

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**DETERMINACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA
POR ESTUDIOS DE INMUNIHISTOQUIMICA EN PACIENTES
DEL HOSPITAL GOYENECHÉ DIAGNOSTICADAS EN EL
PERÍODO 2015 – 2020. AREQUIPA, 2021.**

Tesis presentada por la Bachiller:
Paredes Miranda, Yessenia Linda
para optar el Título Profesional de
Médico Cirujano

Asesor (a):
Dr. Mendoza del Solar, Gonzalo

Arequipa - Perú

2022

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 10 de Mayo del 2022

Dictamen: 004191-C-EPMH-2022

Visto el borrador del expediente 004191, presentado por:

2015801492 - PAREDES MIRANDA YESSENIA LINDA

Titulado:

**DETERMINACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA POR ESTUDIOS DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GOYENECHÉ DIAGNOSTICADAS EN EL
PERIODO 2015 ? 2020. AREQUIPA, 2021**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**1599 - LINARES POLANCO OTTO FEDRICK
DICTAMINADOR**



**2070 - MORON ESCOBAR HERNAN DAVID
DICTAMINADOR**



**2111 - NUÑEZ ZEVALLOS GLADYS EDITH
DICTAMINADOR**

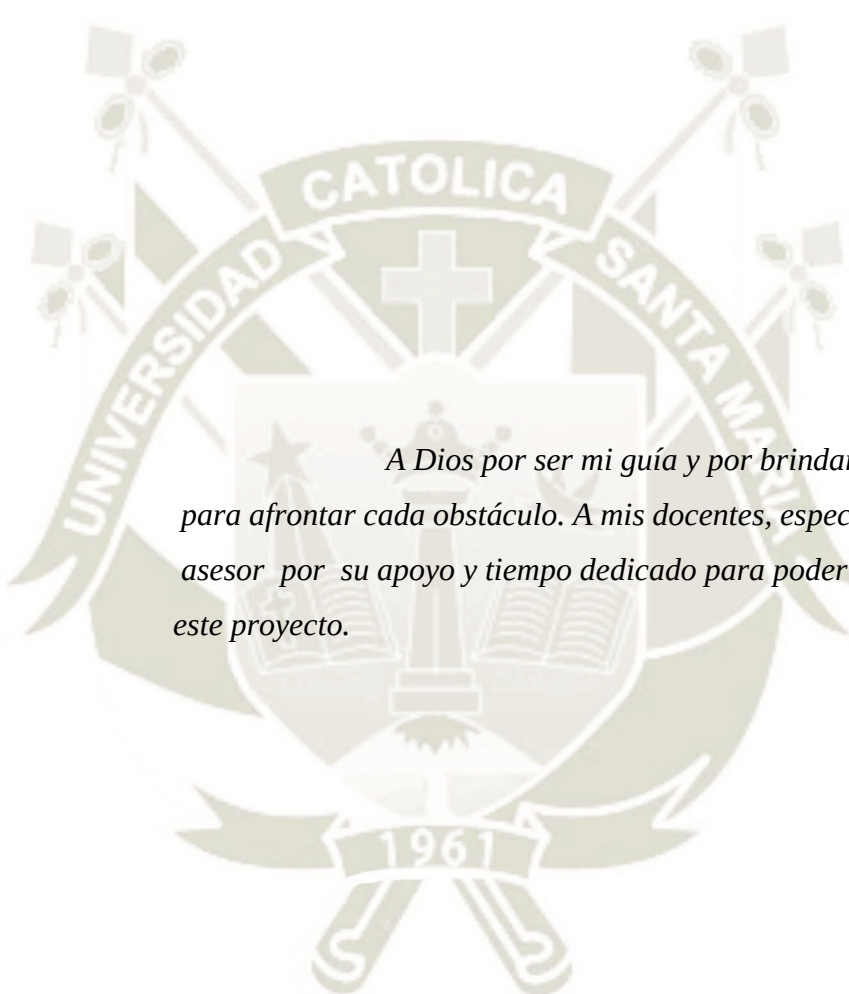


DEDICATORIA

A mis padres Alfonso y Estela, por brindarme su apoyo incondicional, por su paciencia, por enseñarme a no rendirme frente a todas las adversidades, por darme ánimos en todos los años de mi carrera. A mis hermanos Pablo y Jhon, por su cariño y consejos. A mis amigos por todas las bonitas experiencias vividas y por hacerme crecer como persona.



AGRADECIMIENTOS



A Dios por ser mi guía y por brindarme sabiduría para afrontar cada obstáculo. A mis docentes, especialmente a mi asesor por su apoyo y tiempo dedicado para poder culminar con este proyecto.

RESUMEN

El principal objetivo de esta investigación fue determinar los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes del hospital Goyeneche diagnosticadas en el periodo 2015 – 2020.

Es un estudio de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo. La población de esta investigación estuvo constituida por 106 historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatómico patológico de cáncer de mama invasivo y con estudio inmunohistoquímico, en el Hospital Goyeneche, Arequipa, entre enero del 2015 a diciembre del 2019. La técnica empleada fue la observación documental y como instrumento se empleó una ficha de recolección de datos.

Se determinó los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica, hallándose un predominio: Luminal A de 26,4%, Luminal B y Her 2 neu de 21.7%, Luminal con sobre Expresión del Her 2 neu de 17% y del Triple negativo de 13.2%. El subtipo molecular más frecuente fue el Luminal A, las características más frecuentes fueron: el rango de edad de entre 36 y 45 años, el tiempo de enfermedad de hasta 6 meses, la manifestación clínica la tumoración, el sitio anatómico en mama derecha, la localización en el cuadrante superoexterno, el tipo histológico el carcinoma ductal invasivo, grado II de diferenciación histológica, el tamaño tumoral T2, el compromiso ganglionar en el grupo N1, no se presentó enfermedad a distancia al momento del diagnóstico, el esquema de tratamiento más usado fue la cirugía seguido de la quimioterapia adyuvante, radioterapia y hormonoterapia.

Palabras clave:

Cáncer de mama, subtipos moleculares, inmunohistoquímica, frecuencia, patología.

ABSTRACT

The main objective of this research was to determine the subtypes of breast cancer by immunohistochemistry in patients at the Goyeneche hospital diagnosed in the period 2015-2020.

It is a retrospective observational descriptive study. The population of this research consisted of 106 medical records of patients with a pathological diagnosis of invasive breast cancer and with an immunohistochemical study, at the Goyeneche Hospital, Arequipa, between January 2015 and December 2019. The technique used was documentary observation and as an instrument a data collection sheet was used.

The subtypes of breast cancer were determined by immunohistochemistry, finding a predominance: Luminal A of 26.4%, Luminal B and Her 2 neu of 21.7%, Luminal with overexpression of Her 2 neu of 17% and Triple negative of 13.2. %. The most frequent molecular subtype was Luminal A, the most frequent characteristics were: the age range between 36 and 45 years, the disease time of up to 6 months, the clinical manifestation the tumor, the anatomical site in the right breast, the location in the upper outer quadrant, histological type invasive ductal carcinoma, histological differentiation grade II, tumor size T2, lymph node involvement in group N1, no distant disease was present at the time of diagnosis, the most used treatment scheme was surgery followed by adjuvant chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy.

Key words:

Breast cancer, molecular subtypes, immunohistochemistry, frequency, pathology

ÍNDICE

DICTAMEN APROBATORIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I PLANTEAMIENTO TEÓRICO	4
1.PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	5
1.1. Determinación del problema.....	5
1.2. Enunciado del problema	5
1.3. Descripción del problema.....	6
1.4. Justificación del problema	8
2.OBJETIVOS	9
2.1. GENERAL.....	9
2.2. ESPECIFICOS.....	9
3.MARCO TEÓRICO.....	9
3.1. Cáncer	9
3.1.1. Definición.....	9
3.2. Cáncer de mama	10
3.2.1. Definición.....	10
3.2.2. Epidemiología	10
3.2.3. Factores de Riesgo	11
3.2.4. Mecanismos moleculares de carcinogenia y progresión tumoral.....	13
3.2.5. Diagnóstico	15
3.2.6. Estratificación del cáncer de mama	26
3.2.7. Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama	29
3.2.8. Protocolo del tratamiento	30
3.3. Análisis de antecedentes investigativos	34

CAPITULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	39
1.TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN	40
1.1. Técnicas.....	40
1.2. Instrumentos.....	40
1.3. Materiales de verificación	40
2.CAMPO DE VERIFICACIÓN	40
2.1. Ámbito.....	40
2.2. Unidades de estudio	40
2.3. Temporalidad	40
2.4. Criterios de selección	41
2.4.1. Criterios de inclusión	41
2.4.2. Criterios de exclusión	41
3.ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
3.1. Organización	41
3.2. Recursos.....	42
3.2.1. Humanos.....	42
3.2.2. Materiales.....	42
3.2.3. Financieros	42
3.2.4. Institucionales	42
3.3. Validación de instrumento	42
3.4. Aspectos éticos.....	42
CAPITULO III RESULTADOS	43
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	44
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES	56
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	64

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa una de las patologías oncológica más frecuentes en mujeres, representando el 25,2% de todas los canceres y es la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1). En el Perú esta neoplasia es la segunda más frecuente en mujeres, representando el 16,2% de todas las neoplasias y es la tercera causa de mortalidad por cáncer (8,7%). Teniendo en cuenta las regiones naturales, a nivel de la costa peruana, el 83% de las defunciones en el sexo femenino es causada por esta neoplasia; siendo la ciudad de Lima la que cuenta con mayor población femenina que padece de esta neoplasia (5).

Según el Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades (6) las más altas tasas de mortalidad por cáncer de mama en el 2016 se presentaron en Madre de Dios, Callao, Ica, San Martín, Arequipa, Amazonas y Lima. En el período 2008-2014 en el Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, el cáncer más frecuente en las mujeres fue el de mama (16,8%), y en segundo lugar fue el cáncer de cuello uterino (14,1%). La tasa estandarizada de mortalidad del cáncer de mama fue 10,000 defunciones por 100 000 habitantes. A pesar de que la incidencia del cáncer de mama se ha incrementado de manera constante, la mortalidad ha ido disminuyendo y esto es debido a 2 situaciones muy importantes, la primera es el incremento de despistaje oportuno y la segunda son los avances en el tratamiento del cáncer de mama (7).

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (8) el cáncer de mama es una patología que se caracteriza por la multiplicación descontrolada de las células mamarias. Según las células de la mama que se vuelvan cancerosas es que van a existir los diferentes tipos de cáncer de mama. Esta multiplicación puede iniciarse en cualquier parte de la mama, pero en su gran mayoría se inicia en los conductos o en los lobulillos. Además, se menciona que las células cancerígenas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo ya sea por vía sanguínea o linfática, a esto se le denomina metástasis. El cáncer de mama comúnmente se puede diseminar a órganos distantes como el hueso, hígado, pulmones y cerebro (9).

Los diferentes grupos de tumores que conforman el carcinoma de mama presentan un comportamiento biológico distinto, además se sabe que existe un comportamiento propio que interviene en las características clínicas y patológicas.

A nivel molecular por la expresión de los diferentes genes es que se pueden diferenciar tipos de cáncer de mama y por consiguiente las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico varían según cada tipo (10).

Actualmente la mejor forma de clasificar el cáncer de mama es mediante un estudio molecular, el cual se realiza mediante el análisis de los perfiles de expresión de genes, sin embargo, debido a que este estudio es costoso, es que su uso se limita (11).

La inmunohistoquímica (IHQ), es una técnica que mediante la unión de anticuerpos marcados con ciertas proteínas de interés se puede establecer la presencia y el nivel de algunas proteínas celulares (12). Pese a que los estudios moleculares son la mejor forma de clasificar los diferentes subtipos de cáncer de mama, los marcadores inmunohistoquímicos pueden brindar mucha información que ayude a la toma de decisiones en relación al tratamiento del paciente. Entonces de acuerdo a los marcadores inmunohistoquímicos más importantes, según la presencia o ausencia del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, expresión positiva de HER2 y ki-67, el cáncer de mama se clasifica en 4 clases diferentes: luminal A, luminal B, HER-2 y triple negativo (13). Cada subtipo se ha asociado con una incidencia, pronóstico, órganos metastásicos preferenciales, respuesta al tratamiento, recurrencia o resultados de supervivencia libre de enfermedad (14). El estado de los receptores del cáncer de mama tiene implicaciones importantes para las estrategias de prevención del cáncer de mama y el tratamiento del paciente en entornos clínicos (13). Es por ello que hoy por hoy es muy importante determinar el estado de los receptores antes mencionados, ya que la evolución clínica de cada subtipo es diferente y marca la pauta para el tratamiento junto con otras características clinicopatológicas, de tal forma que los luminales se caracterizan por la expresión de receptores hormonales y un comportamiento menos agresivo y se responden bien al tratamiento hormonal con o sin quimioterapia, en el caso de los que expresan el HER2 estos tienden a ser más agresivos y se benefician de terapias dirigidas en combinación con la quimioterapia, finalmente los triple negativos son los de peor pronóstico ya que tienen menos opciones terapéuticas comparados con los anteriores (15).

Teniendo en cuenta lo anterior resulta evidente que determinar la frecuencia, las características clínicas patológicas, y el tratamiento de los subtipos del cáncer de mama según las técnicas de inmunohistoquímica nos facilite tener mayor conocimiento y

comprensión de esta enfermedad, además de poder diseñar nuevas líneas de investigación en este grupo de pacientes.

A partir de los resultados de este estudio se podrá mejorar la atención que reciben las pacientes con cáncer de mama además nos permitirá tomar decisiones terapéuticas y establecer normas apropiadas para su manejo y con estas mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

Este estudio nos permitirá tener mayor conocimiento sobre el tema y propiciar a que se desarrollen nuevos trabajos de investigación. Además, será importante tener conocimiento de este tema porque todo lo aprendido se podrá aplicar en la práctica profesional de la tesista.





CAPITULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Determinación del problema

El cáncer de mama es una de las patologías oncológicas más frecuente en las mujeres siendo la primera causa de mortalidad (1). En el Perú es la segunda neoplasia más frecuente en las mujeres representando el 16,2% de todas las neoplasias (5).

En el período 2008-2014 en el Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, el cáncer más frecuente en las mujeres fue el de mama (16,8%), y en segundo lugar fue el cáncer de cuello uterino (14,1%) (7).

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (8), el cáncer de mama es una patología que se caracteriza por la multiplicación descontrolada de las células mamarias.

Los diferentes grupos de tumores que conforman el carcinoma de mama presentan un comportamiento biológico distinto, se sabe que existe un comportamiento propio que interviene en las características clínicas y patológicas (10).

La mejor forma de clasificar el cáncer de mama es mediante un estudio molecular, sin embargo, su uso es limitado debido a que es muy costoso (11).

Mediante la inmunohistoquímica el cáncer de mama se clasifica en 4 clases diferentes: luminal A, luminal B, HER-2 y triple negativo (13). Cada subtipo se ha asociado con una incidencia, pronóstico, órganos metastásicos preferenciales, respuesta al tratamiento, recurrencia o resultados de supervivencia libre de enfermedad (14).

Determinar la frecuencia, las características clínicas patológicas, y el tratamiento de los subtipos del cáncer de mama según las técnicas de inmunohistoquímica nos permitirá tener mayor conocimiento sobre el tema, mejorar la atención que reciben las pacientes con cáncer de mama además nos permitirá tomar decisiones terapéuticas y establecer normas apropiadas para su manejo.

1.2. Enunciado del problema

Determinación de los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes del hospital Goyeneche diagnosticados en el periodo 2015 – 2020. Arequipa, 2021.

1.3. Descripción del problema

1.3.1. Área del conocimiento

-) Área general: Ciencias de la salud
-) Área específica: Medicina Humana
-) Especialidad: Oncología
-) Línea: Cáncer de mama

1.3.2. Análisis de Variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	INSTRUMENTO
Cáncer de mama	Clasificación Inmunohistoquímica	-Luminal A -Luminal B -Her 2 neu -Triple negativo - Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	Ficha de recolección de datos
	Características clínicas	-Edad -Tiempo de enfermedad -Manifestaciones clínicas -Sitio anatómico -Localización	Ficha de recolección de datos
	Características patológicas	-Tipo histológico -Grado de diferenciación histológica -Compromiso axilar -Tamaño tumoral	Ficha de recolección de datos

	Esquema de tratamiento	-Compromiso ganglionar -Enfermedad a distancia. -Estadio clínico -Tratamiento quirúrgico -Quimioterapia neoadyuvante -Quimioterapia adyuvante -Radioterapia -Hormonoterapia	Ficha de recolección de datos
--	-----------------------------------	--	--

1.3.3. Interrogantes básicas

¿Cuál es la frecuencia de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020?

¿Cuáles son las características clínicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020?

¿Cuáles son las características patológicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020?

¿Cuál es el esquema de tratamiento más usado de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020?

1.3.4. Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo porque se recopilarán las características de la variable a estudiar sin medir el grado de relación entre otras variables.

1.3.5. Diseño de investigación

Diseño de estudio no experimental trasversal es decir que no se manipularan libremente las variables, solo se observaran los datos para después analizarlos.

1.3.6. Nivel de investigación

El enfoque del presente estudio es cuantitativo ya que se presentarán datos numéricos en frecuencia y porcentajes

1.4. Justificación del problema

La inmunohistoquímica es una técnica que permite establecer la presencia o ausencia de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, expresión positiva de Her 2 y ki 67, mediante esta técnica el cáncer de mama se clasifica en 4 subtipos diferentes: luminal A, luminal B, HER-2 y triple negativo. Cada uno de estos subtipos se ha asociado con una incidencia, pronóstico, órganos metastásicos preferenciales, respuesta al tratamiento, recurrencia o resultados de supervivencia libre de enfermedad. Conocer la presencia o ausencia de los receptores en el cáncer de mama tiene implicaciones importantes para el tratamiento como para las estrategias de prevención del cáncer de mama.

Por esto es importante determinar el estado de estos receptores, debido a que la evolución clínica es distinta en cada subtipo y junto con otras características clínico patológicas marca la pauta para el tratamiento.

La inmunohistoquímica ofrece más ventajas que la histopatología como factor predictivo de los diferentes tratamientos; sin embargo, en la ciudad de Arequipa se han realizado pocos estudios que determinen la frecuencia, las características clínicas patológicas, y el tratamiento de los subtipos del cáncer de mama según las técnicas de inmunohistoquímica.

