

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL BERTHA CALDERON ROQUE



MED
ESP/TOINOSBT
378.242
Mar
2016

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOOBSTETRICIA

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes diagnosticadas durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque

Escamear - Toda

Autora:

Dra. Silvia Elena Martínez Ruiz

Médico Residente de IV año de Ginecoobstetricia

Tutora Científica:

Dra. Luz Indiana Talavera M

Especialista en Ginecoobstetricia

Subespecialista en ginecología oncológica

Tutora metodológica:

Lic. Rosa Julia Gómez

Master en metodología de la investigación

CP - R027

Biblioteca Central "Salomón de la Selva"	
UNAN-Managua	
Fecha de Ingreso:	01-02-2017
Comprado:	Don y Ful. Med.
Precio: C\$	U\$
Registro No.	72188

Febrero 2016.



Dirección General de Docencia e Investigaciones – MINSa

Hospital Escuela Bertha Calderón Roque

TRIBUNAL EXAMINADOR

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEON.

Dr.(a) _____, Cédula de Identidad No: _____,

Culminó la **Especialidad de Ginecobstetricia**, en el año académico -2,015-2016

Realizó Defensa de Tesis: _____

En la ciudad de Managua, a los ----días del mes de -----del año 2,016.

<p><i>Carolina Amorethy Huerta</i> Nombre y apellidos</p>	<p><i>Carolina Amorethy Huerta</i> Firma del Presidente</p> <p>Dra. Carolina Amorethy Huerta GINECO-ONCOLOGA COD. MINSa 17091</p>
<p><i>Alicia del Carmen Alvarado Alarcón</i> Nombre y apellidos</p>	<p><i>Alicia Alvarado Alarcón</i> Firma del Secretario</p> <p>Alicia Alvarado Alarcón GINECOLOGA PATOLOGA COD. MINSa 4090</p>
<p><i>María delma Ofeso M.</i> Nombre y apellidos</p>	<p><i>María delma Ofeso M.</i> Firma del Vocal</p>

Dra. Sonia Esmeralda Cabezas Elizondo
Subdirectora Docente
Hospital Escuela Bertha Calderón Roque

AGRADECIMIENTO

Es preciso agradecer por lo recibido:

Agradezco a Dios, por otra de mil bendiciones recibidas.

Agradezco a mis padres: María Elena Ruiz y Miguel Ángel Martínez, de quienes soy fruto y que gracias a sus grandes esfuerzos y sacrificios estoy ahora en este punto de mi vida.

A mi esposo Carlos Diaz, quien es mi compañero de vida, compañero de alegrías y tristezas, compañero de cargas y apoyo invaluable en mi proceso de formación.

A mis hijos: Luis Fernando y Fabian (en camino), que son mi fuerza y mi motivo de lucha.

A mi tutora y maestra, Dra. Luz Indiana Talavera; por su enseñanza en todo el proceso de mi formación y su apoyo incondicional en este trabajo.

Por último, pero no menos importante; a mi gran amiga Ilce Padilla, quien es una persona transparente e incondicional, quien se ganó mi aprecio por su sencillez y humildad.

DEDICATORIA

La culminación de este trabajo representa también el término de una etapa más de mi vida profesional, otro logro que consigo con el apoyo de las personas que son importantes para mí y son a quienes les dedico este triunfo.

Lo dedico a Dios, quien me iluminó, me guió y me fortaleció en estos años.

Indudablemente a mi familia, que son la fuente de mi fuerza en este camino, son mi inspiración y motivo de vida.

A mis maestros, todos los que de una u otra forma participaron en mi proceso de aprendizaje, en moldear mis pocos conocimientos y llenar este cántaro vacío con lecciones.

A mis amigos, con quienes compartí de la mano momentos gratos y difíciles.

A las pacientes que fueron el instrumento para mi formación, en especial las pacientes oncológicas quienes fueron además mi objeto de estudio.

OPINIÓN DEL TUTOR

El estudio de la inmunohistoquímica es de relevancia para valorar el pronóstico y las alternativas de tratamiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, sobre todo porque en la actualidad a nivel nacional e internacional los casos son más frecuentes, ocupando el primer lugar de los cánceres ginecológicos y se presentan en pacientes cada vez más jóvenes.

En este sentido la realización de este estudio provee de grandes herramientas al Ministerio de Salud ya que se confirma la necesidad y utilidad de la inmunohistoquímica, cuya realización en esta unidad está en proyecto desde hace un par de años como parte del protocolo de manejo de las pacientes con cáncer de mama, pues no se puede continuar tratando a estas mujeres de forma empírica, limitándose a la técnica clásica del triple diagnóstico: examen físico, mastografía y biopsia, sin considerar su clasificación molecular.

Con esto puede individualizarse el manejo de cada una de las pacientes según el estadio clínico y molecular beneficiándose de una terapia adecuada y asegurando mejorar su pronóstico a mediano y largo plazo.

Dra. Luz Indiana Talavera M.

Especialista en ginecoobstetricia.

Subespecialista en Ginecología oncológica.

RESUMEN

El cáncer de mama es a nivel mundial el cáncer ginecológico más frecuente y causa grandes índices de morbilidad y mortalidad, es por estas razones que debe realizarse un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes con esta patología.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, serie de casos; donde se incluyeron 30 mujeres menores de 40 años, que son un grupo especial respecto al manejo y pronóstico. Por esta razón se les realizó estudio de receptores hormonales y Her2 Neu a estas pacientes. En el periodo comprendido entre enero del año 2014 a julio de 2015, en el servicio de oncología del Hospital Bertha Calderón Roque se registraron 420 pacientes con cáncer de mama y de estas 60 eran menores de 40 años, tomándose como objetivo para este estudio 30 de ellas por conveniencia.

El objetivo de este estudio es conocer el comportamiento de los receptores hormonales de estas pacientes y según esto clasificarlas molecularmente y valorar si el tratamiento aplicado a estas mujeres es adecuado considerando el estado hormonal.

Los resultados de este estudio revelaron que el tipo molecular más frecuente es el triple negativo (9 pacientes), seguido de luminal A y luminal B (8 pacientes respectivamente). Estas pacientes fueron tratadas convencionalmente con esquemas de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, y en poca proporción con hormonoterapia sin considerar la clasificación molecular; se concluyó entonces que las pacientes estudiadas se encontraba entre 30 y 40 años, que los factores de riesgo de cáncer de mama no fueron significativos en estos casos, que tuvieron características que le conferían mal pronóstico por la clasificación molecular, que fueron diagnosticadas en estadios clínicos localmente avanzados y que el 50% de las pacientes fueron tratadas adecuadamente.

Estos resultados se encuentran bastante similares con los de estudios internacionales, no siendo así en su totalidad con los estudios nacionales que fueron realizados incluso en esta misma unidad asistencial; a pesar de los factores comunes de las pacientes.

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
III.	Justificación	6
IV.	Planteamiento del problema	7
V.	Objetivos	8
VI.	Marco teórico	9
VII.	Diseño metodológico	16
VIII.	Resultados	25
IX.	Discusión de los resultados	27
X.	Conclusiones	30
XI.	Recomendaciones	31
XII.	Bibliografía	32
XIII.	Anexos	34

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial (se estima que representa 1/3 de todos los cánceres de la mujer). Cada año a más de un millón de mujeres a nivel mundial se les diagnostica cáncer de mama, de las cuales más de la mitad morirán por esta enfermedad. En nuestro país, según los registros del Hospital Bertha Calderón Roque se conoce que ahora el cáncer de mama ocupa el primer lugar, y es importante recalcar que a estas pacientes no se realiza el estudio de inmunohistoquímica ya que no forma parte del protocolo diagnóstico en este hospital por falta de disponibilidad de un laboratorio para este fin. (10)

Durante mucho tiempo, la clasificación de los tumores de mama se basó en características histológicas y otros factores clinicopatológicos como la edad al diagnóstico, estado menopáusico, tamaño del tumor, grado histológico, entre otros; posteriormente, se incorporó la expresión de receptores hormonales y Her2 Neu, los que han sido usados como variables de pronóstico del tratamiento y del curso clínico. (2)

Desde 1986 se señaló por primera vez la hormonodependencia del cáncer de mama y se acentó la asociación entre el cáncer de mama y el sistema endocrino. Desde esta época hasta la fecha los numerosos estudios científicos realizados, han demostrado que la terapia endocrina es un tratamiento elegible para las pacientes con tumores mamarios que expresan receptores hormonales; de manera que se han demostrado nuevos esquemas terapéuticos con mayores beneficios para los pacientes. (11)

Se identificaron subtipos de tumores de mama con similares características moleculares y clínicas, llegando a identificarse 4 grandes subtipos de cáncer de mama: **los tipos luminal A, luminal B, HER2 y de tipo basal**. Estudios posteriores determinaron que mediante la evaluación inmunohistoquímica del receptor de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2, EGFR y Citokeratina 5/6 (los dos últimos para determinar los fenotipos basales), se podría categorizar dichos subtipos sin la necesidad de realizar complicadas técnicas moleculares (2)

Con toda la información descrita en torno a los biomarcadores en el cáncer de mama y la influencia de estos en múltiples aspectos relacionados al diagnóstico, tratamiento, pronóstico y sobrevida; se pretende conocer el comportamiento de los marcadores inmunohistoquímicos con el fin de evaluar si el tratamiento inicial de estas pacientes está relacionado con el recomendado según la expresión o no de estos y dejar asiento para futuras investigaciones con respecto a la evolución clínica de estas pacientes.

II. ANTECEDENTES

Con el advenimiento de nuevas técnicas de estudio genómico se han descrito nuevos genes relacionados al cáncer de mama; de manera que pueden ser clasificados en subtipos según el comportamiento de la expresión o no de marcadores biológicos en el tumor. En torno a esto se han realizado estudios para asociar la presencia de estos biomarcadores con el pronóstico, supervivencia global, tiempo libre de enfermedad, recurrencia, sobrevida y respuesta a diferentes alternativas terapéuticas.

