

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
HOSPITAL BERTHA CALDERON ROQUE**



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOOBSTETRICIA

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 - Enero 2017.

Autora: Dra Josefa Del Socorro Poveda Miranda

Médico residente IV año especialidad ginecoobstetricia

Tutores: - Dra. Carolina Amoretty

Ginecoobstetricia, oncológica.

- Dr Wagner Espinoza

Internista, Oncólogo médico.

- Asesor: Asesor: Dr. Juan Centeno MD, MPH.

Febrero 2017

DEDICATORIA

La culminación de esta etapa de mi vida y por quien he llegado hasta donde se me ha permitido es por la misericordia y el inmenso amor de DIOS, a quien dedico este triunfo.

Dios, mi guía y protector, mi fortaleza y mi maestro, en quien deposito mis tristezas y con quien festejo mis alegrías.

Mi familia, quienes han sido mi inspiración, mi fuerza en este camino, quienes han demostrado su apoyo y son el motivo de mi vida.

A mis maestros, quienes han participado en mi proceso de formación, aprendizaje, han contribuido en moldear mis conocimientos, aptitudes y destrezas, por quienes me he enamorado de mi profesión y especialidad.

Y no me omito hacer mención a mis maestros de oncología, quienes han transmitido el amor, la dedicación y el interés por la oncología.

A las pacientes quienes fueron fuente de conocimientos y lecciones de vida y amor, e inspiración de este estudio.

AGRADECIMIENTO

Es preciso agradecer, por los méritos recibidos:

A Dios, fuente de vida vida e inspiración y acompañante fiel en mi camino.

Agradezco a mis padres: Rosa Argentina Miranda y Wilfredo Poveda Malespín quienes gracias a sus grandes esfuerzos y sacrificios estoy ahora culminando una nueva etapa de mi vida.

A mi esposo Nelson Enrique Padilla Reyes, compañero de alegrías y tristezas, compañero de cargas y apoyo invaluable en mi proceso de formación.

A mi hija Xochilt Narai Padilla Poveda, por su comprensión, por ser mi fuerza y motivo de lucha.

A mis tutores Dr. Wagner Espinoza y Dra. Carolina Amoretty; por su contribución en mi proceso de formación, por su enseñanza, dedicación y apoyo en la realización de este trabajo.

Y por último, pero no menos importantes; a cada uno de mis maestros, por su paciencia, amor, dedicación y ejemplo, en mi formación como profesional y humanidad.

Índice

I.	Introducción	4
II.	Antecedentes.....	6
III.	Justificación	8
IV.	Planteamiento del problema	9
V.	Objetivos	10
VI.	Marco Teórico.....	11
VII.	Diseño Metodológico	23
VIII.	Análisis de los resultados	28
IX.	Discusión	42
X.	Conclusiones	47
XI.	Recomendaciones.....	48
XII.	Bibliografía.....	49
XIII.	Anexos	52

Abreviaturas

HBCR: Hospital Bertha Calderón Roque

Ca: Cáncer

IHQ: Inmunohistoquímica

ER: Receptor de estrógeno

PR: Receptor de progesterona

Resumen

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.

Objetivo: Establecer el perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017 en el servicio de oncología.

Diseño metodológico: Estudio descriptivo de casos, en el cual la población estuvo constituida por 43 pacientes a quienes se les realizó estudio inmunohistoquímico.

Resultados: De las características sociodemográficas las edades que predominaron fueron las de 56-65, seguidas por las de 36 a 45 años, de procedencia en su mayoría del departamento de Managua, Estelí y León, mujeres multíparas, con menarca entre los 12 y 14 años y con predominio en el uso de gástatenos orales. De los marcadores inmunohistoquímicos predominaron los casos con positividad para receptores de estrógeno y progesterona, con un KI67 en la mayoría de las pacientes con una tasa de proliferación > 15 %. El tipo molecular de tumor con mayor incidencia fue el Luminal A seguido por el luminal B, los cuales se presentaron mayormente en mujeres en edades entre los 56-65 años, el tercer más frecuente fue el triple negativo presentándose en las edades de 36-45 años. El estadio clínico que mayormente se presentó fue el IIIA, seguido por el IIB y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor.

I. Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la principal causa de muerte por esta patología en las mujeres, con más de 1.000.000 casos que ocurren en todo el mundo anualmente, en Estados Unidos aproximadamente 100.000 nuevos casos son diagnosticados cada año y aproximadamente 30.000 pacientes mueren a causa de la enfermedad. La incidencia es alta en América del Norte y el norte de Europa (91.4 nuevos casos por 100.000 mujeres/año). ⁽¹⁾

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, diagnosticándose alrededor de 500 nuevos casos cada año. En HBCR en el 2016 se diagnosticaron 307 casos de mama y 29 en Enero 2017. ⁽⁷⁾

Un avance crucial en el tratamiento de carcinoma de mama es la constatación de la presencia de receptores hormonales (estrógenos (ER) y progesterona (PR)) en el tejido tumoral bien correlacionado con la respuesta a la terapia hormonal y quimioterapia. ⁽¹⁴⁾

Con carácter práctico el estado de los receptores de estrógenos es considerado actualmente como el marcador predictivo más potente en el cáncer de mama. El 80% de los Ca de mama son ER positivos, el PR es un predictor débil de la respuesta a la terapia endocrina que en comparación al ER. ⁽¹⁴⁾

El factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2/neu) también conocido como Erb2 en el caso del cáncer de mama se puede encontrar sobre expresado, alterando el crecimiento de las células lo que conlleva mayor agresividad al tumor. ⁽¹⁵⁾

Los estudios inmunohistoquímicos demostraron Inmunoreactividad para la membrana por el oncogén HER2/neu en 42 a 61% de los carcinomas intraductales. Ho y col encontraron frecuencias significativas más altas de amplificación HER2/neu en los carcinomas tipo comedón que en los no comedón (69% vrs 18%) y más en lesiones con grado nuclear alto que en las de grado nuclear bajo (69 vrs 14%), otros

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

investigadores confirmaron haber encontrado Her2/neu en 85% de carcinomas intraductales micropapilares o tipos colgantes con núcleos grandes o pleomórficos.

Finalmente existe un porcentaje restante de aproximadamente un 10% que no expresan receptores, ni el factor de crecimiento epidérmico el llamado cáncer de mama triple negativo, se podría mencionar que los tumores de este tipo se superponen considerablemente con el cáncer basaloide (otro campo nuevo).⁽¹⁵⁾

Por otro lado se ha demostrado que hay una estrecha correlación, en los Ca de mama, entre la fracción de crecimiento Ki 67 y la fracción de proliferación, con un valor promedio del 16% a 17%, la fracción Ki 67 está estrechamente relacionada con el grado en la mayoría de los tumores, siendo más alta en los Ca mal diferenciados y en los Ca ductales invasores tipo comedón.⁽¹⁵⁾

En el 2015 en un estudio realizado por la Dra Martínez en el HBCR sobre influencia de los marcadores IHQ en el tratamiento y pronóstico en las pacientes con Ca de mama menores de 40 años se encontró que el Receptor de estrógeno fue 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%).⁽⁸⁾

En el año 2016 en el HBCR se inicia la realización estudios de inmunohistoquímica a partir del mes de septiembre, los cuales hasta la segunda semana de enero hacen un total de 60 estudios, de los cuales 25 fueron realizados por muestra trucut, 4 por tumorectomía y 31 por mastectomía.

La Asociación María Auxiliadora (AMA) en el año 2016 hasta el mes de octubre aprobó y realizó 18 pruebas de IHQ en pacientes menores de 50 años.