Este estudio es importante porque nos facilitara a tener mayor conocimiento y comprensión de esta enfermedad, además de poder diseñar nuevas líneas de investigación en este grupo de pacientes. A partir de los resultados de este estudio se podrá mejorar la atención que reciben las pacientes con cáncer de mama además

nos permitirá tomar decisiones terapéuticas y establecer normas apropiadas para su

manejo y con estas mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

Este estudio de investigación es factible y viable ya que se tienen los permisos de la institución y los medios económicos para poder realizarlo.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERAL

-) Determinar los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes del hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

2.2. ESPECÍFICOS

-) Establecer la frecuencia de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.
-) Describir las características clínicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.
-) Describir las características patológicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.
-) Conocer el esquema de tratamiento más usado de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Cáncer

3.1.1. Definición

Según la Sociedad Americana del cáncer (16), el cáncer se define como un conjunto de patologías que se caracterizan por un crecimiento descontrolado y propagación de células anormales. Así mismo menciona que es provocado por causantes externos como el tabaco, agentes infecciosos, dieta no saludable, y por causantes internos como mutaciones genéticas hereditarias, hormonas, y alteraciones del sistema inmune. Estos factores tienen la posibilidad de accionar en grupo o en secuencia

para provocar el cáncer. Comúnmente pasan diez años entre la exposición a los factores externos y el cáncer detectable. Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, radiación, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapia dirigida.

3.2. Cáncer de mama

3.2.1. Definición

El cáncer de mama es un proceso oncológico en el que las células sanas de la glándula mamaria, que luego del periodo de la pubertad responden a la producción periódica de estrógeno por parte del ovario, se degeneran y se transforman en tumorales. Es una patología clonal, que en uno de sus tipos prolifera hasta que forma un tumor, que después invade tejidos circundantes y hace metástasis a diferentes áreas del cuerpo (17).

Al igual que otras neoplasias, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama dependen de la etapa o del estadio en el que se encuentre el tumor. Más allá de que el criterio “clásico” de estadificación ha valorado principalmente el volumen del tumor y su extensión a los ganglios linfáticos regionales u otras partes del cuerpo, en años anteriores este concepto se está modificando hacia la incorporación como aspecto primordial de la agresividad, esto es, el perfil genético del tumor (18).

Más allá de que es una patología comúnmente femenina, además puede presentarse en hombres, aunque en un porcentaje bastante menor, representando menos del 1 % de los tumores en el hombre, y puede considerarse como un tumor extraño en el espectro de los cánceres masculinos (17).

3.2.2. Epidemiología

Existen un millón de casos nuevos de canceres notificados en el mundo, siendo el cáncer de mama el más frecuente en las mujeres y representa el 18% de todos los canceres femeninos. Se predice que la incidencia del cáncer de mama aumentara a 85% por 100.000 de mujeres en 2021. En el 2012 se diagnosticó aproximadamente 1,67 millones de nuevos casos de cáncer de mama, representando el 25% de los canceres entre las mujeres (19).

En el último período se confirmó un incremento de la incidencia de esta clase de tumor, alcanzando en el año 2018 la estimación en todo el mundo de 2,09 millones de nuevos casos de cáncer de mama, que representa una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,3 nuevos casos/100.000 pobladores. La neoplasia de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo, en el

año 2018 representó el 15,0% de muertes por cáncer en mujeres a nivel mundial (18).

El cáncer de mamá en el Perú es la segunda más recurrente en mujeres, representando el 16,2% de todas las neoplasias y es la tercera causa de mortalidad por cáncer (8,7%). Según zonas naturales, en la costa del Perú, es causante del 83% de las muertes en mujeres; y dentro de esta, Lima tiene el más grande número de mujeres con este padecimiento (20).

“La incidencia anual estimada de cáncer de mama en el Perú es de 28 casos por 100,000 habitantes, la tasa de mortalidad anual es de 8.5 casos por 100, 000 habitantes. La tasa de mortalidad anual es de 9.2 casos por 100,000 habitantes” (21). Las mayores tasas de mortalidad por cáncer de mama en el año 2012 se registraron en las regiones de Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque, La Libertad y Callao (21).

3.2.3. Factores de Riesgo

3.2.3.1. Edad

A mayor edad, el riesgo de esta neoplasia se incrementa, la mayor parte de los casos ocurren en mujeres mayores de 50-60 años. Este es un factor importante ya que determina la conveniencia de estrategias de cribado (18).

3.2.3.2. Raza

Se ha evidenciado que las mujeres de raza blanca tienen la tasa más alta de cáncer de mama (18).

3.2.3.3. Alcohol

El excesivo consumo aumenta el riesgo y esto es secundario al hecho de que el consumo de alcohol aumenta el nivel de hormonas en la sangre (19).

3.2.3.4. Menarquia precoz

Inicio de la menstruación antes de los 11 o 12 años tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama (19).

3.2.3.5. Menopausia tardía

El riesgo aumenta cuando la menopausia llega después de los 55 años (19).

3.2.3.6. Primer embarazo tardío o nuliparidad

Varios estudios han afirmado que las mujeres que tienen un hijo antes de los 20 años presentan un riesgo menor de padecer cáncer de mama que aquellas mujeres que han tenido a su primer hijo después de los 30 años (19).

3.2.3.7. Historia familiar

Con respecto a los antecedentes familiares, Akram et al. (19) menciona que, si algunas personas de la familia de la mujer han tenido un tipo específico de cáncer, la mujer puede tener un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. El peligro es alto si el miembro de la familia afectado tuvo cáncer de mama en un período juvenil, si tuvo cáncer en ambos senos o si la mujer es un familiar cercano. El riesgo aumenta si los miembros de la familia son de primer grado, como la hija, la hermana y la madre.

Los parientes de segundo grado, como una tía y una abuela con cáncer de mama, también pueden aumentar la amenaza, pero el riesgo es menor. El cáncer de mama en el varón aumenta el peligro para todas las parientes femeninas cercanas. Así mismo se mencionan que las posibilidades de tener cáncer de mama aumentan de 2 a 4 veces en las mujeres que presentan antecedentes positivos de carcinoma de mama, en especial en aquellas que son portadoras de los genes BRCA1 o BRCA2. Se conoce que el BRCA-1 es la causa del 5-10% del cáncer de mama que se transfiere de los padres a la siguiente generación, pero se requieren condiciones ambientales adecuadas para que este gen se exprese.

Se cree que el compromiso de desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutaciones en estos genes es del 40 al 85% y, en las mujeres portadoras de mutaciones que tienen antecedentes de cáncer de mama, el compromiso de sufrir patología contralateral aumenta hasta un 5% por año. Inclusive el riesgo incrementa en aquellos hombres que llevan una alteración de BRCA2. Complementariamente, las mutaciones en BRCA1/2 confieren un riesgo incrementado de padecer cáncer de ovario u otros cánceres primarios, por lo cual hay existe indicación precisa para la determinación del gen BRCA en pacientes con historia familiar de cáncer de mama y ovario (18).

3.2.3.8. Antecedentes personales

El carcinoma en un seno puede aumentar cuatro veces el riesgo en otro seno (4). Después de 10 años de haber diagnosticado cáncer en uno de los senos, el riesgo de que haya un tumor primario en el otro seno esta entre un 3% y un 10%, además este se asocia con mayor riesgo de recurrencia distal (18).

colon tienen un riesgo 1-2 veces mayor de desarrollar carcinoma de mama (19).

3.2.3.9. Enfermedades previas de la mama

El riesgo se incrementa en aquellas pacientes con patología benigna como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobulillar in situ (18).

3.2.3.10. Terapia hormonal sustitutiva prolongada

Los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal sobre todo aquellas que están compuestas por estrógenos y progestágenos aumentan el riesgo de cáncer de mama (18).

3.2.3.11. Otros factores

Aquellos relacionados con el incremento del riesgo son la obesidad posmenopáusica y la exposición de la mama a la radiación (radioterapia) (18).

La deficiencia de vitamina D y la falta de exposición al sol, un consumo alto de grasas en la dieta y un bajo nivel de ciertos nutrientes durante muchos años se han relacionado al cáncer de mama (19).

3.2.4. Mecanismos moleculares de carcinogenia y progresión tumoral

Hernández (22) menciona que en los últimos años los estudios acerca de la biología del cáncer de mama tuvieron un gran desarrollo y esto es debido a los grandes avances en las técnicas de biología molecular, las cuales nos han permitido conocer los diferentes mecanismos que llevan a la carcinogenia y a la progresión tumoral.

3.2.4.1. Carcinogénesis

El estrógeno por medio de su metabolismo origina productos genotóxicos, los cuales tienen la capacidad de carcinógeno completo; en cambio, la progesterona y la prolactina, trabajan como carcinógenos incompletos porque actúan en la promoción de la célula iniciada. A lo largo de cada periodo menstrual, el estrógeno comúnmente impulsa la multiplicación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular mamario. Si no sucede el embarazo, los niveles de estrógeno bajan y estas células mueren. Este suceso supone que la mujer tiene centenares de ciclos semejantes en un lapso de 40 años entre la pubertad y la menopausia. En algún instante de estos ciclos puede que suceda algún error en la replicación del ADN

causando mutaciones. Si alguna de estas mutaciones espontáneas se da en genes que intervienen en la mitosis y/o en el control del desarrollo celular, esto puede conducir a la aparición de cáncer. Además, el estrógeno tiene la capacidad de incrementar la multiplicación de estas células mutadas expresando el fenotipo neoplásico.

3.2.4.2. **Genes supresores**

La alteración de estos genes, principalmente asociado a mutaciones, favorece la multiplicación de las células mutadas, eliminando el mecanismo de protección conduciendo al desarrollo de neoplasias.

Los genes BRCA, son genes supresores que están asociados con el incremento del cáncer de mama en familias que presentan mutaciones de ellos. El BRCA1 se ubica en el cromosoma 17 describiéndose en este más de 200 mutaciones. El BRCA2 se localiza en el cromosoma 13 describiéndose aproximadamente 100 mutaciones y el riesgo de desarrollar cáncer de mama es parecido a las mutaciones del BRCA1.

3.2.4.3. **Oncogenes**

Estos se definen como secuencias del ADN que tienen la capacidad de originar transformación neoplásica.

El HER-2 es un oncogén que forma parte de la familia de los factores de crecimiento epidérmico, está situado en el cromosoma 17 y está amplificado y sobre expresado en el 30 % de las pacientes con cáncer de mama.

Los receptores de estrógenos son un conjunto de proteínas ubicadas en el interior de la célula, las cuales son activadas por el estrógeno. Durante los mecanismos que llevan a la síntesis de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y la proliferación celular de glándula mamarias se pueden generar alteraciones en el ADN, que si no son corregidos pueden originar cáncer de mama. Los receptores de estrógeno se encuentran sobre expresados en el 70 % de las pacientes con cáncer de mama.

3.2.4.4. **Angiogénesis**

Los tumores son dependientes de la angiogénesis, y si se logra detener este proceso, se deberá frenar el crecimiento tumoral. La célula neoplásica tiene la capacidad de producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

el cual tiene control paracrino y autocrino. El VEGF junto a su receptor, puede promover el crecimiento, la multiplicación, migración y la supervivencia de la célula del endotelio.

3.2.4.5. Invasión y metástasis

Este proceso es complicado ya que la célula que va a metastatizar debe ser capaz de desprenderse del tumor, llegar a la vía linfática o a la sangre, escapar de los macrófagos tisulares y circulantes, llegar a un lugar que sea adecuado para su desarrollo, salir del lecho capilar para impulsar el proceso de angiogénesis. La catepsina D y las elastasas son muy importantes en este proceso ya que se encargan de degradar la matriz extracelular y membranas basales favoreciendo la invasión de la célula neoplásica.

Se ha evidenciado que ambas enzimas se encuentran amplificadas en aproximadamente un 5 % a 10 % de las pacientes con cáncer de mama.

Como sostiene Hernández (22) en el proceso de carcinogénesis del cáncer de mama intervienen los factores de riesgo ya descritos sumados al ADN más los errores que se producen durante la replicación, la disminución de la actividad de los genes supresores, el aumento de la actividad de los oncogenes todo esto hace que la célula se inicie y junto con los factores promotores que son los estrógenos, factores de crecimiento, la angiogénesis llevan a que se dé la expresión del fenotipo neoplásico y esto lleva a la heterogeneidad e inestabilidad genética que junto a la interacción con células del estroma llevan a la invasión y a la metástasis.

3.2.5. Diagnóstico

3.2.5.1. Características clínicas

En estadios iniciales varios casos de cáncer de mama son diagnosticados en mujeres asintomáticas y generalmente suele ser producto de la participación en programas de cribado, por medio de la realización de una mamografía de control o como seguimiento de otra patología de la mama. En su gran mayoría los síntomas mamarios no están asociados con el cáncer, pero su presencia nos hace sospechar, por lo tanto, cualquiera de estos síntomas debe ser más investigados (23). Los síntomas más frecuentes que nos guían al diagnóstico son la aparición de un nódulo que anteriormente no existía, dolor

a la palpación mamaria, irregularidades en el contorno de la mama, cambios en el tamaño y morfología de la mama, alteraciones de la piel

(enrojecimiento, úlceras, descamación, cambios de coloración o la aparición de la piel de naranja), menor movilidad al elevar los brazos, retracción, hundimiento, secreción por el pezón, adenopatía en la axila. La presencia de otros síntomas que nos hacen sospechar de enfermedad avanzada son la astenia, fiebre, dolor óseo, linfedema en brazo, etc. (18).

3.2.5.2. **Por técnicas de imagen**

En los últimos años el diagnóstico realizado por técnicas de imagen ha evolucionado. Además de la mamografía, se han integrado técnicas digitales, el ultrasonido que es de mejor calidad, la resonancia magnética, la tomosíntesis y la imagenología molecular de la mama. Sin embargo, la mamografía es considerada la prueba estándar de oro para la detección temprana del cáncer de mama (23).

A. Mamografía

Es la prueba que más se utiliza para la detección del cáncer de mama. Es una técnica que usa rayos X y tiene doble proyección (craneocaudal y la mediolateral oblicua). Se realiza en pacientes que no presentan síntomas como un método de screening y en pacientes con síntomas, también sirve como una guía para delimitar las zonas sospechosas antes de la cirugía (23).

El screening se realiza con la finalidad de identificar cánceres pequeños antes de la detección mediante la exploración clínica de las mamas. La mamografía es realizada a partir de los 40-50 años hasta los 70-75 años (24).

Signos de malignidad

1. La presencia de un nódulo o masa con densidad superior o igual al parénquima circundante, espiculado, con márgenes mal definidos.
2. Microcalcificaciones agrupadas, heterogéneas, irregulares.
3. Pérdida de la arquitectura mamaria (25).

Como menciona Magny et al. (26) los radiólogos evalúan categorías por medio del sistema de información y datos de imágenes de mama (BI-RADS), este es un sistema de clasificación que fue propuesto por el Colegio Americano de Radiología (ACR). El léxico mamográfico incluye descripciones de categorías para la composición o densidad mamaria, masas, calcificaciones, asimetrías, características asociadas y ubicación de la lesión.

Para el diagnóstico, el sistema BI-RADS clasifica de 0-6 las mamografías:

- J BI-RADS 0 se refiere a una evaluación incompleta con más imágenes requeridas, incluidas vistas mamográficas adicionales que incluyen compresión o aumento puntual o ultrasonido.
- J BI-RADS 1 significa que el examen es negativo, esto quiere decir que hay ausencia de masas, calcificaciones sospechosas o áreas de distorsión arquitectónica. No puede haber una descripción de un hallazgo en el informe si está categorizado como BI-RADS 1.
- J BI-RADS 2 es consistente con hallazgos benignos, estos incluyen calcificaciones secretoras, lesiones que contienen grasa, quistes simples, fibroadenomas calcificados, implantes y ganglios linfáticos intramamarios.
- J BI-RADS 3 es probablemente benigno y debería acortarse el intervalo de seguimiento para determinar la estabilidad. El riesgo de malignidad es inferior al 2%. Existen clasificaciones muy estrictas para calificar un hallazgo en la categoría BI-RADS 3: una masa circunscrita no palpable en una mamografía inicial; una asimetría focal, que se vuelve menos densa en imágenes de compresión puntuales, o un grupo solitario de calcificaciones puntiformes. Cualquier otro hallazgo diferente a este no se puede colocar en la categoría 3.
- J BI-RADS 4 es una anomalía sospechosa, que puede representar la posibilidad de ser maligno (en porcentaje). La categoría 4 de BI-RADS se subdivide en a, b y c. La subcategoría de (a) tiene una probabilidad baja de malignidad con una probabilidad del 2% al 10% de malignidad. La subcategoría de (b) tiene un cambio intermedio de malignidad que varía del 10% al 50%. La subcategoría de (c) tiene una alta probabilidad de malignidad que varía del 50% al 95%.
- J BI-RADS 5 es altamente sugestivo de malignidad en más del 95%. Si algo se coloca en esta clasificación y la patología vuelve a ser benigna, la recomendación sigue siendo la consulta quirúrgica, porque la patología es discordante con los hallazgos radiográficos.
- J La última categoría es el BI-RADS 6, utilizado para la malignidad probada por patología.

B. Ecografía mamaria

Es un complemento de diagnóstico importante a la mamografía. Las ventajas principales de este examen es que nos permite diferenciar entre masas sólidas y quísticas que son palpables o detectadas por mamografía. También, permite evaluar las axilas para detectar ganglios linfáticos que son sospechosos de metástasis axilar, es un guía para procedimientos de intervención de áreas sospechosas en la mama o la axila. La ecografía mamaria muestra el tamaño y la posición del tumor y es necesario realizar una biopsia para descartar cáncer. Además, no produce radiación por lo cual es una técnica segura en mujeres jóvenes y en gestantes. Como inconvenientes principales esta la dificultad para visualizar zonas profundas en mamas hipertróficas, así como microcalcificaciones, además es una técnica que depende del operador (23).

C. Resonancia magnética de la mama

La resonancia magnética proporciona resultados más precisos y beneficio claro para las mujeres que están desarrollando cáncer de mama debido a la mutación genética BRCA1 y BRAC2 y están presentes con adenopatía linfática axilar (19).

También es usada para evaluar la integridad de prótesis mamarias, descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad. La densidad de la mama no afecta la sensibilidad de este examen, además presenta baja especificidad en tumores in situ y de tipo lobulillar. Es de importancia en la estadificación prequirúrgica. Aunque casi todos los cánceres de mama invasivos mejoran en la resonancia magnética con contraste de gadolinio, la resonancia magnética no es lo suficientemente específica como para obviar la necesidad de una biopsia. En cuanto a sus desventajas es que el costo es elevado, su límite de resolución (3-4mm) y su tasa de falsos negativos que es baja en carcinomas invasivos, requiere mayor tiempo que otras técnicas para su realización. Dentro de las ventajas es que no usa rayos X por lo cual es de ayuda para el cribado en poblaciones que tienen alto riesgo, donde la exploración debe realizarse en edades más tempranas (23).

3.2.5.3. **Biopsia**

La biopsia de mama es la mejor técnica para diagnosticar el cáncer de mama. Existen varios tipos diferentes de biopsias de mama. Para mejorar la precisión del diagnóstico y eliminar tantos resultados falsos negativos como sea posible, se realizan simultáneamente imágenes de mama, examen clínico de mama y biopsia (prueba triple). A continuación se describen los diferentes tipos de biopsia:

A. Punción- aspiración con aguja fina

Se usa un pinchazo fino para extraer células del área anormal o de un bulto en la mama. Para ayudar a dirigir el pinchazo se puede usar el ultrasonido. Podría utilizarse un anestésico restringido para anestesiarse la región donde se insertará el pinchazo (19).