En Pamplona se realizó un estudio titulado “Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronosticas y características clínicas e inmunohistoquímicas”, por Arrechavala M, García V, en el año 2011; en el que se clasificaron 272 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal, de tipo HER2, de tipo luminal A, de tipo luminal B y normal. Los resultados arrojados fueron: Los tipos más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), luminal B (18%), tipo HER2 (9,9%), tipo basal (8,4%) y los de fenotipo normal (1,4%). Los carcinomas de mama de tipo luminal mostraron ser tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz en el momento del diagnóstico y bajo índice de proliferación con Ki-67. En cambio, los carcinomas de mama de tipo basal y HER2 presentaban tumores de mayor tamaño, pobremente diferenciados, mayor compromiso ganglionar, estadios más avanzados en el momento del diagnóstico y expresaban con mayor frecuencia índices de proliferación altos con Ki 67, fueron los subtipos que en curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión mostraron un peor pronóstico. Se concluyó que la clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronostica. Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como HER2 presentan características histopatológicas e IHQ más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída mientras que los carcinomas de mama de tipo luminal manifiestan características más benignas y mejor pronóstico. (2)

Otro estudio realizado en Perú “Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial”, realizado por Garces M, Pinto J, Marcelo M, en el año 2012; en

el que se evaluaron retrospectivamente 2047 pacientes con cáncer de mama unilateral tratadas primariamente con cirugía radical o conservadora. Se valoraron los patrones de recurrencia local y a distancia para cada. Resultó que las tasas de incidencia a 5 años de recurrencia local según la clasificación del tumor fueron: 0,43% luminal A; 1,94% luminal B, 2,26% triple negativo; 2,42%, HER2) y a distancia 12,41% luminal A; 20,22% luminal B; 20,36% triple negativo, 31,72% HER2). Se observó también asociación de la recurrencia a distancia con la edad ≤ 40 años, compromiso ganglionar, extensión extracapsular y tamaño tumoral > 2 cm. Concluyeron entonces que los subtipos de triple negativo y HER2 mostraron mayor incidencia de recurrencia a nivel local o a distancia. El compromiso ganglionar, el tamaño del tumor mayor a 2 cm y la edad ≤ 40 años, fueron factores de riesgo asociados a la recurrencia a distancia. (7)

En el estudio "Perfil inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú", Arrechavala M, García V, en el año 2015; donde se incluyeron 65 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les realizó estudio de receptores hormonales y Herb-2 por inmunohistoquímica. De esto resultó: El 50,8% de casos expresaron RE, el 44,6% expresaron RP y el 23,1% expresaron Herb-2 y 30,8% de mujeres con cáncer de mama fue triple negativo. Con esto concluyen que más de la mitad de las pacientes fueron receptores estrogénicos positivos por lo tanto sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresaron Herb-2, por ende candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo, por lo tanto de mal pronóstico. (3)

En México se llevó a cabo el "Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario" por el Dr. Cárdenas J. y Bargalló J en el año 2015; donde concretan los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las mujeres y hombres con este diagnóstico, definiendo según los estadios clínicos las modalidades de diagnóstico y esquemas de quimioterápicos y/o tratamientos dirigidos a su comportamiento inmunohistoquímico. Hablando del tratamiento consensuaron que: En estadios I la quimioterapia adyuvante a base de antraciclina demostró mayor beneficio con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero que también hay beneficios con los taxanos independientemente de los receptores hormonales, del número de ganglios y el estado menstrual. En la hormonoterapia en mujeres premenopausicas recomiendan el uso de

tamoxifeno 20 mg por 5 años y en el caso de Herb 2 positivos el uso de terapia blanco con trastuzumab por un año que puede usarse junto a los taxanos. En las etapas II y III (localmente avanzados) proponen quimioterapia neoadyuvante con 3 a 4 ciclos de antraciclinas y 3 a 4 ciclos de taxanos. Los triples negativos se benefician de carboplatino adicionados a los esquemas ya mencionados. Con respecto a la hormonoterapia y terapia blanco no hay diferencias. (6)

En el Hospital Bertha Calderón Roque se realizó un estudio titulado “Sobreexpresión del factor de crecimiento humano (HERB 2) en piezas operatorias de mujeres con cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo Mayo a Octubre de 2005” realizado por el Dr. Chamorro S., incluyendo 34 pacientes que fueron mastectomizadas a cuyas piezas se les realizó Herb 2. En este estudio se demostró que el 47% de las pacientes se encontraban en estadio clínico IIIB, el tipo histológico predominante fue en carcinoma ductal infiltrante en el 94% de las piezas, con el 44% ganglios negativos y con respecto al estudio inmunohistoquímico el 70% de los casos fue negativo para Herb 2, 17% con positividad teniendo un nivel de tinción 3+ y 11% con nivel de tinción 1+. (8)

Otro estudio en el Hospital Bertha Calderón Roque en el año 2014 por el Dr. Altamirano G. y que lleva por título “Utilización de la clasificación molecular de cáncer de mama en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de enero del año 2011 a enero de 2013”. En este estudio incluyeron 24 pacientes que se realizaron receptores de estrógeno, progesterona y Herb 2 Neu. De estas el 50% fueron luminal A, 33.3%triple negativo y 16% luminal B, ninguno como Herb 2. (4)

III. JUSTIFICACIÓN

Conociendo el aumento gradual en la incidencia del cáncer de mama a nivel mundial y nacional, a pesar de los métodos de screening ya bien establecidos; y considerando también que se diagnostica esta enfermedad en estadio avanzados y en pacientes cada vez más jóvenes, es de medular relevancia aplicar un protocolo de diagnóstico apropiado que incluya dentro del estudio histológico los receptores hormonales/ Inmunohistoquímica (IHQ). En este sentido el diagnóstico del cáncer de mama no debe solo limitarse a la técnica clásica del triple diagnóstico: examen físico, mastografía y biopsia, sino también al estudio de la condición de los receptores hormonales de membrana celular tumoral ya que la presencia o ausencia de estos determina el pronóstico de la paciente, la sobrevida, el tiempo libre de enfermedad, recurrencia y también determina la posibilidad de que la terapia hormonal sea útil para la recuperación y tratamiento de la paciente.

Sabiendo las complicaciones propias del cáncer de mama (metástasis y morbimortalidad), las derivadas del tratamiento: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, quirúrgico o radioterápico; así como también las tasas de recurrencia tumoral local o a distancia después de estas modalidades terapéuticas; es vital conocer el comportamiento de los marcadores inmunohistoquímicos en nuestras pacientes de manera que al concluir su tratamiento establecido según el estadiaje clínico estas puedan continuar terapia hormonal u otras terapias con seguridad mejorando de esta manera el pronóstico a mediano y largo plazo.

Por lo tanto al tener los resultados de este estudio se podrán hacer aportes sobre la utilidad e influencia de los marcadores biológicos en el tratamiento y manejo de nuestras pacientes e cual sería más específico, de manera que el pronóstico de nuestras mujeres y la sobrevida tendrían una mejora significativa.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es en la actualidad el tumor de la mujer que ocupa el primer lugar en incidencia y uno de los primeros lugares en mortalidad. Esta panorámica no es la excepción en el Hospital Bertha Calderón Roque donde según los últimos registros de nuevos casos de esta patología la frecuencia ha aumentado, lo que nos obliga a conocer y aplicar los más completos protocolos de diagnóstico y manejo de esta enfermedad; con la intención de mejorar el tratamiento y pronóstico de nuestras pacientes.

Con este fin es relevante conocer:

¿Cuál es la influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años diagnosticadas durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer el comportamiento del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes diagnosticadas durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque.

Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas y factores de riesgo relevantes en las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años manejadas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo definido.
- Determinar el estadio clínico de las pacientes en estudio al momento de su diagnóstico.
- Conocer las características anatomopatológica del tumor que presenta la paciente.
- Determinar el estado de los receptores de membrana celular tumoral en las pacientes y la clasificación molecular del tumor según la inmunohistoquímica.
- Valorar si la terapia utilizada en las pacientes se aplicó de acuerdo a la clasificación molecular del tumor.

VI. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama en los últimos años ha experimentado un aumento en la incidencia y morbilidad, aunque con el avance en los métodos diagnósticos y el tratamiento se ha disminuido discretamente la mortalidad.

Es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial. De acuerdo al informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2008, se diagnosticaron 1,380 300 nuevos casos, representando el 23 % de los cánceres en las mujeres. El número de casos fue casi igual en los países desarrollados que en las que vivían en países en desarrollo, 692,000 en los primeros y de 691,000 en los segundos. (2)

En Centroamérica el 19% de todos los nuevos casos de cáncer son de mama. En Nicaragua cada día, cerca de 3 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama. Según las estadísticas nacionales recopiladas de los centros de atención públicos y privados, revelaron que a nivel nacional para el año 2012 se detectaron como promedio, cerca de 950 nuevos casos, ubicándose en el segundo lugar precedido únicamente por el cáncer cervicouterino. Se ha observado a nivel nacional que ha aumentado la incidencia del cáncer de mama en los últimos años, mostrando una incidencia de 21 x 100,000 mujeres al año en el 2002 a 31.5 x 100,000 mujeres en el 2012. En la actualidad en nuestro país el cáncer de mama ocupa también el primer lugar de los cánceres ginecológicos.

6.1. FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, el riesgo de desarrollar un tumor de mama parece ser multifactorial, los más frecuentes son:

- Mayor de 40 años de edad
- Historia familiar de cáncer mamario
- Nuliparidad
- Menarca precoz
- Menopausia tardía

- Exposición prolongada a estrógenos
- Obesidad (3)

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.a. Abordaje clínico

Se conoce que el cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, sin embargo otra forma de presentación más común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares. Los tumores localmente avanzados representan el 70% de las etapas clínicas al diagnóstico, pueden incluir cambios cutáneos como edema, ulceración, cutánides, así como afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. (1)

6.2.b. Estudios de imagen

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección, tiene una sensibilidad diagnóstica de 80 a 95%, aunque 10 a 15% de los tumores puede ser oculto sobre todo en mujeres con mamas densas.

El ultrasonido, herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables.

La imagen por resonancia magnética (IRM) con gadolinio tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%.

6.2.c. Estudio Citohistológico

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo, para esto se prefiere la realización de biopsias de mínima invasión con la obtención de material tisular que permite determinar factores pronósticos y predictivos de suma importancia en el manejo integral de las pacientes, por ejemplo la determinación de receptores hormonales y de Her2/neu.(1).

6.3. RECEPTORES HORMONALES

Los receptores hormonales son proteínas en las células que se pueden unir a hormonas en la sangre. Estudiarlos por medio de pruebas de inmunohistoquímica es parte del protocolo del diagnóstico de cáncer de mama, ya que estos tienen dos funciones vitales; su presencia o ausencia determina el pronóstico de la paciente y también determina el tratamiento específico de la paciente.

6.3.a. Receptores de estrógenos (RE)

El receptor de estrógeno pertenece a la clase 2 de receptores esteroideos de la superfamilia de receptores nucleares; se une específicamente y con alta afinidad al estradiol, su ligando. El RE es una fosfoproteína, un factor de transcripción nuclear activado por ligando que en su estado inactivo se encuentra en complejos o agregados macromoleculares formados por monómeros del receptor y varias proteínas de unión no esteroideas. (4).