II. Antecedentes

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: 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%). 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. ⁽³⁾

Un Estudio descriptivo, retrospectivo realizado por Gonzalo Mendoza del Solar, Cesar Castro y Anuska Echegaray en el Hospital Goyeneche de Arequipa, Perú entre enero del 2007 y diciembre del 2012 de 65 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les realizó estudio de receptores hormonales y Cerb-2 por inmunohistoquímica, revelo que el 50,8% de casos expresaron RE, el 44,6% expresaron RP y el 23,1% expresaron Cerb-2 y el 30,8% de mujeres con cáncer de mama fue triple negativo. ⁽⁹⁾

Un estudio descriptivo realizado en el Hospital Carlos Roberto Huembés por la Dra Morales Acuña en el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2009 sobre 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

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

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%. ⁽¹⁰⁾

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 periodo de 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 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 2+. ⁽⁶⁾

Igualmente se realizó un estudio por el Dr Altamirano Centeno en el HBCR sobre utilización de la clasificación molecular de Ca de mama en el servicio de ginecología - oncológica en el periodo de Enero del 2011 a junio del 2013 el cual revelo que de las pacientes a las que se realizó receptores hormonales el 50% pertenecían al grupo de tumor molecular luminal A, 33% al triple negativo y 16.6% al luminal B y el único tipo histológico en las pacientes incluidas en el estudio fue el ductal infiltrante. ⁽¹⁾

En el estudio realizado por la Dra. Martínez en el servicio de ginecología oncológica del HBCR durante enero de 2014 a julio de 2015 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%) . ⁽⁸⁾

III. Justificación

A nivel mundial, el cáncer de mama es la patología maligna diagnosticada más frecuente entre las mujeres occidentales y representa un verdadero problema de salud pública, ya que en el 2008 se diagnosticaron 1.384.155 casos nuevos, lo que representa el 23% de todos los casos de cáncer en el mundo. ⁽²⁾

En Nicaragua se diagnostican 500 casos nuevos por año y la incidencia y mortalidad se observa cada vez más en mujeres jóvenes, en donde particularmente las edades entre los 40- 44 años son las más afectadas, siendo muchos de estos casos atendidos en nuestra unidad hospitalaria como centro de referencia. ⁽⁷⁾

Tomando en cuenta la significativa morbimortalidad de esta patología y como un importante centro de atención a estas mujeres se nos hace pertinente realizar un estudio en el cual establezcamos el perfil inmuistoquimico del cáncer de mama en estas pacientes ya que la presencia o ausencia de estos determinara un avance en el diagnóstico y tratamiento lo que influenciara en el pronóstico de estas, la sobrevida, el tiempo libre de enfermedad o recurrencia.

IV. Planteamiento del problema

¿Cuál fue el Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 - Enero 2017?

V. Objetivos

➤ Objetivo General:

Establecer el Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 - Enero 2017.

➤ Objetivos específicos

- Describir las características Sociodemográficas en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo definido.
- Conocer el estado de los receptores de membrana celular tumoral en las pacientes y la clasificación molecular del tumor según la inmunohistoquímica.
- Determinar el estadio clínico y el diagnóstico histológico del tumor en las pacientes en estudio.

VI. Marco Teórico

El cáncer de mama puede comenzar en distintas áreas de la mama: los conductos, los lobulillos o en algunos casos, el tejido intermedio. ⁽¹⁴⁾

El cáncer de mama 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. ⁽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. ⁽⁷⁾

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. ⁽⁸⁾

Diagnóstico

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 cutánea, así como afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. (4)

Estudios de imagen

La Mamografía 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%. (5)

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. (5)

Tipos histológicos principales de cáncer de mama

Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos vecinos y regionales. La clasificación más ampliamente utilizada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) presentándose en orden de frecuencia el carcinoma ductal (40-75%), lobulillar (5-15%), tubular (1-4%), mucinoso (5%) medular (2-5%), papilar (1%) y metaplásico (<1%).⁽¹⁴⁾

Carcinoma intraductal: En cortes histológicos estándar el carcinoma intraductal está confinado al interior de las luces de los ductos y lóbulos involucrados en el proceso. Cuando se estudian por IHQ para laminina o colágeno tipo IV las membranas basales de los Ca intraductales aparecen intactas.

El carcinoma ductal infiltrante

Corresponde al tipo histológico más común y su diagnóstico se realiza principalmente por descarte ya que no corresponde a ninguna de las categorías anteriores o no es especificado como otra forma de cáncer de mama infiltrante. La necrosis es rara pero la invasión a ganglios linfáticos puede estar presente.⁽¹⁵⁾

El carcinoma lobulillar infiltrante

Es el siguiente tipo en frecuencia. Estos tumores tienden a ser agresivos y multicéntricos, dando metástasis a distancia. También pueden ser bilaterales en el 35-59% de los casos y el riesgo de desarrollar carcinoma contra lateral es aproximadamente 10 veces mayor en las mujeres premenopáusicas.

Carcinoma medular

Un tumor maligno de crecimiento lento y menos agresivo que el carcinoma de mama ductal infiltrante, está compuesto de estroma fibroso, cordones y masas de células grandes bien circunscritos.⁽¹⁵⁾

Carcinoma tubular

Se caracteriza por ser bien diferenciado, con pobre potencial metastásico debido a su patrón de crecimiento no agresivo y posee un excelente pronóstico. Se presenta en edades más tardías y el compromiso de ganglios axilares se reporta en un 10 % de los casos. ⁽¹⁴⁾

Mucinoso o coloide

Neoplasia que se presenta en mujeres de edad avanzada. Este tumor se caracteriza también por coexistir con una gran duración de los síntomas, posee un crecimiento escaso y baja incidencia de infiltración a ganglios axilares; la necrosis, reacción celular y la invasión linfática son raras es por ello que se asocia a un pronóstico favorable de sobrevida.

Carcinoma papilar

Corresponde a un grupo predominante no invasivo y raro con una baja incidencia de invasión y metástasis a ganglios linfáticos regionales. ⁽¹⁵⁾

Carcinoma metaplásico

Un grupo heterogéneo es el, que se caracteriza por haber perdido la similitud con la célula epitelial. Este tipo de neoplasia tiene relación con los tumores triple negativos. ⁽¹⁴⁾

Inmunohistoquímica

Receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR)

Los receptores son proteínas que se encuentran en el interior o la superficie de ciertas células y que se pueden unir a ciertas sustancias, como las hormonas que circulan en la sangre.

Las células normales y algunas células cancerosas del seno tienen receptores que se unen al estrógeno y a la progesterona. Estas dos hormonas a menudo fomentan el crecimiento de las células cancerosas del seno. ⁽¹⁷⁾

Un paso importante en la evaluación de un cáncer de seno es analizar el cáncer extirpado durante la biopsia (o cirugía) para ver si tiene receptores de estrógeno y progesterona. Las células cancerosas pueden contener uno o ambos receptores.

Los cánceres de seno que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como cánceres positivos para receptores de estrógeno (ER positivo o ER+), mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denominan cánceres positivos para receptores de progesterona (PR positivo o PR+). ⁽¹³⁾

A todos los cánceres invasivos de seno, se les debe realizar estas pruebas de ambos receptores hormonales ya sea en la muestra de la biopsia o al momento de extraerlos mediante la cirugía.

Alrededor de dos de cada tres cánceres de seno tienen al menos uno de estos receptores. Este porcentaje es mayor en las mujeres de más edad que en las mujeres más jóvenes. A los DCIS también se les deben hacer pruebas de receptores de estrógeno. ⁽¹³⁾

Prueba HER2/neu

Aproximadamente uno de cada cinco cánceres de seno contiene una cantidad muy elevada de una proteína promotora del crecimiento llamada HER2/neu. El gen HER2/neu instruye a las células a producir esta proteína. A los tumores con niveles aumentados de HER2/neu se les conoce como positivos para HER2.

Los cánceres que son positivos para HER2 tienen demasiadas copias del gen HER2/neu, lo que resulta en mayores cantidades de proteína HER2/neu de lo normal. Estos cánceres tienden a ser más agresivos, es decir, crecen y se propagan con más rapidez que los otros cánceres de seno. ⁽¹⁴⁾

Se deben hacer las pruebas de HER2/neu a todos los cánceres de seno invasivos recién diagnosticados, ya que los cánceres HER2 positivo tienen una probabilidad mucho mayor de beneficiarse del tratamiento con medicamentos dirigidos a la proteína HER2/neu, tal como trastuzumab (Herceptin) y lapatinib (Tykerb).

El DCIS no se trata con estos medicamentos y por lo tanto no se realizan pruebas de HER2. ⁽²⁾

Usualmente se examina la muestra obtenida mediante biopsia o cirugía en una de dos formas:

-Inmunohistoquímica (IHC): en esta prueba se aplican a la muestra anticuerpos especiales que identifican la proteína HER2/neu, lo que causa que las células cambien de color si están presentes muchas copias. Los resultados de la prueba se presentan como 0, 1+, 2+, o 3+.