Aporta una sensibilidad del 70-90% y una alta especificidad. Esta es la forma menos invasiva y más fácil para obtener una muestra del tejido, sin embargo, dentro de los inconvenientes están los falsos negativos, la no posibilidad de poder definir si el cáncer es invasivo, tiene escasa utilidad en el caso de microcalcificaciones (23).

B. Biopsia por punción con aguja gruesa

Se usa una aguja de tipo tru-cut, que es más grande, en este procedimiento se usa anestesia local y se extraen una porción pequeña cilíndrica de tejido. En la gran mayoría de casos con este tipo de biopsia permite diferenciar el carcinoma intraductal del infiltrante. Tiene una alta rentabilidad diagnóstica, es seguro y el costo es bajo y se puede realizar en cualquier lesión ya sea palpable o no y con sospecha intermedia o alta de cáncer (23).

C. Biopsia asistida por vacío

En esta biopsia se toman diferentes muestras diminutas de tejido mediante una única incisión pequeña en la piel con un pinchazo y un dispositivo de succión. Se realiza con anestesia local. Se puede emplear resonancia magnética, ecografía o una mamografía para dirigir el pinchazo a su posición (19).

D. . Biopsia quirúrgica (abierta)

Si la vecindad anormal es muy pequeña para poder realizar una biopsia por otro procedimiento o el resultado de la biopsia no es evidente, se

realizará una biopsia quirúrgica. Antes de la biopsia, se puede colocar un cable guía en el seno para ayudar al médico a localizar el tejido anormal. Se puede usar anestesia local y el médico puede usar resonancia magnética, ultrasonido y mamografía para colocar el cable en su posición. A continuación, se realiza la biopsia bajo anestesia general (19).

3.2.5.4. **Patología**

A. Tamaño tumoral

Es considerado como el factor pronóstico más importante en ausencia de compromiso ganglionar. Se relaciona con el riesgo de presentar metástasis ganglionares y recurrencia, es por esta razón que el riesgo de recidiva tumoral aumenta cuando ambos factores coexisten. Mediante el examen físico, estudio de imágenes como mamografía, ecografía o estudios patológicos como la biopsia es que se puede obtener este parámetro. Para lograr conseguir el tamaño tumoral más correcto, hay que medir la lesión en dos dimensiones, para la estadificación se toma como referencia la mayor. Es sustancial tener en cuenta que hay que intentar correlacionar el tamaño macroscópico con el microscópico. La clasificación se apoya en el tamaño del tumor el cual se mide en milímetros, y en la situación de no hallarse tumor después de una biopsia previa se puede clasificar como T0 o si no se pudo saber completamente el tamaño del tumor, se señala como TX. El riesgo de recidiva se incrementa de manera lineal con el tamaño del tumor (27).

B. Tipos histológicos

Existen varios tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. De las neoplasias mamarias aproximadamente el 95% son adenocarcinomas, estos se dividen en carcinoma in situ y carcinoma invasivo, ambos se dividen en ductal y lobulillar (28). La clasificación más usada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud.

1. Tumores no invasivos

1.1. Carcinoma intraductal in situ

La presentación más frecuente es la presencia de una lesión palpable a la palpación. En la mamografía se identifica una

lesión necrótica central con microcalcificaciones agrupadas (24). Existen 5 subtipos comedocarcinoma, sólido, cribiforme, micropapilar y papilar (23).

1.2. **Carcinoma lobulillar in situ**

El hallazgo usualmente es casual mediante la biopsia. Generalmente son bilaterales y multicéntricos (24).

2. **Carcinoma invasivo**

Se caracteriza por que va más allá de la membrana basal introduciéndose en el estroma mamario, y desde ahí puede invadir vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia (24).

Como menciona Brenes et al. (27) la clasificación que más se usa para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud, dentro de los tipos de carcinoma según el orden de frecuencia están:

2.1. **Ductal**

Es el tipo histológico más frecuente (70-85% de los casos). El diagnóstico principal es por descarte debido a que no es especificado como otra forma de cáncer de mama infiltrante. En la evaluación anatomopatológica macroscópica, estas lesiones son típicamente masas arenosas duras, de color blanco grisáceo, que invaden el tejido circundante de forma desordenada para crear la característica forma estrellada irregular. Se caracterizan microscópicamente por cordones y nidos de células tumorales con diferentes cantidades de formación de glándulas y características citológicas que van desde blandas hasta muy malignas.

2.2. **Lobulillar**

Este tumor suele ser bilateral, multicéntrico y agresivo, metastatizando a distancia. En las mujeres premenopáusicas el riesgo de que se presente en la mama contralateral es aproximadamente 10 veces más.

3. **Otros tipos histológicos**

Varios otros tipos histológicos explican los cánceres de mama invasivos restantes. Estos incluyen carcinoma tubular, carcinoma mucinoso, carcinoma medular, carcinoma micropapilar invasivo,

carcinoma metaplásico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma secretor, el apocrino y otros.

C. Grado histológico

Es un factor pronóstico importante, ya que ha demostrado tener valor predictivo en la sobrevida del mismo. El sistema más usado para determinar el grado de tumores mamarios es la modificación de Elston y Ellis del grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson, se evalúan 3 características microscópicas: la formación de túbulos, el pleomorfismo o grado nuclear y número de mitosis. Siendo la clasificación menor de 3 y la mayor de 9 puntos.

Los grados histológicos se dividen en:

- Grado I (bien diferenciado), cuya puntuación es de 3 a 5 y la sobrevida a los 5 años es de un 86%.
- Grado II (moderadamente diferenciado) cuya puntuación es de 6 a 7 y la sobrevida a los 5 años es de un 70%.
- Grado III (pobrementemente diferenciado) cuya puntuación es de 8 a 9 y la sobrevida a los 5 años es de 57% (27).

D. Afectación ganglionar

Es el mejor factor pronóstico y el más representativo de recurrencia y supervivencia en tumores no metastáticos es decir en el cáncer de mama en estadio temprano. Para determinar el estado de afectación ganglionar axilar se necesita que se revisen un número sustancial de estos. Hoy en día se cree que una disección de axila es adecuada cuando de los 3 niveles axilares se incluyen como mínimo 15 ganglios. El pronóstico se relaciona con la cantidad de ganglios que se ven afectados, de esta manera el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos recurrirán entre los 5-10 años posteriores; mientras que aquellas pacientes con ganglios axilares negativos, solo recidivará en ese mismo período en un 20-30% de los casos. El número de ganglios que se afectan también son importantes ya que el pronóstico es peor cuando existen 4 o más ganglios afectados (27).

3.2.5.5. Por inmunohistoquímica

Es una técnica que combina la inmunología con la histología (29), se realiza mediante un procedimiento especial que consiste en la coloración con tinta

del tejido mamario neoplásico fresco o congelado extirpado (27). Se basa en la identificación de antígenos teniendo en cuenta la presencia y la ubicación microanatómica mediante el reconocimiento antígeno anticuerpo (29). Se usa para determinar si la célula cancerígena presenta receptores HER2 y receptores hormonales en su superficie, dando una orientación sobre el tratamiento más adecuado para cada paciente y tiene la capacidad de indicar el pronóstico del mismo. Es un procedimiento menos costoso y confiable, además al igual que los estudios moleculares nos brinda tanta información para ayudar a tomar decisiones sobre el tratamiento más adecuado (27).

Basado en los marcadores inmunohistoquímicos más importantes, el cáncer de mama se clasifica según la presencia o ausencia de los siguientes receptores:

A. Receptores hormonales

Son receptores de superficie que se encargan de mediar procesos de transcripción celular. En la glándula mamaria se expresan dos receptores importantes que se ubican en el núcleo de la célula del epitelio glandular y que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes, además se encargan de llevar a cabo procesos de replicación que en procesos tumorales permiten la multiplicación de células que los sobre expresan generando un rápido crecimiento tumoral. Estos son:

a. RE (receptor de estrógeno)

Su presencia en el cáncer de mama está asociada con una mayor supervivencia libre de enfermedad y una mayor supervivencia global (29).

b. RP (receptor de progesterona)

Su presencia está relacionada con una mayor sobrevida global, pero existe controversia acerca de su implicación en la supervivencia libre de enfermedad. Su presencia identifica a aquellos tumores que responden a la terapia hormonal, cerca del 50-60% de pacientes responden de manera favorable a la terapia endocrina (29).

Es importante tener en cuenta que el 75% de los tumores de mama tienen estos receptores hormonales positivos (27) y que los subtipos que los expresan tienen un mejor pronóstico (29).

c. Her- 2 (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

Este es un protooncogén que se ubica en el cromosoma número 17 y se distingue por ser un diferenciador de anticuerpos monoclonales. Cerca del 15 % de los tumores presenta Her- 2 sobreexpresado (27).

Su sobreexpresión se relaciona con el incremento de una descontrolada proliferación celular, disminución de la apoptosis, aumento de la motilidad de las células cancerosas y angiogénesis (30). Su expresión representa un factor de mal pronóstico, pero nos ayuda a predecir la respuesta a los tratamientos con el trastuzumab (29).

d. Ki- 67

Es un anticuerpo monoclonal que se encuentra presente en las células proliferativas, en todas las fases proliferativas del ciclo celular, a excepción de la fase G0. La proliferación celular se puede medir mediante esta proteína usando las técnicas de IHQ. Diferentes estudios han demostrado es útil para medir la respuesta ante un tratamiento adyuvante y altos niveles de Ki-67 se asocian con una mejor respuesta a la quimioterapia. Es también un importante factor pronostico ya que niveles elevados se relacionan con mayor probabilidad de recaer en cáncer independientemente de afectación axilar (29).

B. Clasificación inmunohistoquímica

Según los 3 receptores mencionados anteriormente el cáncer de mama se subdivide en:

a. Luminales

Presentan un patrón inmunofenotípico parecido al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Existen diversos subtipos, pero los más importantes son:

i. Luminal A

Es el más frecuente y representa el 40% de los tumores, se le atribuye un mejor pronóstico porque posee alta expresión de genes relacionados con los receptores

hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular (30). Estos tumores pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares, su grado histológico es bajo. Tiene receptores hormonales positivos y Her-2 negativo. Las recaídas se dan generalmente a nivel óseo, en el hígado, el SNC y pulmón, tras la recaída presentan una supervivencia larga. La terapéutica más útil en las pacientes posmenopáusicas son los inhibidores de la aromatasa y en premenopáusicas son los moduladores del receptor estrogénico (23).

ii. **Luminal B**

Es el menos frecuente y representa el 20% presenta niveles elevados de genes de proliferación y bajos niveles de receptores de estrógeno. Su fenotipo es más agresivo que el A y se asocia con un mayor grado histológico. Tiene el receptor de estrógeno positivo y/o el receptor de progesterona positivo o negativo, y el Her-2 negativo. La recidiva se localiza más frecuentemente el hueso seguido del hígado. Después de la recaída tienen menor supervivencia y tienen una mejor respuesta a la quimioterapia (23).

b. **Her-2**

Mediante la inmunohistoquímica se considera positivo cuando presenta una tinción completa e intensa de la membrana en más del 10% de las células tumorales (30). Los receptores hormonales son negativos. Presentan un grado histológico alto y anteriormente tenía peor pronóstico, pero en los últimos años el tratamiento anti HER-2 han mejorado la supervivencia y tienen una respuesta alta a la quimioterapia (23).

c. **Triple negativo**

Se caracteriza por la ausencia de los receptores hormonales y del HER-2. Generalmente aparecen en edad temprana, al momento del diagnóstico son de gran tamaño con compromiso linfático y

de grado histológico alto. Son tumores que son sensibles a quimioterapia. La metástasis es más frecuente a víscera y cerebro y tienen mayor riesgo de recaída en los 3 primeros años (23).

d. Luminal Her 2 positivo

Representa un subconjunto del subtipo Luminal B (34), presenta receptores de estrógeno y HER-2 positivo, pero solamente un 10-20% presentan HER-2 sobre expresado mediante inmunohistoquímica (33). La presencia de HERB 2 provoca resistencia endocrina y la presencia del receptor de estrógeno modula la respuesta la quimioterapia y a la terapia dirigida contra el HERB2 (34).

3.2.6. Estratificación del cáncer de mama

El sistema de estadificación TNM (tumor primario (T), ganglios linfáticos regionales (N), metástasis distantes (M)) se realiza en base a la propuesta del American Joint Committee for Cancer (AJCC) (31). Según las características de la neoplasia, el TNM designa uno de los cinco estadios para la enfermedad. Este sistema brinda una estrategia para agrupar a los pacientes según el pronóstico (23). Para conocer la clasificación TNM y los estadios del cáncer de mama, ver Tabla 1 y 2.

Tabla 1: Clasificación TNM para el cáncer de mama en base a AJCC	
Definición de tumor primario (T) : clínico (cT) y patológico (pT)	
-TX:	No se puede evaluar el tumor primario
-T0:	Sin evidencia de tumor primario
-Tis (DCIS):	Carcinoma ductal in situ (DCIS)
-Tis (Paget):	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y / o carcinoma in situ (DCIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque aún debe tenerse en cuenta la presencia de la enfermedad de Paget.
-T1:	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión
- T1mi:	Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión
o T1a:	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión (redondee cualquier medida de > 1.0 -1.9 mm a 2 mm)
o T1b:	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
o T1c:	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
-T2:	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
-T3:	Tumor > 50 mm en su mayor dimensión
-T4:	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y / o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
o T4a:	Extensión a la pared torácica; La invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.
o T4b:	Ulceración y / o nódulos satélites macroscópicos ipsolaterales y / o edema (incluida piel de naranja) de la piel que no cumple los criterios de carcinoma inflamatorio
o T4c:	Tanto T4a como T4b están presentes
o T4d:	Carcinoma inflamatorio
<i>* El carcinoma lobulillar in situ es una entidad benigna y se elimina de la estadificación TNM en el Manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC), octava edición.</i>	
Definición de los ganglios linfáticos: clínicos (cN)	
-cNX :	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. Ej., Extirpados previamente)
-cN0:	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imágenes o examen clínico)
-cN1:	Metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsolaterales de nivel I y II
o cN1mi c:	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
-cN2:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales de nivel I y II que están clínicamente fijados o enmarañados;
o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares	
o cN2a:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales de nivel I y II fijados entre sí (enmarañados) u otras estructuras
o cN2b:	Metástasis solo en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
-cN3:	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsolaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares de los niveles I y II;
o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales con metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos mamarios internos o axilares	
o cN3a:	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales
o cN3b:	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales y ganglios linfáticos axilares

○ cN3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales
Definición de los ganglios linfáticos: patológicos (cP)
-pNX: Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (p. Ej., No se extirpan para un estudio patológico o no se extirpan previamente) pN0: No se identificaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales o solo ITC ○ pN0 (i +): Solo ITC (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales ○ pN0 (mol +): Hallazgos moleculares positivos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron ITC -pN1: Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y / o ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio linfático centinela ○ pN1mi: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm) ○ pN1a: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm ○ pN1b: Metástasis en ganglios linfáticos centinela mamarios internos ipsolaterales, excluidas las CTI ○ pN1c: pN1a y pN1b combinados -pN2: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares ○ pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm) ○ pN2b: Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios linfáticos axilares patológicamente negativos -pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III); o ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales positivos mediante formación de imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel I y II positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis mediante biopsia de ganglio linfático centinela en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales clínicamente negativos; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales ○ pN3a: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); metástasis a los ganglios infraclaviculares (linfáticos axilares de nivel III) ○ pN3b: pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios linfáticos mamarios internos positivos por formación de imágenes); pN2a en presencia de pN1b ○ pN3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales
Definición de metástasis a distancia (M) del American Joint Committee on Cancer
-M0: Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia a -cM0 (i +): Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o sin depósitos no mayores de 0.2 mm detectados microscópicamente o mediante el uso de técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido de ganglios linfáticos no regionales en un paciente sin síntomas o signos. de metástasis M1: Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos (cM) y / o metástasis probadas histológicamente mayores de 0,2 mm (pM) * Tenga en cuenta que no se requieren estudios de imágenes para asignar la categoría cM0.
Nota: Traducción de tabla TNM. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint, The 8th Edition, 2017

Tabla 2: Grupos de estadios anatómicos TNM de la American Joint Commission on Cancer

Cuanto T	Cuando N	Cuando M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Nota: Traducción de tabla TNM. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint, The 8th Edition. 2017

3.2.7. Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama

Álvarez et al. (23) menciona que los factores pronósticos se asocian con los factores de riesgo y en su gran mayoría dependen de las características anatomopatológicas del tumor. También se menciona que el perfil de expresión de biomarcadores establece el pronóstico y la respuesta a las terapias más adecuadas de los tumores localmente avanzados o metastásicos y determinan subgrupos con mejor o peor pronóstico. Los más importantes son:

3.2.7.1. Edad

El pronóstico es peor en mujeres menores de 30 años y en mujeres premenopáusicas (23).

3.2.7.2. **Tamaño tumoral**

Tumores de 2-5 cm en comparación a los de 1cm tienen una reducción del 79% de supervivencia a los 10 años, independientemente de la afectación ganglionar (23).

3.2.7.3. **Grado histológico**

Los tumores con peor pronóstico son los de alto grado, pero también depende del tamaño y de la afectación ganglionar (23).

3.2.7.4. **Afectación ganglionar**

La mortalidad se incrementa entre 4 y 8 veces cuando hay afectación ganglionar. El compromiso de 10 o más ganglios otorga un incremento de la mortalidad a los 10 años del 70%, en comparación con los que tienen comprometidos 1-3 ganglios (23).

3.2.7.5. **Invasión linfovascular y marcadores de angiogénesis tumoral**

La invasión vascular aumenta la mortalidad al 60% (23).

3.2.7.6. **Oncogenes y genes supresores**

La presencia el oncogén Her-2 antiguamente empeoraba el pronóstico. Los tumores HER2 positivos pueden tener mutaciones en p53, suelen ser, además, ER negativos y pueden tener un alto grado mitótico e infiltración linfática (23). En los tumores triple negativos, la mutación del p53 se suele asociar a un pronóstico peor (23).

3.2.7.7. **Receptores hormonales**

Los pacientes que presentan receptores hormonales positivos presentan un mejor pronóstico, ya que responden a los tratamientos hormonales disponibles. Sin embargo, aquellos tumores negativos para los receptores de estrógeno y progesterona presentan un alto riesgo de recidiva (23).

3.2.7.8. **Índice mitótico**

Indica la multiplicación de las células neoplásicas. Tumores que no tienen afectación ganglionar, con índice mitótico superior de 10 e inferior de 5 cm tienen un 80% de supervivencia a los 10 años comparado con el 90% si el índice mitótico es inferior de 10 (23).

3.2.8. **Protocolo del tratamiento**

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, y se necesita la combinación de varias modalidades terapéuticas para llegar a tener un control

eficaz de esta enfermedad. Estas modalidades incluyen la cirugía, la radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal y la terapia biomolecular (18).