En la actualidad se han identificado dos isoformas del RE, el RE-isoforma alfa (RE clásico, RE-alfa) y el RE-isoforma beta (RE-beta), que presentan diferentes patrones de expresión tisular y celular. En el tejido mamario sano predomina la isoforma beta, mientras que los cánceres expresan preferentemente la isoforma alfa o ambas. La presencia de la isoforma beta, en los tumores con expresión de ambas isoformas, se ha relacionado con invasión ganglionar, mayor tamaño tumoral y altos grados histológicos. (4)

6.3.b. Receptor de progesterona (RPg)

En el cáncer de mama el receptor de progesterona (RPg), al igual que el receptor de estrógeno (RE), es un factor de pronóstico y un marcador de respuesta al tratamiento. Los tumores RE+/RPg+ se han relacionado con menores tasas de proliferación celular, mejor grado de diferenciación histológica, menor tamaño tumoral, buena respuesta al tratamiento hormonal y pronóstico favorable. Dos isoformas del RPg, la RPg-A y la RPg-B, han sido identificadas en tejido mamario normal y en neoplasias. (4)

Solamente hay una diferencia absoluta del 8 a 10% en supervivencia libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos. Sin embargo, son factores altamente predictivos de respuesta a terapia

hormonal, aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos. El 11% de las pacientes no responden cuando ambos receptores son positivos. (1)

6.3.c. HER2/neu (c-erbB-2)

HER2 es miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico constituido por cuatro miembros: HER 1 (erb-B1), HER-2 (erb-B2), HER-3 (erbB3) y HER-4 (erb-B4). La amplificación de HER-2/neu o sobre expresión de la proteína, se ha identificado en 10 a 34 % de los carcinomas de glándula mamaria. Esto se asocia a una disminución de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con ganglios negativos y predice un mal pronóstico para las pacientes. La sobreexpresión de HER-2 se observa en carcinomas de mama poco diferenciados con alto grado histológico. (2)

La sobreexpresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal; y es predictiva de resistencia a la quimioterapia con CFM; por otro lado, los pacientes con tumores que sobreexpresan HER-2 se benefician mejor con un tratamiento que incluya antraciclinas que aquellos que no sobre expresan HER-2. En este ámbito las pruebas de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína de superficie HER2-neu trastuzumab (Herceptin) aplicado a pacientes con cáncer de mama, aunque de manera temprana, ha dado buenos resultados. (4)

El C-erbB-2 es de valor pronóstico para la recidiva y la supervivencia global superando incluso a los receptores hormonales y al estado de los ganglios axilares. En el cáncer de mama, la activación del oncogén (amplificación/sobreexpresión) se relaciona con: el inicio y progresión del tumor, aumento en la actividad mitótica, pleomorfismo nuclear, altos grados histológicos y nucleares, ausencia de infiltrado inflamatorio peritumoral, estadios clínicos avanzados (III y IV), adenopatías axilares, ausencia de receptores de estrógenos y progesterona, alteraciones de la p53, enfermedad metastásica, un menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global y una falta de respuesta al tratamiento hormonal y citotóxico. (4)

6.3.4. Ki 67

Es un antígeno nuclear de células en proliferación activa. El anticuerpo monoclonal Ki-67 se une a un antígeno en las células que se están dividiendo activamente. (4)

En el cáncer de mama la determinación inmunohistoquímica del antígeno Ki-67 ha sido de utilidad para estimar la cinética celular. La expresión del antígeno Ki-67 en los cánceres de mama, salvo con algunas leves discrepancias, se relaciona con tumores con elevada actividad mitótica, altos grados histológicos y nucleares, invasión vascular, afectación ganglionar, ausencia de receptores hormonales, aumento de la expresión de C-erbB-2 y p53. Además, se ha observado una disminución de la sobrevida libre de enfermedad y de la supervivencia en los cánceres de mama. (4)

6.4. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Los subtipos de cáncer de mama fueron categorizados según el comportamiento de los marcadores inmunohistoquímicos en:

Luminal A: RE+ y/o RP+; HER2-, Ki 67 bajo.

Luminal B: RE+ y/o RP+; HER2+, Ki 67 alto.

HER2: RE-, RP-; HER2+.

Triple negativo: RE-; RP-; HER2-.

6.5. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y las metástasis. Según la clasificación del TNM y la agrupación de esto nos dan el estadiaje clínico (se presenta el cuadro de estadificación en anexos).

6.6. TRATAMIENTO

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares. (6)

6.6.a. Cirugía

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades. El objetivo es lograr el mejor control oncológico, para esto deben tenerse en consideración factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia. (1)

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global. (2)

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. En la actualidad la *dissección del ganglio centinela* es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa. (1)

6.6.b. Hormonoterapia y Quimioterapia

En estadios I se recomienda la quimioterapia adyuvante con antraciclinas ya que se presenta un beneficio modesto en la supervivencia libre de enfermedad, seguido de terapia con taxanos que puede usarse independientemente de la expresión de receptores, del número de ganglios y el estado menstrual. En estos estadios la hormonoterapia adyuvante en mujeres premenopausicas se sugiere el uso de tamoxifeno 20 mg orales diarios por un periodo de 5 años (con receptores hormonales positivos o desconocidos). (6)

En estadios II y III la modalidad de quimioterapia es 3 a 4 ciclos de neoadyuvancia con antraciclinas seguida de ciclos con taxanos. Y luego en la adyuvancia se usan los mismos

fármacos. Hormonoterapia adyuvante sin diferencias al usado en estadio I. En pacientes triple negativos al no tener blanco terapéutico no hay esquema establecido por lo que se usan los mismos esquemas, sin embargo se ha propuesto la adición de carboplatino al tratamiento aunque tiene mayor toxicidad. (6)

6.6.c. Terapias biológicas

Aproximadamente 15-25 % de los cánceres de mama tienen amplificación del Her2-neu, lo que les confiere un comportamiento clínico agresivo con aumento en la capacidad de invasión, producir metástasis y estimular la angiogénesis, con un incremento en el riesgo de recurrencia y muerte.

Se ha desarrollado un compuesto Trastuzumab por un año, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido en contra de la proteína HER2, su empleo ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad. (6)

6.6. PRONÓSTICO

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama está en función de datos clínicos, histopatológicos y biológicos, los más importantes se señalan en el siguiente cuadro:

	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO
Tamaño del tumor	< 5 cm	>5 cm
Ganglios axilares	Negativo	Positivo
Receptores de estrógeno y progesterona.	Positivo	Negativo
Grado histológico del tumor.	Bajo	Alto
Invasión linfática/vascular	Negativo	Positivo
Presencia de HER2	Negativo	Positivo
Carcinoma luminal A-B	Alto	Bajo
Carcinoma basal	Bajo	Alto

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal. Serie de casos.

Área y período de estudio

La unidad de salud donde se llevó a cabo este estudio fue el Hospital Bertha Calderón Roque, en el servicio de ginecología oncológica, durante el período comprendido entre enero de 2014 a julio de 2015.

Universo

La población muestreada consta de 420 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el período comprendido entre enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque. De estas se tomó la población objetivo que consiste en 60 pacientes menores de 40 años y por conveniencia se seleccionaron 30 pacientes para realizar el estudio.

Muestra y muestreo

Se tomó como muestra 30 pacientes menores de 40 años que fueron diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo de estudio. La muestra fue seleccionada por conveniencia por la realización de inmunohistoquímica que es nuestro objetivo.

Criterios de inclusión

Tener menos 40 años.

Diagnóstico histológico de cáncer de mama.

Ser diagnosticada y seguida en la consulta externa de esta unidad durante el periodo de estudio.

Disponibilidad del expediente clínico.

Que se les hay realizado estudios de inmunohistoquímica.

Método de obtención de la información

La información requerida para el estudio se obtuvo mediante la revisión del expediente clínico y el estudio de inmunohistoquímica del material histológico.

Los datos utilizados fueron obtenidos a través de una ficha de recolección de información previamente elaborada que incluye las variables de interés en el estudio.

Lista de variables

Para el objetivo N° 1:

1. Edad
2. Procedencia
3. Menarca
4. Planificación familiar
5. Paridad

Para objetivo N°2:

1. Estadio clínico I
2. Estadio clínico II
3. Estadio clínico III
4. Estadio clínico IV
5. No estadificado por cirugía previa

Para objetivo N° 3:

1. Tipo histológico del tumor
2. Tamaño del tumor
3. Grado histológico
4. Estado ganglionar

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico

Para objetivo N°4:

1. Receptor de estrógeno
2. Receptor de progesterona
3. Receptores de Herb 2 neu
4. Ki 67
5. Luminal A
6. Luminal B
7. Herb-2
8. Triple negativo

Para el objetivo N° 5:

1. QT neoadyuvante
2. QT adyuvante
3. Terapia hormonal
4. Manejo acorde a clasificación biológica

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Objetivo N° 1

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DIMENSION.
Edad	Número de años desde el nacimiento	20 a 29 años 30 a 40 años
Procedencia	Lugar de origen de las pacientes	Urbano Rural
Menarca	Edad de aparición de la primera menstruación	<9 años 10 a 12 años >12 años
Planificación familiar	Método utilizado para el control de la natalidad	Anticonceptivos orales Inyectable Obstrucción tubarica Ninguno
Paridad	Numero de gestaciones hasta el momento de diagnóstico	Ninguno 1 a 3 >3

Objetivo N° 2

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DIMENSION
Estadio clínico I	Tumor < de 2 cm con afectación de ganglios axilares ipsilaterales, móviles de los niveles I y II	Si No
Estadio clínico II	Tumor de 2 o más 5 cm con afectación de ganglios axilares ipsilaterales, móviles. De los niveles I y II	Si No
Estadio clínico III	Tumor de cualquier tamaño con afectación de piel y/o pared torácica, afectación de ganglios axilares de niveles I y II, Fijos y conglomerados	Si No
Estadio clínico IV	Tumor de mama con metástasis a distancia	Si No
No estadificado por cirugía previa	Paciente operada en otra unidad de salud lo que impide su estadificación clínica	Si No

Objetivo N° 3

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	DIMENSION
Tipo histológico	Tipo de tumor tomando en consideración las características celulares	Ductal infiltrante Lobulillar
Tamaño del tumor	Medida del tumor en centímetros	< 2 cm 2 a5 cm >5 cm
Grado histológico	Evaluación de la arquitectura celular, estado nuclear y número de mitosis	Grado I Grado II Grado III
Estado ganglionar	Afectación tumoral de los ganglios axilares	Positivo Negativo

Objetivo N° 4

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DIMENSION
Receptor de estrógeno	Presencia en la superficie tumoral receptor de estrógeno	Positivo Negativo
Receptor de progesterona	Presencia en la superficie celular tumoral receptores para progesterona	Positivo Negativo
Receptores de Herb-2	Molécula de membrana celular perteneciente al factor de crecimiento epidérmico	Positivo Negativo
Ki 67	Partícula que determina proliferación celular	Alto Bajo
Luminal A	Presencia de RE+, RP+/-, Herb -	Si No
Luminal B	Presencia de RE+, Rp+/-, Herb +	Si No
Herb-2	RE-, RP-, Herb +	Si No
Triple Negativo	Todos receptores negativos (RE, RP, Herb-2)	Si No

Objetivo N°5

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	DIMENSION
QT neoadyuvante	Uso de quimioterapia antes de tratamiento quirúrgico	FAC (5 fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida) Taxanos
QT adyuvante	Uso de quimioterapia para remover microsiembras de tumor, después del postquirúrgico	FAC Taxanos.
Terapia hormonal	Uso de moléculas antiestrogénicas	Si No
Manejo acorde a clasificación biológica	Uso de terapias según el tipo de tumor desde el punto de vista biomolecular	Si No

Plan de tabulación y análisis

Una vez colectada la información se introducirá en una base de datos previamente elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 2.0 para su análisis y posteriormente se presenta en tablas y gráficos, se hace su descripción haciendo uso del procesador de texto Microsoft Word. El análisis se hizo mediante frecuencias absolutas y cruce de variables.

1. Frecuencia Absoluta

Edad

Factores de riesgo

Grado histológico

Estado ganglionar

Estadio Clínico

Modalidad de quimioterapia (QT)

Comportamiento de receptores hormonales

Clasificación molecular

2. Cruce de variables

Tamaño del tumor/grado de diferenciación

Tamaño tumoral/Estado ganglionar

Estadio clínico/Modalidad de quimioterapia

Estadio clínico /Comportamiento de receptores hormonales

Clasificación molecular/manejo acorde

Modalidad de quimioterapia/esquemas utilizados

VIII. RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 2014 a julio de 2015 se diagnosticaron en el Hospital Bertha Calderón Roque, según el libro de registro de casos nuevos, 420 pacientes con cáncer de mama, de estas menores de 40 años son 60 y por conveniencia se estudiaron 30 pacientes a las cuales se les realizó estudio de inmunohistoquímica.