-Hibridación fluorescente in situ (FISH): esta prueba utiliza porciones fluorescentes de ADN que se adhieren específicamente a las copias del gen HER2/neu en las células, las que se pueden contar con un microscopio especial. ⁽⁵⁾

Las personas con tumores HER2 negativos no son tratadas con medicamentos (como trastuzumab) que atacan la HER2. Si los resultados de la prueba indican 3+, el cáncer es HER2 positivo. Las pacientes con tumores HER2 positivos pueden ser tratadas con medicamentos, como con trastuzumab. ⁽¹⁾

Cuando el resultado es 2+, la condición de HER2 del tumor no está clara. Por lo general, esto conduce a evaluar el tumor con FISH. Algunas instituciones también usan FISH para confirmar la condición de HER2 de los casos que son 3+ por IHC, y algunas sólo llevan a cabo FISH. ⁽²⁾

Ki-67:

Ki-67 es una proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar células nuevas. Mediante un procedimiento de coloración es posible medir el porcentaje de células tumorales que contienen Ki-67

(resultado positivo). Cuantas más células positivas hay, mayor es la velocidad con que se dividen para formar nuevas células. En el caso del cáncer de mama, un resultado menor a un 10% y mayor de 15% se considera alto. ⁽¹¹⁾

Catepsina D:

La catepsina D es producida y secretada por las células cancerosas mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico. Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado.

La relación de la catepsina D con la proteína c-erbB-2 y con la amplificación del oncogén c-myc fue estudiada por Brouillet y determinaron que la catepsina D no se correlaciona con la expresión del oncogén HER-2, pero sí con la amplificación del oncogén c-myc. ⁽¹¹⁾

Clasificación Molecular

Los subtipos de cáncer de mama reconocidos por su firma genética incluyen: luminal tipo (A y B), HER2/neu tipo basaloide y normal con apariencia mamaria, el ultimo subtipo es más probable que sea un artefacto en lugar de un tipo genuino de cáncer de mama resultante de la falta o escasez de tumor en la muestra de tejido para el análisis de microarrays. Entre los diversos subtipos de cáncer, el basaloide se asocia con peor pronóstico. ⁽¹⁴⁾

La clasificación molecular actual del cáncer de mama todavía tiene muchos inconvenientes).

El subtipo basaloide es muy heterogéneo e incluye algunos tumores con pronóstico favorable como el carcinoma medular, carcinoma secretor y el carcinoma quístico adenoide, es necesaria la creación de un carcinoma de bajo grado de categoría basaloide. En la siguiente tabla observamos sus características específicas. ⁽¹⁴⁾

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

		Subtipo molecular		
	Luminal A	Luminal B	Her2/neu	Triple negativo
Patrón de Expresión génica	Expresión luminal (de bajo peso molecular) citoqueratinas y expresión alta de receptores hormonales y genes asociada.	Expresión luminal (de bajo peso molecular) citoqueratinas y expresión de receptores hormonales moderado a débiles y genes asociados.	Alta expresión de HER2 y otros genes	Alta expresión de genes epiteliales basales, citoqueratinas basales, Baja expresión de ER y genes asociados. Baja expresión de HER2/neu
Características clínicas y biológicas	50% de los cánceres invasivos de mama ER/PR positivo. HER2/neu negativo	20% de los cánceres invasivos de mama. ER/PR positivo HER2/neu expresión variable, mayor proliferación y grado histológico que el luminal A	15% de los cánceres invasivos de mama. ER/PR negativo HER2/neu positivo Proliferación alta Mayor probabilidad de ser alto grado y con ganglios positivo	15% de los cánceres invasivos de mama La mayoría ER/PR y HER2/neu negativos (triple negativo). Proliferación alta
Correlación histológica	Carcinoma tubular, car cribiforme, car ductal invasivo de bajo grado NOS, v car clásico lobular	Carcinoma ductal invasivo NOS Carcinoma micropapilar	Carcinoma ductal invasivo NOS de alto grado	Carcinoma ductal invasivo NOS de alto grado, car metaplásico, car medular.
Respuesta al TX y resultados	Responde a la terapia endocrina	Responde a terapia endocrina (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas).	Responde a trastuzumab (herceptin)	No hay respuesta a la terapia endocrina o trastuzumab.
	Respuesta variable a la quimioterapia	Respuesta variable a la quimioterapia (mayor que el luminal A).	Responde a la quimioterapia basada en atraciclina.	Parecen ser sensibles a la quimioterapia basada en platino e inhibidores de la PARP.
	Buen pronóstico	El pronóstico no es tan bueno como el luminal A.	Por lo general mal pronóstico.	Generalmente mal pronóstico (pero no siempre malo)

Receptor hormonal positivo

Si las células cancerosas del seno contienen receptores de estrógeno o de progesterona, este cáncer se llama cáncer con receptores de hormonas positivos. Los cánceres de seno con receptores hormonales positivos se pueden tratar con medicamentos de terapia hormonal que reducen los niveles de estrógeno o bloquean los receptores de estrógeno. ⁽⁵⁾

Esto incluye a los cánceres que son negativos para estrógeno, pero positivos para progesterona. Los cánceres que con receptores hormonales positivos suelen crecer más lentamente que los cánceres con receptores hormonales negativos (y no tienen receptores de estrógeno ni de progesterona).

Las mujeres con estos cánceres suelen tener un mejor pronóstico a corto plazo, pero los cánceres con receptores hormonales positivos a veces pueden regresar muchos años después del tratamiento. Los cánceres con receptores hormonales positivos son más comunes en mujeres después de la menopausia. ⁽¹⁾

Receptor hormonal negativo

Si las células cancerosas del seno no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona, el cáncer se identifica como negativo para receptores hormonales (o con receptores de hormonas negativos).

El tratamiento con los medicamentos de terapia hormonal no es útil para estos cánceres. Estos cánceres tienden a crecer más rápidamente que los cánceres con receptores hormonales positivos.

Si regresan después del tratamiento, esto con más frecuencia ocurre durante los primeros años. Los cánceres con receptores hormonales negativos son más comunes en mujeres que aún no han pasado por la menopausia. ⁽²⁾

HER2 positivo

Los cánceres que tienen demasiada cantidad de proteína HER2 o copias adicionales del gen HER2 se les llama HER2 positivos. Estos cánceres se pueden tratar con medicamentos que se dirigen a HER2. ⁽¹⁰⁾

HER2 negativo

Los cánceres que no tienen exceso de HER2 se les llama HER2 negativos. Estos cánceres no responden a tratamiento con medicamentos que se dirigen a HER2.

Triple negativo

Si las células cancerosas del seno no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona y no tienen exceso de HER2, se les llama triple negativos. Estos cánceres tienden a presentarse con más frecuencia en mujeres más jóvenes y en mujeres hispanas o de la raza negra. ⁽¹⁰⁾

El cáncer de seno triple negativo tiende a crecer y a propagarse más rápidamente que la mayoría de los otros tipos de cáncer de seno. Debido a que las células tumorales no tienen receptores hormonales, la terapia hormonal no es útil en el tratamiento de estos cánceres.

Tampoco son útiles los medicamentos dirigidos a HER2, pues estos cánceres no tienen exceso de HER2. No obstante, la quimioterapia sigue siendo útil. ⁽⁸⁾

Triple positivo

Este término se usa para describir cánceres que son ER positivos, PR positivos, y tienen exceso de HER2. Estos cánceres se pueden tratar con medicamentos hormonales, así como medicamentos que se dirigen a HER2. ⁽⁴⁾

Estadíaje

El sistema de estadíaje del cáncer de mama basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N), y las metástasis a

distancia (M) fue primeramente propuesta en 1954 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).

Las varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV en orden ascendente de gravedad, y es conocido como el sistema TNM de estadiaje, que ha sufrido diversas revisiones desde su implantación. (Cuadro de estadificación en anexos). ⁽⁸⁾

Tratamiento

Cirugía

La cirugía es el tratamiento principal para el cáncer de seno en etapa I. Estos cánceres pueden tratarse con cirugía con conservación del seno (a veces llamada tumorectomía o mastectomía parcial) o mastectomía.

