

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL CARLOS ROBERTO HUEMBES



Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia

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 del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.

Autor:

Dra. María Amparo Morales Acuña
Residente IV de Ginecología y Obstetricia.

Tutor:

Dra. Yolanda Ramírez.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Sub Especialista en Ginecología Oncológica.

Asesor Metodológico:

Dr. Francisco Sequeira
Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Managua, Marzo 2015.

AGRADECIMIENTO

*De manera especial agradezco a la **Dra. Yolanda Ramírez** mi tutor quien con sus conocimientos y su tiempo me brindo una gran ayuda y experiencia para poder llevar a cabo este estudio, el cual sin sus consejos y recomendaciones no lo pudiera haber realizado.*

A todos mis docentes de Hospital que han contribuido con mi formación profesional

*Agradezco a los que laboran en área de estadística, especialmente **Dra. Blanca Azucena Baca** que me brindó su apoyo, paciencia para acceder a la información de pacientes.*

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios por mostrarnos día a día que con humildad, paciencia y sabiduría todo es posible.

A mi princesa Andrea Sophia que con su sonrisa y amor alegra mis días, es fuente de motivación e inspiración para poder superarme.

A mi madre por la confianza y el apoyo brindado, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mi esposo por su paciencia y amor.

A mis hermanos Luis y Uriel que siempre han estado junto a mí, brindando su apoyo para continuar cada día.

RESUMEN

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo. En Nicaragua es la segunda causa de cáncer en la mujer después del cáncer cervicouterino.

El estudio de la expresión génica es una parte fundamental para manejo de la pacientes, al realizar su clasificación moleculares en la clínica permitirá estadificar u otorgar un grado de diferenciación celular específico que muy probablemente ayudará al clínico a tener más herramientas individualizar el pronóstico y la terapia.

El objetivo general conocer la frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her 2 neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009. Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. En el hospital se han atendido 120 pacientes con cáncer de mama de las cuales 35 cumplieron con los criterios de inclusión.

En el estudio se encontró que las edades más frecuente de presentar cáncer de mama esta ente 46 y 55 años, siendo postmenopáusica con 54.3% la mayoría de la población en estudio. La frecuencia con que se presentaron los receptores hormonales se encontraba 37% los triple negativo, 34% los Luminal A, 17% los Luminal B y 12% los Her 2 Neu. Al momento del diagnóstico los estadios clínicos tempranos predominaron con II A en 25.7% de la población en estudio, seguido el III B con 22.9%. De acuerdo a la estirpe histológica el Ductal Infiltrante predomino con 86%. Con respecto a la terapia recibida por las pacientes según su perfil genómico todos recibieron terapia convencional diferenciándose que la hormonoterapia la recibieron en su mayoría los Luminal A con 12 pacientes, Luminal B 6, Triple negativo 3 y Her 2 Neu 3, al igual solo 2 pacientes recibieron Herceptin siendo triple negativo. Los resultados de receptores hormonales se recibieron en 26 pacientes durante la terapia propuesta, 7 antes del tratamiento y 2 después del tratamiento. Con respecto a la recurrencia se presentaron en 8 pacientes siendo 6 triple negativos y 2 Luminal A.

En este estudio la frecuencia de distribución de receptores no es similar a lo propuesto por la literatura internacional predominando en esta unidad los triple negativo y posterior los Luminal A.

OPINION DEL TUTOR

El cáncer de Mama representa una patología muy frecuente a nivel mundial, en nuestro entorno, en nuestro hospital no es diferente, cuando se presenta, el impacto que sufre la mujer ante una patología que amenaza su vida y su calidad de vida, cobra una gran magnitud, que nos obliga y compromete a conocer mejor como tratar y apoyar a las pacientes que sufren este terrible problema.

Este esfuerzo realizado de manera excelente por la Dra. Amparo Morales es muy importante, porque nos permite conocer a través de un método científico de investigación, cual es el perfil genómico más común en nuestras pacientes y la evolución que están teniendo ante el tratamiento ofertado.

Nos permite conocer que lo estamos realizando y que estamos acorde o no con la literatura mundial, donde en la actualidad el conocimiento del estado molecular de la paciente con cáncer es lo que prevalece como factor predictivo para su manejo.

Este estudio nos aporta datos relevantes que nos deben de alentar a tratar de hacer el diagnóstico más temprano, dar un adecuado seguimiento y solicitar los receptores y el Erb-2- neu aa todas las paciente antes de iniciar el tratamiento.

Felicito a la Dra. Morales por su dedicación a este trabajo, el cual espero sea de gran valor y utilidad a nuestra institución, al INSS y al Ministerio de salud por toda la información que nos brinda.

Dra. Yolanda Ramírez Vanegas
Ginecóloga Obstetra
Ginecóloga Oncóloga

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
MARCO TEORICO	9
MATERIAL Y METODO	23
RESULTADOS	26
ANALISIS DE RESULTADOS	28
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	34



INTRODUCCION

El cáncer es un problema de salud mundial. En la medida en que otras causas de mortalidad son controladas y la población envejece, las enfermedades neoplásicas aparecen entre las más importantes causales de muerte y discapacidad en el mundo. El Cáncer de mama es el tumor maligno de mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en el mundo. En Nicaragua sigue ubicándose en el segundo lugar debido a que el Cáncer Cervicouterino continua siendo la principal causa de enfermedad y mortalidad en las mujeres económicamente activas (950 casos de Cáncer de mama vs. 1,193 casos de Cáncer Cervicouterino) de tal forma que hemos pasado de una tasa de incidencia por Cáncer de mama de 21 x 100,000 mujeres en el año 2002 a una tasa del 31.5 x 100,000 en el año 2012. ⁽¹⁾

La relación entre el cáncer de mama y la influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Beatson, de Escocia, publicó en la revista Lancet un caso de disminución del tamaño del carcinoma de la glándula mamaria después de realizar una ooforectomía bilateral. El cáncer de mama es dependiente de hormonas, por lo que su comportamiento biológico depende en gran medida de la acción de las hormonas ováricas, estrógenos y progestágenos. Los estrógenos son responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blancos a través de receptores específicos y se sabe que en el cáncer de mama su expresión se encuentra alterada. ⁽²⁾

Los receptores hormonales desde su introducción en los años setenta, se buscó probar que podían ser un factor predictivo para distinguir la subpoblación de cánceres de mama que se beneficiarían con el tratamiento endocrino (ablación de ovarios, o suprarrenales, o de ambos, o en su caso la hipofisectomía en esa época). Por supuesto, con la introducción de los antiestrógenos los tratamientos endocrinos ablativos fueron olvidados y los receptores hormonales ocuparon un relevante papel como factores predictivos de respuesta al uso de antiestrógenos (tamoxifen). Por lo que respecta del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrógeno-positivo (RE+). Por lo que se ha demostrado que los tumores con RE+ responden a la administración de esquema hormonal entre un 55% al 60% y alrededor de un 8% de los RE negativos tienen mejor respuesta al uso de la quimioterapia citotóxica. ⁽³⁾

Los tumores mejor diferenciados son RE+ y tienen un mejor pronóstico. Los receptores estrógeno y progesterona están muy relacionados con la respuesta del tumor a la región hormonal, el grado de diferenciación y la invasión del estroma infieren en la agresividad del tumor, en tanto que la invasión vascular y la cinética celular se relacionan con mal pronóstico. La presencia del gen HER-2 (Onco-gen del cromosoma 17) es una parte del código genético que todos tenemos; también conocido como HER-2/neu y cerbB2, este gen desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento de las células de los oncogenes. ⁽⁴⁾



En el cáncer de mama, la determinación de los RE, RP y HER2 ha permitido la elección de terapias más adecuadas para cada tipo de cáncer mamario, reflejándose en la clínica en una mejor respuesta al tratamiento, pronóstico y mejora de los pacientes. ⁽⁵⁾

Se ha profundizado en el conocimiento y el entendimiento de la biología molecular del cáncer de mama lo que ha contribuido un gran avance en el establecimiento de nuevos perfiles genómicos predictivos y pronósticos en este tipo de tumor, lo que ha venido a crear nueva forma de tratamiento del cáncer llamada: medicina personalizada. ⁽⁵⁾



ANTECEDENTES

En 1889, Schinzinger publicó un breve artículo en el que sugería que el carcinoma de mama es sensible a la acción de las hormonas. En 1896, Beatson en el Hospital Oncológico de Glasgow, describió remisiones en dos mujeres sometidas a una ooforectomía bilateral como tratamiento para el cáncer de mama y aportó nuevas evidencias que sustentan la dependencia hormonal de esta neoplasia. En 1961, Folca y col. demostraron la unión de estrógeno radiactivo a tejido tumoral en pacientes operados. Jensen detectó por primera vez receptores estrogénicos (RE) en tumores mamarios humanos y Suárez y col. realizaron el primer estudio de determinación de RE en la población venezolana. ⁽²⁾

Gerson y Col Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. Abril-junio. 1997. [LILACS] El cáncer de mama en México representa la segunda neoplasia entre las mujeres. Su frecuencia es de 0.56 a 21 por ciento entre mujeres jóvenes. La edad es considerada factor pronóstico. ⁽¹¹⁾