El 100% de las pacientes estudiadas tienen entre 30 a 40 años. Los factores de riesgo que se encontraron consignados en el expediente clínico y que fueron evaluados en estas pacientes no fueron significativos: 50% proceden de área urbana, 70% con menarca después de los 12 años, 46.6% no usan método de planificación familiar y 76.6% tiene de 1 a 3 hijos. (ver tabla 1).

Respecto al estadio clínico 18 pacientes (60%) se encontraron en estadio clínico III, 7 pacientes (23.3%) estadio clínico II, no estadificado por cirugía previa 4 pacientes (13.4%) y solo paciente en estadio I (ver tabla 4).

De acuerdo a las características del tumor 29 pacientes tenían tipo histológico ductal infiltrante, 19 pacientes (63.3%) con grado histológico I, 11 pacientes (36.7%) con grado II. En estas se encontró que en 16 pacientes (56.3%) tienen ganglios positivos (ver tablas 2 y 3). Respecto al tamaño tumoral 22 pacientes presentaron tumores de 2 a 5 cm (ver tabla 10).

En el estudio de inmunohistoquímica realizado a las pacientes se observó 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 Her2 positivo en 13 pacientes (43.3%) y Ki 67 positivo en 27 pacientes (60%), (ver tabla 6); 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 Her2 se presentó en 5 pacientes (16.6%) y los triples negativos en 9 pacientes (30%) (ver tabla 7).

Según los datos 25 pacientes (83.3%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y 23 pacientes (76.7%) se trataron con quimioterapia adyuvante. Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados fueron: FAC en 60%, FAC/taxanos en 13.3% y taxanos/platino en

10%. Hablando de los esquemas adyuvantes se usó FAC en 12 pacientes (40%), Taxanos en 8 pacientes (26.6%), gencitabine/cisplatino en 1 paciente (3.3%), FAC/taxanos 1 pacientes y Taxanos/platino 1 paciente (3.3%) (ver tablas 5 y 13).

Según el tamaño tumoral y estado ganglionar, 22 pacientes tenían tumores de 2 a 5 cm y de estas 11 pacientes (68.2%) tenían grado de diferenciación II, 7 pacientes (31.8%) grado de diferenciación III y 13 pacientes (43.3%) tenían ganglios positivos. (ver tabla 9).

En relación al comportamiento de los receptores hormonales resultaron estrógeno positivas 7 pacientes (23.3%) se encontraban en estadio clínico III, 6 pacientes (20%) en estadio clínico II y 3 pacientes (10%) eran no estadificadas por cirugía previa. De las progesterona positivas 7 pacientes (23.3%) estaba en estadio clínico III, 5 pacientes (16.7%) estadio II y 1 paciente (3.3%) en estadio I y no estadificada por cirugía previa respectivamente. Las Herb 2 positivas 7 pacientes (23.3%) en estadio III, 5 pacientes (16.7%) en estadio II y 1 paciente (3.3%) en estadio I. De las pacientes con índice de proliferación positivo, Ki 67, 15 pacientes (50%) en estadio III, 7 pacientes (23.3%) en estadio II, 4 pacientes (13.3%) no estadificada por cirugía previa y solo 1 paciente en estadio clínico I (ver tablas 6 y 11).

Al valorar el manejo de las pacientes según la clasificación biológica de las pacientes encontramos que 15 pacientes fueron tratadas acorde a su estado molecular, de estas 4 pacientes (13.3%) eran luminal A, 2 pacientes (10%) luminal B y 9 pacientes triple negativas (30%). Ninguna de las pacientes Herb 2 fue tratada adecuadamente (ver tabla 12).

IX. DISCUSIÓN

La clasificación molecular es de vital importancia en el manejo de las pacientes con cáncer de mamas, sobre todo si estas son mujeres jóvenes menores de 40 años, momento en que el tumor tiende a ser más agresivo y hay mayor probabilidad de recurrencia y metástasis.

En Nicaragua, la utilización de técnicas de inmunohistoquímica actualmente no se realizan en el sistema de atención en salud pública (MINSA) por la falta de un laboratorio para este procedimiento, razón por la cual este método diagnóstico no forma parte del protocolo de manejo de nuestras mujeres a menos que se realicen en el área privada o que sean patrocinados por fundaciones no gubernamentales lo que contribuye al manejo integral y adecuado de las pacientes.

En este estudio se consideró como población objetivo a 30 mujeres menores de 40 años de las cuales la mitad procedían del área urbana y sin factores de riesgo significativos, según los descritos en la Oncoguía de cáncer de mama de México 2009.

De las 30 pacientes estudiadas 29 tenían diagnóstico de tumor ductal infiltrante, en las cuales se evidencia que el 100% tienen tumores con grado histológico II y III, con 63.3% y 36.7% respectivamente. En ellas se encontró también que el 56.3 % tienen ganglios positivos, con tumores de 2 a 5 cm en el 73.3% y se diagnosticó con estadio clínico III en un 60%. Todas estas características les confieren a las pacientes estudiadas una evolución clínica más agresiva, más difícil de tratar, con mayor índice de recurrencia local y a distancia y menos tiempo libre de enfermedad; en síntesis mal pronóstico, estos resultados se relacionan a los arrojados por el estudio realizado en Perú en el año 2012 por Garces M., titulado "Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial" y con los dos estudios realizados en el Hospital Bertha Calderón Roque por el Dr. Chamorro S. en el 2005 y por el Dr. Altamirano G. en el año 2014.

En nuestros resultados encontramos con respecto al comportamiento de los receptores hormonales que el 53.3% de las pacientes tienen receptores de estrógeno positivo, 46.7% receptores de progesterona positivos, 43.3% receptores de Her2 positivos y 90% Ki 67 positivo; y según el estadio clínico se encuentran en estadio clínico II y III en más del 50%.

esto tiene similitud con estudios realizados nacional e internacionalmente como el estudio "Perfil inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú" por Arrechavala M. en 2015 y "Utilización de la clasificación molecular de cáncer de mama en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de enero del año 2011 a enero de 2013", por el Dr. Altamirano G, 2014; en los que predomina la positividad para receptores estrogénicos y de progesterona y los receptores de Herb 2 son menos frecuentes.

Considerando la clasificación molecular en este estudio se encontró lo siguiente en orden de frecuencia: triple negativo en un 30%, Luminal A y B en 26.6% respectivamente y 16.6% Herb 2. Predominando tumores no bien diferenciados, con tamaño mayor a 2 cm y con ganglios positivos. Por otro lado aunque no estamos evaluando la recurrencia de estos tipos moleculares se ha descrito internacionalmente que los tumores que más recurren son los triples negativos y los Herb 2 que son, en el caso de los triple negativos, los que más predominan en nuestra población estudiada lo que es de interés para el tratamiento y seguimiento de las pacientes para brindarles un manejo más específico tomando en cuenta esta clasificación. Este comportamiento se relaciona a estudios internacionales realizados en Perú en los años 2011 y 2015 por Arrechavala M y 2012 por Garces M; donde se han realizaron estudios completos sobre comportamiento de inmunohistoquímica, clasificación molecular de los tumores e incluso estudios sobre recurrencia tumoral local y a distancia; con estos diferimos en la predominancia de los triples negativos, sin embargo, se encontró en estos estudio internacionales porcentajes altos del luminal A y B con menos casos de Herb 2. En Nicaragua donde los estudios en este sentido son limitados; nuestros resultados no se corresponden a totalidad con los estudios nacionales realizados por el Dr. Chamorro S y el Dr. Altamirano G; en los que encontraron mayores porcentajes para los tipos Herb 2 y luminal A con comportamiento promedio de triples negativos. No podríamos definir si a pesar de las características sociodemográficas comunes de la población estudiada tenga peso la edad de las pacientes incluidas en nuestro estudio ya que es la única diferencia relevante.

Un aspecto importante en este tema es el tratamiento aplicado a las pacientes y en este sentido encontramos que 83.3% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, el 76.7% quimioterapia adyuvante y 20% se manejó con hormonoterapia adyuvante. De las pacientes

a las que se les aplicó quimioterapia neoadyuvante se encontraban en estadio clínico II un 23.3% y estadio III en 60%, las que recibieron adyuvancia 26.6% se encontraban en estadio II 23.3% y 50% en estadio III. Con respecto al esquema utilizado en la quimioterapia neoadyuvante en el 60% se aplicó FAC, FAC/taxanos (secuencial) en un 13.3% y taxanos/platino en 10%. Refiriéndonos al esquema adyuvante se usó FAC en 40% y taxanos en 26.6%. Según nuestros resultados y tomando en consideración consensos internacionales encontramos que el 50% de las pacientes fueron tratadas correctamente de acuerdo a la clasificación molecular, esto incluyendo 9 pacientes (30%) que resultaron triple negativas en las que no está establecido un esquema específico y se trataron empíricamente por no tener previo al tratamiento resultados de marcadores biológicos; estas se manejan indiferenciadamente con esquemas de FAC y taxanos. Las pacientes clasificadas como luminal A y luminal B fueron tratadas adecuadamente en el 23.3% de los casos y el resto se consideraron no bien tratadas pues no recibieron hormonoterapia adyuvante por la expresión positiva de receptores para estrógeno. El 20% de las pacientes consideradas Her2 positivas no recibieron terapia blanco y son justamente este grupo las que tienen mal pronóstico porque son más agresivas y tienen mayor índice de recurrencia. Dentro de los estudios considerados como referencia en ninguno se tomó en consideración el esquema de tratamiento. Sin embargo este tratamiento se puede correlacionar con el propuesto en México por el "Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama", en el año 2015, que fue el que se usó como referencia para valorar si nuestras pacientes fueron o no bien tratadas según su comportamiento molecular.

X. CONCLUSIONES

1. Todas las pacientes estudiadas tienen características clínicas, histopatológicas y moleculares que le confieren mal pronóstico y agresividad; y no tienen factores de riesgo relevantes para la presentación de esta patología.
2. Más de la mitad de las pacientes se encontraban en estadios II y III al momento del diagnóstico.
3. El tipo molecular más frecuente fue el triple negativo en la población estudiada, seguida de Luminal A y luminal B con menor presentación de los Herb 2.
4. El manejo terapéutico de las pacientes estudiadas fue realizado de forma convencional usando esquemas a base de antraciclinas y taxanos sin tomar en consideración la clasificación molecular. Se indicó hormonoterapia con tamoxifeno al 20% de las pacientes y esto fue considerando el beneficio de la paciente sin conocer el estado de los receptores hormonales. A ninguna de las pacientes Herb 2 positivas se les prescribió terapia blanco.
5. La mitad de las pacientes fue tratada acorde a la clasificación molecular, aunque el manejo fue guiado por esquemas convencionales empíricamente y no por el estado molecular de las pacientes.