También será necesario examinar los ganglios linfáticos ya sea con una biopsia de ganglio centinela o con una disección de ganglio linfático axilar. En algunos casos, la reconstrucción del seno se puede hacer durante la cirugía para extraer el cáncer. ⁽¹³⁾

Radioterapia

Si se realiza la cirugía con conservación del seno, por lo general, se administra radioterapia para reducir la probabilidad de que el cáncer regrese en el seno.

Las mujeres que tengan al menos 70 años de edad pueden considerar la cirugía con conservación del seno sin la radioterapia si presentan TODAS las características siguientes:

- El tumor mide 2 cm de ancho o menos y ha sido extirpado completamente.
- El tumor contiene receptores hormonales y se administra terapia hormonal.
- Ninguno de los ganglios linfáticos que fueron extirpados contiene cáncer.

La radiación después de la cirugía con conservación del seno todavía reduce la probabilidad de que el cáncer regrese en las mujeres que cumplen con estos criterios, pero no ha demostrado que les ayude a vivir por más tiempo. ⁽⁵⁾

Terapia neoadyuvante y adyuvante (quimioterapia y otros medicamentos)

La terapia sistémica se recomienda en mujeres con cáncer de seno en etapa II. Algunas terapias sistémicas se administran antes de la cirugía (terapia neoadyuvante), y otras se dan después de la cirugía (terapia adyuvante).

El tratamiento neoadyuvante es a menudo una buena opción para las mujeres con tumores grandes, ya que pueden reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía, posiblemente lo suficiente como para permitir que la cirugía con conservación del seno sea una opción. ⁽³⁾

Los medicamentos que se utilicen dependerán de la edad de la mujer y del estado del receptor hormonal y del estado de HER2 del tumor. Éstos pueden incluir:

- **Quimioterapia:** la quimioterapia se puede administrar antes o después de la cirugía.

- **Medicamentos dirigidos a HER2:** si el cáncer es HER2 positivo, se comienzan a administrar medicamentos de terapia dirigida a HER2 con quimio.

Tanto el trastuzumab (Herceptin) como el pertuzumab (Perjeta) se pueden usar como parte del tratamiento neoadyuvante. Luego el trastuzumab se continúa después de la cirugía por un total de un año de tratamiento. ⁽⁸⁾

-**Terapia hormonal:** si el cáncer tiene receptores de hormonas positivos, generalmente se emplea terapia hormonal (tamoxifeno, un inhibidor de la aromataasa, o uno seguido del otro).

Se puede iniciar antes de la cirugía, pero ya que se continúa por al menos 5 años, también se deberá administrar después de la cirugía. ⁽⁸⁾

VII. Diseño Metodológico

➤ Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo de casos en 43 mujeres con Cáncer de mama para establecer el perfil inmuhistoquimico de esta patología.

➤ Área de estudio y periodo de estudio

Hospital Bertha Calderón Roque, en el servicio de ginecología oncológica, durante el período comprendido entre Enero del 2016 a Enero del 2017.

➤ Población de estudio

Se estudiaron a todas las pacientes con cáncer de mama que asistieron al hospital Bertha Calderón en el periodo de Enero del 2016 a Enero del 2017 y que se les realizo su correspondiente estudio inmuhistoquimico. Siendo la población estudiada de 43 casos.

➤ Criterios de inclusión

- ✓ Diagnóstico histológico de cáncer de mama.
- ✓ Ser diagnosticada y seguida en la consulta externa de esta unidad durante el periodo de estudio.
- ✓ Pacientes quienes se les haya realizado estudio inmunohistoquímico.
- ✓ Pacientes atendidos en el periodo de Enero del 2016 a Enero 2017.

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

➤ Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes atendidos fuera del periodo establecido.
- ✓ Pacientes que no se les haya realizado estudio inmunohistoquímico.
- ✓ Pacientes con datos clínicos incompletos
- ✓ Inaccesibilidad al expediente

➤ Procedimiento de recolección de la información

Se realizó basado en la revisión del expediente clínico y la hoja de informe de estudio inmunohistoquímico emitido por el departamento de patología, dicha información se obtuvo en una ficha de recolección de datos la cual incluye las variables necesarias para el estudio.

➤ Procesamiento y análisis de la información

Los datos del estudio se procesaron de manera electrónica por medio del programas SPSS (Statistical Package for Social Sciences) obteniendo los respectivos cuadros y gráficos para su análisis.

Operacionalización de las variables

Objetivo # 1

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplido al momento del estudio	< 25 26-35 36-45 46-55 > 56
Procedencia	Área geográfica de referencia en donde habita la persona	Departamento del país del que procede	Managua Masaya Rivas Estelí León RAAS Otros
Menarca	Edad de aparición de la primera menstruación	Expediente	<11 años 12 a14 años >15 años
Planificación familiar	Método utilizado por la mujer para control de natalidad	Géstagenos orales	Si No
Paridad	Número de partos hasta el momento del diagnóstico.	Expediente	-Ninguno -1 a 3 -> 3

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

Objetivo # 2

Variable	Definición	Indicador	Escala
Receptor de estrógeno	Receptor hormonal en el tejido tumoral bien correlacionado con la respuesta a la terapia hormonal y quimioterapia	Laboratorio	Positivo Inconcluso Negativo
Receptor de progesterona	Receptor hormonal en el tejido tumoral, siendo predictor débil de la respuesta a la terapia endocrina.	Laboratorio	Positivo Inconcluso Negativo
Herb-2	Molécula de membrana celular perteneciente al factor de crecimiento epidérmico.	Laboratorio	Positivo Inconcluso Negativo
KI 67	Partícula que determina índice de proliferación celular	Laboratorio	<14 >15
Tipo luminal A	Tipo molecular de tumor con: Presencia de RE+,RP+,Herb -	Laboratorio	Si No
Tipo luminal B	Tipo molecular de tumor con: Presencia de RE+,PR+,Herb+	Laboratorio	Si No
Herb-2	Tipo molecular de tumor RE-, RP-, Herb+.	Laboratorio	Si No
Triple negativo	Todos Receptores negativos (RE, RP, Herb2).	Laboratorio	Si No

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

Objetivo # 3

Variable	Definición	Indicador	Escala
Estadio clínico	Nomenclatura utilizada para determinar el estadio del tumor por medio de la valoración de ciertas características clínicas.	-T: Tumor primario -N: Ganglios linfáticos regionales -M: Metástasis a distancia.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estadio I ➤ Estadio II ➤ Estadio III ➤ Estadio IV ➤ No estadificado
Diagnóstico anatomopatológico	Tipo histológico del tumor según su morfología.		<ul style="list-style-type: none"> -Carcinoma ductal -Carcinoma lobulillar - Otros