Serrano Raquel, y col Edad y cáncer mamario/ Age and breast cancer ene.-mar. 1998. En México la incidencia de cáncer mamario es de 18.3 por 100 mil habitantes, con edad promedio de presentación de 48 años. En los Estados Unidos de Norteamérica, 12.5 por ciento de las mujeres tiene cáncer de mama de las que 3.5% fallece anualmente. La edad se considera como factor pronóstico importante, la relación entre edad y supervivencia aún no está bien definida. Objetivo. Evaluar las características y el comportamiento tumoral entre mujeres menores de 35 y mayores de 65 años con cáncer de mama. Pacientes. Grupo A: 28 mujeres mayores de 65 años y grupo B: 20 enfermas menores de 35 años; todas fueron atendidas entre enero de 1986 y febrero de 1997. Métodos. Se determinó edad al momento del diagnóstico, historia familiar de cáncer de mama y ginecoobstétrica, estirpe neoplásica, lado afectado, estadio clínico, tamaño tumoral, participación de ganglios axilares, estado de receptores hormonales, tratamiento utilizado, tiempos de seguimiento y tiempo libre de recurrencia. Resultados. Edad promedio: 72.6 ñ 1.1 años en el grupo A y 31.3 ñ 3 en el B. Tiempo de seguimiento: 63.8 meses en el grupo A y 38 en el B. No se detectó diferencia con relación a menarca, paridad, edad al primer embarazo, uso de fármacos hormonales, historia familiar y sitio afectado. El 67.8 por ciento del grupo A y el 40 por ciento del grupo B mostraron estado ganglionar axilar negativo. Tuvieron más de 10 ganglios afectados el 26.6 por ciento del grupo B; en el grupo A ningún caso se presentó esta característica. La estirpe ductal infiltrante fue común para ambos grupos. Se detectó estadio IIA en el 67.8 por ciento del grupo A y en el 70.5 por ciento del B. Grados nucleares más altos predominaron en el B. ⁽⁷⁾

Ayala, Yorkimar y col.julio-diciembre 1998. [LILACS ID] Se revisaron 96 casos de cáncer de mama de la unidad de patología mamaria del servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" entre los años 1987-97, identificando que el cáncer de mama hereditario estuvo relacionado con antecedentes de Cáncer de mama en un 50 por ciento, Cáncer de vías digestiva (gástrico, colon) 30 por ciento y Cáncer de próstata y otros cánceres en un 10 por ciento respectivamente. El Cáncer de mama hereditario está caracterizado por presentarse en edades tempranas, incidencia de Cáncer mamario bilateral,



antecedentes familiares de Cáncer de ovario, colon, próstata y otros cánceres primarios; en comparación con otros autores, se debe hacer hincapié en la identificación de los pacientes de alto riesgo y la realización de pruebas genéticas.⁽¹²⁾

Beltrami, y col. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, enero.-marzo 2000. LILACS. A fin de evaluar los distintos factores de riesgo de aparición del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y determinar las formas más frecuentes de presentación radiológica, ecográfica e histopatología, se estudiaron 3.839 pacientes con una edad promedio 37 años en un período de 8 años, detectándose 86 carcinomas de mama (2,4 %), de las cuales su forma de presentación mamográfica más frecuentes fueron: micro calcificaciones 40 por ciento, nódulo espiculado o irregular 31 por ciento, distorsión parenquimatosa 15 %, densificación asimétrica 4 % y sin imagen detectada por este método 10 %.⁽⁹⁾

Ortega Jacome, Guillermo Patricio. Cáncer de mama en mujeres jóvenes en Rio de Janeiro: estudio de factores de riesgo potencialmente asociados 2003, determinando una probable asociación de cáncer de mama en mujeres jóvenes y edad de la primera gestación superior a 25 años, ciclos menstruales irregulares, uso de anticoncepcionales orales, antecedentes de enfermedades benignas de la mama, consumo de carnes rojas en la adolescencia y antecedentes de uso de pesticidas en el hogar. Entre las característica tumorales se observó tendencia a una mayor agresividad con estadificación más avanzada en el 46,7% de las pacientes, comprometimiento axilar en 60,5%, grado histológico poco diferenciado en 37,5% y receptores hormonales negativos en 29,1%.⁽⁸⁾

En Cuba 2008 se presentó un estudio por Álvarez y Col, Cancerología: 19-27, Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de Mama, estudiando 1 509 tumores de mujeres cubanas diagnosticadas con cáncer de mama. Se determinó la expresión de los receptores hormonales (RH) y se correlacionó con un grupo de factores pronósticos, tales como: la edad, la dimensión mayor (dm) del tumor, el tipo histológico, el grado nuclear, el grado histológico, el número de ganglios axilares metastásicos y el estadio clínico. La expresión del receptor de estrógeno (RE) se asoció a un bajo grado nuclear e histológico y a menor tamaño tumoral ($p < 0.05$). El análisis de la edad al momento del diagnóstico mostró, que el grupo de pacientes de más de 50 años, presentó una mayor expresión de este RH ($p < 0.05$). De manera general, las pacientes en estadios clínicos más tempranos presentaron una mayor expresión de RE ($p < 0.05$). En cuanto a la expresión de RH en esta muestra el 53 % de los tumores resultaron RE + y el 49 % RP +. De igual forma, en el 38% de los casos ambos receptores fueron positivos y en el 28%, ambos resultaron negativos. La combinación RE +/- RP - se observó en el 23% y solamente en el 11 % de los casos se presentó la combinación RE -/ RP +. De hecho, en este reporte se establece que aproximadamente el 72 % de los tumores estudiados expresaron algún nivel de hormono-dependencia.⁽¹⁰⁾

En el Hospital Bertha Calderón se estudió el Comportamiento de cáncer mama diagnosticadas entre enero 2002 a junio 2007 , demostrando que la mayoría de las pacientes eran mayor de 45 años, múltipara. Fue mínimo el número de mujeres con antecedente de planificación familiar con método hormonal y las nulíparas. La incidencia de cáncer de



mama en mujeres jóvenes menores de 35 años ha aumentado a lo largo de estos 5 años. En la mayoría de las pacientes la mama afectada fue la izquierda, el síntoma principal fue el tumor y no recibieron ningún tratamiento previo. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio II y III, la cirugía y la quimioterapia Neoadyuvante fueron los tratamientos de inducción más frecuentes. La cirugía practicada fue la mastectomía radical.⁽¹³⁾

En el 2009 en el Hospital Bertha Calderón Roque se estudiaron factores asociados a la aparición de cáncer de mama realizado por la Dra. Loaisiga encontró que la mayoría de las pacientes del estudio eran de raza mestiza, la obesidad y el consumo de alcohol no se consignó el dato en su mayoría. La edad de la menarca y la edad del primer embarazo no fue un factor de asociación en ambos grupos, ya que porcentajes menores se encontraron con menarca temprana y de igual manera las que eran nulíparas o tuvieron su primer embarazo después de los 30 años.⁽¹⁴⁾

Para el 2013 Dr. Altamirano presentó Frecuencia de la clasificación molecular del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el servicio de ginecología – oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque el cual se realizó en el periodo del mes de enero del 2011 a junio del 2013 a las pacientes que fueron atendidas por primera vez en ese periodo, con una muestra de 228 pacientes del total de 562 pacientes, el estudio fue de tipo observacional descriptivo, determinando que a 24 pacientes se realizaron los exámenes para determinación de receptores hormonales de los cuales el más frecuente de los grupos fue el Luminal A, seguido de los tipo Triple Negativo y Luminal B y no se reportaron caso de tipo HER 2 NEU. De todas las pacientes estudiadas no se encontró un factor de riesgo predominante y la edad más frecuente en la que se presentó fue entre las 56 a 60 años y el tipo histológico fue el ductal infiltrante, el estadio más frecuente que se captaron fue el IIA.⁽¹⁵⁾

En el hospital Carlos Roberto Huembés no hay estudios relacionados con cáncer de mama y distribución de la frecuencia de los receptores hormonales



JUSTIFICACION

Hoy día, el cáncer de mama es una preocupación mundial debido a que el porcentaje de mortalidad a largo plazo aumentará drásticamente con el paso de los años. ⁽¹⁾

Este desagradable escenario requiere de nuevas herramientas que permitan la detección temprana, una mejor estratificación de los diferentes tipos de tumor para guiar la terapia y el desarrollo de terapias efectivas preventivas, por lo que se ha observado un gran incremento en el estudio y el uso, como factores pronósticos, de numerosos otros antecedentes relacionados con el comportamiento biológico del tumor y que corresponden a la presencia o ausencia de receptores para hormonas esteroideas, como receptores para estrógenos y progesterona, ploidía, enzimas, factores de crecimiento, oncogenes y sus productos. El grado de expresión de estos marcadores en el tejido tumoral se analiza a través de procedimientos inmunohistoquímicos que persiguen averiguar en definitiva el grado de proliferación, malignidad y capacidad de invasión de las células neoplásicas. (6)

El interés clínico en estos factores pronósticos se relaciona con la posibilidad de delimitar a los pacientes en estadios precoces de carcinoma mamario que tienen posibilidades ciertas de recidivas y aquellos que tienen posibilidades más remotas y, por lo tanto, pueden ahorrarse la terapia sistémica y su morbilidad. (6)

Actualmente no hay estudios en el hospital Carlos Roberto Huembes sobre esta temática, por lo que se hace necesario determinar Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her 2 Neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer y está asociado con alta mortalidad y morbilidad a nivel mundial. El tratamiento del mismo está en dependencia del estadio en el cual se diagnostica y de la clasificación molecular. En el Hospital Carlos Roberto Huembes se realiza la determinación de los receptores hormonales para la clasificación del cáncer de mama, sin embargo no existe ningún estudio que nos dé información acerca de la situación del cáncer de mama en nuestro hospital por lo cual nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es Frecuencia de receptores hormonales estrógeno, progesterona y Her 2 neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009?.



OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer la Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her 2 neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.

ESPECIFICOS:

1. Identificar características demográficas de la población en estudio.
2. Determinar prevalencia de receptores hormonales y clasificación molecular en el cáncer de mama en las pacientes atendidas en programa de oncológica en el periodo de estudio.
3. Describir comportamiento clínico e histológico de las pacientes con de cáncer de mama según receptores hormonales.
4. Saber cuál fue el abordaje y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama que se realizaron estudios moleculares.
5. Reconocer cual fue la recurrencia de las pacientes en estudio.