XI. RECOMENDACIONES

1. Implementar por el Ministerio de Salud el uso de los estudios de inmunohistoquímica en esta unidad y a nivel nacional para incluir este aspecto como parte del protocolo de diagnóstico y manejo de las pacientes con cáncer de mama.
2. Una vez estandarizado el uso de la clasificación molecular, se deben también asegurar los fármacos requeridos para el manejo adecuado de las pacientes en base al estudio inmunohistoquímico.
3. Realizar estudios de seguimiento en las pacientes clasificadas desde el punto de vista molecular para valorar la respuesta de estas a las terapias prescritas, la recurrencia local y distancia de manera que pueda contribuirse a la realización de protocolos nacionales de manejo.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arce C, Bargalló E, "Oncoguía de cáncer de mama", Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.
2. Arrechavala M, García V, "Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas", An. Sist. Sanit. Navar; 34 (2): 219-233, 2011, Pamplona.
3. Arrechavala M, García V, "Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Rev Med Hered.; 26:31-34., 2015, Perú.
4. Altamirano G, "Utilización de clasificación molecular en cáncer de mamas en el servicio ginecología oncológica en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de enero 2012 a julio del año 2013", febrero 2014, Nicaragua.
5. Beltran A, "Cáncer de mama en México", Artículo de revisión, 2011, México.
6. Cárdenas J., Bargalló J. "Consenso mexicano ser diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario", 2015, Colima, México.
7. Garces M, Pinto J, Marcelo M; "Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial", Rev. Carcinomas, vol 2, N°1, julio 2012, Perú.
8. Chamorro S. "sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (HERB 2) en piezas operatorias de mujeres con cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de Mayo a Octubre de 2005", tesis para optar al título de ginecología y obstetricia, 2005, Managua, Nicaragua.

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico

9. Louredeo A, "valor pronóstico de los factores clínicos e inmunohistoquímicos en la recidiva precoz del carcinoma ductal infiltrante de mama", memoria para optar al grado de doctor, 2002, Madrid.
10. Libro de registro de casos nuevos del servicio de oncología ginecológica de consulta externa año 2012 a 2015.
11. Pérez Sánchez V, "Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria", Pérez et al, Cancerología 3, San Fernando 22, Col. Sección XVI., CP 14080, 2008, Tlalpan, México DF.

I. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

*Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores
 inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes diagnosticadas
 durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del
 Hospital Bertha Calderón Roque.*

EDAD		Si	No
	20 a 29 Años		
	30 a 40 años		
PROCEDENCIA	Urbano		
	Rural		
MENARCA	< 9 años		
	9 a 12 Años		
	>12 Años		
PARIDAD	Ninguno		
	1 a 3		
	>3		
PLANIFICACION FAMILIAR	Anticonceptivo oral		
	Inyectable		
	Obstrucción tubarica		
	Ninguno		
TABAQUISMO			
ESTADIO CLÍNICO I			
ESTADIO CLINCO II			
ESTADIO CLINCO III			
ESTADIO CLINICO IV			
NO ESTADIFICADA POR CIRUGÍA PREVIA			
QT NEOADYVANTE			
QT ADYUVANTE			
HORMONOTERAPIA			
TIPO HISTOLOGICO			
TAMAÑO DEL TUMOR	<2 CM		
	2 a 5 CM		
	>5 CM		
GRADO HISTOLÓGICO	Grado I		
	Grado II		
	Grado II		
ESTADO GANGLIONAR			
RECEPTOR ESTROGENO			
RECEPTOR PROGESTERONA			
RECEPTOR HERB 2			
RECEPTOR KI 67			
LUMINAL A			
LUMINAL B			
HERB 2			
TRIPLE NEGATIVO			
MANEJO ACORDE A CLASIFICACION MOLECULAR			

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores
inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico

Tumor primario

- Tx** Tumor primario no puede ser evaluado
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** CDIS Carcinoma Ductal in Situ
CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ
Enfermedad de Paget del pezón
- T1** Tumor ≤ 20 mm
- T1mi** Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
- T1a** Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
- T1b** Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
- T1c** Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
- T2** Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
- T3** Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
- T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
- T4a** Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral
- T4b** Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
- T4c** T4a y T4b combinados
- T4d** Carcinoma inflamatorio

Ganglios

- Nx** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
- N0** No hay metástasis en los ganglios regionales
- N1** Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
- N2** Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado.
Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
- N2a** Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
- N2b** Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables
- N3** Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II.
Ganglios a en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar
Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
- N3a** Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
- N3b** Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
- N3c** Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis

- M0** No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
- cM0** No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a (+) distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis
- M1** Metástasis a distancia detectables

Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico

II. Tablas y gráficos

Tabla 1. Factores de riesgo de pacientes con cáncer de mama menores de 40

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1MI	M0
	T1	N1MI	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

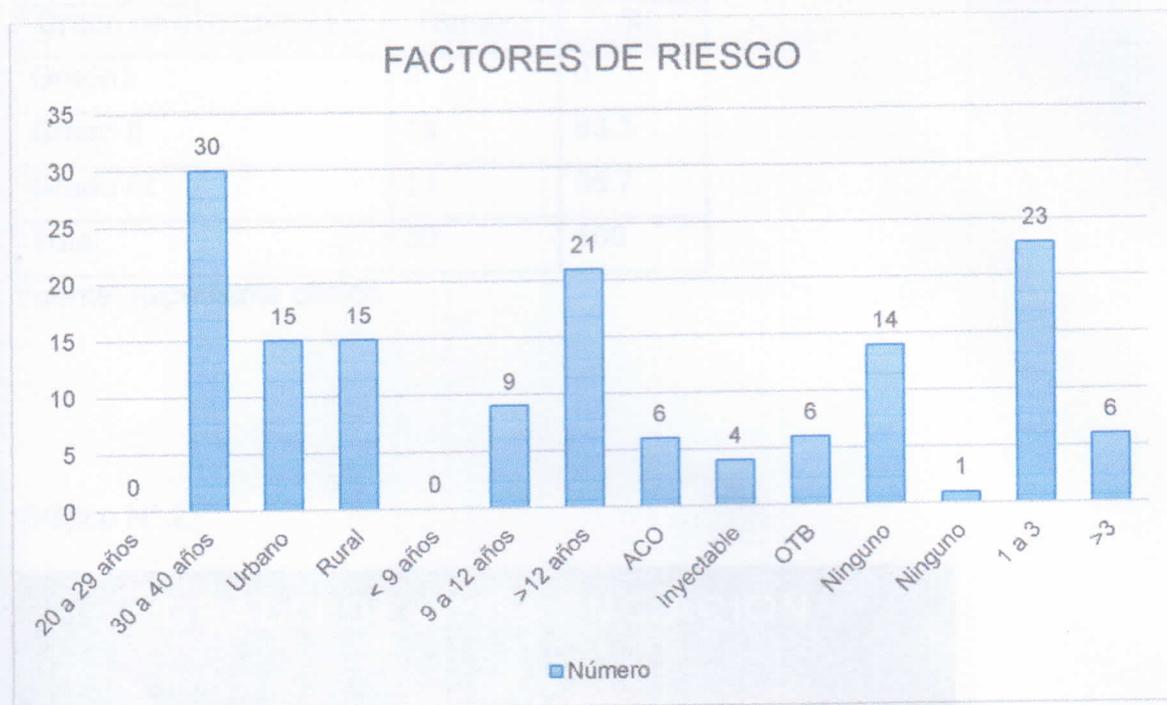
II. Tablas y gráficos

Tabla 1. Factores de riesgo de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años.

Factor de Riesgo		Número	%
Edad	20 a 29 años	0	0
	30 a 40 años	30	100
Procedencia	Urbano	15	50
	Rural	15	50
Menarca	< 9 años	0	0
	9 a 12 años	9	30
	>12 años	21	70
Planificación familiar	ACO	6	20
	Inyectable	4	13.3
	OTB	6	20
	Ninguno	14	46.6
Paridad	Ninguno	1	3.3
	1 a 3	23	76.6
	>3	6	20

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 1.



Fuente: Tabla N°1.

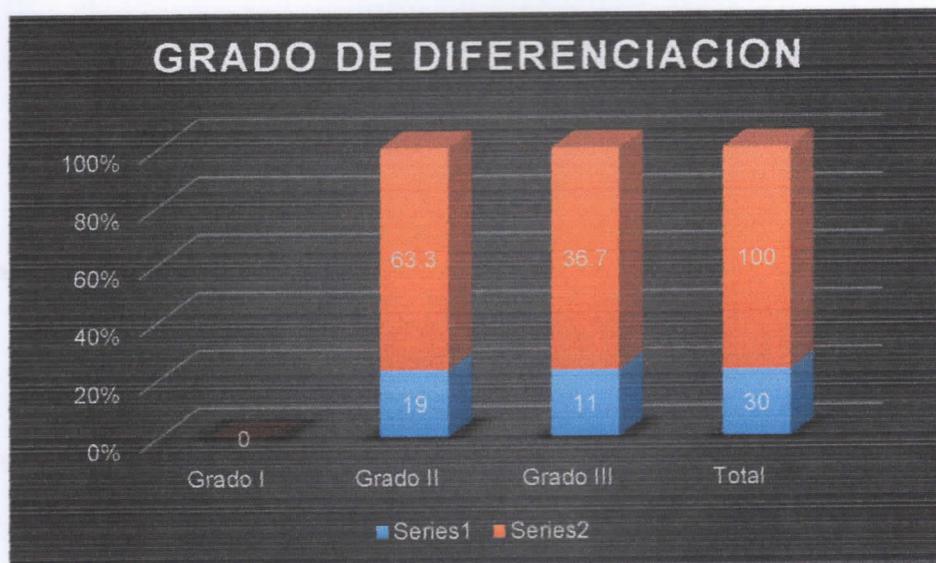
Tabla 2. Grado histológico de los tumores de las pacientes con cáncer de mama

menores de 40 años.

Grado de diferenciación	Numero	%
Grado I	0	0
Grado II	19	63.3
Grado III	11	36.7
Total	30	100

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 2.



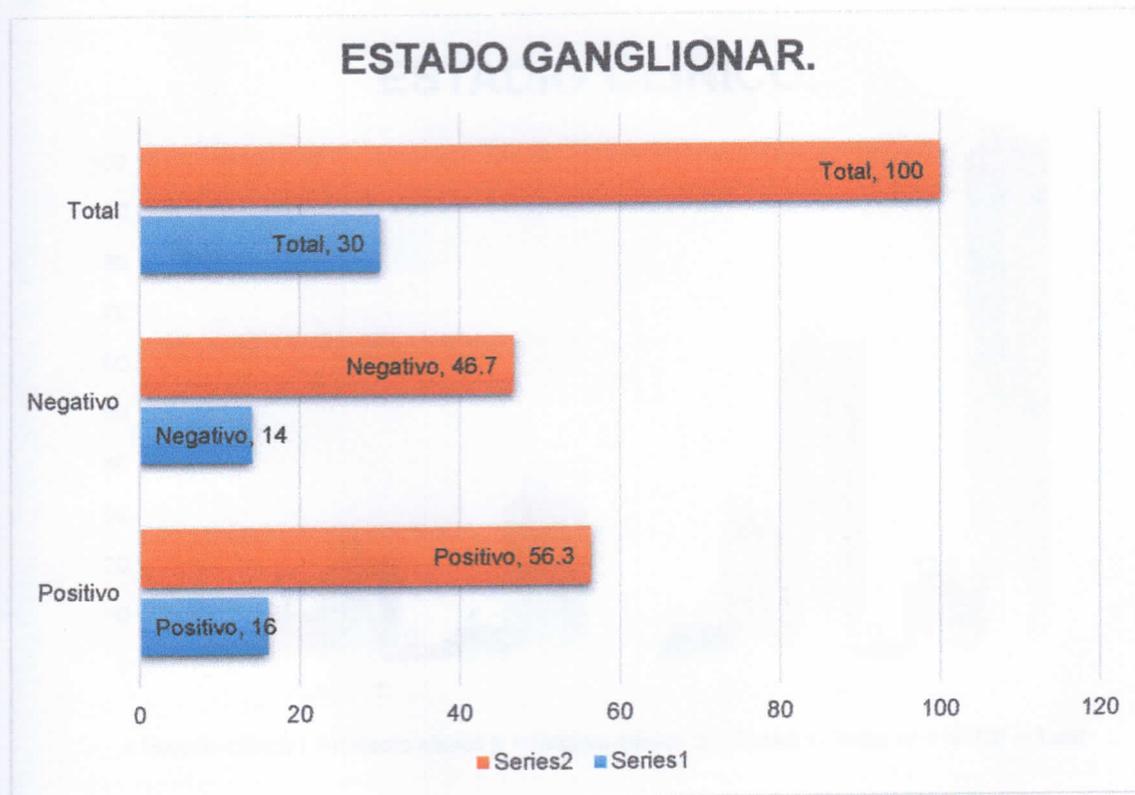
Fuente: Tabla N° 2.

