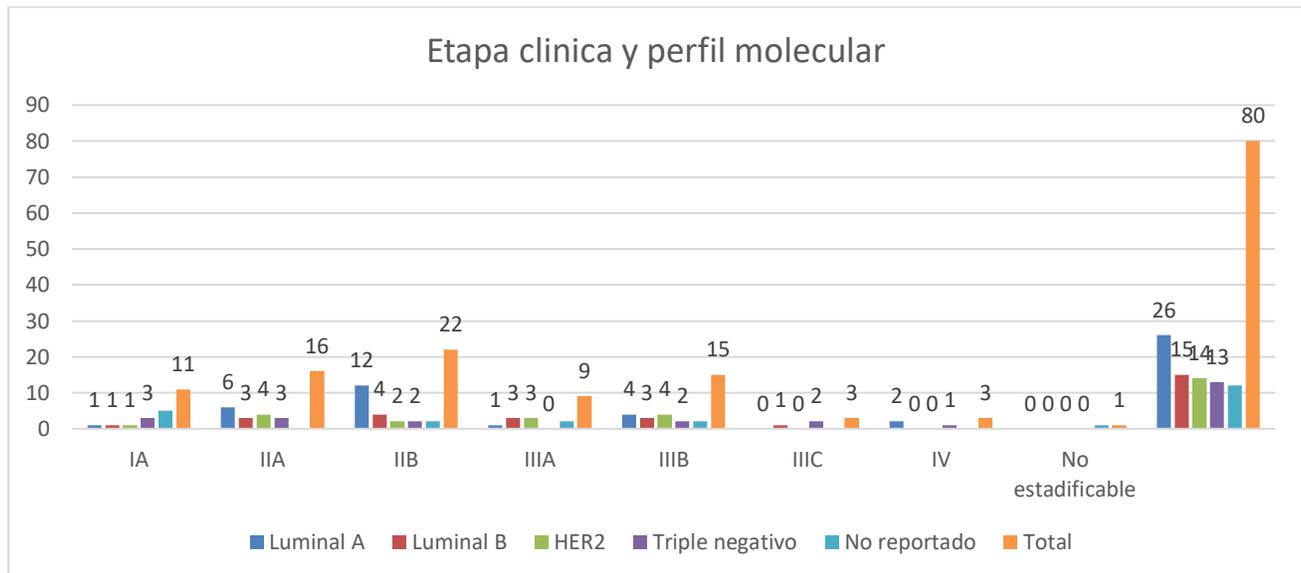
Objetivo 2

Grafico 1

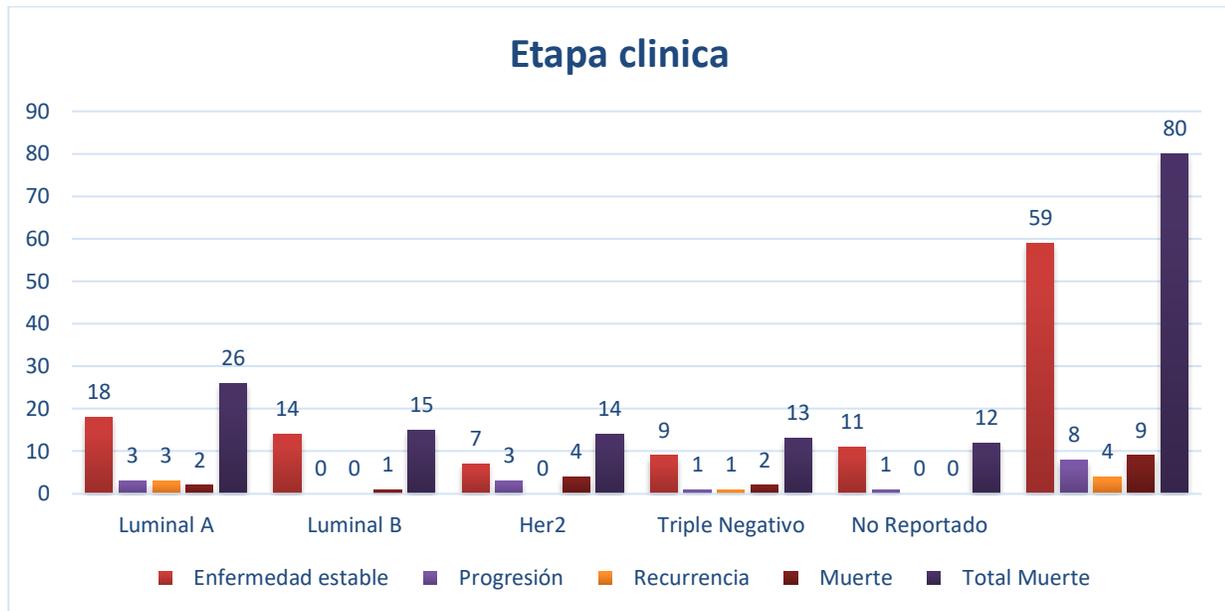


Objetivo 3

Grafico 1



Objetivo 4



Medidas simétricas

		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Phi	.286	.366
	V de Cramer	.202	.366
N de casos válidos		80	

		Evaluación de la enfermedad				Total
		Enfermedad estable	Progresión	Recurrencia	Muerte	
Inmunohistoquímica	Luminal A	18	3	3	2	26
	Luminal B	14	0	0	1	15
	Her2	7	3	0	4	14
	Triple Negativo	9	1	1	2	13
	No Reportado	11	1	0	0	12
Total		59	8	4	9	80

		Antecedentes Patológicos Familiares De Cáncer Mama	Antecedentes Patológicos Personales Diabetes	Hábitos Tóxicos
Antecedentes Patológicos Familiares De Cáncer Mama	Correlación De Pearson	1	.172	-.140
	Sig. (Bilateral)		.128	.217
	N	80	80	80
Antecedentes Patológicos Personales Diabetes	Correlación De Pearson	.172	1	.075
	Sig. (Bilateral)	.128		.509
	N	80	80	80
Hábitos Tóxicos	Correlación De Pearson	-.140	.075	1
	Sig. (Bilateral)	.217	.509	
	N	80	80	80