MARCO TEÓRICO

CÁNCER MAMA:

Es considerado una enfermedad sistémica por la capacidad de metastizar, existe proliferación anormal, desordenada de las células del epitelio glandular mamario (conductos , lobulillos) y en menor frecuencia del estroma .

ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer de mama es multifactorial y su aparición constituye la etapa final de una compleja secuencia de fenómenos celulares y moleculares.

El riesgo de padecer esta enfermedad viene determinado por una serie de factores ambientales y otros relacionados con el estilo de vida (cultural, dietética). Esto justifica, por una lado, la variación geográfica en cuanto a incidencia y mortalidad observada entre los diferentes países, y por otro, el hecho de que las tasas de incidencia se igualen en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones. La mayor parte de estos factores de riesgo se asocian a un riesgo moderado y, aunque no son en sí mismos causantes de la enfermedad, incrementan las posibilidades de que aparezca.

Factores de riesgo de cáncer de mama.

El 99% de cáncer mamario ocurre en la mujer, encontrándose entre los principales factores de riesgo los siguientes:

- ✓ **La predisposición genética:** Entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo aplicables y que sólo del 5% al 10% tienen un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2.
- ✓ **Edad:** El cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta la menopausia. El 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años.
- ✓ **Enfermedad mamaria proliferativa:** La hiperplasia ductal o lobulillar con atipias se traduce en un riesgo relativo (RR) de 4-5 para la aparición de cáncer de mama, mientras que la hiperplasia epitelial típica se asocia con un RR de 1-2. Las lesiones no proliferativas, incluyendo los cambios histológicos involutivos, no condicionan un aumento del riesgo de cáncer.
- ✓ **Raza:** Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las mujeres de raza negra, aunque la mortalidad en éstas últimas es mayor. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas.
- ✓ **Antecedentes familiares de cáncer mamario:** Cuando un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) ha tenido cáncer de mama, se duplica el riesgo de padecerlo.



Mientras que si es un pariente más lejano (abuela, tía, prima) sólo aumenta el riesgo ligeramente. En dicha familia la enfermedad es a menudo bilateral y premenopáusico en su comienzo.

- ✓ **Cáncer mamario previo:** Existen estudios que demuestran que una mujer que ha tenido cáncer en la mama tiene mayor riesgo de presentar cáncer en la mama opuesta. Una mujer con cáncer mamario previo con menos de 50 años de edad aumenta la probabilidad por año de desarrollar un segundo cáncer mamario.
- ✓ **Duración de la vida reproductora:** La menarquia temprana (< 12 años de edad) y la menopausia tardía (> de 50 años de edad), se asocia a un leve aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- ✓ **Paridad:** El cáncer de mama es más frecuente en las mujeres nulíparas que en las multíparas.
- ✓ **Edad de la primera gestación:** El riesgo aumenta en las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años de edad.
- ✓ **Obesidad:** Se observa una disminución del riesgo en las mujeres obesas menores de 40 años de edad debido a la asociación con ciclos anovulatorios y con niveles menores de progesterona en las fases finales del ciclo. También existe un aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas obesas, que se atribuye a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo.
- ✓ **Factores hormonales:** Se ha observado un ligero incremento en el riesgo de Cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con niveles de estrógeno circulante en el límite alto de la normalidad. El epitelio mamario normalmente posee receptores para estrógenos y progesterona, estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama.
- ✓ **Anticonceptivos:** Sigue siendo controvertido el papel que desempeña el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia o los anticonceptivos orales como factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama. En caso de que exista este incremento del riesgo, su intensidad es pequeña.
- ✓ **Factores ambientales:** Diversos aspectos en particular la dieta grasa, el consumo de alcohol y ciertos contaminantes ambientales como los pesticidas, se acompañan de un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres expuestas a radioterapia y las que han sufrido exposición a mama aumentando el riesgo cuando menor es la edad de la paciente y cuanto mayor es la dosis de radiación.

La literatura también menciona factores de riesgo de cáncer mamario de menor importancia siendo estos el tabaquismo, trauma mamario y enfermedades como la diabetes o hipotiroidismo.⁽¹⁶⁾



FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CANCER MAMA

El cáncer de mama constituye una patología muy heterogénea, con una historia natural diferente entre los distintos tipos de tumores y los pacientes que la padecen. Así, se establecen una serie de factores pronósticos que van a proporcionar información objetiva acerca del tumor o del paciente, influyendo directamente en la evolución natural de la enfermedad y permitiendo predecir los resultados de su seguimiento. Para que sea aplicable a la práctica clínica, un factor pronóstico debe estar validado y su cuantificación debe ser sencilla, estandarizada y reproducible por diferentes investigadores.

Factor pronóstico: relacionado con sobrevida o sobrevida libre de enfermedad

Factor predictivo: se asocia a respuesta a un tratamiento determinado

- **Edad**

La edad es un factor pronóstico importante. Se considera que las enfermas menores de 35 años, en comparación con mujeres mayores, tienen peor pronóstico. Se ha descrito riesgo relativo para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, 1.7 para mujeres de 30 a 34 años, y 1.8 para mujeres menores de 30 años.

- **FACTORES HISTOLOGICOS**

1.- Afectación ganglionar metastásica

Es el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama, especialmente en los estadios precoces. Los factores predictivos más significativos de metástasis axilares en el tumor primario son: el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, el tipo histológico, el status de los receptores hormonales, la ploidía, y la localización del tumor. En la 6ª edición de la estadificación TNM establecida por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluyen las metástasis en ganglios infra y supraclaviculares como N3, y tienen en cuenta la afectación metastásica de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna. De la afectación ganglionar metastásica y del número de ganglios afectados, depende la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de estas pacientes. La presencia de micrometástasis (nidos tumorales > de 0.2 cm y < de 2 mm), se asocia con una ligera disminución de la supervivencia libre de enfermedad y/o global, lo que no se ha demostrado para la presencia de células tumorales aisladas (células sueltas o nidos < de 0.2 cm).

2.-Tamaño tumoral

Es el factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar, y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1. Es además un ítem importante para su clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante. El tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis axilares son factores pronósticos independientes y aditivos. La última edición del *AJCC Cancer Staging Manual* establece que el tamaño microscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para el estadiaje del cáncer de mama, ya que se han demostrado diferencias sustanciales entre el



tamaño macroscópico y microscópico, así como que la medición del componente infiltrante, es la única que se correlaciona con el pronóstico.

Un asunto importante, aún sin resolver, es cómo se debe estimar el tamaño de lesiones en las que existen varios focos de carcinoma infiltrante, ya que no se sabe si el pronóstico está relacionado con el tamaño del foco principal o con el volumen acumulado de los diferentes focos. En el momento actual lo más prudente es medir microscópicamente el tamaño de cada foco de carcinoma infiltrante, y dar en nuestros informes el tamaño del foco principal y si no existe uno que predomine, dar el diámetro total que englobe todos los focos.

3.- Tipo histológico

El 75 % de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, estos tumores pueden agruparse en categorías, cada una de ellas con distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo

Tipos histológicos de cáncer de mama y pronóstico asociado a los mismos (Olier Gárate y cols. 2009).

<i>Pronóstico excelente</i> (SG a 10 años >80%)	Carcinoma tubular puro Carcinoma cribiforme Carcinoma mucinoso Carcinoma tubulolobulillar Carcinoma adenoide-quístico
<i>Pronóstico bueno</i> (SG a 10 años 60-80%)	Carcinoma tubular mixto Carcinoma lobulillar clásico
<i>Pronóstico intermedio</i> (SG a 10 años 50-60%)	Carcinoma medular Carcinoma lobulillar, variante
<i>Pronóstico malo</i> (SG a 10 años <50%)	Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar, pleomórfico Carcinoma micropapilar infiltrante

SG: Supervivencia Global

4.-Grado histológico

La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios, como factor predictivo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el status de los ganglios axilares. En cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia, el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados, se iguala al de los poco diferenciados a los tres años de seguimiento. Algunas evidencias sugieren que además de



ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación del pronóstico, que el grado histológico sólo.

El método de gradación de los carcinomas de mama, debe realizarse en todos los tipos histológicos del carcinoma infiltrante de mama, a excepción del carcinoma medular (diagnosticado según criterios estrictos). El sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson) ha sido aceptado como el más reproducible entre observadores, y adoptado por los programas de *screening* del cáncer de mama del HHSBSP en Inglaterra, así como por la "Association of Director of Anatomic and Surgical Pathology" de EEUU. En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y utilizando un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada uno de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados.

5.- *Invasión de vasos linfáticos*

La invasión de vasos linfáticos mediante métodos histológicos convencionales, es un método reproducible, con una concordancia inter observador del 85%, que se correlaciona estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos locoregionales y por lo tanto proporciona información pronóstica del estadio ganglionar, especialmente en paciente con tumores T1N0, en los que la infiltración vascular permite identificar a un subgrupo de pacientes, con mayor probabilidad de metástasis axilares y metástasis a distancia. Otra aplicación importante de la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama es que resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía. En el último consenso de St Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante; Sin embargo los artefactos por retracción del estroma, especialmente por fallos en la fijación de las piezas, pueden provocar dudas en el estudio anatomopatológico de la invasión vascular. Por ello se debe buscar un verdadero revestimiento endotelial alrededor de los nidos tumorales sospechosos de invasión vascular y en casos dudosos utilizar algún marcador inmunohistoquímico de células endoteliales como el recientemente descrito para células endoteliales linfáticas (D2-40). Otros marcadores, como el CD34, antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex , etc. no son específicos de las células endoteliales.