Tabla 3. Estado ganglionar de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Estado ganglionar	Numero	%
Positivo	16	56.3
Negativo	14	46.7
Total	30	100

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 3.



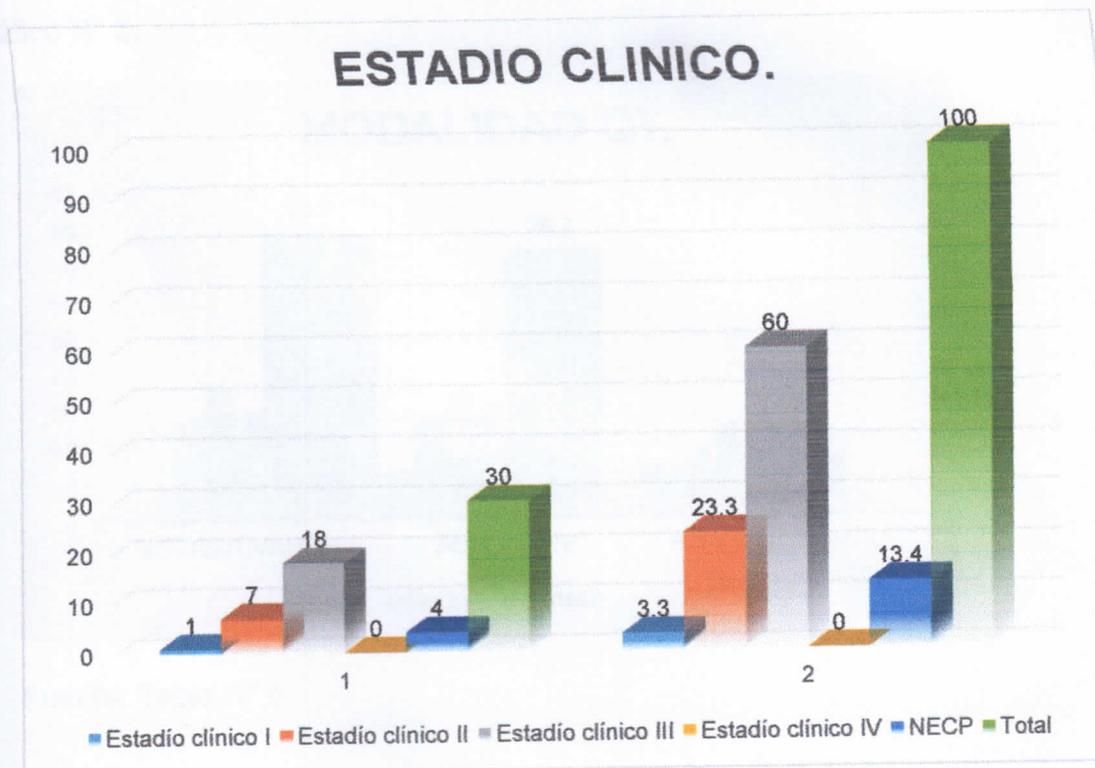
Fuente: Tabla N° 3.

Tabla 4. Estadío clínico de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Estadío clínico	Número	%
Estadío clínico I	1	3.3
Estadío clínico II	7	23.3
Estadío clínico III	18	60
Estadío clínico IV	0	0
NECP	4	13.4
Total	30	100

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 4.



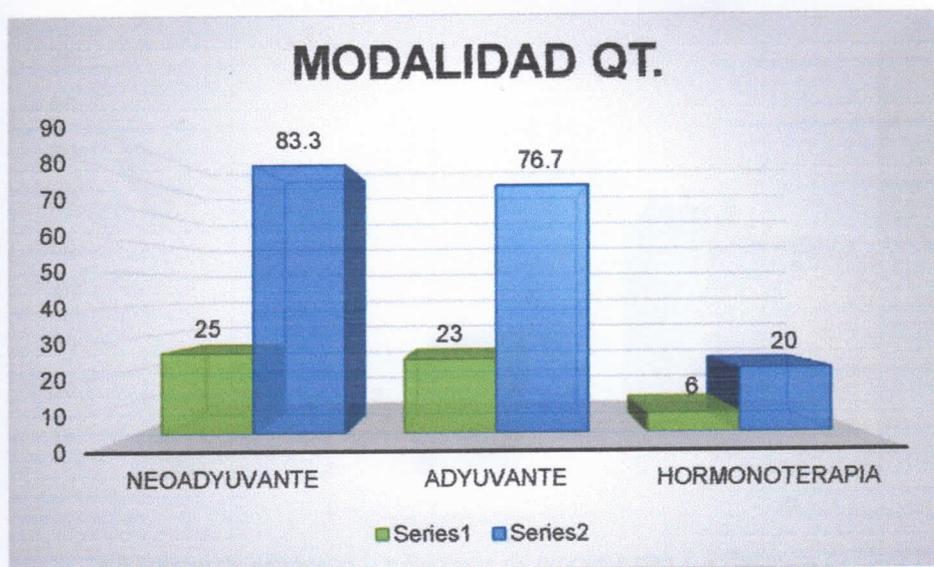
Fuente: Tabla N° 4.

Tabla 5. Modalidad de quimioterapia y hormonoterapia usada en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Modalidad de QT	Número	%
Neoadyuvante	25	83.3
Adyuvante	23	76.7
Hormonoterapia	6	20

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 5.



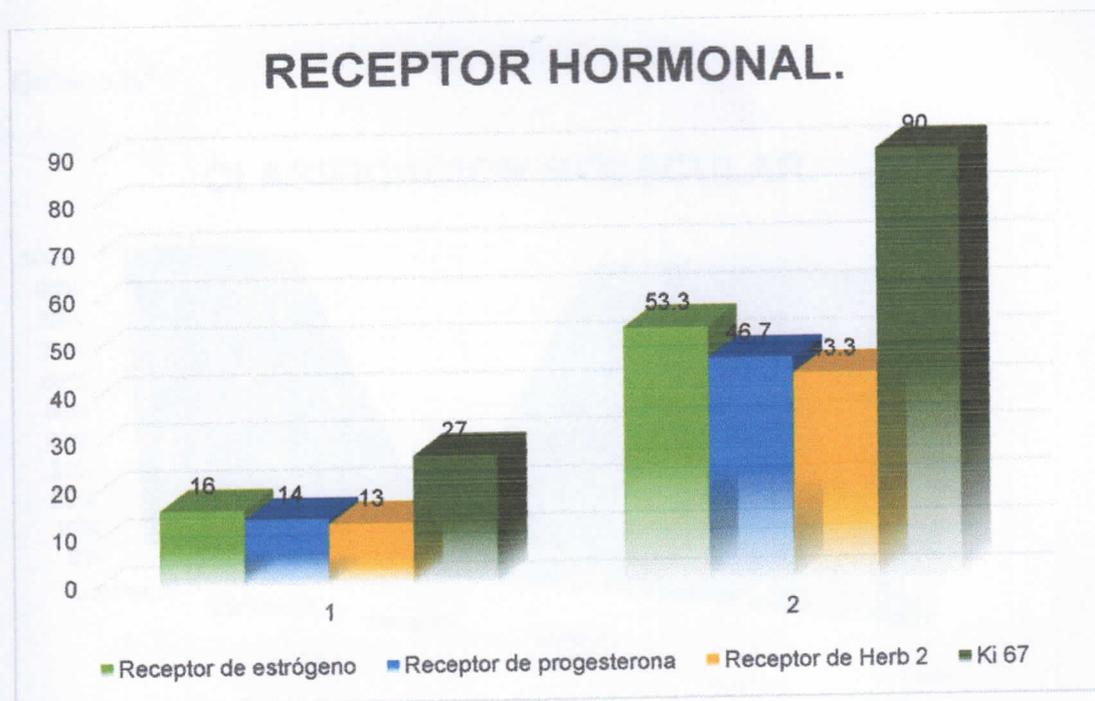
Fuente: Tabla N° 5.

Tabla 6. Comportamiento de los receptores tumorales de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Receptor hormonal	Número	%
Receptor de estrógeno	16	53.3
Receptor de progesterona	14	46.7
Receptor de Herb 2	13	43.3
Ki 67	27	90

Fuente: Inmunohistoquímica de piezas quirúrgicas.

Gráfico N° 6.



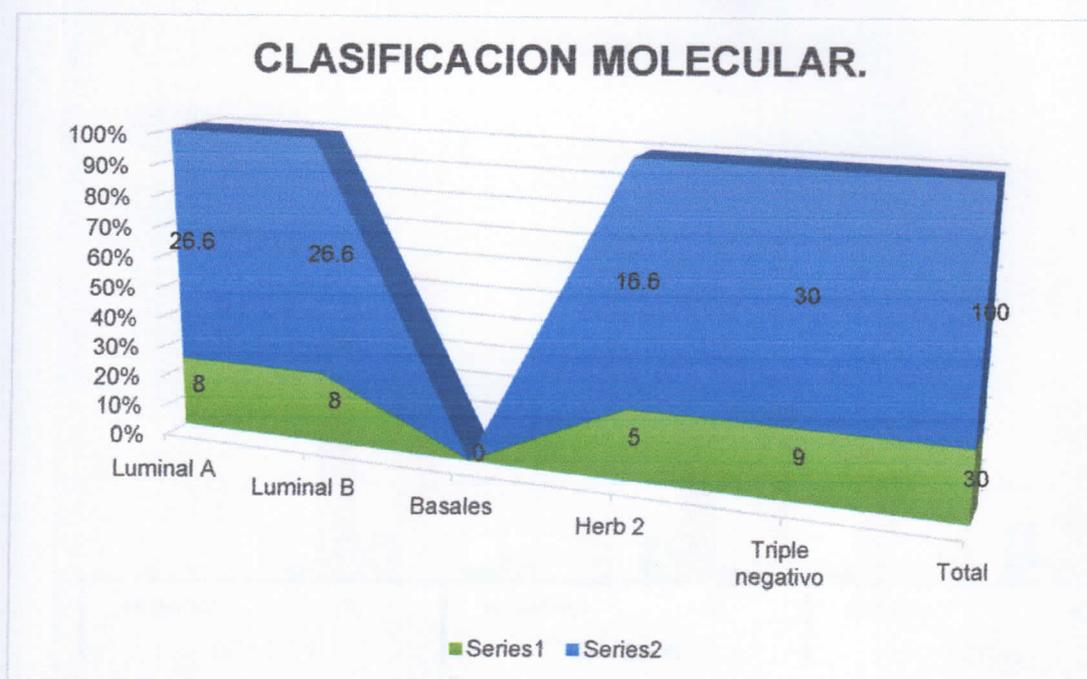
Fuente: Tabla N° 6.