VIII. Análisis de los resultados

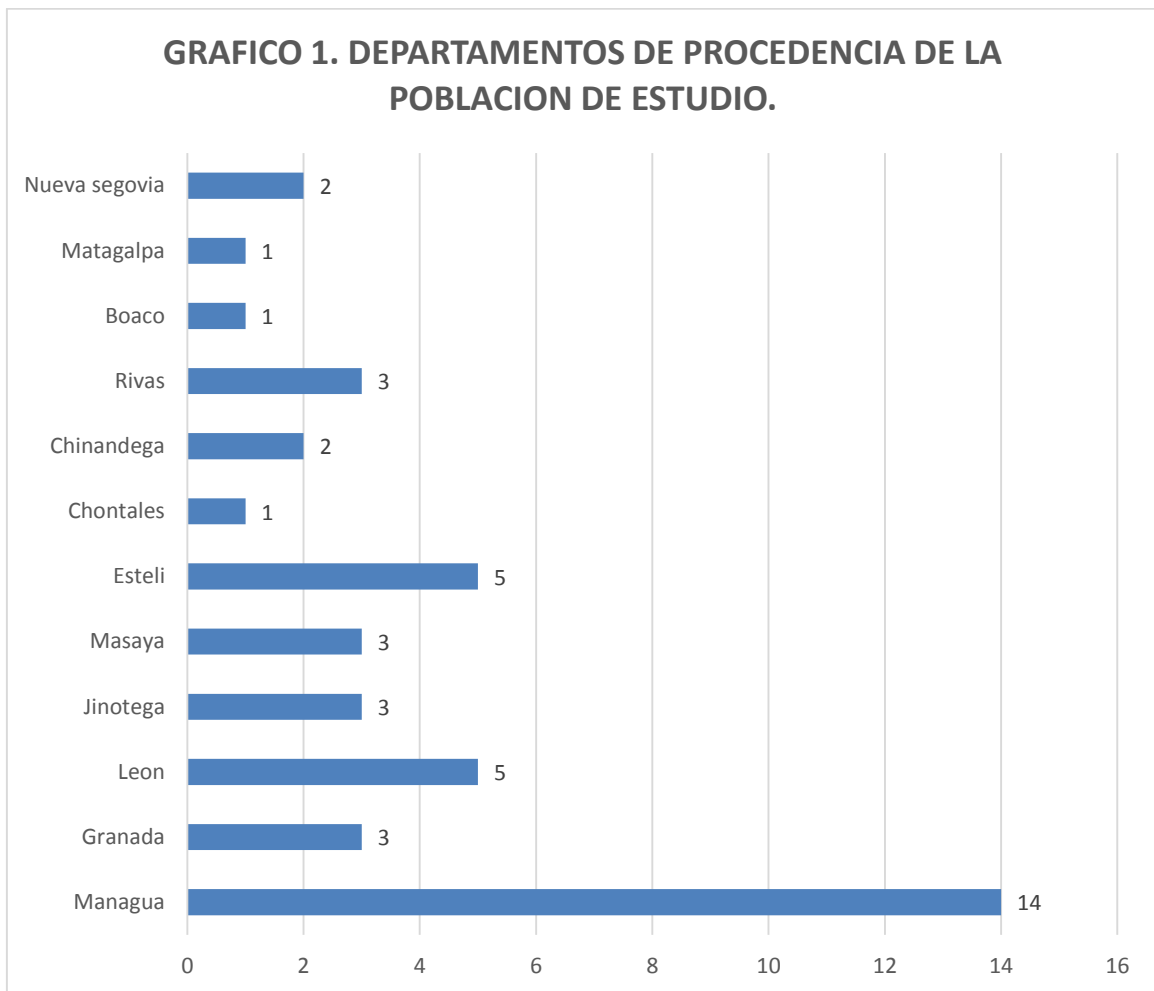
1) Datos sociodemográficos

Tabla 1. Edad de las pacientes evaluadas.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
≤25 años	1	2.3
26-35 años	5	11.6
36-45 años	10	23.3
46-55 años	7	16.3
56-65 años	14	32.6
66-75 años	4	9.3
≥76 años	2	4.7
Total	43	100

Fuente: Expedientes

En la Tabla 1 se observa que el grupo etario predominante es entre los 56-65 años con 14 casos para un 32.6 %, seguido por el de 36 – 45 años correspondiente a 10 casos con un 23.3 %.



Fuente: Expedientes

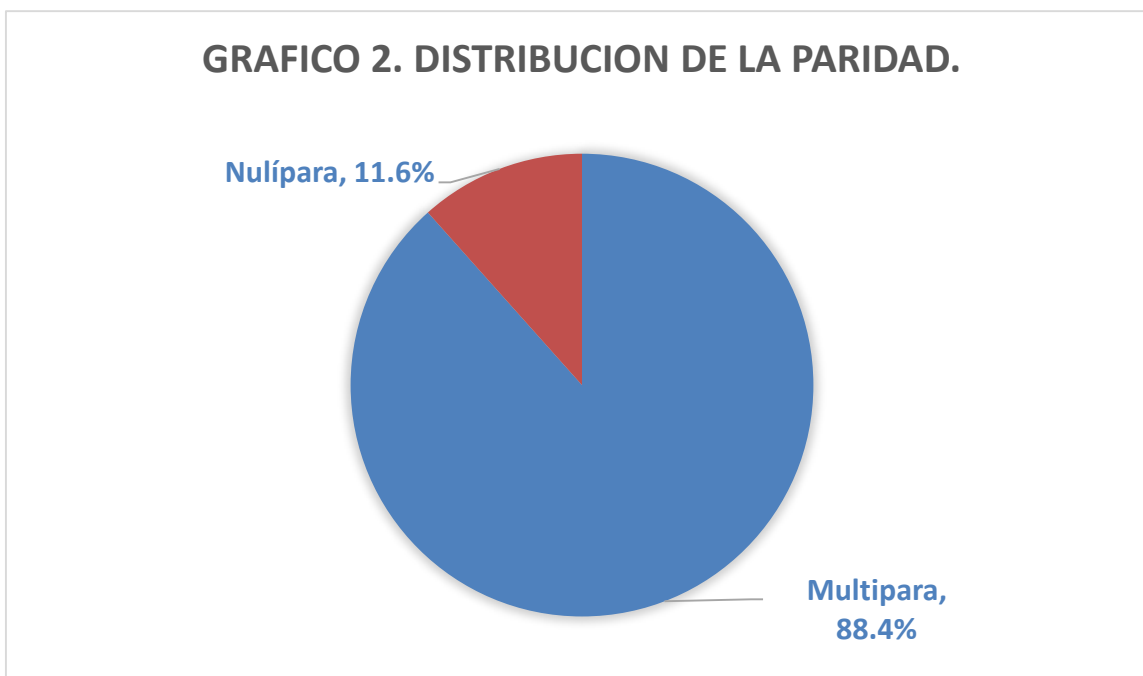
En el grafico 1 observamos que de acuerdo al departamento de procedencia predominaron las pacientes de Managua con 14 casos correspondiente a un 32.6%, seguido por León y Estelí con 5 casos respectivamente para un 11.6 %.

Tabla 2. Distribución de la aparición de Menarca.

Edad Menarca	Frecuencia	Porcentaje
≤11 años	11	25.6
12-14 años	27	62.8
≥ 15 años	5	11.6
Total	43	100

Fuente: Expedientes

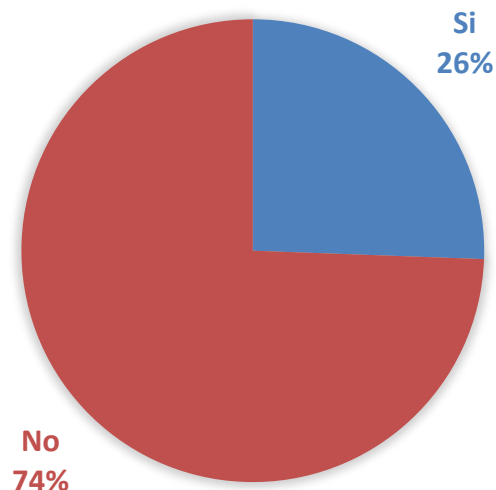
La Tabla 2 muestra que en el inicio de la menarca el grupo etario predominante fue el comprendido entre los 12-14 años con 27 casos, correspondiente a un 62.8%.



Fuente: Expedientes

En el gráfico 2 se muestra que el grupo predominante de los casos con respecto a la paridad fue el de Multipara con 88.4 % y las mujeres Nulíparas con un 11.6%.

GRAFICO 3. USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES.



En el grafico 3 se muestra que el 74% no usó anticonceptivos orales y el 26% si lo utilizó.

2. Datos correspondiente Perfil Inmunohistoquímico y Tipo Molecular del tumor.

Tabla 3. Distribución de Receptor de Estrógeno

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	29	67.4
Negativo	14	32.6
Total	43	100

Fuente: Expedientes

En la Tabla 3 observamos que 29 de las 43 pacientes fueron receptor de estrógeno positivo para un 67.4 %.

Tabla 4. Distribución según Receptor De Progesterona.

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	27	62.8
Negativo	15	34.9
Inconcluso	1	2.3
Total	43	100

Fuente: Expedientes

La Tabla 4 nos muestra que de los 43 casos 27 fueron positivos para receptores de progesterona correspondiente a un 62.8% y 1 caso inconcluso para un 2.3%.

Tabla 5. Distribución según MARCADOR HER2- NEU

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	13	30.2
Negativo	26	60.5
Inconcluso	4	9.3
Total	43	100

Fuente: Expedientes

La tabla 5 nos muestra que de los 43 casos 13 fueron positivos para HER2-NEU con un 30.2% y 4 inconclusos que corresponde a un 9.3%.