Con respecto al abordaje, Espinoza (25) menciona que este dependerá de la estadificación de la neoplasia según el sistema TNM y el sistema de estadificación establecido en la octava edición del AJCC. Por lo tanto, se puede dividir en:

3.2.8.1. Tratamiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano

El objetivo del tratamiento está enfocado en alcanzar la curación, esta clase de paciente tienen que ser sometidas a cirugía ya sea una mastectomía o lumpectomía, y de los ganglios regionales con o sin radioterapia, la cual está indicada en pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia local. Seguido al tratamiento local, se puede ofrecer tratamiento sistémico adyuvante basado en el tamaño, grado histológico, número de nódulos afectados, presencia de receptores hormonales y expresión de Her2/Neu del tumor primario.

3.2.8.2. Tratamiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado

Se inicia el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, con el propósito de reducir el tamaño tumoral para poder incrementar la posibilidad de resecarlo, después se realiza cirugía.

3.2.8.3. Pacientes con cáncer de mama metastásico

El tratamiento es paliativo, cuyo objetivo es incrementar la probabilidad de supervivencia, conseguir alivio de los síntomas para mejorar la calidad de vida. Fuentes et al. (32) describe los diferentes tratamientos que se emplean en el esta patología:

3.2.8.4. Cirugía

Un gran porcentaje de las mujeres con cáncer de mama reciben algún tipo de tratamiento quirúrgico como parte de su terapia. Hay diferentes tipos de cirugía las cuales serán realizadas dependiendo de la situación.

A. Lumpectomía (Tumorectomía)

Llamada también como cirugía conservadora, esta consiste en extirpar la parte de la mama que contiene un tumor maligno junto con algunos tejidos sanos y los ganglios linfáticos circundantes, dejando la mayor

se realiza en pacientes que se encuentran en una fase inicial del cáncer, sin embargo, también se requiere de otro tipo de tratamientos como la radioterapia, quimioterapia, terapia de reemplazo hormonal junto a este procedimiento (19).

B. Mastectomía radical

Es la extirpación total del tejido mamario. Actualmente este procedimiento es menos invasivo que en años pasados, ya que en la gran mayoría ya no se extirpan los músculos que se encuentran localizados bajo la mama (32). Este método es considerado el más eficaz para tratar un caso difuso de cáncer de mama en el caso de que la tumorectomía no fue lo suficientemente decisiva (19).

C. Mastectomía radical modificada

En este procedimiento se realiza la extirpación completa del seno y la fascia subyacente del musculo pectoral mayor, también se extirpan los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II. La extracción de los ganglios linfáticos o la disección del ganglio centinela se puede llevar a cabo mediante la cirugía conservadora o la mastectomía en caso de que se haya identificado diseminación del cáncer fuera del conducto lácteo. Por otra parte, la reconstrucción de la mama se realiza después de la mastectomía y en algunas ocasiones luego de la cirugía conservadora. También se puede realizar la mastectomía como prevención para disminuir el riesgo de cáncer de mama en aquellas pacientes que presentan un riesgo incrementado y la extracción de los ovarios como profilaxis para disminuir el estrógeno en el cuerpo (32).

3.2.8.5. Radioterapia

La radioterapia adyuvante tiene como objetivo eliminar cualquier célula tumoral que haya quedado después de la cirugía conservadora de la mama o de la mastectomía total disminuyendo el riesgo de recurrencia locorregional y mejorando la supervivencia. Existen dos tipos de radioterapia, la externa, aquí la radiación es emitida de una maquina fuera del cuerpo; y la interna también llamada braquiterapia, aquí la fuente que emite la radiación está colocada dentro del cuerpo por un corto tiempo (32).

3.2.8.6. Quimioterapia

Es una terapia sistémica; se recomienda realizarla después de la cirugía (quimioterapia adyuvante), con la finalidad de eliminar las células neoplásicas que han podido quedar o que han podido propagar y que no pueden verse por imágenes. Además, se puede usar antes del tratamiento quirúrgico (quimioterapia neoadyuvante), para disminuir el tamaño tumoral y poder realizar una cirugía conservadora.

Por esta razón usualmente se emplea en aquellos cánceres que son demasiado extensos (cánceres localmente avanzados) ya que al momento del diagnóstico no se pueden extraer mediante la cirugía. La quimioterapia citotóxica puede ser usada en los siguientes casos: cáncer de mama con receptores hormonales negativos, ya que no responderán a la terapia endocrina; y en el cáncer sintomático con receptores hormonales positivos, ya que es baja la posibilidad de que la terapia endocrina pueda dar una respuesta clínica rápida. Además, en el caso del cáncer metastásico la quimioterapia es más eficaz cuando se combinan medicamentos, a pesar de que estas se usen en el cáncer en etapa temprana, en la etapa avanzada se trata con medicamentos individuales (32).

3.2.8.7. Terapia endocrina

Es una forma de terapia sistémica. La mayor parte de los tipos de esta terapia para el cáncer de mama disminuyen los niveles de estrógeno o evitan que el estrógeno actúe en las células cancerígenas. Dentro de estos hay medicamento que bloquean los receptores de estrógenos, los que inhiben a la aromatasa para disminuir los niveles de estrógeno y la supresión ovárica mediante la ooforectomía o la supresión de la función ovárica (32).

A. Terapia anti-estrógenos

El tamoxifeno inhibe la entrada de la hormona estrógeno en las células del cáncer de mama. Este mecanismo inhibe el desarrollo de las células cancerosas de mama. Se puede sugerir el tamoxifeno para tratar a mujeres de cualquier grupo de edad. Sin embargo, el tamoxifeno se considera el fármaco de elección en mujeres que tienen carcinoma de mama con receptor de estrógeno positivo. El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERMS) y actúa como

demuestra propiedades anti-estrógeno de los tejidos mamarios y compite con el estrógeno por unirse a los receptores de estrógeno en la mama (19).

B. Inhibidores de la aromatasa

Disminuyen la formación de estrógenos dirigiéndose a la aromatasa, el complejo enzimático responsable del último escalón en la formación de estrógenos. Actualmente se utilizan inhibidores de la aromatasa de tercera generación, incluidos letrozol, exemestano y anastrozol (19).

3.2.8.8. Terapia dirigida

A. Cáncer de mama HER-2 positivo

Estudios ha demostrado que el uso del trastuzumab agregado a la quimioterapia para tratar a mujeres con cáncer de mama positivo para HER-2, en etapas tempranas mejoran la supervivencia comparándola con la quimioterapia sola (32).

B. Cáncer de mama con receptores hormonales positivos

Inhibidores de CDK4/6 bloquean las proteínas quinasas dependientes de ciclinas, esto ayuda a frenar la división celular y desacelera el crecimiento tumoral (32).

3.3. Análisis de antecedentes investigativos

3.3.1. Autor: Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M.

Título: “Primer informe sobre los subtipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas en el este de Marruecos: serie de 2260 casos”.

Resumen: “Antecedentes: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en el este de Marruecos. En este artículo, proporcionamos el primer informe sobre los subtipos moleculares de cáncer de mama en esta región. Este es el mayor estudio poblacional de cáncer de mama en mujeres marroquíes. Métodos: 2260 casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en el Centro Oncológico Regional Hassan II entre octubre de 2005 hasta diciembre de 2012. Se estudiaron las características clínico-patológicas y tratamiento. Se determinaron los subtipos moleculares y se examinaron sus asociaciones con las características clínico-patológicas de los tumores. Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 48,7 años $\pm$ 11,4. El carcinoma ductal invasivo fue el tipo

histológico más frecuente (77,1%), seguido del carcinoma lobulillar invasivo (15,3%). El tamaño medio de los tumores de mama fue de 3,5 cm $\pm$ 1,96 y el 84% de nuestras pacientes son diagnosticadas con tumores de más de 2 cm. Los tumores de grado histológico II fueron los más frecuentes (70,4%), seguidos de los de grado histológico avanzado (18%). Se observaron tumores con ganglios linfáticos positivos en el 64,8 % de los casos y el 29,3 % de los pacientes tenían metástasis a distancia. La mayoría de los tumores eran receptores hormonales positivos (73 %) y el 28,6 % eran HER2 positivos. El 86,1 % de las pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal positivo recibieron terapia hormonal, mientras que el 68,9 % de las pacientes con cáncer de mama HER2+ recibieron terapia dirigida con Herceptin. Luminal A fue el subtipo molecular más común, seguido de Luminal B, Triple Negativo y HER2. La mayor prevalencia de pacientes premenopáusicas se observó en el subtipo Triple Negativo (72,2%), seguido de HER2 (64,1%), Luminal B (62,2%) y Luminal A (55,1%). El subtipo luminal B tuvo un peor pronóstico que el luminal A. En comparación con el triple negativo, el subtipo HER2 tiende a diseminarse de manera más agresiva y se asocia con un peor pronóstico. Conclusiones: A diferencia de los países occidentales, el cáncer de mama se presenta a una edad más temprana y se diagnostica en una etapa más avanzada en el este de Marruecos. En esta región predominan los tumores con receptores hormonales positivos, por lo que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama deberían beneficiarse de la terapia hormonal. El subtipo HER2 presenta una tendencia agresiva, lo que sugiere la importancia de la terapia anti-HER2. Este estudio contribuirá al desarrollo de estrategias adecuadas de detección y manejo del cáncer en el este de Marruecos” (39).

3.3.2. Autor: Sendy M, Jackelyn M, Cristihan R, Claudio F, Miluska C, Jaime P, et al.

Título: “Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres $\leq$ 45 años en la población de Oncosalud del 2010 a 2013”.

Resumen: “Introducción: La clasificación molecular del cáncer de mama aporta valor pronóstico y predictivo, mientras que la edad joven es un factor independiente de mal pronóstico. Este trabajo describe las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama en pacientes

36 36 ≤45 años. Métodos: Estudio retrospectivo en mujeres ≤45 años, diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama en la clínica Oncosalud, entre 2010 y 2013. Los fenotipos se clasificaron en cuatro: Luminal A (ER+ y/o PgR+, HER2, Ki67 ≤ 14%); Luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2-, Ki67 >14%) o (ER+ y/o PgR+, HER2+, Ki67 >14%); Triple negativo (ER-, PgR-, HER2-) y el HER2 (ER-, PgR-, HER2+). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre las variables en estudio. Resultados: De las 137 pacientes evaluadas, 16 (11,7%) fueron Luminal A, 39 (28,5%) Luminal B, 29 (21,2%) Triple negativo y 15 (10,9%) pacientes fueron HER2+. La afectación ganglionar fue más predominante en el subtipo Luminal B, seguida de HER2+ y el Triple negativo.

También se detectaron más casos en estadios clínicopatológicos T1-T2 y la mayoría correspondieron a un grado histológico III. Conclusión: Se pudieron observar asociaciones entre los subtipos y características clinicopatológicas ampliamente descritos en la literatura. Debido a que la población de Oncosalud pertenece a los estratos socioeconómico medio y alto, el nivel socioeconómico no explica la alta prevalencia de tumores triple negativos en la población peruana” (38).

3.3.3. Autor: Ushimado K, Kobayashi N, Hikichi M, Tsukamoto T, Kuroda M, Utsumi T

Título: “Diferencias en las características clinicopatológicas y distribución de subtipos de cáncer de mama invasivo entre mujeres mayores y menores de 40 años”.

Resumen: “Objetivos: investigamos y comparamos las características clinicopatológicas y la distribución de subtipos de cáncer de mama invasivo entre mujeres <40 y ≥40 años de edad. Métodos: Comparamos retrospectivamente las características clinicopatológicas y la distribución de subtipos de cáncer de mama invasivo en mujeres <40 y ≥40 años de edad, en una cohorte de 1130 pacientes. Los subtipos incluyeron luminal A (positivo para receptor hormonal [HR], receptor de estrógeno [ER] y/o receptor de progesterona [PR], y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2] con Ki67 bajo), luminal B (HER2 -) (HR + /HER2 - /Ki67 High), luminal B (HER2 +) (HR + /HER2 +), sobreexpresión de HER2 (HER2 + /HER2 +) y triple negativo (ER - /PR - /HER2 -). Resultados: El cáncer

de mama en mujeres jóvenes tiene características clinicopatológicas 37 37 desfavorables, incluyendo tumores más grandes y compromiso ganglionar más frecuente. Los subtipos entre los 1130 tumores fueron luminal A: 36,4 %, luminal B (HER2 -): 35,0 %, luminal B (HER2 +): 7,5 %, sobreexpresión de HER2: 7,1 % y triple negativo: 14,0 %. Los grupos de edad tuvieron una diferencia significativa en la distribución de subtipos ($P < 0,001$). El subtipo luminal A fue más común en el grupo de mayor edad (38,5 %) que en el grupo de menor edad (16,2 %), y el luminal B (HER2 -) fue más común en el grupo de menor edad (52,2 %) que en el grupo de mayor edad (33,2 %; $p < 0,001$). Conclusiones: El cáncer de mama en mujeres menores de 40 años tiene características clinicopatológicas desfavorables y es más probable que sean luminal B (HER2) y menos probable que sean luminal A que los cánceres de mama en mujeres de edad avanzada” (35).

3.3.4. Autor: Jaigua Rodríguez JD, Romo Urgilés JD, Murillo Bacilio M del R, García Alvear JL

Título: “Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas: estudio analítico de corte transversal”.

Resumen: “Introducción: La clasificación molecular del cáncer de mama se utiliza en el diagnóstico de lesiones desafiantes y para tener un pronóstico. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas en pacientes que asistieron a un centro oncológico. Métodos: Este estudio analítico-transversal se realizó en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, desde agosto 2010 hasta julio 2017. Se recolectaron registros de mujeres con cáncer de mama con inmunohistoquímica molecular. Se midieron datos demográficos, clínicos, tipo histológico, grado histológico Combinado de Nottingham, estadio clínico de la NCCN-2017. La muestra es de tipo censal no probabilística. Se utilizaron estadísticas descriptivas y análisis de la asociación entre los tipos moleculares de cáncer de mama y las características clínico patológicas. Resultados: 582 casos fueron incluidos en el estudio. El Luminal A 205/582 (35.22%), Luminal B 204/582 (35.02%), Her2 80/582 (13.75%), Triple negativo 93/582 (15.98) su tipo histológico predominante fue el Ductal (92.96%). El estadio clínico de mayor prevalencia es el IIA (29.21%) y respecto al grado de Nottingham, el

76.80% fue grado III. Asociaciones estadísticas se reportaron entre edad >40 años y Tipo Luminal A, Edad >40 años y Triple Negativo; Tipo Ductal y 38 38 Luminal A, Grado II De Nottingham y luminal A y triple negativo, Estadío clínico tardío y luminal A y HER 2 P40 años edad, Grado II de Nottingham y Estadío clínico Tardío” (4).

3.3.5. **Autor:** Medina BG

Título: “Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú”.

Resumen: “Para de determinar las características clínicas y pronósticas de los de los cánceres de mama, según sus subtipos moleculares mediante la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica, se realizó un estudio en 280 mujeres con cáncer infiltrante de mama unilateral, del 2009 al 2012. Se clasificó por técnicas de inmunohistoquímica en 4 subtipos: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo. Para determinar la influencia del tipo histológico y del subtipo molecular en la sobrevida global, se utilizó el método de Kaplan Meier. Se encontró que los carcinomas de mama fueron: luminal A con 105 (37,5%); luminal B con 88 (31,4%); carcinomas HER2 con 46 (16,4%), y triple negativo con 41 (14,6%). Se concluye que los carcinomas de tipo luminal fueron con mayor frecuencia tumores bien diferenciados, con ganglios axilares negativos, tamaño tumoral y estadio similar; mientras que los tumores HER2 y triple negativo presentaron mayor proporción de tumores pobremente diferenciados compromiso ganglionar axilar, y menores tasas de supervivencia global” (10).

CAPITULO II

PLANTEAMINETO OPERACIONAL

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnicas

En este trabajo de investigación se utilizó la técnica de observación documental para la recopilación de los datos.

1.2. Instrumentos

Se empleo como instrumento de recopilación de información una ficha de recolección de datos, el cual fue realizada por la investigadora en el año 2020, mediante el cual se recolectarán datos acerca de las variables de estudio.

1.3. Materiales de verificación

-) Material de escritorio: lapicero, corrector, papel bond A-4, archivador, engrapador.
-) Computadora portátil hp con Windows 10, Microsoft Word, Excel y
-) Una impresora Epson L4160
-) Cartuchos de tinta negra para impresora L4160

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ámbito

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Hospital Goyeneche ubicado en la avenida Goyeneche 04001, en el distrito de Arequipa, Provincia y Departamento de Arequipa.

2.2. Unidades de estudio

Historias clínicas de pacientes que cuentan con el diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama y con estudio inmunohistoquímico que fueron atendidas en el Departamento de Oncología Médica del Hospital Goyeneche desde enero del 2015 hasta diciembre del 2020 y que cumplieron con los criterios de selección.

2.3. Temporalidad

El presente estudio se realizó en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2020.

2.4. Criterios de selección

2.4.1. Criterios de inclusión

-)] Sexo femenino.
-)] Diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama invasivo.
-)] Diagnóstico efectuado en los años 2015-2020.
-)] Tener estudios de inmunohistoquímica.
-)] Historias clínicas que contengan todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

2.4.2. Criterios de exclusión

-)] Historias clínicas que no consignen todos los datos necesarios para la medición de las variables.
-)] Pacientes que no cuenten con resultados de inmunohistoquímica.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

-)] Después de que el proyecto de tesis fue aprobado por los jurados dictaminadores, se solicitó una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina dirigida al Hospital Goyeneche para que la directora autorice el permiso para la revisión de las historias clínicas.
-)] Se pidió al Servicio de informática la lista de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama en el periodo de estudio previa coordinación con el tutor.
-)] Se solicitó permiso en el área de archivos de historia clínica para la revisión de historias clínicas.
-)] En la Unidad de Archivo se solicitó las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama.
-)] Se seleccionó al total de pacientes diagnosticadas durante periodo que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.
-)] Se recolecto los datos en la ficha elaborada por la tesista.
-)] Se elaboro una base de datos en el programa Excel y se realizó el análisis estadístico de los datos con la ayuda del programa estadístico SPSS.

3.2. Recursos

3.2.1. Humanos

) Investigador, asesor.

3.2.2. Materiales

) Material de escritorio: lapicero, corrector, papel bond A-4, archivador, engrapador.

) Computadora portátil hp con Windows 10, Microsoft Word, Excel.

) Una impresora Epson L4160.

) Cartuchos de tinta negra para impresora L4160.

) Historias clínicas.

3.2.3. Financieros

) Autofinanciado

3.2.4. Institucionales

Hospital Goyeneche

3.3. Validación de instrumento

No se necesitó la validación del instrumento debido a que la ficha de recolección de datos solo se usó para recoger la información. Fue diseñada por la investigadora previa coordinación con el tutor.