Tabla 7. Clasificación molecular de las pacientes menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama.

Clasificación molecular	Número	%
Luminal A	8	26.6
Luminal B	8	26.6
Basales	0	0
Herb 2	5	16.6
Triple negativo	9	30
Total	30	100

Fuente: Inmunohistoquímica de piezas operatorias.

Gráfico N° 7.



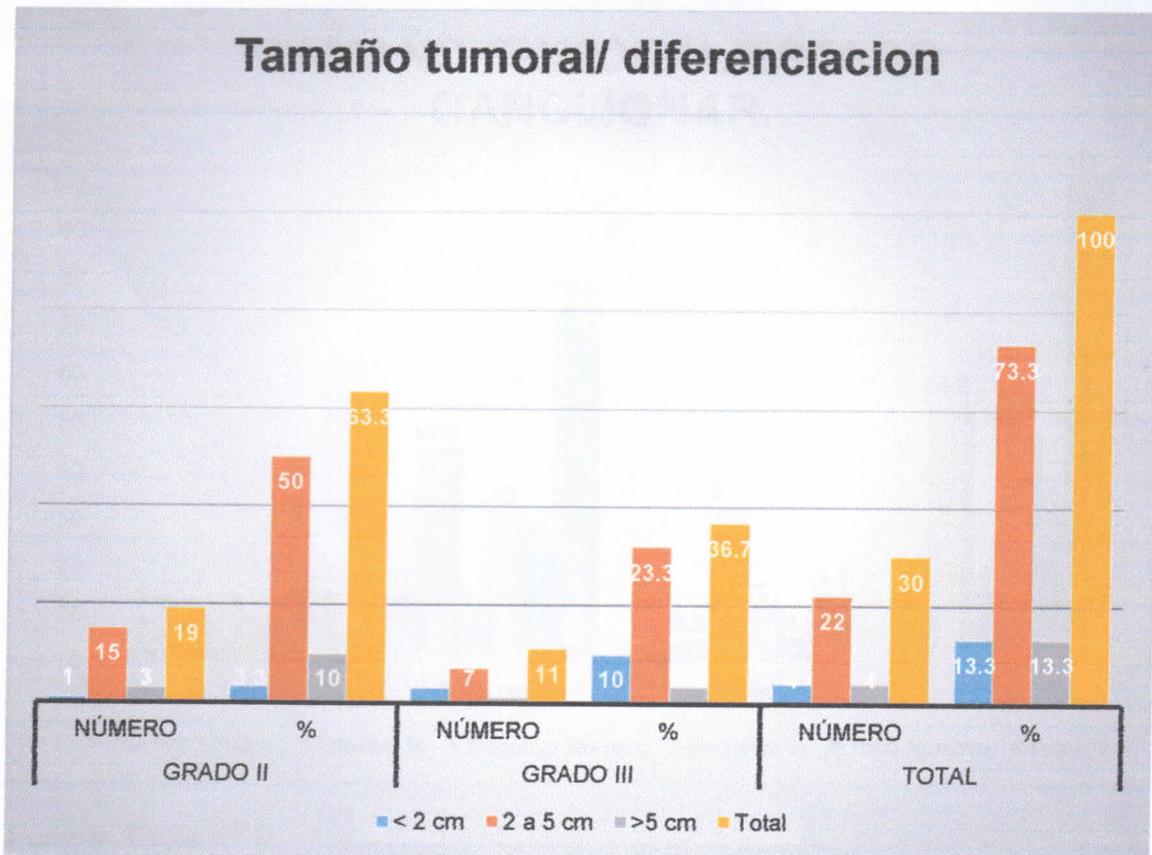
Fuente: Tabla N° 7.

Tabla 8. Tamaño tumoral/grado histológico de los tumores de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Tamaño/ diferenciación	Grado II		Grado III		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
< 2 cm	1	3.3	3	10	4	13.3
2 a 5 cm	15	68.2	7	23.3	22	73.3
>5 cm	3	10	1	3.3	4	13.3
Total	19	63.3	11	36.7	30	100

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 8.



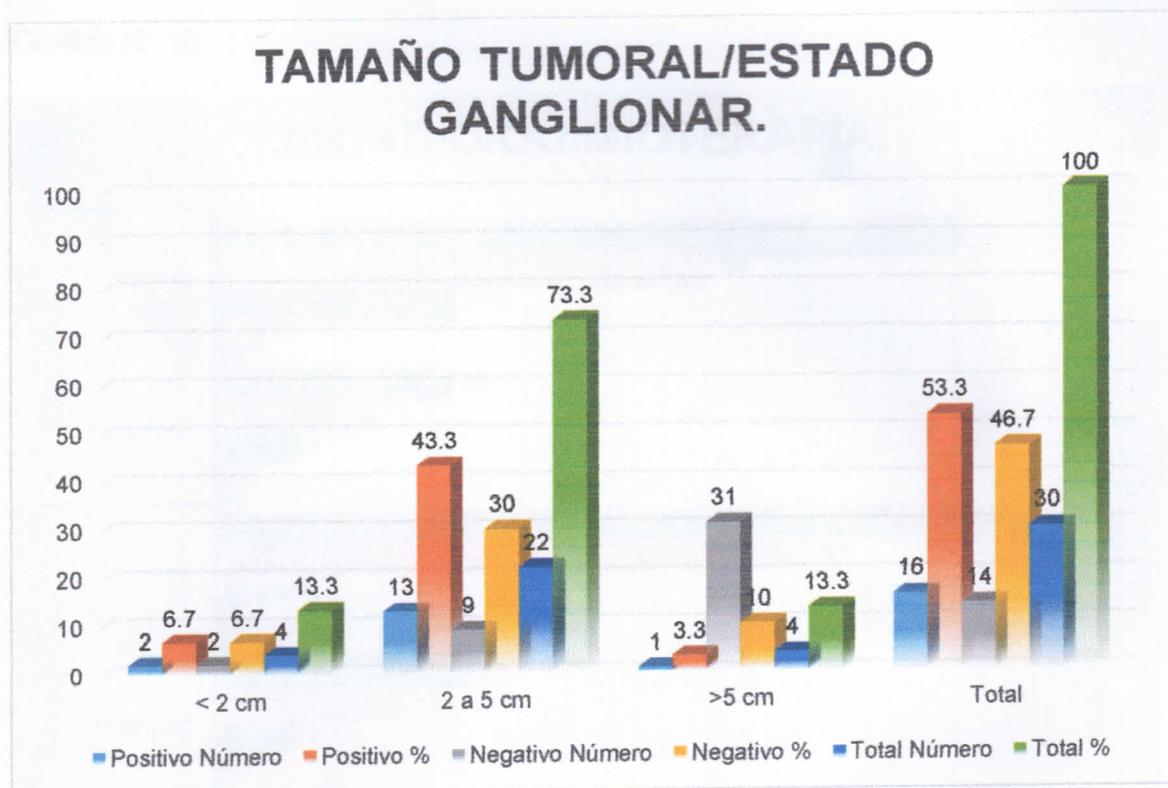
Fuente: Tabla N° 8.

Tabla 9. Tamaño tumoral/estado ganglionar en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Tamaño/estado ganglionar	Positivo		Negativo		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
< 2 cm	2	6.7	2	6.7	4	13.3
2 a 5 cm	13	43.3	9	30	22	73.3
>5 cm	1	3.3	31	10	4	13.3
Total	16	53.3	14	46.7	30	100

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 9.



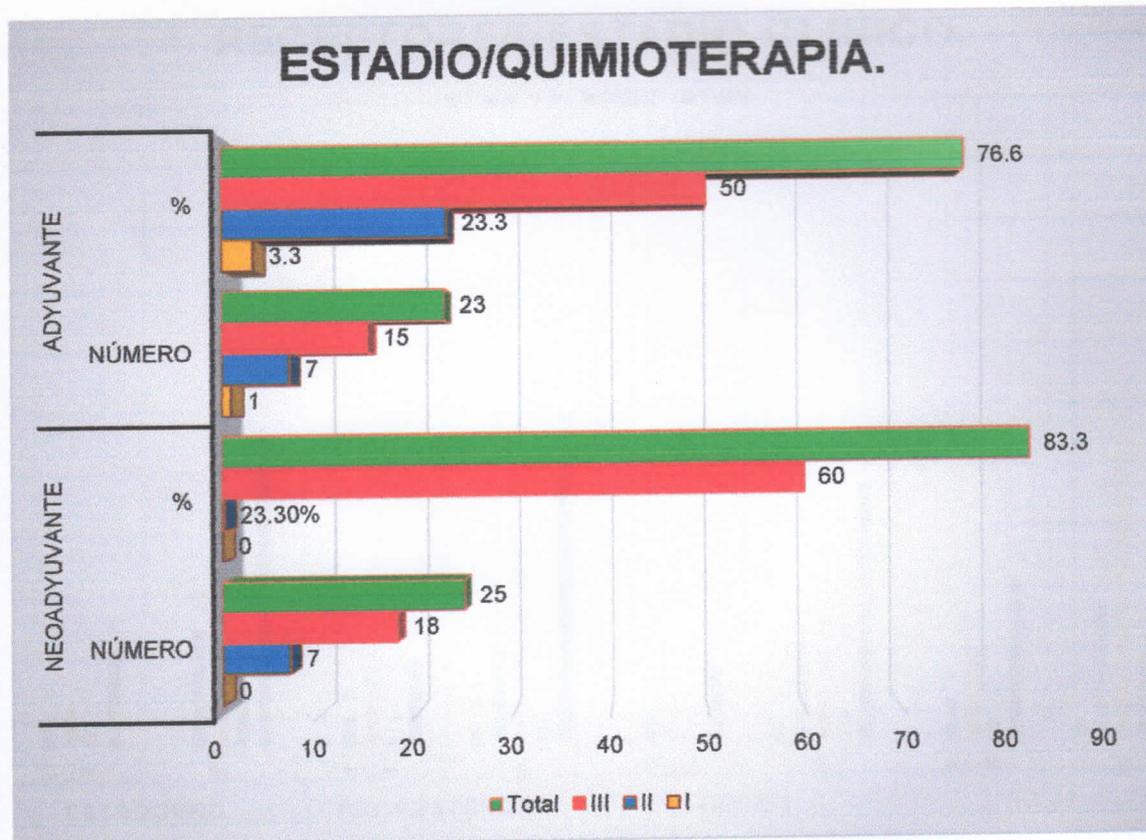
Fuente: Tabla N° 9.

Tabla 10. Estadio clínico/ modalidad de quimioterapia en pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Estadio/quimioterapia	Neoadyuvante		Adyuvante	
	Número	%	Número	%
I	0	0	1	3.3
II	7	23.3%	7	23.3
III	18	60	15	50
Total	25	83.3	23	76.6

Fuente: expediente clínico.

Grafico N° 10.