6.- *Afectación de bordes quirúrgicos*

Es un factor con implicación pronóstica, que incrementa el número de recaídas locales, si bien éstas han disminuido desde niveles del 8% al 19% en la década de 1980 hasta del 2% al 7% en la actualidad, debido a los criterios más estrictos de los estudios mamográfico y anatomopatológico de los bordes. Se define como afectación de márgenes, la presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde. La relevancia de los márgenes cercanos (a 1 mm de distancia del tumor) es menos evidente, ya que si se administra radioterapia precoz, su pronóstico es el mismo que el de los tumores alejados más de 1 mm de los bordes. Se recomienda no obstante valorar otras características como la edad de la paciente o la presencia de carcinoma in situ extenso, para decidir si ampliar los bordes quirúrgicos en tumores cercanos a los bordes. Es importante



también especificar si la afectación del borde es focal (< 3 campos de pequeño aumento), en cuyo caso la tasa de recaída local es del 14%, comparada con la tasa de recaída del 27%, cuando se trata de una afectación extensa de los bordes.

7.- Invasión de vasos sanguíneos

Aunque es un hecho que se observa con poca frecuencia, se ha descrito entre el 5% y el 50% de carcinomas infiltrantes de mama., y tiene un efecto adverso en el pronóstico de estas pacientes. El amplio rango de frecuencia mencionado, se debe a que en los informes anatomopatológicos, a veces sólo se hace referencia a la presencia de invasión vascular, sin especificar si se trata de vasos arteriales, venosos o linfáticos, lo que podría distinguirse utilizando tinciones para demostrar las fibras elásticas, presentes en las paredes de los vasos sanguíneos y no de los vasos linfático.

8.-Fibrosis estromal

La presencia de una zona fibrosa en el centro del componente infiltrante ha demostrado ser un factor de mal pronóstico independiente.

• FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES

1.-Índice de proliferación celular

Si un tumor tiene un índice de proliferación alto, teóricamente es más agresivo. Para medirlo se puede utilizar el índice mitótico que ha demostrado una elevada correlación pronóstica. La determinación inmunohistoquímica de la expresión de MIB-1 o Ki 67 es muy simple, y valores altos se correlacionan con mal pronóstico, asociándose a tumores de alto grado histológico, afectación ganglionar o ausencia de receptores hormonales, pero no ha sido validado en series amplias y prospectivas como factor pronóstico o predictivo de la respuesta a la quimioterapia. La determinación mediante citometría de flujo de la Fase S del ciclo celular y la ploidía de las células tumorales, no está estandarizada, y tiene algunos problemas técnicos que dificultan su interpretación, al igual que ocurre con el índice de captación de timidina.

2.- Expresión de Receptores hormonales (Estrógeno y Progesterona)

Se determinan mediante tinciones de inmunohistoquímica y son un poderoso factor pronóstico y predictivo de respuesta a la hormonoterapia, y a la quimioterapia. El 70%-80% de carcinomas muestra positividad para receptores de estrógeno, siendo negativos en los carcinomas apocrinos, medulares, metaplásicos y en más del 90% de los carcinomas poco diferenciados (grado 3). La ausencia de receptores hormonales se ha asociado a mayor tasa de recurrencias, menor supervivencia global, mayor riesgo de diseminación a distancia y metástasis cerebrales en el grupo de enfermas sin afectación ganglionar. Sin embargo existe una gran heterogeneidad en cuanto a agresividad dentro de los carcinomas con receptores hormonales negativos. Cuando los receptores hormonales son negativos en la biopsia pre-quimioterapia, es aconsejable repetir el estudio tras el tratamiento, ya que el muestreo de tejido tumoral en las biopsias por aguja es limitado. Así mismo, es útil repetir la determinación de receptores hormonales en las metástasis y recidivas locales, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor inicial fue positivo y en estas recidivas o metástasis se negativiza. Los receptores de andrógenos, si son negativos, se asocian a un fenotipo de cáncer de mama de alto riesgo.



3.- Sobreexpresión de HER-2/neu.

La amplificación del proto-oncogen HER-2/neu produce una sobreexpresión de la proteína de membrana HER-2/neu, entre el 15% y el 30% de los carcinomas de mama. Su presencia indica un peor pronóstico en pacientes con afectación ganglionar y es un importante factor predictivo de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y al tratamiento con el anticuerpo anti HER-2/neu, trastuzumab. Al igual que con los receptores hormonales, es recomendable repetir la determinación del HER-2 en la pieza quirúrgica, cuando en la biopsia inicial, el resultado fue negativo. Se puede realizar tanto en el tumor mamario como en metástasis o recidivas loco-regionales. ⁽¹⁷⁾

• ESTADIFICACIÓN

Hoy en día el sistema de estadificación más utilizado y con significado pronóstico demostrado es el conocido como TNM. Elaborado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (Cuadro 1) y su agrupación para estadiaje (Cuadro 2)

A pesar de ello, el sistema no es perfecto y, en la actualidad, se continúa trabajando, fundamentalmente desde el punto de vista molecular, con el fin de determinar nuevos parámetros que lo complementen y que, por tanto, contribuyan a su mejora. ⁽¹⁸⁾

Cuadro 1
Sistema TNM

TUMOR PRIMARIO	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
TO	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ
	CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ
	Enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor \leq 20 mm
T1mi	Tumor \leq 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor $>$ 1 mm pero \leq 5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor $>$ 5 mm pero \leq 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor $>$ 10 mm pero \leq 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor $>$ 20 mm pero \leq 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 a invención al musculo pectoral



T4b	Ulceración y/o nódulos satélites y/o edemas (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de un carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
No	No ha 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 conglomerados. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpable
N2a	Metástasis a 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 en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios de 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 radiológica de metástasis a distancia
cM0 (i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero existe depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, medula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm en un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable



Cuadro 2
Agrupación TNM

ESTADIO	T	N	M
0	T _{ix}	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

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasareversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) o incluso inmunohistoquímica.

Las señales de transducción y sus sistemas reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma. El análisis de la expresión genética por receptores permitiría la definición de un panel de genes discriminatorios útiles clínicamente. Se determinaron por receptores de cADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética y en su pronóstico, patrón que persiste en sus metástasis.

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptores Estrógenos (RE), el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular. Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el Luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último sub grupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2, al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal. Es por esto que en el presente trabajo sólo nos referiremos a los tipos Luminal A y B,



HER2 y basal. Es importante conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva comparado con los ya establecidos. Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por receptores hormonales.

Carey y colaboradores, utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2NEU, HER1 y citoqueratina 5/6), refinaron esta clasificación. Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible.⁽²⁰⁾

Tumores receptor estrogénico positivo

Subtipos luminales expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial Luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1. Menos de 20 % de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1. Existen dos subtipos: Luminal A y B. El Luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el Luminal B.

Características clínicas. El subtipo Luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores Luminal B tienden a ser de más alto grado. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %, $p = 0.0003$) y en premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %, $p = 0.02$). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo Luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres.

Respuesta al tratamiento. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el Luminal B tiene peor pronóstico que el A. Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento.⁽²¹⁾

Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE – tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+. Los tumores luminales tienen 6 % de respuesta patológica completa a quimioterapia pre operatoria basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45 % de respuesta patológica completa en los subtipos basal y HER2+.

Se realizó una evaluación y validación de RT-PCR con 16 genes predictivos de recaída a distancia en pacientes tratados con tamoxifeno con expresión de receptor hormonal positivo y ganglios negativos, obteniendo una puntuación de recaída, la cual ha mostrado ser pronóstico en pacientes no tratados, predictiva de eficacia del tamoxifeno y de respuesta a quimioterapia. Ocho de los 16 genes incluidos, tales como genes relacionados al RE y ligados a la proliferación celular, están comprendidos en las series de genes que distinguen



al subtipo Luminal A; este hallazgo sugiere que los tumores con puntuaciones bajas son Luminal A y el resto con puntuaciones altas son Luminal B. Los tumores luminales A pueden ser tratados sólo con hormonoterapia, y los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia, los Luminal B tienen peor resultado que los Luminal A al utilizarse tamoxifeno. Puede ser que los pacientes con el sub tipo Luminal B se beneficien al recibir un inhibidor de aromatasa o que sean totalmente refractarios al tratamiento endocrino.

El bevacizumab, anticuerpo contra el receptor del factor decrecimiento vascular endotelial (antiVEGF), recientemente ha demostrado mejorar la supervivencia en cáncer de mama metastático cuando es combinado con paclitaxel. Fue interesante que más de 60 % de los pacientes fueron RE+ y virtualmente ninguno fue HER2+, lo que sugiere que las terapias antiangiogénicas pueden ser efectivas en los subtipos luminales.

Tumores receptor estrogénico negativo

Subtipo HER2 La identificación de un subtipo HER2 de cáncer de mama confirmó que los tumores con sobre expresión de HER2 han sido sistemáticamente distintos. El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* por fluorescencia, ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ARN para definir el grupo. El subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE- (baja expresión de RE y genes relacionados) identificados por expresión genética. La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales. Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobre expresión de otros genes dentro del amplio ERBB2, tal como GRB7. Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ($p = 0.0002$).

Características clínicas. No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo. Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos.

Respuesta al tratamiento. La sobre expresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico. También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % *versus* 6 %; $p < 0.001$).

Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los



diferentes sub tipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto.

Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana. Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE –se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal anti HER2, trastuzumab. La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados. Sin embargo, no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab. Se han vinculado genes como PTEN y CXCR4 a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje.

Subtipo basal

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario. Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2, intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha definido por inmunohistoquímica como RE–, RP–, HER2–, y citoqueratinas5/6 o HER1 positivos. Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1. Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres.

Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas. Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado.

Características clínicas. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90 % es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo. Carey y colaboradores reportaron incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39 %) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14 %) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16 %, $p = 0.0001$). Estos tumores también tienen menor afección de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal *in situ*, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide.



Respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo. Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. No es claro aún si este pronóstico se debe a falta de opciones terapéuticas o a una agresividad inherente. Por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia. Respecto a las opciones terapéuticas blanco dirigidas, algunos ensayos tempranos sugieren que este subtipo puede ser manejado con la manipulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

En un ensayo clínico fase II del *National Cancer Institute* se evalúa a cetuximab solo y en combinación con carboplastino en cáncer de mama metastásica con RE, RP y H2ER2 negativos. Otro ensayo clínico fase II evalúa SU011248 contra soporte médico estándar en pacientes previamente tratados con cáncer de mama avanzado con RE, RP y HER2 negativos.

Patrones de respuesta al tratamiento en diversos perfiles de receptores hormonales en cáncer de mama

Receptores	% de respuesta al tratamiento
RE(+)/RP(+)	70-77
RE(+)/RP(-)	11-27
RE(-)/RP(+)	11-46
RE(-)/RP(-)	11- 44

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona

Receptores HER2

Existen 4 miembros de receptores del factor de crecimiento epidérmico: EGFR-HER1, HER2, HER3 y HER4, las cuales participan en procesos bioquímicos dentro de la célula que regulan la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células. De éstas, la de mayor estudio en cáncer de mama es la HER 2, aunque ya hay estudios que le atribuyen también participación a EGFR, al formar heterodímeros con HER 2. En las células cancerosas podemos tener ya sea un aumento en el número de la proteína HER2, del gen *HER2/neu* o ambas. Lo cual permite que sus efectos biológicos sobre las células se vean amplificados, al interactuar con el ligando EGF, en conjunto con EGFR (HER1).

La sobreexpresión de la proteína y/o gen se presenta en aproximadamente el 25% de las pacientes con cáncer de mama (un cuarto de la población con esta enfermedad). La determinación de la sobreexpresión de HER2 se realiza por inmunohistoquímica, mientras que el número de copias del gen de *HER2/neu*, se realiza por FISH y CISH.

Los receptores HER2 al encontrarse en mayor número en la células neoplásicas de cáncer de mama, facilitan su desarrollo y progresión mediante la activación de diversas vías de señalización intracelular.



Diversos estudios han demostrado que un 25-30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan *c-erb-B2*. Los datos sugieren que los tumores con estos caracteres presentan también un mayor crecimiento de células tumorales y producen metástasis con mayor rapidez que los tumores que no presentan sobreexpresión. La patogenia estaría dada porque la proteína HER2 mediaría la transformación de las células normales en tumorales, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana celular al núcleo aumentando la división celular. No se ha encontrado sobreexpresión en los carcinomas lobulillares pero sí se encuentra, más a menudo, en el componente *in situ* de los carcinomas ductales que en el componente invasor.

La sobreexpresión del gen está relacionada con un mal pronóstico en grupos de pacientes con metástasis axilares, en los que ha sido también relacionado con resistencia a la quimioterapia combinada (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) y con resistencia a la terapia hormonal.

Tratamiento: Actualmente, existe una terapia específica para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Son 2 los fármacos aprobados por la FDA: trastuzumab (Herceptin), el cual inhibe la formación de los dímeros de HER2 en la membrana celular, los cuales son la forma activada del receptor HER2; y lapatinib (Tyker), el cual actúa a nivel del dominio tirosina cinasa del receptor HER2. Dichos tratamientos han venido a mejorar el pronóstico y recuperación de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. ⁽²¹⁾



MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio: Estudio de tipo Descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Lugar y Periodo de Estudio: Hospital Carlos Roberto Huembes de enero de 2005 a diciembre de 2009.

Universo: 120 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidos por programa de oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes.

Muestra: La muestra estuvo constituida por 35 pacientes con Cáncer de mama atendidas en Hospital Carlos Roberto Huembes de enero de 2005 a diciembre de 2009.

No se realiza muestreo probabilístico dado que universo es poca población.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que fueron atendidas en el Hospital Carlos Roberto Huembes periodo estudiado.
- Pacientes que se les realizó determinación de los receptores de estrógeno, progesterona y Her 2 Neu.
- Pacientes que no presentaron otro tipo de cáncer.
- Pacientes que completaron el tratamiento y su seguimiento.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes que no se realizaron receptores hormonales.
- Pacientes que presentaron otro tipo de cáncer.
- Paciente que abandonaron tratamiento o seguimiento.

Fuente de información:

La obtención de la información es secundaria a través de la revisión de Expedientes clínicos obtenidos del registro del programa de oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes.

Los datos fueron vaciados en una ficha de recolección por el autor.

Procesamiento de la información: Los datos obtenidos fueron procesados por medio de la base de datos SPSS 19 a través de tablas de frecuencias con sus variables y cruce de variables para análisis de los resultados.

Análisis de los datos: Se realizara un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se calcularon los porcentajes para las variables cualitativas. Los datos se analizaran con el paquete SPSS (Statistical Program for the Social Sciences, Chicago, IL), version 19.0 para Windows.

Resultados: se mostraran en tablas de frecuencia y gráficos.



Variables:

Edad

Raza

Menarquia

Menopausia

Estadio Clínico

Receptores Hormonales

Clasificación Según receptores

Tratamiento Recibido

Periodo cuando se recibieron los resultados de receptores.

Recurrencia

ANÁLISIS DE VARIABLES

Edad / Tipo molecular de Cáncer de mama

Raza / Tipo molecular de Cáncer de mama

Periodo reproductivo / Tipo Molecular

Estadio clínico / Tipo molecular de Cáncer de mama

Tratamiento recibido / Tipo molecular

Tipo Histológico / Tipo molecular

Tiempo que recibe el resultado / Tipo molecular

Recurrencia / tipo Molecular



OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Concepto	Indicadores	Escala
Edad	Edad cronológicas de las pacientes estudiadas	Años	25-35 36-45 46-55 56-65 66-75
Estado Menopáusico	Estado hormonal de la paciente.	Expediente clínico	Pre menopáusico Post menopáusico
Estadio	Clasificación del cáncer según el sistema TNM	Expediente Clínico	0 IA IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV
Estirpe Histológico	Diferenciación celular para cada tumoración.	Reporte Patología. Expediente Clínico	Ductal Infiltrante Lobulillar infiltrante Mucinoso Papilar
Tipo Molecular de cáncer	Clasificación según los microarreglos de ADN por Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona y Receptores Her 2 Neu	Expediente Clínico	Luminal A Luminal B Triple negativo Her 2 Neu
Terapia Recibida	Manejo quirúrgico o farmacológico que se indica a la paciente	Expediente Clínico	Cirugía Quimioterapia Radioterapia Hormonoterapia
Tiempo que recibió los resultados	En qué momento recibió los resultados de los receptores hormonales	Expediente clínico.	Antes del tratamiento. Después del tratamiento. Durante el tratamiento.
Recurrencia	Presencia nuevamente de tumoración	Expediente clínico	Si No



RESULTADOS

En el periodo comprendido del mes de enero del año 2005 a Diciembre 2009 se atendieron total de 120 pacientes con cáncer de mama según el registro obtenido en el programa de oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes, de cuales solo 35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

De las pacientes que cumplieron criterios de inclusión las edades que más predominaron fueron entre 46 y 55 años con 15 pacientes que equivalen a 43%, siguiéndole las edades de 36 a 45 años con 8 pacientes que corresponden al 23 % y no muy separada de ella las edades de 56 a 65 años con 7 pacientes (20%) (Tabla 1).

De las pacientes que se realizaron los receptores hormonales 12 se clasificaron como Luminal A equivalente al 34% y con mayor numero son las pacientes Triple negativo con 13 pacientes correspondiendo al 37.1% de la población estudiada, del resto de la población en estudio el 17,1% corresponden a los Her 2 Neu y el 11.4% a Luminal B. (Tabla 2, grafico 1).

Con respecto a la edad según la clasificación molecular se encontró que las pacientes entre las edades de 36 a 45 años, que corresponde a 14.2% eran más frecuente, en grupo de la Luminal A, seguida las pacientes de 56 a 65 años con 4 casos (11.4%). Las del grupo Luminal B la edad que mayor se presentó en frecuencia fueron la comprendida entre 46 a 55 con 3 pacientes (8.5%). Del grupo clasificado como triple negativo fueron entre las edad 46 a 55 con 7 pacientes que equivale a 14.3% y de los Her 2 Neu con 3 pacientes fueron de 46 a 55 años (Tabla 3).

La mayoría de las pacientes se encontraban en estado post menopaúsico con un total de 19 pacientes que corresponde al 54.3%, de las cuales 5 eran Luminal A y 6 Triple Negativo. Con respecto al estado Pre menopaúsico que corresponde al 45.7% 7 eran Luminal A y 7 Triple Negativo que corresponden al 20% del total de la población en estudio. (Tabla 4, gráfico 2)

En relación al Estadio en que se encontraban las pacientes al ser captada el más frecuentes fue el estadio IIA con un total de 9 pacientes (25.7%), seguido el IIIB con 8 pacientes (22.9%) y con menos frecuencia IIIC y Bilateral correspondiente a 1 paciente cada estadio (2.9%). De la clasificación Molecular las más predominantes en el Luminal A fue III B con 4 pacientes (11.4%), en el Luminal B el IIB con 4 casos (11.4%), en el grupo Triple Negativo el II A, III A Y III B presentaron la misma cantidad de pacientes con 3 para cada uno (8.3%). (Tabla 6, gráfico 3).

De acuerdo al estirpe histológico el más frecuente fue el Ductal Infiltrante con 30 (86%) pacientes , seguido el Lobulillar con 3 pacientes (8.6%) y con menos frecuencia los Mucinoso y papilar con un caso para cada uno (2.9%).

Con respecto a la relación de los receptores y el estirpe histológico predominaron en los lumbinales A los ductal infiltrante con 10 casos (29%), el Luminal B de igual forma el ductal



infiltrante con 3 pacientes (8.5%), el los triple negativos los ductal infiltrante de igual forma con 13 casos (37.1%) y en los Her 2 Neu los ductal estuvieron presente con 4 casos (11.4%). (Tabla 6, gráfico 4).