3.4. Aspectos éticos

No se necesitó de consentimiento informado para la recolección de datos, debido a que nuestra fuente de información fueron las historias clínicas y la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Goyeneche. Sin embargo, los datos de las pacientes y la información obtenida, será resguardada garantizando su confidencialidad.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Ética de la Investigación de la Universidad Católica de Santa María, con Dictamen favorable N° 291 2021.



CAPITULO III

RESULTADOS

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

TABLA N° 1. PACIENTES CON CANCER DE MAMA SEGÚN LOS SUPTIPOS MOLECULARES. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	28	26.4
Luminal B	23	21.7
Her 2 neu +	23	21.7
Triple negativo (basal-like)	14	13.2
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	18	17.0
Total	106	100.0

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°1 se observa que el 26.4% de los pacientes pertenecen al subtipo Luminal A, el 21.7% al Luminal B y Her 2 neu, el 17% al Luminal con sobre Expresión del Her y el 13.2%, al Triple negativo. Lo que indica que el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal A.

TABLA N°2.SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL AÑO DE ATENCIÓN. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUBTIPOS MOLECULARES	AÑO DE ATENCION						Total
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Luminal A	3	7	8	7	3	0	28
Luminal B	5	3	5	5	4	1	23
Her 2 neu	2	2	3	4	8	4	23
Triple negativo (basal-like)	1	2	1	2	6	2	14
Luminal con sobreexpresión her 2 neu	3	2	4	4	2	3	18
Total	14	16	21	22	23	10	106

Fuente: elaboración propia

En la tabla N°2 se observa que 8 pacientes atendidas en el año 2019 pertenecieron al subtipo molecular Luminal A, 8 en el 2017 pertenecieron al Her 2 neu, 6 en el 2019 pertenecieron al Triple negativo, 5 en el 2015, 2017 y 2018 pertenecieron al Luminal B y 4 en el 2017 y 2018 pertenecieron al Herb 2 neu. Lo que indica que la mayoría de pacientes atendidas en el 2017 y 2019 pertenecieron al subtipo Luminal A y Herb 2 neu.

TABLA N°3. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LA EDAD. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUBTIPOS MOLECULARES	EDAD							Total
	Hasta 30 años	Entre 31 a 35 años	Entre 36 a 45 años	Entre 46 a 55 años	Entre 56 a 65 años	Entre 66 a 75 años	Hasta los 76 años	
Luminal A	0	2	6	9	9	1	1	28
Luminal B	0	1	7	5	5	5	0	23
Her 2 neu	0	1	8	8	5	1	0	23
Triple negativo (basal-like)	0	2	4	4	3	1	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	1	2	3	6	4	1	1	18
Total	1	8	28	32	26	9	2	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°3 se observa que 9 pacientes presentaron una edad entre 46 a 55 años y 56 a 65 años en el subtipo molecular Luminal A, 8 entre 36 a 45 y 46 a 55 años en el subtipo Her 2 neu, 7 entre 36 a 45 años en Luminal B, 6 entre 46 a 55 años en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 4 entre 36 a 45 años y 46 a 55 años en el subtipo Triple negativo. Lo que indica que la mayoría de pacientes con edad de entre los 46 a 55 años y 56 a 65 años pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°4. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD (meses), HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	TIEMPO DE ENFERMEDAD (meses)						Total
	Hasta 6 meses	Entre 7 y 12 meses	Entre 13 y 18 meses	Entre 19 y 24 meses	Entre 31 y 36 meses	Más de 37 meses	
Luminal A	14	8	0	3	0	2	27
Luminal B	12	8	0	1	0	2	23
Her 2 neu	12	7	1	1	2	0	23
Triple negativo (basal-like)	9	4	0	1	0	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	10	6	1	0	1	0	18
Total	57	33	2	6	3	4	105

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°04 se observa que 14 pacientes presentaron un tiempo de enfermedad de hasta 6 meses en el subtipo molecular Luminal A, 12 pertenecieron a Luminal B y Her 2 neu, 10 pertenecieron al Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 9 pertenecieron al Triple negativo. Esto indica que la mayor parte de las pacientes que presentaron un tiempo

TABLA N°5. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	Tumoración		Secreción		Retracción del pezón		Depresiones en la piel		Adenopatías		Otros	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Luminal A	0	28	26	2	23	5	27	1	24	4	22	6
Luminal B	3	20	22	1	18	5	22	1	13	10	12	11
Her 2 neu	1	22	19	4	20	3	23	0	19	4	16	7
Triple negativo (basal-like)	0	14	14	0	13	1	13	1	9	5	9	5
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	2	16	15	3	14	4	18	0	15	3	14	4

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°05 se observa que 28 pacientes presentaron la tumoración como manifestación clínica en el subtipo molecular Luminal A, 22 en el subtipo Herb 2 neu, 20 en el subtipo Luminal B ,16 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 14 en el subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayoría de pacientes con clínica de tumoración pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°6. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL SITIO ANATÓMICO. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	SITIO ANATÓMICO		Total
	Derecha	Izquierda	
Luminal A	14	14	28
Luminal B	13	10	23
Her 2 neu	14	9	23
Triple negativo (basal-like)	7	7	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	4	14	18
Total	52	54	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°06 se observa que 14 pacientes presentaron la lesión en la mama derecha e izquierda en el subtipo molecular Luminal A, 14 en la mama derecha en el subtipo Herb 2 neu, 14 en la mama izquierda en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu, 13 en la mama derecha en subtipo Luminal B y 7 en la mama derecha e izquierda en el subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayoría de pacientes que presentaron la lesión en la mama derecha pertenecieron al subtipo Luminal A y Her 2 neu y los que presentaron la lesión en la mama izquierda pertenecieron al subtipo Luminal A y Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu.

**TABLA N°7. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LA LOCALIZACIÓN.
HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020**

SUPTIPOS MOLECULARES	Pezón		Porción central de la mama		CSI de la mama		CII de la mama		CSE de la mama		CIE de la mama		Mama, SAI	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Luminal A	28	0	23	5	25	3	28	0	7	21	26	2	28	0
Luminal B	23	0	20	3	22	1	20	3	10	13	23	0	20	3
Her 2 neu	22	1	22	1	20	3	20	3	8	15	22	1	22	1
Triple negativo (basal-like)	14	0	11	3	12	2	13	1	7	7	13	1	13	1
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	18	0	16	2	17	1	16	2	6	12	18	0	17	1

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°07 se observa que 21 pacientes presentaron la lesión en el CSE de la mama en el subtipo molecular Luminal A, 15 en el subtipo Herb 2 neu, 13 en el subtipo Luminal B, 12 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 7 en el subtipo a Triple negativo. Lo que indica que la mayoría de pacientes que presentaron la lesión en el CSE de la mama pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°8. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LA MORFOLOGÍA (HISTOLOGÍA). HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	MORFOLOGÍA (HISTOLOGÍA)		Total
	Carcinoma Ductal Invasivo	Carcinoma Lobulillar Invasivo	
Luminal A	27	1	28
Luminal B	22	1	23
Her 2 neu	22	1	23
Triple negativo (basal-like)	14	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	17	1	18
Total	102	4	106

Fuente: elaboración propia

En la tabla N°8 se observa que 27 pacientes presentaron el tipo histológico Carcinoma ductal invasivo en el subtipo molecular Luminal A, 22 en el subtipo Luminal B y Her 2 neu, 17 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 14 en el subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayor parte de los pacientes con el tipo histológico carcinoma ductal invasivo pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°9. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLOGICA. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLOGICA		Total
	Grado II	Grado III	
Luminal A	25	3	28
Luminal B	20	3	23
Her 2 neu	18	5	23
Triple negativo (basal-like)	10	4	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	16	2	18
Total	89	17	106

Fuente: elaboración propia

En la tabla N° 9 se observa que 25 pacientes presentaron Grado II de diferenciación histológica en el subtipo molecular Luminal A, 20 en el subtipo Luminal B, 18 en el subtipo Her 2 neu, 16 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 10 en el subtipo Triple negativo. Lo que indica que la mayoría de las pacientes con Grado II de diferenciación histológica pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°10. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL. HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

SUPTIPOS MOLECULARES	TAMAÑO TUMORAL								Total
	Tis	T1	T2	T3	T4	T4a	T4b	T4d	
Luminal A	0	3	11	6	4	0	4	0	28
Luminal B	0	1	10	2	3	0	7	0	23
Her 2 neu	0	2	12	4	1	1	2	1	23
Triple negativo (basal-like)	0	0	8	0	1	0	2	3	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	1	3	13	0	1	0	0	0	18
Total	1	9	54	12	10	1	15	4	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°10 se observa que 13 pacientes presentaron el tamaño tumoral T2 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu, 12 presentaron T2 en el subtipo Herb 2 neu, 11 presentaron T2 en el subtipo Luminal A, 10 presentaron T2 en el subtipo Luminal B y 8 presentaron T2 en el subtipo Triple negativo. Lo cual indica que la mayoría de las pacientes con tamaño tumoral T2 pertenecieron al subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu.

**TABLA N°11. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL COPROMISO
GANGLIONAR. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2015-2020**

SUPTIPOS MOLECULARES	COPROMISO GANGLIONAR				Total
	N0	N1	N2	N3	
Luminal A	7	10	4	7	28
Luminal B	1	14	5	3	23
Her 2 neu	5	10	4	4	23
Triple negativo (basal-like)	6	4	4	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	10	5	1	2	18
Total	29	43	18	16	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°11 se observa que 14 pacientes presentaron compromiso ganglionar grupo N1 en el subtipo molecular Luminal B, 10 presentaron grupo N1 en el subtipo Luminal A y Herb 2 neu, 10 presentaron grupo N1 en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 6 presentaron grupo N1 en el subtipo Triple negativo. Lo que indicaría que la mayor parte de pacientes con compromiso ganglionar grupo N1 pertenecieron al subtipo Luminal B.

**TABLA N°12. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LA ENFERMEDAD A
DISTANCIA. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2015-2020**

SUPTIPOS MOLECULARES	ENFERMEDAD DISTANCIA		Total
	M0	M1	
Luminal A	18	10	28
Luminal B	17	6	23
Her 2 neu	21	2	23
Triple negativo (basal-like)	14	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	16	2	18
Total	86	20	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°12 se observa que 21 pacientes al momento del diagnóstico no presentaron enfermedad a distancia en el subtipo molecular Her 2 neu, 18 no presentaron enfermedad a distancia en el subtipo Luminal A, 17 no presentaron enfermedad a distancia en el subtipo Luminal B, 16 no presentaron enfermedad a distancia en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 14 no presentaron enfermedad a distancia en el subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayoría de las pacientes que no presento enfermedad a distancia pertenecieron al subtipo Herb 2 neu.

**TABLA N°13. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL ESTADIO CLINICO.
HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020**

SUPTIPOS MOLECULARES	ESTADIO CLINICO							Total
	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
Luminal A	1	3	3	3	5	3	10	28
Luminal B	0	1	2	6	5	3	6	23
Her 2 neu	1	4	3	5	4	5	1	23
Triple negativo (basal-like)	0	5	2	1	5	1	0	14
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	3	6	3	1	1	2	2	18
Total	5	19	13	16	20	14	19	106

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°13 se observa que 10 pacientes presentaron el estadio clínico TNM IV en el subtipo molecular Luminal A, 6 presentaron el estadio clínico IIIA Y IV en el Luminal B, 6 presentaron el estadio clínico IIA en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu, 5 presentaron el estadio clínico IIIA y IIIC en el subtipo Her 2 neu y 5 presentaron el estadio clínico IIA y IIIB Enel subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayoría de las pacientes con estadio clínico IV pertenecieron al subtipo Luminal A.

**TABLA N°14. SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN EL ESQUEMA DE
TRATAMIENTO, HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020**

SUPTIPOS MOLECULARES	Tratamiento											
	Cirugía		Quimioterapia neoadyuvante		Quimioterapia adyuvante		Radioterapia		Agentes antiangiogénicos		Hormonoterapia	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Luminal A	1	27	16	12	7	21	6	22	28	0	2	26
Luminal B	2	21	8	15	10	13	3	20	23	0	5	18
Her 2 neu	2	21	12	11	5	18	4	19	23	0	19	4
Triple negativo (basal-like)	0	14	6	8	4	10	2	12	14	0	13	1
Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu	2	16	14	4	3	15	3	15	18	0	6	12

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°14 se observa que 27 pacientes fueron tratadas con cirugía en el subtipo Luminal A, 21 fueron tratadas con cirugía en el subtipo Luminal B y Herb 2 neu, 16 fueron tratadas con cirugía en el subtipo Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu y 14 fueron tratadas con cirugía en el subtipo Triple negativo. Esto indica que la mayoría de las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico pertenecieron al subtipo Luminal A.

TABLA N°15. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA, HOSPITAL GOYENECHE. 2015-2020

		Frecuencia	Porcentaje
1: Cirugía	No	7	6.6
	Si	99	93.4
	Total	106	100.0
2: Quimioterapia neoadyuvante	No	56	52.8
	Si	50	47.2
	Total	106	100.0
3: Quimioterapia adyuvante	No	29	27.4
	Si	77	72.6
	Total	106	100.0
4: Radioterapia	No	18	17.0
	Si	88	83.0
	Total	106	100.0
5: Agentes antiangiogénicos	No	106	99.1
6: Hormonoterapia	No	45	42.5
	Si	61	57.5
	Total	106	100.0
7: Otros	No	106	100.0

Fuente: elaboración propia

En la Tabla N°15 se observa que el 93.4% de las pacientes fueron tratadas con cirugía, el 83% con radioterapia, el 72.6% con quimioterapia adyuvante, el 57.5% con hormonoterapia y el 47.2 con quimioterapia neoadyuvante. Lo que indica que el tratamiento más empleado fue la cirugía.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se vio que el subtipo molecular de cáncer de mama más frecuente en el Hospital Goyeneche fue el Luminal A (26,4%,) seguido por el luminal B y Her 2 neu (21.7%), Luminal con sobre Expresión del Her (17%) y el Triple negativo (13.2%). Este hallazgo coincide con lo encontrado por Kaori Ushimado et al. (35), quienes reportan que el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal A (36.4%), Luminal B (35%), Luminal con sobreexpresión del her 2(7.5%), Her 2 neu (7,1) y el Triple negativo (14%). Sin embargo, nuestros hallazgos difieren al estudio de Chirag Pereira et al. (36) quienes reportan que el subtipo molecular más frecuente fue el Triple negativo (34.3), seguido del Luminal B (33.4%), Luminal A (17%) y Her 2 positivo (15.3%).

De acuerdo a la tabla 3, se observó que en el subtipo Luminal A el grupo etario más predominante fue de entre los 46 a 65 años, en el Luminal B el grupo etario más predominante fue de entre 36 a 45 años, mientras que en el triple negativo y el Her 2 neu fue más predominante en el grupo etario de entre 36 a 55 años estos hallazgos coinciden con lo reportado por Sendy Montes et al. (38) quienes reportan que en los subtipos Luminales la mayoría de pacientes tuvo más de 40 años , en caso del triple negativo la edad predominante fue menor de 40 años.

En relación a las características clínicas el tiempo de enfermedad más predominante antes del diagnóstico en nuestro estudio fue de hasta 6 meses en todos los subtipos moleculares esto indica que el diagnostico se está realizando de manera precoz en la mayoría de los casos, lo cual mejora el pronóstico de las pacientes.

Las manifestaciones clínicas más predominantes en todos los subtipos moleculares fue la tumoración, seguida de las adenopatías y otros como el dolor y la piel de naranja, se encontraron datos similares en lo reportado por Pellecer Cano at al. (40) donde el hallazgo clínico más frecuente fue la masa mamaria en el 92.95% , linfadenopatía en el 45.34% ; el tercer hallazgo clínico más frecuente en ese estudio fue la retracción del pezón en el 16.37% el cual difiere de lo encontrado en nuestro estudio donde la retracción del pezón se presentó en 18 pacientes.

En nuestro estudio se ha observado que la mayoría de pacientes presento la lesión en la mama izquierda, esto coincide con lo reportado por Jaigua Rodríguez et al. (41) quienes encontraron que la localización más prevalente de la lesión fue en el lado izquierdo en

52,06%, Sin embargo, nuestros hallazgos difieren de los reportados por Sendy Montes et al. (38) donde la localización de la lesión fue predominante en la mama derecha (52,6%).

En cuanto a la localización, la lesión se presentó mayormente en el CSE de la mama en todos los subtipos moleculares, se halló una cifra similar en lo reportado por diferentes estudios como Jaigua Rodríguez et al. (8), Pellecer Cano et al. (40) quienes indican que el CSE representa la localización con mayor prevalencia. En caso del subtipo Luminal A fue el que presentó mayor prevalencia por el CSE esto coincide con los datos reportados por Pérez Rodríguez (42) donde la localización de la lesión en el subtipo Luminal A más predominante fue el CSE. Estos estudios concuerdan con los reportes a nivel mundial, donde el cuadrante superior externo es el más frecuente.

El tipo histológico predominante en nuestro estudio y a nivel de todos los subtipos moleculares fue el carcinoma ductal invasivo en 102 pacientes, estos hallazgos concuerdan con los datos obtenidos por Medina Bueno (10) quien reporta que en todos los subtipos moleculares el subtipo histológico predominante fue el cáncer ductal infiltrante en 230 pacientes.

En nuestro estudio se ha observado que el grado histológico predominante en todos los subtipos moleculares fue el grado II, moderadamente diferenciado, en 89 pacientes, siendo más frecuente en el Luminal A, este hallazgo se asemeja al estudio de Ablavi Adanilife et al. (37) donde el grado II fue predominante en todos los subtipos moleculares siendo en el subtipo Luminal A el más frecuente en 29 pacientes. En caso del grado III en nuestro estudio este fue más predominante en el subtipo Her 2 seguido del Triple negativo, estos datos coinciden con los obtenidos por Elidrissi Errahhali et al. (39) quienes encontraron que los subtipos Her 2 y Triple negativo presentaron el mayor grado histológico (III) en contraste con los subtipos luminales. Sin embargo, este hallazgo difiere a los datos reportados por Sendy Montes et al. (38) donde el Grado III fue más frecuente en el Luminal B en 23 pacientes.

En cuanto al tamaño tumoral, en nuestro estudio se encontró que el más frecuente fue T2 (> 2cm, pero < 5cm) en 54 pacientes a nivel de todos los subtipos moleculares esto concuerda con los datos obtenidos por diferentes estudios como Medina Bueno (10),

Pérez Rodríguez (42) quienes reportan que la gran mayoría de pacientes tuvieron un tamaño tumoral T2. En caso del subtipo Her 2 en nuestro estudio se obtuvo que

tamaño tumoral más frecuente fue el T2, sin embargo, este hallazgo difiere al estudio de Ablavi Adani-lfe et al. (37) quienes reportan que en el subtipo Her 2 neu el tamaño tumoral más frecuente fue el T4.