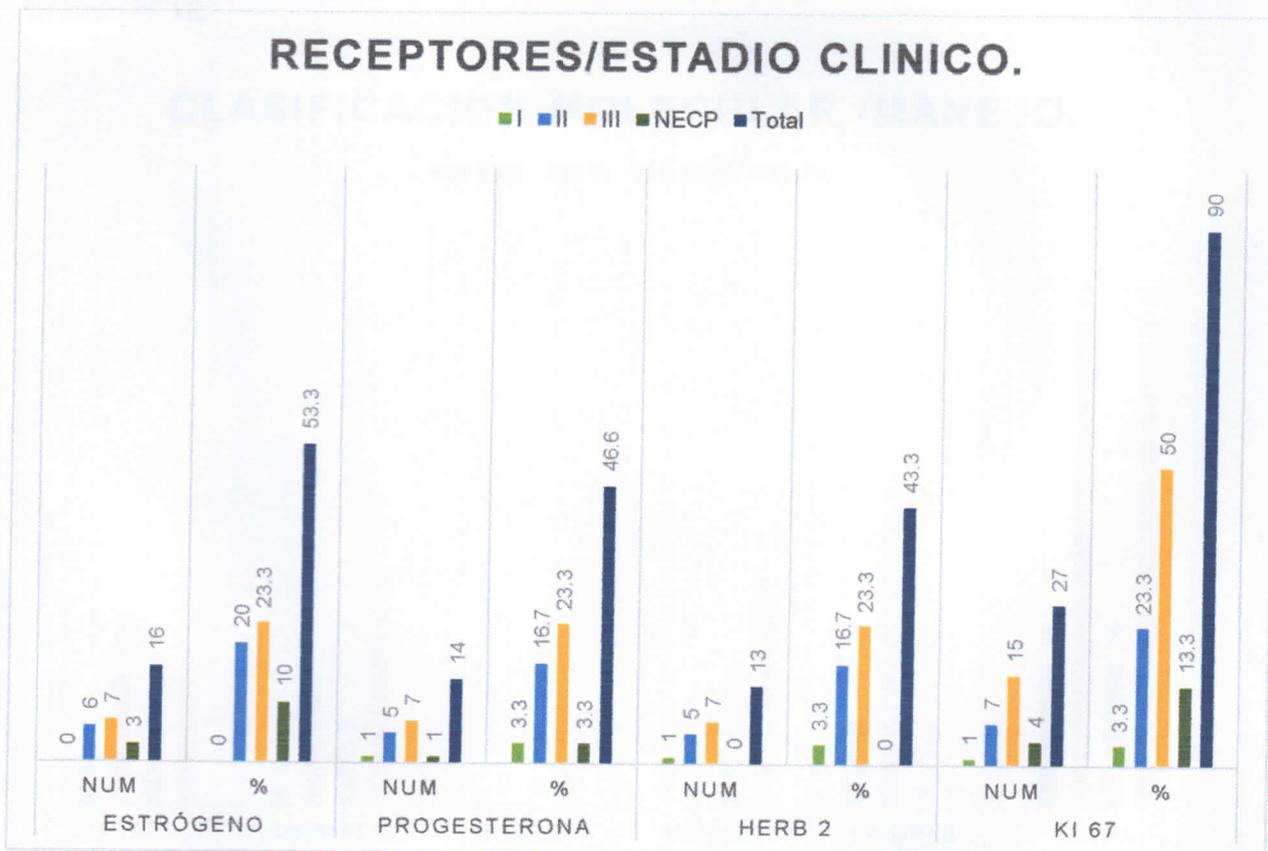
Fuente: Tabla N° 10.

Tabla 11. Estadío clínico/ receptores tumorales de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Estadio/ Receptores	Estrógeno		Progesterona		Herb 2		Ki 67	
	Num	%	Num	%	Num	%	Num	%
I	0	0	1	3.3	1	3.3	1	3.3
II	6	20	5	16.6	5	16.6	7	23.3
III	7	23.3	7	23.3	7	23.3	15	50
NECP	3	10	1	3.3	0	0	4	13.3
Total	16	53.3	14	46.6	13	43.3	27	90

Fuente: expediente clínico e inmunohistoquímica.

Grafico N° 11.



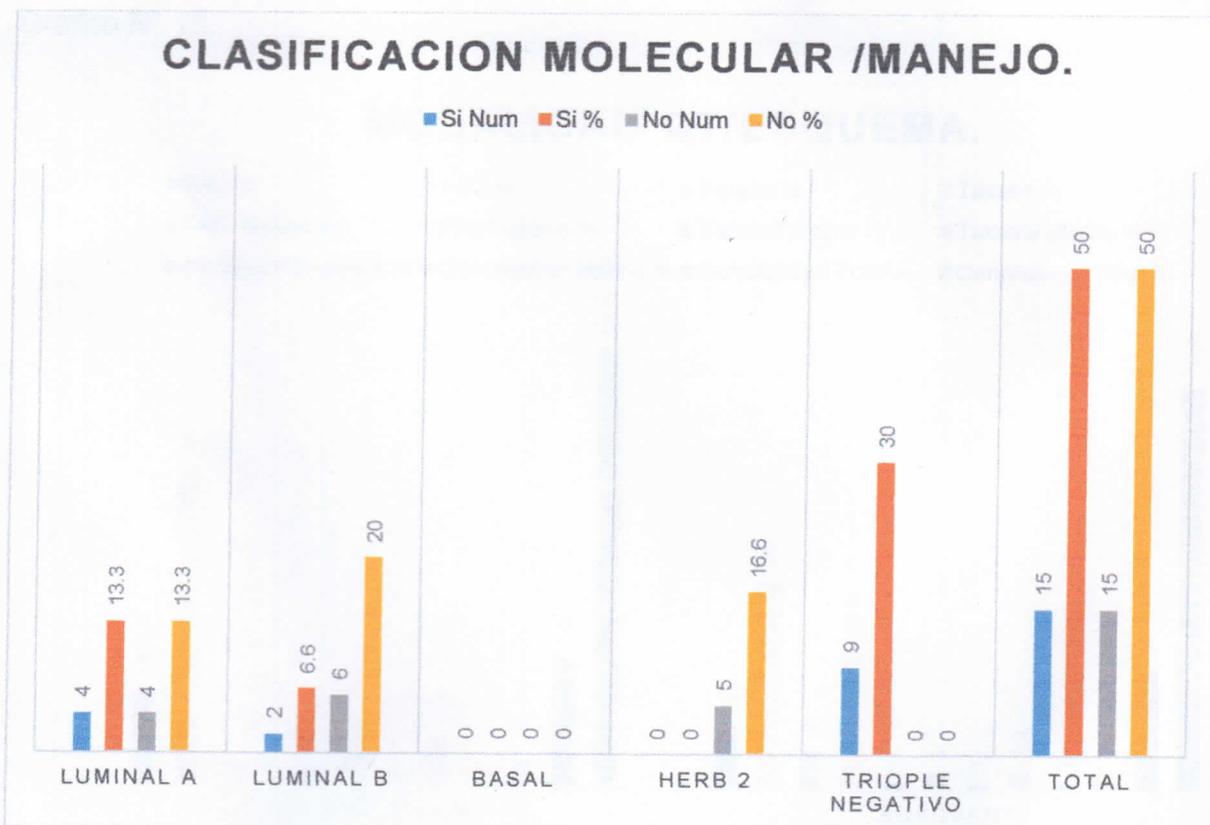
Fuente: Tabla N° 11.

Tabla 12. Clasificación biológica/ manejo acorde a clasificación molecular en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

Clasificación/ Manejo acorde	Sí		No	
	Num	%	Num	%
Luminal A	4	13.3	4	13.3
Luminal B	2	6.6	6	20
Basal	0	0	0	0
Herb 2	0	0	5	16.6
Triple negativo	9	30	0	0
Total	15	50	15	50

Fuente: expediente clínico e inmunohistoquímica.

Gráfico N°12.



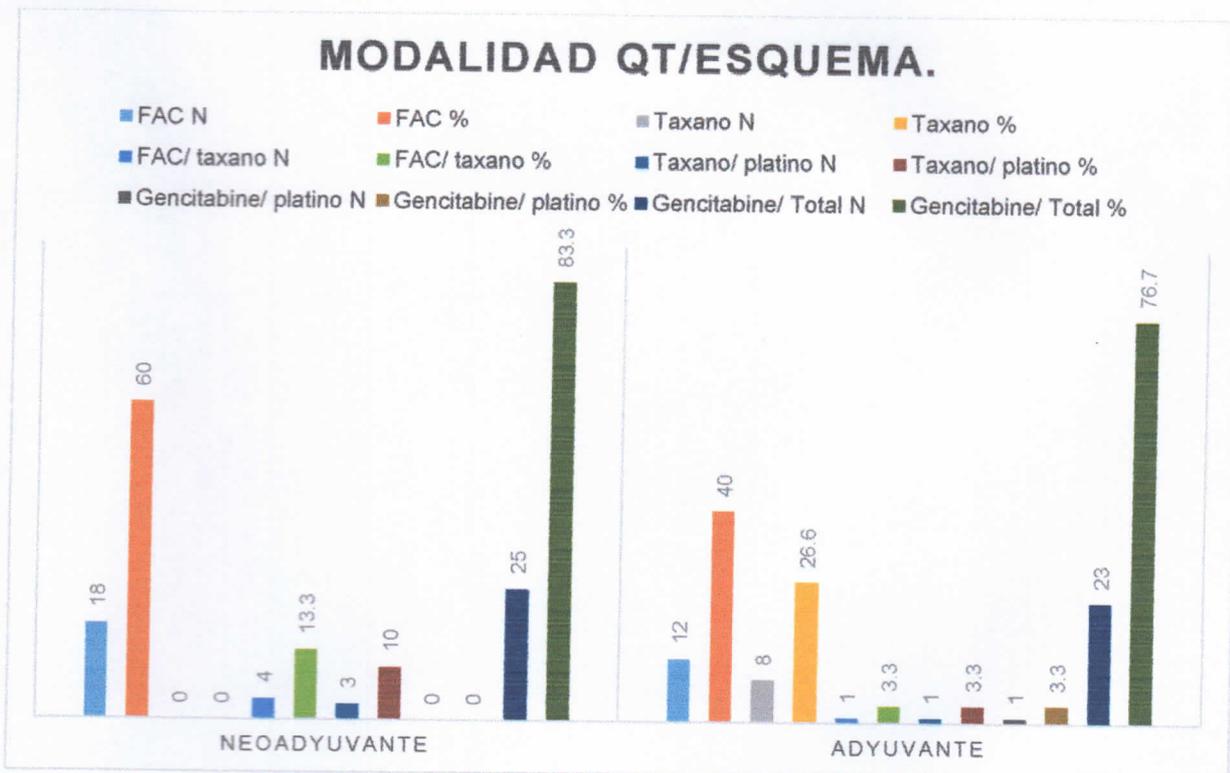
Fuente: tabla N°12.

Tabla 13. Modalidad de quimioterapia/esquema usado en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama.

QT/ esquema	FAC		Taxano		FAC/ taxano		Taxano/ platino		Gencitabí ne/ platino		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Neoadyuvante	18	60	0	0	4	13.3	3	10	0	0	25	83.3
Adyuvante	12	40	8	26.6	1	3.3	1	3.3	1	3.3	23	76.7

Fuente: expediente clínico.

Gráfico N° 13.



Fuente tabla N°13.