Con respecto al tratamiento que recibieron las pacientes las 35 fueron tratadas con cirugía, 33 con quimioterapia, 21 con Radioterapia y 24 con Hormonoterapia. Las del grupo Luminal A de 12 fueron tratados con cirugía y quimioterapia, 6 con Radioterapia y 12 con Hormonoterapia. Delos Luminal B 6 se manejaron con cirugía y quimioterapia, 3 con Radioterapia y 6 con hormonoterapia. Con respecto a los Triple Negativo 11 se trataron con cirugía, 10 con quimioterapia, 8 con Radioterapia, Tres con Hormonoterapia y 2 con Herceptin. De los Her 2 Neu 4 se manejaron con cirugía, 3 con quimioterapia y 3 con hormonoterapia. (Tabla 7)

En relación al momento en que recibieron los resultados de los receptores hormonales la mayoría fueron durante el periodo en que ya se encontraban en terapia siendo 26 (74.3%) pacientes de las cuales 9 eran Luminal A, y 10 triple negativo, se reportaron en 7 (20%) antes de iniciar la terapia siendo 3 Luminal A, 3 Triple negativo y 1 Her 2 Neu y 2 pacientes (5.7%) después de la terapia siendo 1 Luminal B y 1 Her 2 Neu. (Tabla 8).

Con respecto a la recurrencia se presentó en 8 pacientes (22.8%) de los cuales, 6 eran Triple Negativo equivalente al 17.1% y 2 eran Luminal A (5.7%). (Gráfico 5)



ANALISIS DE RESULTADOS

La determinación de perfiles genómicos en el cáncer de mama es de suma importancia la cual permite hacer la clasificación y agrupar según su expresión de receptores hormonales con el objetivo de permitir estadificar u otorgar un grado de diferenciación celular específico que muy probablemente ayudará al clínico a tener más herramientas preventivas y de decisión para tratamientos específicos y por ende, un periodo de sobrevida mayor al paciente.

En Nicaragua la determinación de receptores para cáncer de mama es relativamente nueva, en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes se tienen reportes desde 2005, de las cuales se estudiaron 35 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

En este estudio se encontró que las edades que predominaron en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama eran entre 46 y 55 años, lo que corresponde con otros estudios realizados por National Cancer Data Base, American Cancer Society, Annual review of patient care, Atlanta EUA y en México por Serrano Raquel, y col Edad y cáncer mamario/ Age and breast cancer ene.-mar. 1998, reportando edad promedio de presentación de 40 a 49 años y en Nicaragua estudios realizados en el Hospital Bertha Calderón sobre el comportamiento cáncer mama diagnosticadas entre enero 2002 a 2007 reportan como edad promedio más afectada eran 45 años, lo cual se relaciona a otros factores asociados.

De las pacientes que se le realizaron receptores hormonales el 37% corresponden a los Triple negativo y 34% a los Luminal A, en numerosos estudios internacionales, así como nacional se demostró que los predominaron eran los Luminal A en un 67%, seguido los triple negativo con 28%, lo cual no se relaciona con el perfil de nuestras pacientes. El tercer grupo más frecuente que se dio en el estudio fue el Luminal B con 17% que si difiere de la mayoría de los estudios también dado que se ha reportado como el menos frecuente hasta en un 2% de los casos, pero con respecto a estudio realizado por Dr. Altamirano en el Hospital Bertha Calderón se relaciona como el tercer grupo más frecuente. En el presente estudio se demostró que los Her 2 Neu es el menos frecuente cual difiere con otros estudios reportando que es el tercer grupo más frecuente hasta en un 11.9%. Estos hallazgos pueden estar sujetos a muestra poco representativa que cumplieron con los criterios de inclusión en comparación con otros estudios con casuística grande.

En este estudio las pacientes clasificadas como triple negativos que es la población más frecuente, se encontraba entre las edades 46 y 55 no relacionándose a estudios internacionales en los que demuestran que predomina en población joven aunque hablan de población afroamericana puede presentarse en cualquier edad hasta en un 16% y en las Luminal A se encontró semejanza en población menor de 46 años como la predominante estudios internacionales y nacional.

Con respecto al estado menopáusico en el estudio se presenta que predomina la población pre menopáusica tanto en Luminal A y triple negativo y los Her 2 Neu se encontró con



mayor frecuencia en pacientes postmenopáusicas, lo que se relaciona con otros estudios demostrando distribución similar del perfil genómico en relación al estado menopáusico.

Al analizar el estadio en que se encontraban las pacientes con cáncer de mama al ser diagnosticadas la mayoría de las pacientes se encontraban en estadios tempranos (II A y IIB) presentando similitud con otros estudios internacionales como Muñoz Duran en México y en Nicaragua como el realizado en el Hospital Militar en el 2011 que las captan eran en estadios tempranos, debiéndose probablemente al tipo de paciente con nivel socioeconómico. Según la distribución de estadio clínico se encontró que hay distribución similar con respecto al perfil genómico.

La estirpe histológica más frecuente en numerosos estudios se ha demostrado que es el ductal siguiendo la misma línea se presenta con iguales características este trabajo, al igual que su distribución por microarreglos.

Las pacientes diagnosticadas recibieron terapias quirúrgica en su totalidad, asociados a quimioterapia en 33 de ellas y hormonoterapia en su mayoría las Luminal A y B las que nos refiere la literatura con mayor beneficio y mejor pronóstico al establecer dicha tratamiento. Según lo establecido no hay beneficio con la hormonoterapia en pacientes Triple negativos por lo que en su mayoría fueron manejados con quimioterapia aunque hay estudios basados en evidencia en el cual no hay recomendación de terapias sistémicas específicas

Las mayorías de las pacientes recibieron el resultado de su perfil genómico durante la terapia lo cual dificulta establecer tratamiento ideal para la paciente.

Con respecto a las recurrencias predominaron en los triples negativos lo que se correlaciona con estudios en que determina como la clasificación de receptores hormonales con peor pronóstico



CONCLUSIONES

1. Las edades que predominaron en el estudio son entre 46 a 55 años.
2. El perfil genómico más frecuente fue Triple negativo, seguido los Luminal A, posterior los Luminal B y por último los Her 2 Neu.
3. El comportamiento clínico de las paciente: predominaban las postmenopáusicas, estadio clínico más frecuente era II A, la estirpe histológica mas frecuente es Ductal Infiltrante, la mayoría de las pacientes recibieron el resultado de perfil genómico ya estando en tratamiento.
4. Las pacientes que se realizaron receptores hormonales se trataron de forma convencional y al recibir receptores se dio la terapia hormonal indicada para su clasificación en la mayoría de pacientes.
5. Se presentó recurrencia en 8 pacientes.



RECOMENDACIONES

1. Consejería sobre el auto exploración de mama a toda la población de en consulta ginecológicas con predominio en mujeres jóvenes que no se puede realizar mamografía.
2. Solicitar autoridades competentes resultados de receptores hormonales de forma más temprana con el objetivo de establecer terapia adecuada.
3. Realizar estudios similares para valorar comportamiento de nuestras pacientes diagnosticados con cáncer de mama.



BIBLIOGRAFIA

1. *IARC, GLOBOCAN 2008.
2. Mark Clemons Paul Goss. Estrogen and The Risk Of breast Cancer .the N Engl Med. 2001; 344:276-285.
3. Patricia Sánchez. Receptores Estrogénicos Alfa y Beta en el Cáncer de Mama. Acta Médica. Hospital de Oncología Centro Médico siglo XXI 2003; 3:159-161
4. Hitoschi Tsuda. Review Article Her -2 (c-erb-2) Test Update; Present Status and Problems Breast Cancer July 2006;13:236-248.
5. Muñoz–Duran y col Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa, Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán “Dr. Bernardo J. Gastélum” Vol.II No.4 p.126-131, 2008.
6. María Teresa Poblete S., Marcadores De Utilidad En Cáncer Mamario, Artículo de Actualizacion, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Regional de Valdivia. Instituto de Histología y Patología, Universidad Austral de Chile. *Cuad. Cir.* 2001; 15: 74-79.
7. Raquel Serrano, y col Edad y cáncer mamario/ Age and breast cáncer ene.-mar. 1998.
8. Ortega Jacome, Guillermo Patricio. Cáncer de mama en mujeres jóvenes en Rio de Janeiro: estudio de factores de riesgo potencialmente asociados.2003.134 p.
9. Beltrami, y col. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.ener.-mar. 2000. ilus, graf LILACS
10. Álvarez y Col, Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de Mama en Cuba, Instituto Nacional de Cancerología y Radiología, Habana Cuba, Cancerología 3 (2008): 19-27.
11. Gerson y Col Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. Abr.-jun. 1997. Tab [LILACS]
12. Ayala, Yorkimar; Ayala, Víctor; Ayala H, Víctor. Cáncer de mama en mujeres jóvenes: asociación al cáncer heredo-familiar/32-35, jul.-dic. 1997, Hospital Militar Artículo [LILACS ID: 416558] .



13. Amoretty Huerta Carolina. Comportamiento del cáncer de mama en pacientes del Hospital Bertha Calderón diagnosticadas entre enero 2002 a junio 2007. managua, Marzo 2008.
14. Loaisiga y col. Factores de Riesgo asociados aparición a cáncer de mama, hospital Bertha Calderón Roque, 2009.
15. Altamirano, Frecuencia de la clasificación molecular del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el servicio de ginecología – oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque el cual se realizó en el periodo del mes de enero del 2011 a junio del 2013.
16. Fernández Parra Dr. Jorge Factores de riesgo del cáncer de mama Hospital Universitario Virgen de las Nieves 2003 - 2008.
17. Gonzalo Márquez-Acosta, Cancer de mama, Perinatol Reprod Hum 2012; 26 (2): 81-82, Mexico.
18. Arce Claudia, Onco Guia, Cancer de Mama, Cancerologia, Mexico, (2011): 77 – 86.
19. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh ed.2009;419-469, Perez-Sanchez.
20. Felipe Imigo G1, Edgardo Mansilla S2, Ignacio Delama G2, María Teresa Poblete S3, Carlos Fonfach Z4. Clasificación molecular del cáncer de mama Cuad. Cir. 2011; 25: 67-74
21. Zepeda-Castilla, Ernesto José; Recinos-Mone,y Edgar; Cuéllar-Hubbe, Mario; Robles-Vidal, Carlos Daniel ; Maafs-Molina, Eduardo. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cirugía y Cirujanos Volumen 76, No. 1, enero-febrero 2008;76:87-93.