En cuanto al compromiso ganglionar en nuestro estudio se encontró que la mayoría de pacientes tuvo metástasis ganglionar en 77 pacientes, este hallazgo es similar a los datos obtenidos por Pérez Rodríguez (42) quien encontró que en la mayoría de casos hubo metástasis ganglionar. En nuestro estudio el grupo N1 fue el más frecuente en 43 pacientes, esto a nivel de todos los subtipos moleculares siendo más predominante en el subtipo Luminal B, estos hallazgos son similares a los encontrados por Medina Bueno (10) donde el grupo N1 fue el más prevalente, sin embargo, este grupo fue más frecuente en el subtipo Her 2 neu dato que difiere de nuestro estudio. El segundo en frecuencia fue el grupo N0 en 29 casos es decir los que no tuvieron metástasis a ganglios linfáticos, siendo más frecuente en el subtipo Luminal con sobreexpresión de Her 2 neu, estos hallazgos difieren a los datos encontrados por Medina Bueno (10) quien reporta que el grupo N0 fue el más frecuente al igual que el grupo N1, además el grupo N0 fue más predominante en el subtipo molecular Luminal A.

En cuanto a la enfermedad a distancia, en nuestro estudio se encontró que el grupo más predominante fue M0 en 86 pacientes es decir que no hubo metástasis a distancia al momento del diagnóstico, esto coincide con los datos obtenidos por Elidrissi Errahhali et al. (39), quien encontró que la mayoría de pacientes no presento metástasis a distancia al momento del diagnóstico. El grupo M0 fue más frecuente en el subtipo Her 2 neu, en caso del grupo M1 es decir los que presentaron metástasis a distancia, se vio que la mayoría de pacientes pertenecieron al subtipo Luminal A esto difiere de los datos obtenidos por Elidrissi Errahhali et al. (39), quien reporta que el grupo M0 fue más frecuente en el subtipo Luminal B y de los pacientes que presentaron metástasis a distancia el subtipo más frecuente fue el subtipo Her 2 neu.

Respecto al estadio clínico, en nuestro estudio encontramos que el más predominante fue el III estos datos concuerdan con los obtenidos por Pellecer Cano et al (40) quienes reportan que la mayoría de pacientes se diagnostican en estadio III. Este hallazgo difiere con los datos obtenidos por Ablavi Adani-lfe et al. (37) quienes encontraron que el estadio más predominante fue el IV, en el subtipo luminal A predomino el estadio clínico IV,

tanto en el Luminal B y en el Her2 neu el III , en el Luminal con sobreexpresión del Her2 neu II y en el Triple negativo predominó tanto el estadio clínico II y III esto difiere de los hallazgos encontrados por Ferreyra Yanina et al. (43) quienes reportan que en los subtipos Luminales A y B y Her2 neu el estadio clínico I fue el más frecuente, en caso del Luminal con sobreexpresión de Her2 neu y el Triple negativo la mayoría se detectó en estadio II .

Respecto al tratamiento se evidenció que la cirugía fue el tratamiento más frecuente en el 93.4% de los casos, seguido de la radioterapia en el 83%, quimioterapia adyuvante en el 72.6%, la hormonoterapia en el 57.5% y la quimioterapia neoadyuvante en el 47.2% de los casos, algunos de estos datos concuerdan con los encontrados por Vázquez Mendoza et al. (44) donde el tratamiento quirúrgico fue el más frecuente en el 92.9%, seguido del tratamiento adyuvante en 91.8%, radioterapia que se aplicó al 67% de pacientes y el tratamiento neoadyuvante en el 21.2% de pacientes.

En el subtipo Luminal A el esquema de tratamiento más usado fue el de cirugía seguido de la hormonoterapia, radioterapia y quimioterapia adyuvante. Como señala la literatura la terapia endocrina es la intervención más usada, se pueden añadir citotóxicos en pacientes seleccionadas (45).

En el Luminal B el esquema más usado fue cirugía seguido de la quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia y hormonoterapia. La literatura indica que en este subtipo la terapia recomendada es la endocrina para todos los pacientes y la terapia citotóxica para la mayoría (45).

En el Her2 neu el esquema más usado fue cirugía seguido de la quimioterapia adyuvante y la radioterapia. Esto concuerda por lo señalado con la literatura que indica que la terapia recomendada es el uso de citotóxicos + anti Her2 (45).

En el Triple negativo el esquema más usado fue cirugía, después la radioterapia, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante. La literatura recomienda que el tratamiento debería ser el uso de citotóxicos (45).

En el Luminal con sobreexpresión del Her2 neu el esquema más usado fue cirugía después la quimioterapia adyuvante, radioterapia y hormonoterapia. La literatura recomienda que la terapia recomendada es la citotóxica más anti Her2 y la terapia endocrina (45).

CONCLUSIONES

PRIMERA

Se determino los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en los pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015-2020, hallándose un predominio: Luminal A de 26,4%, Luminal B y Her 2 neu de 21.7%, Luminal con sobre Expresión del Her e de 17% y del Triple negativo de 13.2%.

SEGUNDA

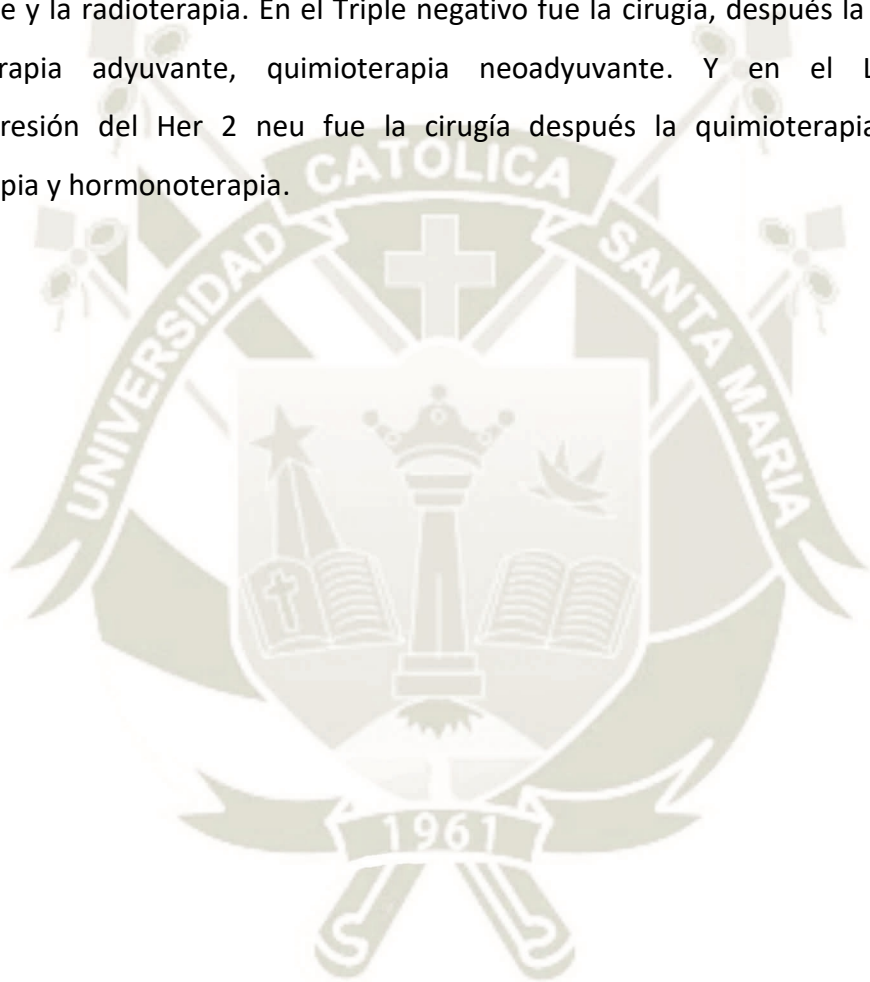
En cuando a las características clínicas en el subtipo Luminal A se observó que la mayoría de pacientes presento un rango de edad de entre 46 y 65 años, la ubicación predominante del cáncer fue tanto en la mama derecha como en la izquierda. En el subtipo Luminal B la mayoría presento un rango de edad de entre 36 y 45 años, la ubicación predominante fue en la mama derecha. En el Her 2 neu la mayoría presento un rango de edad de entre 36 y 55 años, la ubicación predominante fue la mama derecha. En el Triple negativo la mayoría presento un rango de edad de entre 36 y 55 años, la ubicación predominante fue tanto en la mama derecha como en la izquierda. En el Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu la mayoría presento un rango de edad de entre 45 y 55 años, la ubicación predominante fue la mama izquierda. Los 5 subtipos moleculares presentaron un tiempo de enfermedad antes del diagnóstico de hasta 6 meses, en cuanto a la manifestación clínica la más frecuente fue la tumoración y la mayoría presento la lesión en el cuadrante superoexterno de la mama.

TERCERA

Las características patológicas muestran que en los 5 subtipos moleculares el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal invasivo, el grado histológico predominante fue el II, el tamaño tumoral más frecuente fue el T2, al momento del diagnóstico la mayoría no presento enfermedad a distancia. El estadio clínico IV fue predominante en el subtipo Luminal A, en estadio clínico III y IV en el Luminal B, el IIIA y IIIB en Her 2 neu, el IIA y IIIB en el Triple negativo y IIA en el Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu, En cuanto al compromiso ganglionar el subtipo Luminal A, Luminal B y Her 2 neu mostro más prevalencia en el grupo N1, mientras que el Triple negativo y el Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu, presento más prevalencia en el grupo N0.

CUARTA

El esquema de tratamiento más usado en el cáncer de mama Luminal A fue la cirugía seguido de la hormonoterapia, radioterapia y quimioterapia adyuvante. En el Luminal B fue la cirugía seguido de la quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia y hormonoterapia. En el Her 2 neu fue la cirugía seguido de la quimioterapia adyuvante y la radioterapia. En el Triple negativo fue la cirugía, después la radioterapia, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante. Y en el Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu fue la cirugía después la quimioterapia adyuvante, radioterapia y hormonoterapia.



RECOMENDACIONES

1. Efectuar los estudios de inmunohistoquímica de manera frecuente esto con la finalidad de conocer el Perfil correspondiente a cada paciente.
2. Se recomienda que al momento de realizar la historia clínica se registre detalladamente todos los datos clínicos debido que en algunas historias se encontró ausencia de datos necesarios para este estudio.
3. Seguir vigilando el comportamiento de los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama en el hospital, realizando nuevos estudios y haciendo seguimiento de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Arbulú LT. Factores asociados a depresión en pacientes con cáncer de mama. Rev. Fac. Med. Hum. 2019;19(1):74-79.
- 2.- Adani-Ifè A, Amégbor K, Doh K, Darré T. Breast cancer in togolese women: immunohistochemistry subtypes. BMC Womens Health. 2020;20(1):261.
- 3.- OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html#>
- 4.- Jaigua J, Romo J, Murillo M, García J. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico- Patológicas: estudio analítico de corte transversal. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(2):133-148.
- 5.- Berrospi RS, Herencia SM, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Med Peru. 2017;34(2):95-100
- 6.- Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. [citado el 1 de marzo del 2021]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
- 7.- Chachaima-MJ, Pineda JR, Marin R, Lozano-M Z, Chian GC. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. Rev Medica Hered. 2021;31(4):235–41.
- 8.- CDCespanol. ¿Qué es el cáncer de mama? [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citado el 25 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
- 9.- Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387–97.
- 10.- Medina BG. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017; 34(3): 472-477.
- 11.- Merino DV, Chiriboga SS, Molina DS. Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama. Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito- Ecuador. MC. 2020;28(3):32–8.

- 12.- Emory University. Inmunohistoquímica (IHC) | CancerQuest [Inter- net]. [cited 2019 Nov 16]. Available from: <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/inmunohistoquimi-ca>
- 13 O'toole SA, Selinger CI, Millar EKA, Lum T, Beith JM. Molecular assays in breast cancerpathology. Royal College of pathologists of Australasia. 2011;43(2):116–27
- 14.- Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalencia de subtipos moleculares de cáncer de mama: una experiencia institucional única de 2062 pacientes. Eur J Breast Health . 2019; 16 (1): 39-43.
- 15 Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante
16. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Cancer.org. [cited 2021 Mar 10]. Disponible en: <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020-spanish.pdf>
17. Bazar NO, Hernández CB, Bazar LV. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2020 [citado 8 de marzo del 2021];36(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v36n2/1561-3038-mgi-36-02-e1147.pdf>
18. Cáncer de mama. [citado 06 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Cancer-Mama-PF137.pdf>
19. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50(1):33.
20. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Med Peru. 2017;34(2):95-100
21. Plan nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021. [citado el 8 de marzo del 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
22. Hernández DE. Biología del cáncer de mama. Rev. Venez Oncol 2016;28(3):188-200.

23. Álvarez HC, Vich PP, Brusint B, Cuadrado RC, Díaz García N, Robles DL. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Semergen. 2014;40(8):460–72.
24. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017;8(1):11–8.
25. Ramírez ME. Cáncer de mama. Rev Medica Sinerg. 2018;2(1):8–12.
26. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. [Updated 2020 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [citado 08 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
27. Fernández MAB, Fernández JB, Rodríguez CN. Cáncer de mama: Características anatomopatológicas. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX. 2013 ;(607) 395 – 399.
28. Lester S. Mama. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, editores. Patología estructural y funcional. [internet]. 9 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 1043–71. Disponible en: https://www.academia.edu/38534570/Patolog%C3%ADa_structural_y_funcional_compendio
29. Navarro JM, Castro CS. Immunohistochemistry in breast cancer. Tool needed today. Medisur. 2018; 16(1):209-213.
30. Merino DV, Chiriboga SS, Molina DS. Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito- Ecuador. MC. 2020;28(3):32–8.
31. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
32. Fuentes T, Camacho J, Barriga C, Cádiz F. Diagnóstico y manejo del cáncer de mama. Contact Cientif [Internet]. 2019 [citado el 09 de marzo del 2021];9(2). Disponible en: <https://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/640>
33. Sturla O, Frascaroli C, Santiso N, Crosbie ML, Ursino A, Amato A, et al. Revista Argentina de Mastología. 2018 | vol. Men 36 | no 133 sesiones científicas [Internet].

Org.ar. [citado el 27 de abril de 2022]. Disponible en:

https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v36_n133/11.pdf

34. Lee SE, Lee HS, Kim K-Y, Park J-H, Roh H, Park HY, et al. High prevalence of the MLH1 V384D germline mutation in patients with HER2-positive luminal B breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado el 27 de abril de 2022];9(1):10966. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47439-3>

35. Ushimado K, Kobayashi N, Hikichi M, Tsukamoto T, Kuroda M, Utsumi T. Differences in clinicopathologic features and subtype distribution of invasive breast cancer between women older and younger than 40 years. *Fujita Med J* [Internet]. 2019 [citado el 3 de mayo de 2022];5(4):92–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20407/fmj.2019-001->

36. Pereira C, Martis M, D’Souza R, Tauro LF. Correlation of clinicopathological features of breast cancer with molecular subtypes taking Ki-67 into consideration: Single institution experience over 5 years. *Curr Health Sci J* [Internet]. 2021 [citado el 3 de mayo de 2022];47(3):348–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003765/>

37. Adani-Ifè A, Amégbor K, Doh K, Darré T. Breast cancer in togolese women: immunohistochemistry subtypes. *BMC Womens Health* [Internet]. 2020 [citado el 3 de mayo de 2022];20(1):261. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-020-01130->

38. Sendy M, Jackelyn M, Cristihan R, Claudio F, Miluska C, Jaime P, et al. Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en la población de Oncosalud del 2010 a 2013 [Internet]. *Com.mx*. [citado el 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=108614>

39. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC Womens Health* [Internet]. 2017 [citado el 3 de mayo de 2022];17(1):3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0361-z>

40. Pellecer Cano JB, Sosa Suruy AG, Guity Girón RE, Ramírez Alvarez CA, Morales Márquez RM, Letona García NJ. Caracterización clínica, morfológica e inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama. [tesis Médico y Cirujano en línea].

Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 02 mayo 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_11028.pdf

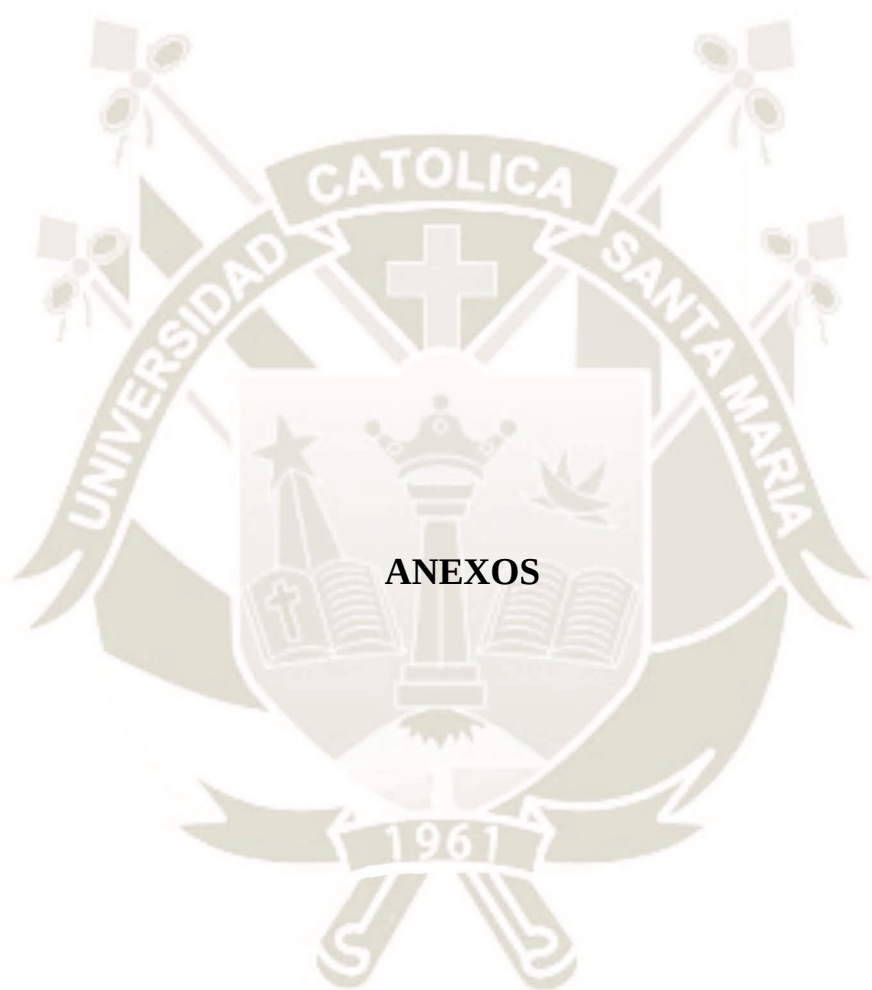
41. Jaigua Rodríguez JD, Romo Urgilés JD, Murillo Bacilio M del R, García Alvear JL. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas: estudio analítico de corte transversal. Oncol (Guayaquil) [Internet]. 2020 [citado el 3 de mayo de 2022];133–48. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1141557>

42. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir [Internet]. 2015 [citado el 3 de mayo de 2022];83(3):193–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-prevalencia-subtipos-por-inmunohistoquimica-del-S0009741115000614>

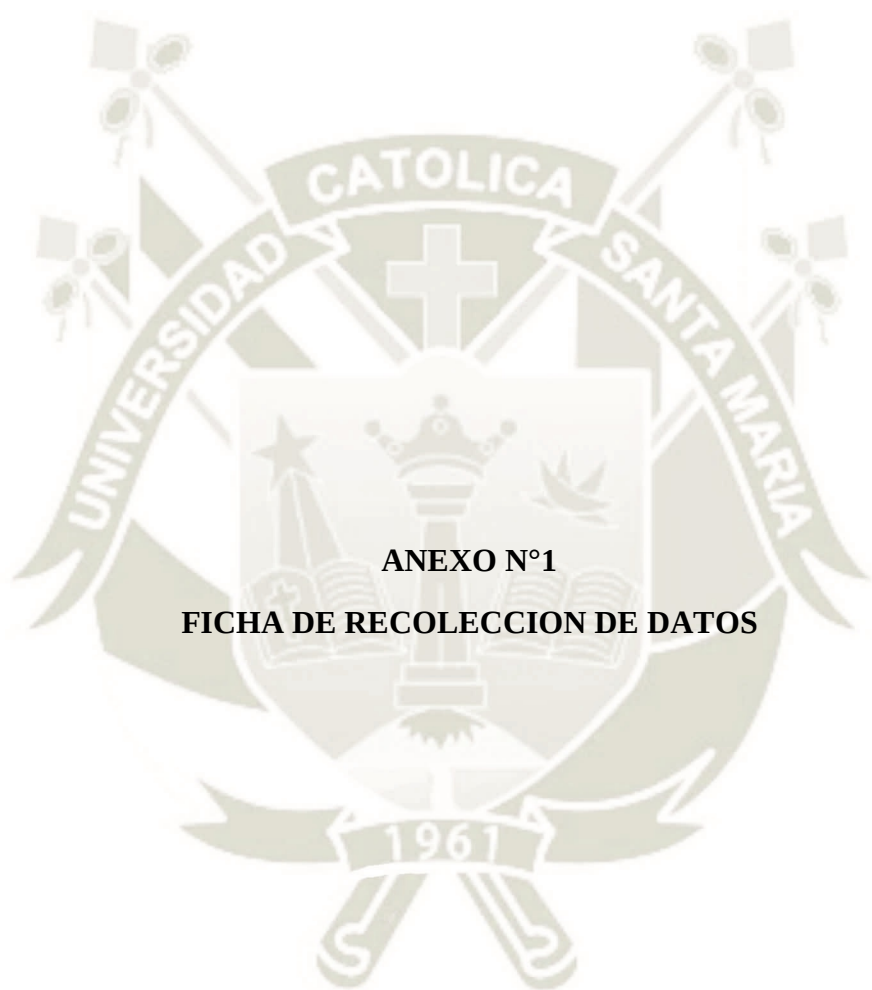
43. Ferreyra Y, Accastello G, Bocco F, Roggero M, Claria R. Prevalencia de los subtipos de cáncer de mama según la clasificación inmunohistoquímica y su relación con las características clínico-patológicas en una clínica privada de la ciudad de Córdoba. Revista Argentina de Mastología | 2018 | voluMen 37 | no 135 [Internet]. Org.ar. [citado el 3 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n135/09.pdf

44. Mendoza FAV, Garcia AG, Castellanos SG. Asociación entre tratamientos en pacientes con cáncer de mama con clasificación clínica y molecular. Aten fam [Internet]. 2021 [citado el 3 de mayo de 2022];28(1):21–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98086>

45. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol [Internet]. 2013 [citado el 3 de mayo de 2022];24(9):2206–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt303>



ANEXOS



ANEXO N°1
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**Subtipos moleculares del cáncer de mama: Características clínicas e
inmuno- histoquímicas**

NO. FICHA..... AÑO DE ATENCIÓN.....

EDAD

TIEMPO DE ENFERMEDAD:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: () Tumoración () Secreción () Retracción del
pezón () Asimetría de la mama () Depresiones en la piel () Adenopatías
Otros.....
.....

SITIO ANATÓMICO

Derecha () Izquierda () Bilateral ()

TOPOGRAFÍA (Localización)

C50.0 Pezón ()
C50.1 Porción central de la mama ()
C50.2 Cuadrante superior interno de la mama ()
C50.3 Cuadrante inferior interno de la mama ()
C50.4 Cuadrante superior externo de la mama ()
C50.5 Cuadrante inferior externo de la mama ()
C50.6 Prolongación axilar de la mama ()
C50.7 Lesión de sitios contiguos de la mama ()
C50.8 Mama, SAI ()

MORFOLOGÍA (Histología)

Carcinoma Ductal Invasivo ()
Carcinoma Lobulillar Invasivo ()
Carcinoma Ductal In Situ ()
Carcinoma Lobulillar In Situ ()
Carcinoma Mixto ()

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA

Grado I ()

Grado II ()

Grado III ()

Grado IV ()

TNMii

T: tamaño tumoral

T0 ()

Tis ()

T1 ()

T2 ()

T3 ()

T4 ()

T4a ()

T4b ()

T4c ()

T4d ()

N: compromiso ganglionar

N0 ()

N1 ()

N2 ()

N3 ()

M: enfermedad a distancia

M0 ()

M1 ()

EC: estadio clínico

0 (in situ) ()

IA ()

IB ()

IIA ()

IIB ()

IIIA ()

IIIB ()

IIIC ()

IV ()

INMUNOFENOTIPO: SUBTIPOS MOLECULARES

-Luminal A ()

-Luminal B ()

-Her 2 neu ()

-Triple negativo (basal-like) ()

-Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu ()

TRATAMIENTO

() Cirugía.
Técnica.....

() Quimioterapia neoadyuvante:
Esquema.....

() Quimioterapia adyuvante:
Esquema.....

() Radioterapia.....

() Agentes antiangiogénicos.....

() Hormonoterapia:

() Otros.....

ⁱ Para el presente trabajo de investigación se utiliza la nomenclatura en concordancia con la **Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3)**, para codificar la localización (*topografía*) y la histología (*morfología*) de la neoplasia, usualmente obtenidos de un informe de anatomía patológica.

ⁱⁱ El sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer). El objetivo es el correcto estadiaje de los diferentes tumores enfocado hacia el manejo clínico, decisión terapéutica (neoadyuvante o adyuvante), evaluación tras tratamiento o pronóstico y, unificación de criterios para proyectos de investigación y transmisión de datos entre centros.



ANEXO N°2

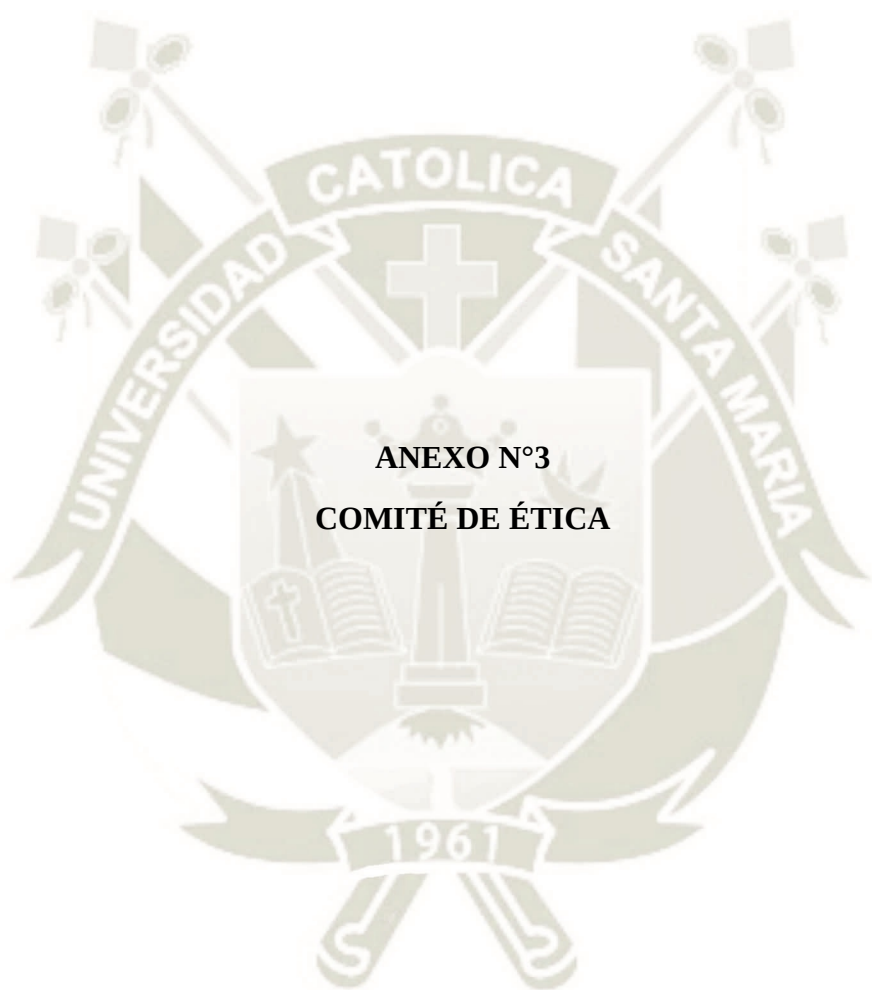
MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE DATOS

NRO DE FICHA	AÑO DE ATENCION	EDAD	TIEMPO DE ENFERMEDAD (meses)	MANIFESTACIONES CLINICAS	SITIO ANATOMICO	TOPOGRAFIA (LOCALIZACION)	MORFOLOGIA (HISTOLOGÍA)	GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLOGICA	TAMAÑO TUMORAL	COPROMISO GANGLIONAR	ENFERMEDAD A DISTANCIA	ESTADIO CLINICO	SUPTIPOS MOLECULARES
1	2015	44	2	1,7	2	4	1	2	8	2	1	7	2
2	2015	39	3	1,2,7	1	9	1	3	6	4	1	7	2
3	2015	46	1	1	1	5	1	2	5	3	2	9	2
4	2015	42	12	1,3	2	5	1	2	3	2	1	4	1
5	2015	45	4	1,7	1	4	1	2	4	2	1	5	2
6	2015	34	9	1	1	6	1	2	4	2	1	5	3
7	2015	41	5	1,5,7	1	6	1	2	4	4	1	8	1
8	2015	51	7	1	2	5	1	2	4	2	2	9	2
9	2015	49	3	1,6,7	1	5	1	2	8	3	1	7	4
10	2015	49	4	1,3,7	2	5	1	2	4	1	1	4	5
11	2015	77	1	1	1	5	1	2	4	3	2	9	1
12	2015	50	2	1	2	4	1	2	4	2	1	5	5
13	2015	47	10	1,6	1	9	1	2	6	2	1	7	5
14	2015	65	6	1	1	5	1	2	3	1	1	4	3
15	2016	54	12	1,6	1	5	2	2	8	2	2	7	2
16	2016	50	12	1	2	5	1	2	6	3	2	9	1
17	2016	52	8	1	2	5	1	2	4	3	2	9	1
18	2016	35	2	1	2	3	1	2	4	1	1	4	4
19	2016	48	3	1,6	2	5	1	2	4	2	1	4	1
20	2016	63	6	1	1	5,6,2	1	2	6	2	1	7	4
21	2016	43	4	1	2	3	2	2	4	2	1	5	1
22	2016	57	156	1	1	5	1	2	8	1	1	7	1
23	2016	43	3	1,3	2	2,5	1	2	4	3	1	7	1
24	2016	55	2	1	1	3,4	1	2	4	11	1	5	3
25	2016	63	3	1	1	2	1	2	4	1	1	4	5
26	2016	76	1	1,3	2	5	1	2	4	3	1	6	5
27	2016	51	36	2	1	1	1	2	4	4	1	8	3
28	2016	72	3	1	2	5	1	2	4	2	1	5	1
29	2016	71	7	1,7	2	5	1	2	5	2	1	6	2
30	2016	74	5	7	2	5	1	2	8	2	1	6	2
31	2017	61	3	1	1	5	1	2	3	2	1	4	1
32	2017	34	12	1,2	2	4	1	2	4	1	1	4	5
33	2017	41	12	1,3,6,7	1	4	1	2	8	2	1	8	2
34	2017	67	6	1,7	1	2	1	2	8	3	1	7	2
35	2017	56	6	1,3	2	2	1	2	4	2	1	9	2
36	2017	44	15	1	1	5	1	2	5	2	1	6	3
37	2017	41	12	1,3	1	2,5	1	2	6	2	2	9	1
38	2017	38	10	1	1	5	1	2	10	3	1	7	4
39	2017	33	1	1,3,7	2	5	1	2	8	4	2	9	1

40	2017	62	2	1,7	2	5	1	2	4	4	1	8	2
41	2017	46	7	1,7	1	5,2	1	2	8	2	1	7	1
42	2017	45	3	1	1	5	1	2	6	2	1	7	3
43	2017	59	24	1,3,6	1	5	1	2	5	1	2	9	1
44	2017	54	4	1	2	2	1	3	6	4	2	9	1
45	2017	42	10	1	2	4	1	2	8	3	1	7	3
46	2017	59	12	1,6,7	1	5	1	2	6	2	2	9	2
47	2017	65	9	1	2	5	1	2	3	1	1	2	5
48	2017	34	12	1	2	3	1	2	4	1	1	4	5
49	2017	27	6	1	2	5	1	2	4	2	1	5	5
50	2017	59	24	1	1	3	1	2	5	1	2	9	1
51	2017	54	4	1	2	2	1	3	6	4	2	9	1
52	2018	37	48	1	1	5	1	2	4	1	1	4	2
53	2018	42	36	1	2	5	1	2	4	4	1	8	5
54	2018	54	9	1,2,7	1	5	1	2	8	1	1	7	1
55	2018	65	4	1	1	5	1	2	3	1	1	2	1
56	2018	40		1,6	1	5	1	2	5	2	1	7	1
57	2018	56	2	1	1	5	1	2	4	4	1	8	1
58	2018	35	12	1	2	5	1	2	4	4	1	6	1
59	2018	56	36	1	1	5	1	3	7	3	2	8	3
60	2018	57	1	1,6	2	5	1	3	4	2	2	9	2
61	2018	74	60	6,7	2	5	1	2	8	2	1	6	2
62	2018	62	7	1,6	2	5	1	3	8	2	1	8	4
63	2018	64	10	,3	2	5	1	2	4	1	2	9	5
64	2018	55	1	1,2	1	5	1	3	3	1	1	2	5
65	2018	44	2	1,3,6,7	2	5	1	2	10	2	1	7	3
66	2018	38	12	1	2	5	1	2	4	2	1	5	2
67	2018	55	8	1	2	5	1	2	4	2	2	9	3
68	2018	54	6	1	1	4	1	2	4	1	1	4	4
69	2018	34	11	1,3,6	1	2	1	2	4	3	1	6	2
70	2018	52	6	1	2	5	1	2	4	2	2	9	1
71	2018	47	24	1,2,7	1	3	1	2	5	1	1	6	1
72	2018	57	18	1	2	5	1	3	4	1	1	4	5
73	2018	37	6	1,2,7	2	5	1	3	4	4	1	8	3
74	2019	41	6	1,7	1	5,3	1	2	5	2	1	6	3
75	2019	43	3	1	2	5	1	3	10	1	1	7	4
76	2019	70	2	1,6	2	2	1	2	4	3	1	6	4
77	2019	57	12	1	1	5	1	2	4	2	1	6	3
78	2019	63	8	1,7	2	6	1	2	5	1	1	6	1
79	2019	52	3	6	1	5	1	2	3	3	1	6	2
80	2019	50	3	1	1	5	1	3	4	1	1	4	3
81	2019	74	1	1	1	3	1	2	3	1	1	2	3



82	2019	37	6	1	1	3	1	2	4	3	1	6	2
83	2019	59	2	1,6	1	5	1	3	5	2	1	5	1
84	2019	49	12	1,6	2	5	1	3	4	4	1	8	3
85	2019	66	5	1,3,6	1	9	1	2	6	2	2	9	2
86	2019	49	24	1,3,6,7	1	9	1	2	8	2	1	7	2
87	2019	68	2	1,6,7	2	5	1	2	4	4	1	8	5
88	2019	51	7	1,3,7	1		1	2	4	1	1	4	4
89	2019	50	4	1	2	3	1	2	4	1	1	4	4
90	2019	47	24	1,6	1	5	1	2	5	2	1	6	3
91	2019	55	11	1,2,7	1	2	1	2	4	2	1	5	3
92	2019	60	1	1,7	2	5	1	2	4	1	1	4	4
93	2019	57	72	1	2	5	1	2	4	4	1	8	1
94	2019	40	12	1,6,7	1	9	1	3	10	3	1	7	4
95	2019	51	1	1,7	2	2	1	2	4	1	1	4	5
96	2019	43	4	1,3,7	1	9	1	2	8	3	1	7	3
97	2020	42	6	1,6,5	2	2	1	2	4	2	1	5	4
98	2020	58	1	1,7	2	5	1	3	4	1	1	4	3
99	2020	45	7	1	2	5	1	2	2	2	2	9	5
100	2020	32	24	1,7	1	5	1	3	4	2	1	5	4
101	2020	40	2	1,3,6,7	2	5	2	2	4	2	1	5	5
102	2020	53	2	1	2	4	1	2	4	1	1	4	3
103	2020	40	3	1,2,7,6	2	5	2	2	4	4	1	8	3
104	2020	65	7	1,3	2	5	1	2	5	3	1	6	3
105	2020	65	7	1,5,6	2	5	1	3	4	4	1	8	2
106	2020	53	1	2	1	5	1	2	3	1	1	2	5



ANEXO N°3
COMITÉ DE ÉTICA

COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM



DICTAMEN COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA

Arequipa, 28 de junio 2021

Investigadora Yessenia Linda Paredes Miranda

Presente. -

De mi especial consideración.

Me dirijo a usted para hacerle llegar el resultado de la evaluación del proyecto de tesis y dictamen del Comité Institucional de Ética de Investigación.

TÍTULO: Proyecto de tesis: "Estudio de los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020: Frecuencia, características clínico patológicas y tratamiento. Arequipa, 2021".