Tabla 6. Distribución según MARCADOR KI67.

KI67	Frecuencia	Porcentaje
≤ 14 %	11	25.6
≥15 %	32	74.4
Total	43	100

Fuente: Expedientes

En la tabla 6 observamos que en 32 de las 43 pacientes el KI67 es mayor o igual al 15 % para un porcentaje del 74.4%.

Tabla 7. Distribución según Receptores de Estrógeno Con Respecto a La Edad.

EDAD	Positivo	Negativo	Total
≤ 25	1	0	1
26-35 años	3	2	5
36-45 años	6	4	10
46-55 años	6	1	7
56-65 años	10	4	14
66-75 años	2	2	4
≥76 años	1	1	2
Total	29	14	43

Fuente: Expedientes

La tabla 7 nos muestra que el grupo etario en el que predominó la positividad para receptores de estrógenos fueron las edades de 56-65 años, seguidas por la de los 46-55 y 36-45 respectivamente.

Tabla 8. Distribución según Receptores de progesterona Con Respecto a La Edad.

EDAD	Positivo	Negativo	Inconcluso	Total
≤ 25	1	0	0	1
26-35años	2	3	0	5
36-45 años	5	5	0	10
46-55 años	6	1	0	7
56-65años	10	4	0	14
66-75 años	2	1	1	4
≥76 años	1	1	0	2
Total	27	15	1	43

Fuente: Expedientes

En la Tabla 8 se observa que en el grupo etario en el que predominó la positividad para receptor de estrógenos fue la comprendida 56-65, seguida por la de los 46-55 y la de los 36-45, con un caso inconcluso en el grupo comprendido entre los 66-75 años.

Tabla 9. Distribución según Marcador HER2 Con Respecto a La Edad.

Intervalo	Positivo	Negativo	Inconcluso	Total
≤ 25	1	0	0	1
26-35años	1	4	0	5
36-45 años	3	7	0	10
46-55 años	3	3	1	7
56-65años	4	7	3	14
66-75 años	1	3	0	4
≥76 años	0	2	0	2
Total	13	26	4	43

Fuente: Expedientes

En la tabla 9 podemos ver que el marcador HER-2 presentó mayor positividad en los grupos etarios de 56-65 con 4 casos, seguidos por los grupos de 46-55 y 36-45, con 3 casos respectivamente, de igual forma 3 casos inconclusos en las edades entre 56-65 y 1 en el grupo de 46-55.

Tabla 10. Distribución según tipo Molecular del Tumor

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	9	20.9
Luminal B	22	51.2
HER2	4	9.3
Triple Negativo	8	18.6
Total	43	100

Fuente: Expedientes

La Tabla 10 nos muestra que 22 de los 43 pacientes fueron tumor tipo molecular luminal B, seguido por luminal A con 9 casos y triple negativo con 8 casos, para un porcentaje del 51.2 %, 20.9 % y 18.6% respectivamente.

Tabla 11. Distribución según Tipo Molecular Con Respecto a La Edad.

EDAD	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negativo	Total
≤ 25	0	1	0	0	1
26-35años	3	1	0	1	5
36-45 años	2	5	0	3	10
46-55 años	1	5	1	0	7
56-65años	2	8	2	2	14
66-75 años	1	1	1	1	4
≥76 años	0	1	0	1	2
Total	9	22	4	8	43

Fuente: Expedientes

En la Tabla 11 observamos que el tipo molecular de tumor luminal B presento predominio en las edades de 56-65 y 46-55 con 8 y 5 casos respectivamente, el luminal A predomino en los grupos etarios de igual forma de 26-35 y 36-45 con 3 y 2 casos, el HER2-NEU predomino en la edad de los 56-65 con 2 casos, el triple negativo predomino en las edades de 36-45 y 56-65 con 3 y 2 casos respectivamente, el tipo basal también se presentó mayormente en el grupo entre los 56-65 años.

3. Datos correspondiente al estadio clínico y diagnostico histológico del tumor

Tabla 12. Distribución según Estadio Clínico

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
IIA	8	18.6
IIB	10	23.3
IIIA	18	41.9
IIIB	4	9.3
IIIC	1	2.3
IVA	1	2.3
IVB	1	2.3
Total	43	100

Fuente: Expedientes

En la tabla 12 observamos que de las 43 pacientes 18 se encontraban en el estadio IIIA, seguido por 10 que pertenecían al estadio IIB y 8 en el estadio IIA, para un porcentaje del 41.9%, 23.3% y 18.6% respectivamente.

Tabla 13. Distribución según Estadio Clínico Con Respecto a La Edad.

Edad	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	Total
≤ 25	0	0	1	0	0	0	0	1
26-35años	1	2	2	0	0	0	0	5
36-45 años	3	0	3	2	1	1	0	10
46-55 años	0	1	4	1	0	0	1	7
56-65años	2	5	6	1	0	0	0	14
66-75 años	1	1	2	0	0	0	0	4
≥76 años	1	1	0	0	0	0	0	2
Total	8	10	18	4	1	1	1	43

Fuente: Expedientes

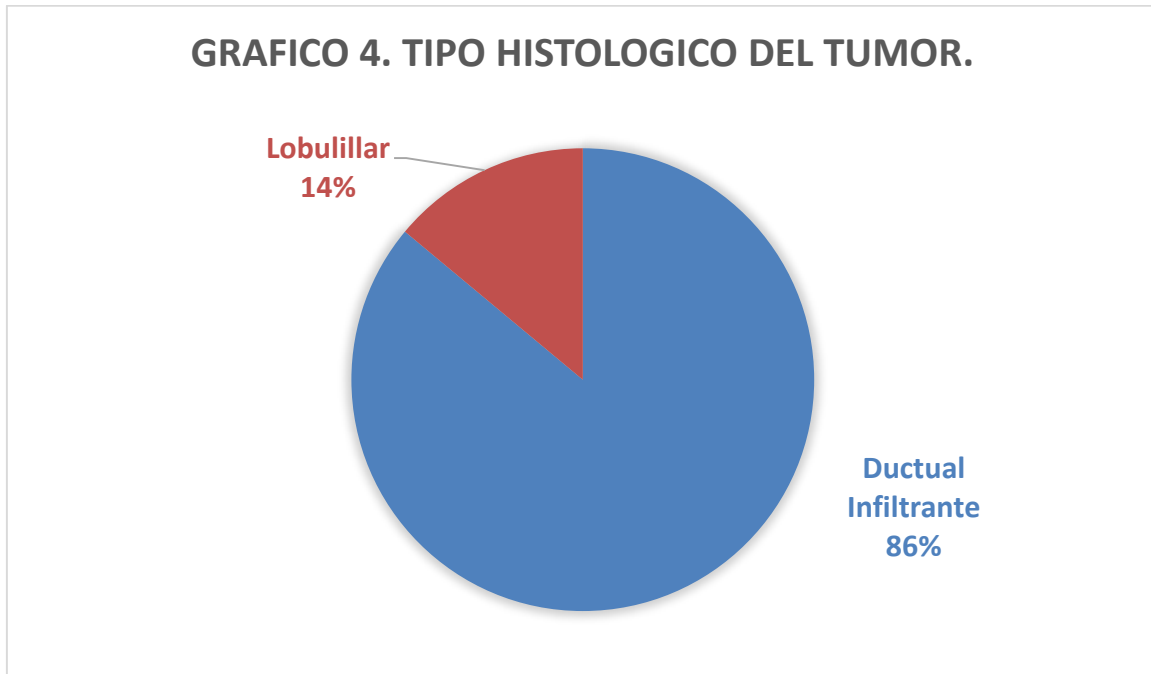
La Tabla 13 nos muestra que el estadio clínico IIIA fue el predominante con 18 casos presentándose mayormente en las edades 56-65 años, seguida por la de 46-55 con 6 y 4 casos respectivamente, el estadio IIB sigue con 10 casos predominando en las edades 56-65 y 26-35, el estadio IIA presento 8 casos, en donde el grupo mayormente afectado fue el de 36-45 seguido por el de 56-65 con 3 y 2 casos respectivamente.