ANEXOS



RESULTADOS

Tabla 1.- Distribución de los grupos Etareos en pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes que se realizaron receptores hormonales.

Edad	Frecuencia	Porcentaje %
25-35	4	11.4
35-45	8	23
46-55	15	43
56-65	7	20
66-75	1	3.8
Total	35	100

Fuente: Expediente Clínico

Tabla 2.- Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her 2 neu de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.

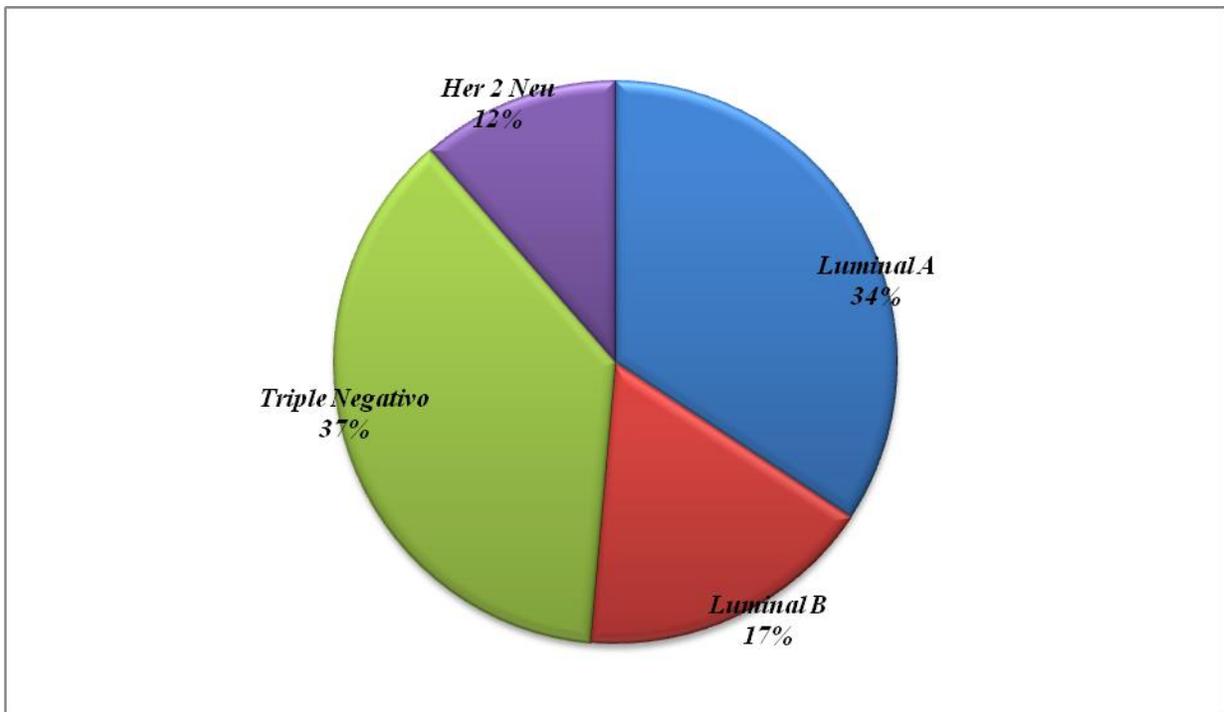
N° 35

Tipo Molecular	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	12	34.3
Luminal B	6	17.1
Triple Negativo	13	37.1
Her 2 Neu	4	11.4
Total	35	100

Fuente: Expediente Clínico



Grafico 1.- Clasificación de receptores hormonales de las pacientes atendidas con Cáncer de mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009



Fuente: Expediente Clínico



Tabla 3.- Relación de distribución de grupo edades con receptores hormonales de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.

N° 35

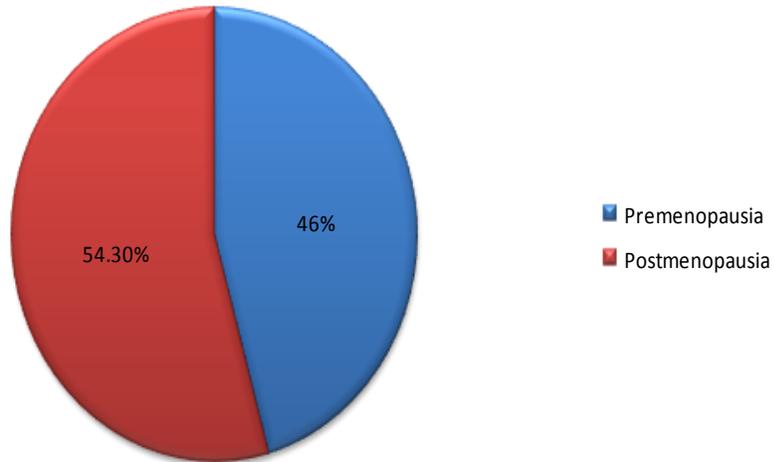
Tipo Molecular	Luminal A		Luminal B		Triple Negativo		Her 2 Neu		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
25-35	1	2.8	0	0	3	8.5	0	0	4	11.2
36-45	5	14.2	1	2.8	2	5.7	0	0	8	23
46-55	2	5.7	3	8.5	7	20	3	8.5	15	43
56-65	4	11.4	2	5.7	1	2.8	0	0	7	20
66-75	0	0	0	0	0	0	1	2.8	1	2.8
Total	12	34.1	6	17	13	37	4	11.4	35	100

Fuente: Expediente Clínico



Grafico 2.

Estado Menopausico de las pacientes que se relizaron receptores hormonales dignosticados con Cancer de mama



Fuente: Expediente Clínico

Tabla 4.- Distribución de los receptores según estado menopáusico de las pacientes con Cáncer de mama atendidas en el periodo de estudio.

N° 35

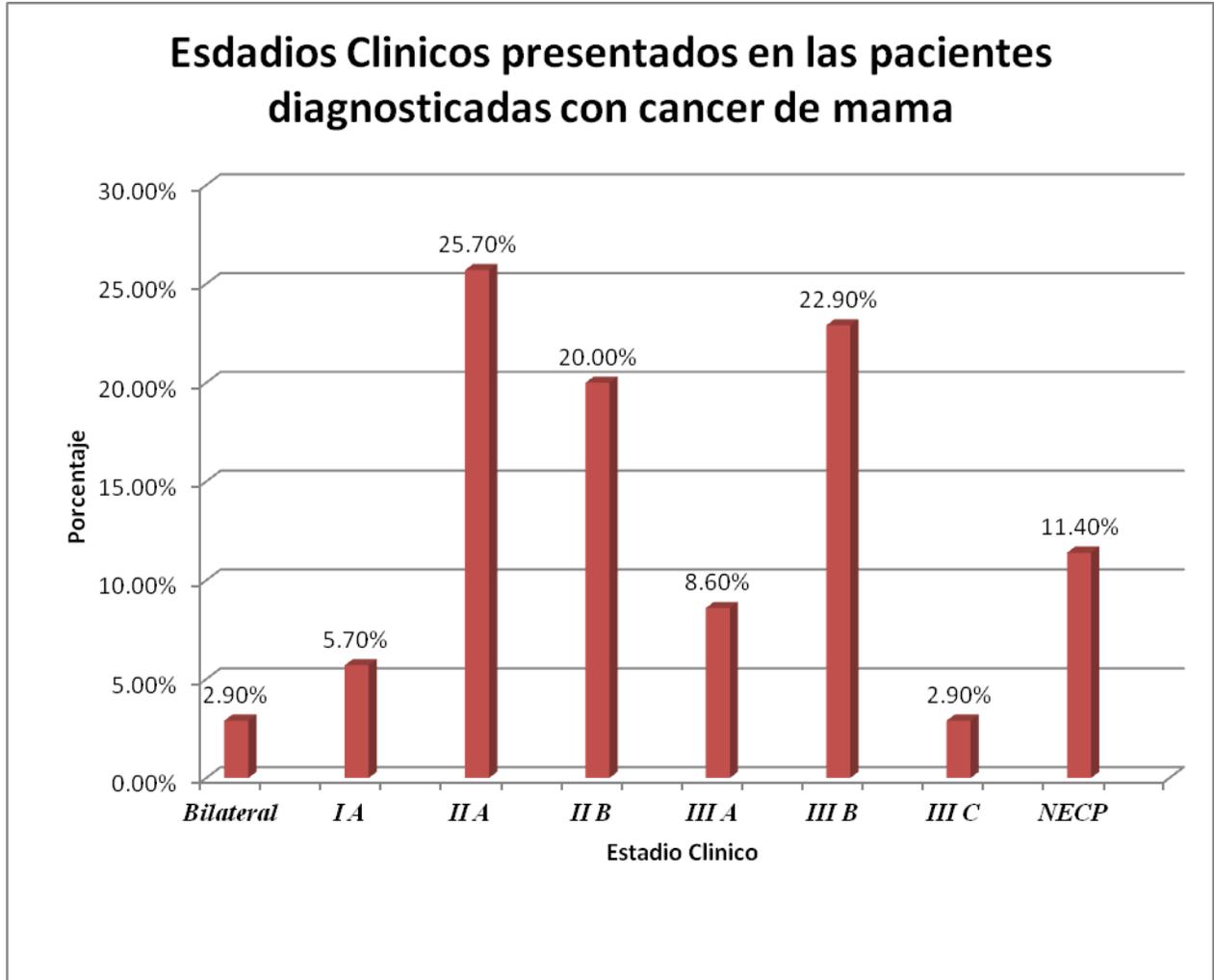
Tipo Molecular	Luminal A		Luminal B		Triple Negativo		Her 2 Neu		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Estado Menopáusico										
Pre Menopausia	7	20	2	5.7	7	20	0	0	16	45.7
Post Menopausia	5	14.3	4	11.4	6	17.1	4	0	19	54.3
Total	12	34.3	6	17.1	13	37.1	4	11.4	35	100

Fuente: Expediente Clínico



Grafico 3.- Estadio en el cual se encontraron las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo de estudio.

N° 35



Fuente: Expediente Clínico



Tabla 6.- Relación entre estadio clínico y clasificación molecular en las pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama

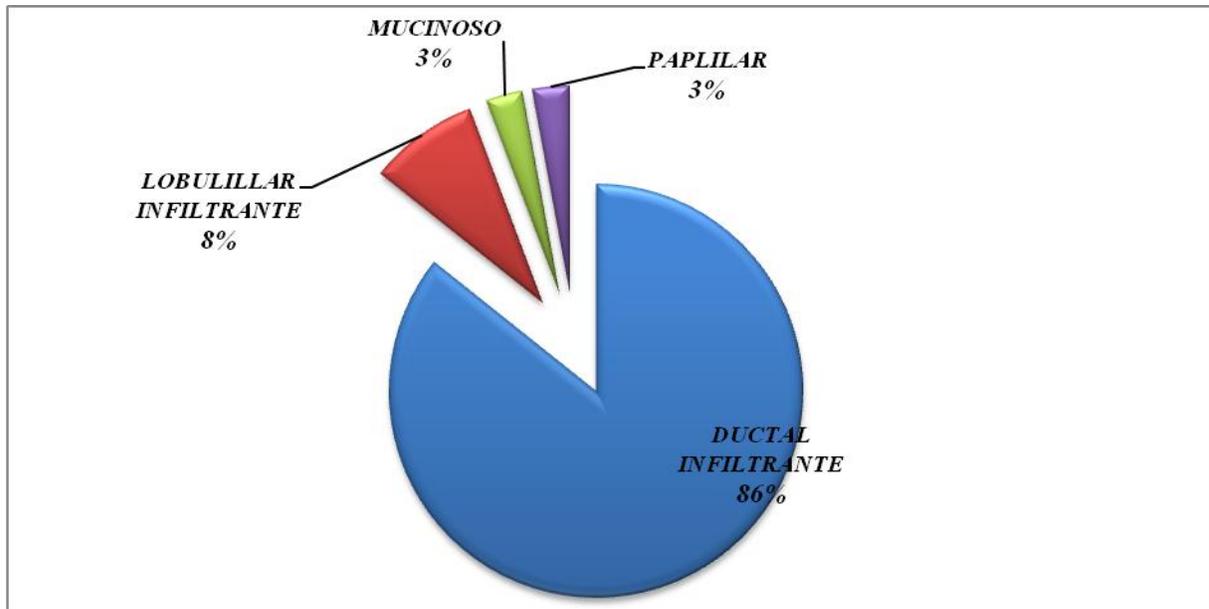
N° 35

Tipo Molecular	Luminal A		Luminal B		Triple Negativo		Her 2 Neu		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Bilateral	0	0	0	0	1	2.9	0	0	1	2.9
I A	0	0	0	0	1	2.9	1	2.9	2	5.7
II A	2	5.7	2	5.7	3	8.6	2	5.7	9	25.7
II B	2	5.7	4	11.4	1	2.9	0	0	7	20
III A	0	0	0	0	3	8.6	0	0	3	8.6
III B	4	11.4	0	0	3	8.6	1	2.9	8	22.9
III C	0	0	0	0	1	2.9	0	0	1	2.9
NECP	4	11.4	0	0	3	8.5	0	0	4	11.4
Total	12	34.2	6	17	13	37	4	11.4	35	100

Fuente: Expediente Clínico



Grafico 4.- Estirpe histológica presentada en las pacientes diagnosticadas con cáncer de Mama. N° 35



Fuente: Expediente Clínico

Tabla 8.- Relación entre la estirpe histológica y receptores hormonales encontrado en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. N° 35

Tipo Molecular	Luminal A		Luminal B		Triple Negativo		Her 2 Neu		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Ductal Infiltrante	10	28.5	3	8.6	13	37.1	4	11.4	30	86
Lobulillar Infiltrante	2	5.7	1	2.9	0	0	0	0	3	8.6
Mucinoso	0	0	1	2.9	0	0	0	0	1	2.9
Papilar	0	0	1	2.9	0	0	0	0	1	2.9
Total	12	34.2	6	17	13	37.1	4	11.4	35	100



Fuente: Expediente Clínico

Tabla 9.- Terapia que recibieron las pacientes según clasificación molecular.

N° 35

Tipo Molecular	Cirugía	Quimioterapia	Radio Terapia	Hormonoterapia	Herceptin	Total
Luminal A	12	12	6	12	0	42
Luminal B	6	6	3	6	0	21
Triple Negativo	13	12	8	3	2	38
Her2 Neu	4	3	3	3	0	13
Total	35	33	20	24	2	114

Fuente: Expediente Clínico

Tabla 8.- Momento de la terapia en que se recibieron los resultados de receptores hormonales.

N° 35

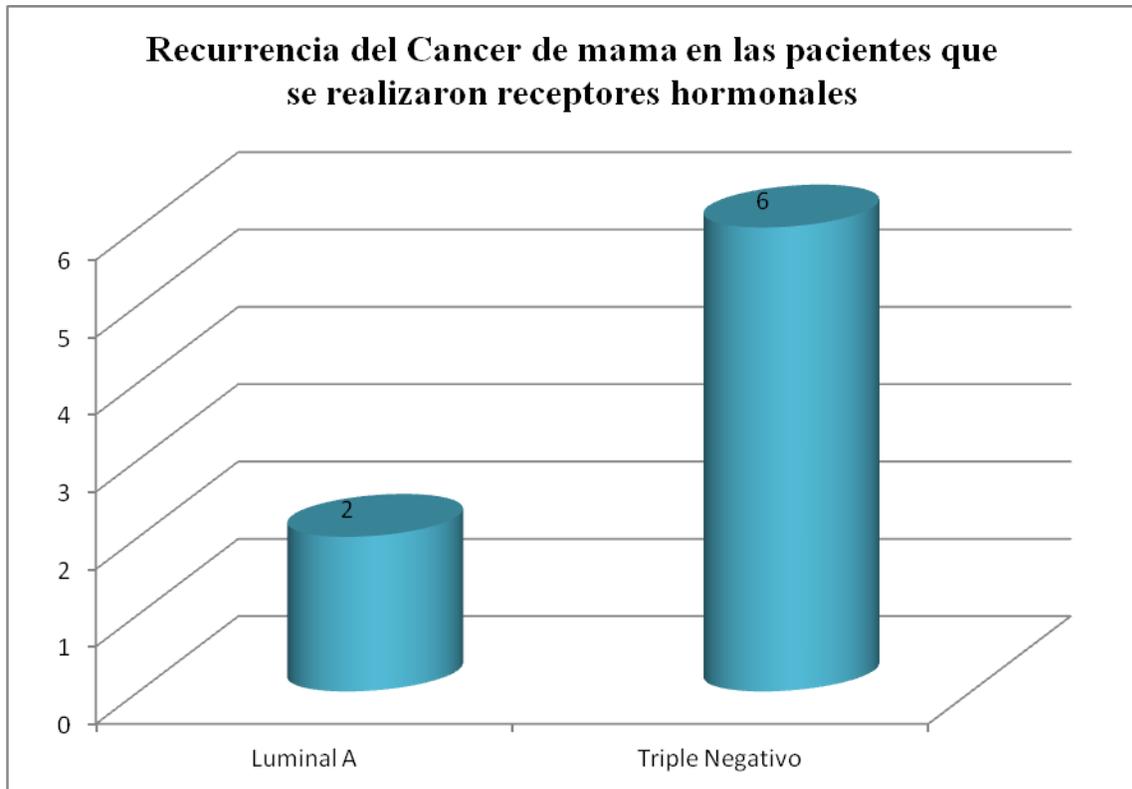
Tipo Molecular	Luminal A		Luminal B		Triple Negativo		Her 2 Neu		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Tiempo										
Ante Tratamiento	3	8.6	0	0	3	8.6	1	2.9	7	20
Durante Tratamiento	9	25.7	5	14.3	10	28.6	2	5.7	26	74.3
Después Tratamiento	0	0	1	2.9	0	0	1	2.9	2	5.7
Total	12	34.2	6	17	13	37.1	4	11.4	35	100

Fuente: Expediente Clínico



Grafico 5.-

N° 35



Fu

ente: Expediente Clínico



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

IDENTIFICACION DE LA PACIENTE

1.- Edad / Años _____

2.- Estado menopáusico: Pre- Menopausia _____ Post – Menopausia _____

3.-Estadio Clínico: _____

4.-Tipo histológico: _____

5.- Receptores hormonales:

Estrógeno: _____ Progesterona: _____

Her 2 Neu: _____

6.- Tipo de Molecular de Cáncer de mama

Luminal A _____ Luminal B _____

Triple negativo _____ Her 2 neu _____

7.- Tratamiento recibido

Quimioterapia _____ Cirugía _____

Radioterapia _____ Hormonoterapia _____

8.- Tiempo cuando recibió los resultados de los receptores hormonales.

Antes del tratamiento: _____

Durante Tratamiento: _____

Después del tratamiento: _____

9.- Recurrencia SI ____ No ____

10.- Receptor Hormonal al que recurre: _____