Tabla 14. Distribución según Estadio clínico con respecto al Tipo Molecular de Tumor.

Estadio	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negativo	Total
IIA	0	6	0	2	8
IIB	3	6	0	1	10
IIIA	4	6	3	5	18
IIIB	1	2	1	0	4
IIIC	1	0	0	0	1
IVA	0	1	0	0	1
IVB	0	1	0	0	1
Total	9	22	4	8	43

Fuente: Expedientes

En la tabla 14 observamos que el tipo molecular de tumor que predominó fue el Luminal B con 22 casos, presentándose mayormente en los estadios clínicos IIA, IIB y III A, con 6 casos respectivamente, el tipo Luminal A sigue en mayor porcentaje con 9 casos, predominando en los estadios clínicos de IIIA y IIB, el triple negativo se presenta en 8 casos, con mayor incidencia en los estadios de IIIA y IIA con 5 y 2 casos.



Fuente: Expedientes

El Gráfico 4 nos muestra que con respecto al tipo histológico del tumor de los 43 casos, 37 fueron ductales infiltrantes, seguido por 6 lobulillares infiltrantes para un 86.0% y un 14 % respectivamente de un 100%.

De los ductales infiltrantes 3 eran patrón papilar, 1 cribiforme, 1 comedo y 1 medular.

Tabla 15. Distribución según Tipo Histológico con respecto KI67

KI67	Ductal Infiltrante	Lobular Infiltrante	Total
≤14 %	10	1	11
≥15 %	27	5	32
Total	37	6	43

En la Tabla 15 observamos que los tipos histológicos de tumores ductales infiltrantes presentaron un índice de KI 67 $\geq 15\%$ en 27 casos, y solamente en 10 casos fue $\leq 14\%$, en los lobulillares infiltrantes 5 casos fueron $\geq 15\%$ y sólo 1 caso fue $\leq 14\%$.

IX. Discusión

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el cáncer de mama, sin embargo muchos casos de cáncer de mama se presentan en mujeres sin factores de riesgo evidentes y sin antecedentes familiares de cáncer de mama, por lo cual se han dividido en factores de riesgo modificables y no modificables, como son los factores genéticos asociados al BRCA 1 y 2 (los cuales sólo se realizan en Nicaragua por vía privada) y la edad, la cual ha demostrado mayor incidencia a partir de los 30 años con aumento del riesgo por cada 10 años más de longevidad (6). Es por ello que la sociedad americana del cáncer en el 2011, determina la edad mayor a 50 años, como la edad de riesgo para diagnóstico de esta patología (16); lo cual coincide con este estudio, donde se encuentra el rango de edad con mayor frecuencia entre 56-65 años, con el 32,6%, lo cual corresponde a 14 casos de la población en estudio.

Es conocido que la menarca influye en la madurez celular de la glándula mamaria, esto se refiere, que a menos menarca, mayor tiempo de exposición de la célula mamaria a los estrógenos y la progesterona, por lo que la sociedad americana del cáncer en el 2011⁽¹⁶⁾ describe que las mujeres que comienzan a menstruar antes de los 11 o 12 años o llegan a la menopausia después de los 55 años tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo cual no es aplicable al comportamiento de las pacientes en estudio, ya que, la edad más frecuente de menarca fue entre 12-14 años, con el 62,8% (27) y que el 74,4% (32) no usó anticonceptivos orales y que la mayoría de las pacientes son multíparas 88.4% (38). Lo cual nos hace considerar que la teoría descrita como la edad de la primera gestación mayor a 35 años como factor de riesgo y el embarazo como factor protector no parece corresponde con los hallazgos de este estudio. Estos resultados coinciden con los encontrados por la Dra. Martínez, S. en el 2014-2015, donde la edad de menarca más frecuente fue en pacientes mayores de 12 años, 70% (21) y paridad de 1 a 3, 76.6% (23). Estos resultados nos permiten concluir que no existe ningún factor protector asociado a las pacientes en estudio.

El departamento de mayor diagnóstico que fue encontrado, es la zona urbana de Managua con 32,6%(14), esto está relacionado posiblemente, al comportamiento clínico conocido más agresivo en las pacientes de raza negra ⁽¹⁶⁾, así como a la accesibilidad a la atención en salud y a la cultura del país. Aunque es bien conocido que con el auge del autoexamen de mama la detección del cáncer mamario ha presentado mayor incremento en las consultas médicas, lo que a su vez permite la detección en etapas más tempranas.

La inmunohistoquímica es un procedimiento especial que se realiza con tinción en el tejido canceroso, con el objetivo de determinar si las células cancerosas tienen receptores hormonales y/o receptores HER-2 en su superficie, lo cual a su vez, es de vital importancia en el enfoque terapéutico del cáncer de mama.

La determinación de receptores hormonales en cáncer de mama tiene valor predictivo y pronóstico, fundamentalmente los receptores de estrógeno como valor predictivo a la terapia antiestrogénica y los de progesterona como valor pronóstico. Aproximadamente el 80 % de los cánceres invasores son positivos para receptores de estrógeno y entre un 65 a 70% son positivos para receptores de progesterona ⁽¹³⁾. Por lo cual se decide evaluar el comportamiento de los receptores hormonales de las pacientes en estudio encontrando los receptores de estrógeno positivo 67,4% (29), receptores de progesterona positivos 62,8%(27) y 30.2%(13) receptores de Herb-2 positivos y el 74,4% Ki 67 alto, lo cual corresponde con estudios previamente realizados, nombrados: "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; y "Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico", por la Dra. Martínez S; en los que predomina la positividad para receptores estrogénico y de progesterona y los receptores de Herb 2 puros son menos frecuentes.

La determinación de la expresión de este receptor hormonal es importante porque la terapia hormonal solo deberá ser indicada a las pacientes que expresen RE

positivos, no como anteriormente se hacía de indicar tamoxifeno a todas las pacientes luego de la cirugía y quimioterapia. Por lo cual realizando el entrecruzamiento de variables edad/receptor hormonal, si bien es cierto que la expresión de receptores fue mayor en el rango de 56-65 años (10 casos), podría considerarse en estas pacientes el uso de tamoxifeno, en algún caso que no se pueda realizar inmunohistoquímica, sin embargo el comportamiento en pacientes mayores de 65 años en los rangos de edad 66-75 años y mayor a 76 años, la relación positivo-negativo es 1-1 y en los rangos de edades menor a 36 años la negatividad de receptores aumenta 2:1, lo que nos sugiere que no todas las pacientes se beneficiaran con el uso de terapia hormonal y he aquí la importancia de la realización de inmunohistoquímica. (Ver tabla 10).

La identificación de los carcinomas de mama con amplificación/sobreexpresión de HER-2 es crítica en la práctica clínica diaria ya que estas neoplasias requieren un tratamiento específico que incluye el uso de terapias dirigidas. Entre el 13 al 15% de los cánceres invasores de mama son positivos para HER-2. (13). Encontrando en este estudio, HER-2 positivos el 30.2% (13), esto constituye aproximadamente una tercera parte de la población en estudio, comparando resultado con el estudio de “cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico” realizado en el año 2014 -2015, en el cual el 43,3% (13) expresaron receptores para HER-2, lo que coincide con los hallazgos del estudio, e implica en la necesidad de gestión en terapias dirigidas como son trastuzumab y lapatinib, entre otras. Siendo la edad más afectada, de 56-65 años (4 casos), seguida de 46-55 años y 36-45 años, con 3 casos respectivamente.

Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67. Sin embargo, estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta

al tratamiento con quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de expresión se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar ⁽¹³⁾. Por lo cual consideramos como punto de corte el valor de >15 como alto, encontrando el 74,4% (32), este rango se utilizó para diferenciar carcinomas luminales A (menores de 14%) de Luminales B (mayores de 15%); encontrando el luminal B con 51,2% (22), seguido del luminal A 20.9% (9). Los resultados del metaanálisis realizados en el Reino Unido, muestran que el Ki67 es un marcador pronóstico, y que a mayores niveles de expresión de Ki67 empeora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, lo que había sido ya descrito en múltiples estudios. ⁽¹¹⁾ Comparado con el tipo histológico el ductal invasor, con Ki67 alto se encontró en 27 casos, lo cual sugiere mayor proliferación celular, no obstante el pronóstico de vida para 5 años es más favorable en mujeres hispanas que el mujeres de raza negra.

El perfil triple negativos (RH negativos y HER2 negativos) incluye varios subtipos como el basal like, el claudinas bajas, el rico en interferón, etc. El tipo basal, llamado así por la expresión similar a las células basales del tejido mamario normal, constituye alrededor del 15 al 20% de los cánceres de mama. Se caracteriza por baja expresión de genes luminales y HER2. No existe superposición estricta entre los tumores basales y los triple negativos por inmunohistoquímica, aproximadamente un 30% son discordantes ⁽¹³⁾. Encontrando en este estudio el 18.8% (8 casos) triple negativo. Cuyo pronóstico es peor independientemente de la etapa clínica en que fue diagnosticado.

El tipo histológico de un carcinoma de mama puede tener valor pronóstico. Clásicamente, se consideraron tumores de buen pronóstico al carcinoma tubular, mucinoso puro, cribiforme y de mal pronóstico a los carcinomas metaplásicos y al micropapilar. Actualmente, son ejemplo del valor pronóstico del tipo histológico, los carcinomas adenoideo-quístico y secretorio, debido a que a pesar de tratarse de tumores triple negativos, presentan una evolución favorable ⁽¹³⁾.

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

Este estudio encontró que el estirpe histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con un 86% (37), lo cual se corresponde con las guías oncológicas internacionales, su comportamiento agresivo, va a depender del estadiaje clínico en que se detecte, de tal forma que la etapa clínica IIIa, fue la de mayor incidencia con un 41,9% (18), esta incluye la presencia de tumor mamario que puede ser hasta 5cm en su diámetro mayor, pero que no compromete pared torácica, ni piel; con metástasis a ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, fijos o conglomerados, según oncología de México 2011. Y cuyo resultado coincide con el estudio de la Dra. Martínez, Silvia en Enero 2014 –Junio 2015, en el que se encontró predominio del estadio III con 60%.

X. Conclusiones

- De las características sociodemográficas las edades que predominaron fueron las de 56-65, seguidas por las de 36 a 45 años, de procedencia en su mayoría del departamento de Managua, Estelí y León.
- En su mayoría eran mujeres multíparas, con menarca entre los 12 y 14 años y sin uso de géstagenos orales como método de planificación.
- De los marcadores inmunohistoquímicos predominaron los casos con positividad para receptores de estrógeno y progesterona, con un KI67 en la mayoría de las pacientes con una tasa de proliferación > 15%.
- El tipo molecular de tumor con mayor incidencia fue el Luminal B seguido por el luminal A y triple negativo los cuales de igual forma se presentaron mayormente en las edades de los 56-65 y 26-35 años para los dos primeros y 36 -45 años para el último.
- El estadio clínico que mayormente se presento fue el IIIA, seguido por el IIB, los cuales a su vez se asociaron más a los tipos de tumor molecular luminal A y luminal B.
- Histológicamente predominaron los carcinoma ductales infiltrantes, seguidos por los lobulillares infiltrantes.

XI. Recomendaciones

- Protocolizar a nivel nacional la realización de estudios de inmunohistoquímica para todos los diagnósticos histológicos de cáncer de mama.
- Promover una normativa a nivel del MINSA central para la estandarización del tratamiento a las pacientes una vez obtenido el resultado de estudio inmunohistoquímico.
- Realizar seguimiento a este estudio de modo que sirva de base para nuevos procesos investigativos los cuales faciliten y proporcionen información para futuros proyectos de salud que abarquen este tipo de patologías.
- Fortalecer el cumplimiento de la base estadística de casos de cáncer de mama por parte del ministerio de salud a nivel nacional, de modo que se cuente con cifras fidedignas sobre la incidencia y prevalencia de esta patología en nuestro país.

XII. Bibliografía

1. Altamirano G, (2013), Utilización de la clasificación molecular de cáncer de mama en el servicio de ginecología- Oncológica del HBCR en el periodo Enero del año 2011 a Junio del año 2013.
2. Arce C y col. (2011) Onco guía: Cáncer de mama Instituto Nacional de Cancerología San Fernando #22. Col. Sección XVI Tlalpan. C.P. 14080. México DF.
3. Arechavala M y García V, (2011), subtipos moleculares de cáncer de mama implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímica. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.4321/s1137-66272011000200008>.
4. Agostino R, Castañeda A y Di Loria F, (2002) Trabajo original Epidemiología del Cáncer de Mama en el Distrito II .Avellaneda.
5. Brenes M, Brenes J y Núñez C, (2013), cáncer de mama: características anatomopatológicas, revista médica de costa rica y Centroamérica lxx (607) 395 – 399.
6. Chamorro S, (2005), Sobreexpresión del factor de crecimiento humano (HERB 2) en piezas operatorias de mujeres con cáncer de mama e Hospital Bertha Calderón Roque” Mayo a Octubre 2005.
7. Instituto Nacional de cáncer, (2013), información útil del cáncer de seno para mujeres hispanas. Recuperado de [www.cancer.gov/español/canceres /líneas vitales](http://www.cancer.gov/español/canceres/líneas vitales).
8. Martínez S, (2015), influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama menores de

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

40 años en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque durante enero de 2014 a julio de 2015.

9. Mendoza G, Castro C y Echegaray A. (2015), perfil inmunohistoquímico en pacientes del Hospital general de Arequipa, Perú Rev.méd.Hered.2015; 26.31-34.
10. Morales A. (2009), 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 HCRH, Enero del 2005 a Diciembre del 2009.
11. Panal M, Herrera M y col. (2014), Revista de senología y patología mamaria: Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Recuperado de: www.elsevier.es/senologia.
12. Piura J. (2012), Metodología de la investigación científica: un enfoque integrador. Séptima edición, Managua, Nicaragua.
13. Programa Argentino de consensos de enfermedades oncológicas. (2016), Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano consenso nacional inter-sociedades. Recuperado de: <http://www.samas.org.ar>
14. Rosai J. (2013), Patología quirúrgica, 10^{ma} edición, Venezuela, Amolca, tomo 2, cap. 20, pág. 1681-1729.
15. Rosen P. (2005), Patología mamaria de Rosen, 2^{da} edición, New York, EUA, Amolca, tomo 1, pág. 257-425.

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

16. Sequeira V, y Cruz A. (1997), Investigar es fácil. Editorial El Amanecer S.A. 2^{da} edición.
17. Sociedad Americana de Oncología. (2011). Guía de cáncer de mama, recuperado de <http://www.cancer.net/español>.

XIII. Anexos

Ficha de recolección de datos

I. Datos generales sociodemográficos

1. Fecha: ----- Número de expediente -----

2. Edad: _____

3. Procedencia:

Departamento: -----

Urbano: ----- Rural: -----

4. Menarca: -----

5. Planificación familiar: -----

6. Paridad: -----

II. Datos referentes al estudio Inmunohistoquímico:

1.0 Resultados: Para receptores de estrógenos y progesterona

1.1. Positivo para receptor de estrógeno: -----

1.2 Inconcluso: -----

1.3 Negativo: -----

1.4 Positivo para receptor de progesterona: -----

1.5 Inconcluso: -----

1.6 Negativo: -----

2.0 Resultados: Para HER-2-neu

2.1 Positivo: -----

2.2 Inconcluso: -----

2.3 Negativo: -----

3.0 Otros

3.1: Ki67:-----

III. Datos referentes a la clasificación molecular del tumor

1.0 Tipo luminal A:-----

2.0 Tipo, luminal B:-----

3.0 Tipo HER2:-----

4.0 Triple negativo:-----

IV. Datos referente al estadio clínico.

1.0 Estadio I:-----

2.0 Estadio II:-----

3.0 Estadio III:-----

4.0 Estadio IV:-----

5.0 No estadificado:-----

V. Datos referentes al diagnóstico histológico

1.0 Carcinoma ductal: -----

2.0 Carcinoma lobulillar: -----

3.0 Otros: -----

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 >1mm 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 (i+)	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 en un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metastásis a distancia detectables

Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017.

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1M1	M0
	T1	N1M1	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	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

Fuente: oncoguia 2011