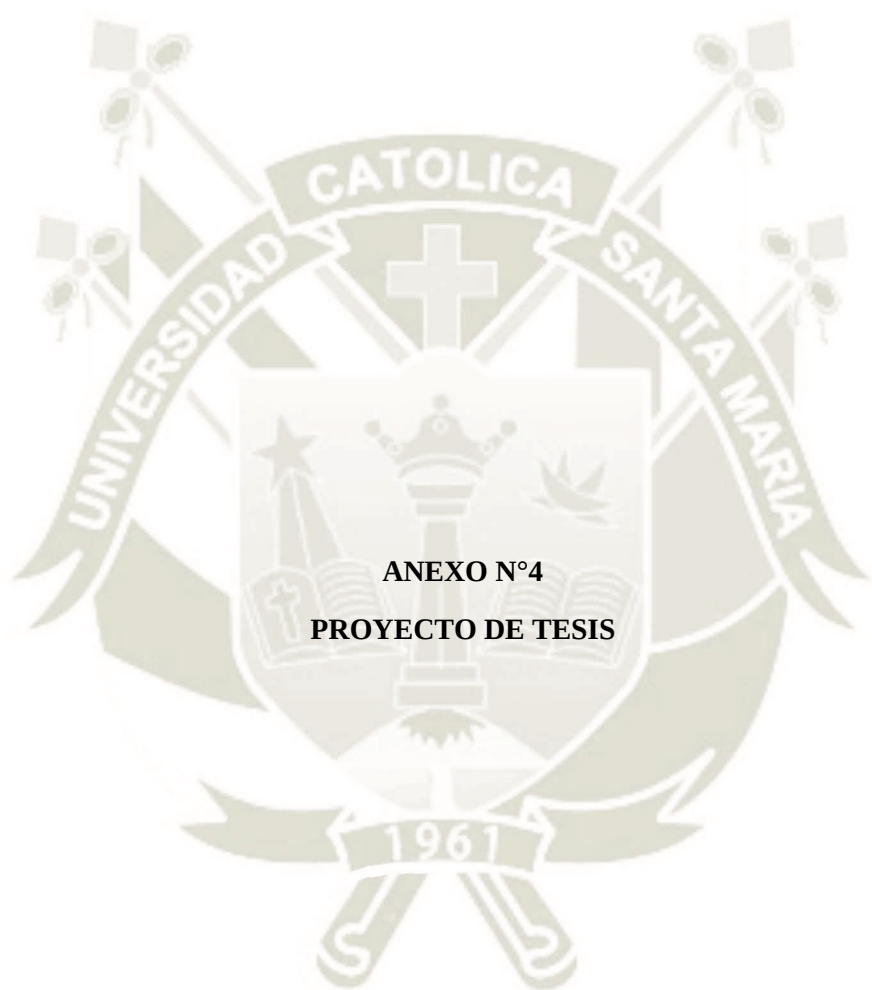
Investigadora a cargo de la investigación: Yessenia Linda Paredes Miranda

TIPO Y DISEÑO: Descriptivo, no retrospectivo.

OBJETIVO: El estudio tiene como objetivo: Determinar los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020 en su frecuencia, características clínico patológicas y tratamiento.

PROCEDIMIENTOS: Fichas de recolección de datos.





ANEXO N°4
PROYECTO DE TESIS

Universidad Católica de Santa María
“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana



PROYECTO DE TESIS

Determinación de los subtipos de cáncer de mama por estudios inmunohistoquímica en pacientes del hospital Goyeneche diagnosticadas en el período 2015 – 2020. Arequipa, 2021.

Autor: Paredes Miranda Yessenia

Asesor: Dr. Mendoza del Solar Gonzalo

Arequipa - Perú

2021

RESUMEN

El cáncer de mama es una patología oncológica más frecuente que afecta principalmente a las mujeres. En el Perú es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres (1).

El cáncer de mama es una patología heterogénea, con diferente sintomatología, variedades patológicas y moleculares haciendo que el pronóstico y el tratamiento sea variado (2).

Los métodos de screening no son suficientes en países en desarrollo, ya que el diagnóstico se hace cuando la enfermedad está avanzada, por esto es fundamental fortalecer los métodos de diagnóstico y realizar un tratamiento precoz, para mejorar el pronóstico y la supervivencia (3).

Hoy por hoy, existen diferentes características que se asocian al pronóstico, no solo la extensión a diferentes partes del cuerpo, sino también depende de algunas características biológicas como la presencia de receptores hormonales. Existen diferentes subtipos según la presencia o ausencia de estos receptores, los cuales presentan diferentes tipos de tratamientos y pronóstico (4).

La inmunohistoquímica ofrece más ventajas que la histopatología como factor predictivo de los diferentes tratamientos; sin embargo, no hay datos publicados sobre los subtipos de cáncer de mama según la inmunohistoquímica en las mujeres arequipeñas, por lo tanto este estudio tiene como objetivo determinar los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020 en su prevalencia, características clínicas patológicas y resultados de tratamiento.

Es un estudio de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo, la población de estudio está constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio avanzado. La técnica empleada fue la observación documental y como instrumento se empleó una ficha de recolección de datos.

Palabras clave

Cáncer de mama, subtipos moleculares, inmunohistoquímica, frecuencia, patología

1.- INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa una de las patologías oncológica más frecuentes en mujeres, representando el 25,2% de todas los canceres y es la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1). En el Perú esta neoplasia es la segunda más frecuente en mujeres, representando el 16,2% de todas las neoplasias y es la tercera causa de mortalidad por cáncer (8,7%). Teniendo en cuenta las regiones naturales, a nivel de la costa peruana, el 83% de las defunciones en el sexo femenino es causada por esta neoplasia; siendo la ciudad de Lima la que cuenta con mayor población femenina que padece de esta neoplasia (5).

Según el Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades (6), las más altas tasas de mortalidad por cáncer de mama en el 2016 se presentaron en Madre de Dios, Callao, Ica, San Martín, Arequipa, Amazonas y Lima. En el período 2008-2014 en el Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, el cáncer más frecuente en las mujeres fue el de mama (16,8%), y en segundo lugar fue el cáncer de cuello uterino (14,1%). La tasa estandarizada de mortalidad del cáncer de mama fue 10,0 defunciones por 100 000 habitantes. A pesar de que la incidencia del cáncer de mama se ha incrementado de manera constante, la mortalidad ha ido disminuyendo y esto es debido a 2 situaciones muy importantes, la primera es el incremento de despistaje oportuno y la segunda son los avances en el tratamiento del cáncer de mama (7).

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (8) el cáncer de mama es una patología que se caracteriza por la multiplicación descontrolada de las células mamarias. Según las células de la mama que se vuelvan cancerosas es que van a existir los diferentes tipos de cáncer de mama. Esta multiplicación puede iniciarse en cualquier parte de la mama, pero en su gran mayoría se inicia en los conductos o en los lobulillos. Además, se menciona que las células cancerígenas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo ya sea por vía sanguínea o linfática, a esto se le denomina metástasis. El cáncer de mama comúnmente se puede diseminar a órganos distantes como el hueso, hígado, pulmones y cerebro (9).

Los diferentes grupos de tumores que conforman el carcinoma de mama presentan un comportamiento biológico distinto, además se sabe que existe un comportamiento propio que interviene en las características clínicas y patológicas.

A nivel molecular por la expresión de los diferentes genes es que se pueden diferenciar tipos de cáncer de mama y por consiguiente las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico varían según cada tipo (10).

Actualmente la mejor forma de clasificar el cáncer de mama es mediante un estudio molecular, el cual se realiza mediante el análisis de los perfiles de expresión de genes, sin embargo, debido a que este estudio es costoso, es que su uso se limita (11).

La inmunohistoquímica (IHQ), es una técnica que mediante la unión de anticuerpos marcados con ciertas proteínas de interés se puede establecer la presencia y el nivel de algunas proteínas celulares. (12). Pese a que los estudios moleculares son la mejor forma de clasificar los diferentes subtipos de cáncer de mama, los marcadores inmunohistoquímicos pueden brindar mucha información que ayude a la toma de decisiones en relación al tratamiento del paciente. Entonces de acuerdo a los marcadores inmunohistoquímicos más importantes, según la presencia o ausencia del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, expresión positiva de HER2 y ki-67, el cáncer de mama se clasifica en 4 clases diferentes: luminal A, luminal B, HER-2 y triple negativo (13). Cada subtipo se ha asociado con una incidencia, pronóstico, órganos metastásicos preferenciales, respuesta al tratamiento, recurrencia o resultados de supervivencia libre de enfermedad (14). El estado de los receptores del cáncer de mama tiene implicaciones importantes para las estrategias de prevención del cáncer de mama y el tratamiento del paciente en entornos clínicos. (13). Es por ello que hoy por hoy es muy importante determinar el estado de los receptores antes mencionados, ya que la evolución clínica de cada subtipo es diferente y marca la pauta para el tratamiento junto con otras características clinicopatológicas, de tal forma que los luminales se caracterizan por la expresión de receptores hormonales y un comportamiento menos agresivo y se responden bien al tratamiento hormonal con o sin quimioterapia, en el caso de los que expresan el HER2 estos tienden a ser más agresivos y se benefician de terapias dirigidas en combinación con la quimioterapia, finalmente los triple negativos son los de peor pronóstico ya que tienen menos opciones terapéuticas comparados con los anteriores (15).

Teniendo en cuenta lo anterior resulta evidente que determinar la frecuencia, las características clínicas patológicas, y el tratamiento de los subtipos del cáncer de mama según las técnicas de inmunohistoquímica nos facilite tener mayor conocimiento y

comprensión de esta enfermedad, además de poder diseñar nuevas líneas de investigación en este grupo de pacientes.

A partir de los resultados de este estudio se podrá mejorar la atención que reciben las pacientes con cáncer de mama además nos permitirá tomar decisiones terapéuticas y establecer normas apropiadas para su manejo y con estas mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

Este estudio nos permitirá tener mayor conocimiento sobre el tema y propiciar a que se desarrollen nuevos trabajos de investigación. Además, será importante tener conocimiento de este tema porque todo lo aprendido se podrá aplicar en la práctica profesional de la tesista.

OBJETIVOS

Determinar los subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica en pacientes del hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer la frecuencia de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

Describir las características clínicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

Describir las características patológicas de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

Conocer el esquema de tratamiento más usado de los subtipos de cáncer mama por inmunohistoquímica en pacientes que acudieron al hospital Goyeneche en los periodos 2015 – 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo porque se recopilarán las características de la variable a estudiar sin medir el grado de relación entre otras variables.

Con un diseño de estudio no experimental transversal es decir que no se manipularán libremente las variables, solo se observarán los datos para después analizarlos.

Operacionalización de variables:

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	INSTRUMENTO
Cáncer de mama	Clasificación Inmunohistoquímica	-Luminal A -Luminal B -Her 2 neu -Triple negativo - Luminal con sobrexpresión del Her 2 neu	Ficha de recolección de datos
	Características clínicas	-Edad -Tiempo de enfermedad -Manifestaciones clínicas -Sitio anatómico -Localización	Ficha de recolección de datos
	Características patológicas	-Tipo histológico -Grado de diferenciación histológica -Compromiso axilar -Tamaño tumoral -Compromiso ganglionar -Enfermedad a distancia. -Estadio clínico	Ficha de recolección de datos

	Esquema de tratamiento	-Tratamiento quirúrgico -Quimioterapia neoadyuvante -Quimioterapia adyuvante -Radioterapia -Hormonoterapia	Ficha de recolección de datos
--	-----------------------------------	---	--

Población:

Para el presente estudio se contará con una base de datos de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas por examen anatomopatológico, con estudio inmunohistoquímico atendidas en el Departamento de Oncología Médica en el Hospital Goyeneche durante el periodo de los años 2015-2020.

Criterios de inclusión:

- Sexo femenino.
- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama invasivo.
- Diagnóstico efectuado en los años 2015-2020.
- Tener resultados de inmunohistoquímica.
- Historias clínicas que consignen todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas que no contengan todos los datos necesarios para la medición de las variables.
- Pacientes que carezcan de resultados de inmunohistoquímica.

Procedimientos y técnicas:

Técnica e instrumento:

La técnica que se utilizará para el desarrollo del estudio será la observación. Utilizando como instrumento de recopilación de información una ficha de recolección de datos, el cual fue realizada por la investigadora en el año 2020, mediante el cual se recopilarán datos acerca de las variables de estudio.

Aspectos éticos del estudio:

No se requirió de consentimiento informado para la recolección de datos, debido a que nuestra fuente de información fueron las historias clínicas y la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Goyeneche. Sin embargo, los datos de las pacientes y la información obtenida, será resguardada garantizando su confidencialidad.

Plan de análisis del estudio:

Una vez obtenidos los datos de la variable a estudiar, se creará una base de datos para que luego se realice el procesamiento descriptivo y según los objetivos planteados, con la ayuda del programa estadístico SPSS 25 con el que se presentará tablas de frecuencia y porcentaje de los datos a estudiar.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El presupuesto de este estudio está respaldado por la tesista.

	Descripción	Inversión
Gastos Generales	Movilidad	S./ 30.00
	Procesamiento de información	S./150.00

Etapas de la tesis	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO			
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4
Definición de tema	x															
Búsqueda de antecedentes	x															
Planteamiento del problema	x															
Marco de referencia		x														
Planteamiento operacional			x	x												
Presentación de plan de tesis					x	x										
Aplicación de herramientas							x	x								
Recolección de información								x	x	x	x	x				
Procesamiento de información													x			
Conclusiones y recomendaciones														x		
Presentación de borrador de tesis															x	
Levantamientos de observaciones															x	
Sustentación																x

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Arbulú LT. Factores asociados a depresión en pacientes con cáncer de mama. Rev. Fac. Med. Hum. 2019;19(1):74-79.
- 2.- Adani-Ifè A, Amégbor K, Doh K, Darré T. Breast cancer in togolese women: immunohistochemistry subtypes. BMC Womens Health. 2020;20(1):261.
- 3.- OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html#>
- 4.- Jaigua J, Romo J, Murillo M, García J. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico- Patológicas: estudio analítico de corte transversal. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(2):133-148.
- 5.- Berrospi RS, Herencia SM, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Med Peru. 2017;34(2):95-100
- 6.- Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. [citado el 1 de marzo del 2021]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
- 7.- Chachaima-MJ, Pineda JR, Marin R, Lozano-M Z, Chian GC. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. Rev Medica Hered. 2021;31(4):235–41.
- 8.- CDCespanol. ¿Qué es el cáncer de mama? [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citado el 25 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
- 9.- Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387–97.
- 10.- Medina BG. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017; 34(3): 472-477.
- 11.- Merino DV, Chiriboga SS, Molina DS. Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito- Ecuador. MC. 2020;28(3):32–8.

- 12.- Emory University. Inmunohistoquímica (IHC) | CancerQuest [Inter- net]. [cited 2019 Nov 16]. Available from: <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/inmunohistoquimi-ca>
- 13 O'toole SA, Selinger CI, Millar EKA, Lum T, Beith JM. Molecular assays in breast cancerpathology. Royal College of pathologists of Australasia. 2011;43(2):116–27
- 14.- Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalencia de subtipos moleculares de cáncer de mama: una experiencia institucional única de 2062 pacientes. Eur J Breast Health . 2019; 16 (1): 39-43.
- 15 Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante
16. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Cancer.org. [cited 2021 Mar 10]. Disponible en: <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020-spanish.pdf>
17. Bazar NO, Hernández CB, Bazar LV. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2020 [citado 8 de marzo del 2021];36(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v36n2/1561-3038-mgi-36-02-e1147.pdf>
18. Cáncer de mama. [citado 06 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Cancer-Mama-PF137.pdf>
19. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50(1):33.
20. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Med Peru. 2017;34(2):95-100
21. Plan nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021. [citado el 8 de marzo del 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>

23. Álvarez HC, Vich PP, Brusint B, Cuadrado RC, Díaz García N, Robles DL. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Semergen. 2014;40(8):460–72.
24. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017;8(1):11–8.
25. Ramírez ME. Cáncer de mama. Rev Medica Sinerg. 2018;2(1):8–12.
26. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. [Updated 2020 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [citado 08 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
27. Fernández MAB, Fernández JB, Rodríguez CN. Cáncer de mama: Características anatomopatológicas. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX. 2013 ;(607) 395 – 399.
28. Lester S. Mama. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, editores. Patología estructural y funcional. [internet]. 9 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 1043–71. Disponible en: https://www.academia.edu/38534570/Patolog%C3%ADa_estructural_y_funcional_compendio
29. Navarro JM, Castro CS. Immunohistochemistry in breast cancer. Tool needed today. Medisur. 2018; 16(1):209-213.
30. Merino DV, Chiriboga SS, Molina DS. Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito- Ecuador. MC. 2020;28(3):32–8.
31. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
32. Fuentes T, Camacho J, Barriga C, Cádiz F. Diagnóstico y manejo del cáncer de mama. Contact Cientif [Internet]. 2019 [citado el 09 de marzo del 2021];9(2). Disponible en: <https://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/640>
33. Sturla O, Frascaroli C, Santiso N, Crosbie ML, Ursino A, Amato A, et al. Revista Argentina de Mastología. 2018 | vol. Men 36 | no 133 sesiones científicas [Internet].

Org.ar. [citado el 27 de abril de 2022]. Disponible en:

https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v36_n133/11.pdf

34. Lee SE, Lee HS, Kim K-Y, Park J-H, Roh H, Park HY, et al. High prevalence of the MLH1 V384D germline mutation in patients with HER2-positive luminal B breast cancer. Sci Rep [Internet]. 2019 [citado el 27 de abril de 2022];9(1):10966. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47439-3>



ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Subtipos moleculares del cáncer de mama: Características clínicas e inmuno- histoquímicas

NO. FICHA..... AÑO DE ATENCIÓN.....

EDAD

TIEMPO DE ENFERMEDAD:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: () Tumoración () Secreción () Retracción del
pezón () Asimetría de la mama () Depresiones en la piel () Adenopatías
Otros.....
.....

SITIO ANATÓMICO:

Derecha () Izquierda () Bilateral ()

TOPOGRAFÍA (Localización)

C50.0 Pezón ()

C50.1 Porción central de la mama ()

C50.2 Cuadrante superior interno de la mama ()

C50.3 Cuadrante inferior interno de la mama ()

C50.4 Cuadrante superior externo de la mama ()

C50.5 Cuadrante inferior externo de la mama ()

C50.6 Prolongación axilar de la mama ()

C50.7 Lesión de sitios contiguos de la mama ()

C50.8 Mama, SAI ()

MORFOLOGÍA (Histología)

Carcinoma Ductal Invasivo ()

Carcinoma Lobulillar Invasivo ()

Carcinoma Ductal In Situ ()

Carcinoma Lobulillar In Situ ()

Carcinoma Mixto ()

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA

Grado I ()

Grado II ()

Grado III ()

Grado IV ()

TNMii

T: tamaño tumoral

T0 ()

Tis ()

T1 ()

T2 ()

T3 ()

T4 ()

T4a ()

T4b ()

T4c ()

T4d ()

N: compromiso ganglionar

N0 ()

N1 ()

N2 ()

N3 ()

M: enfermedad a distancia

M0 ()

M1 ()

EC: estadio clínico

0 (in situ) ()

IA ()

IB ()

IIA ()

IIB ()

IIIA ()

IIIB ()

IIIC ()

IV ()

INMUNOFENOTIPO: SUBTIPOS MOLECULARES

-Luminal A ()

-Luminal B ()

-Her 2 neu ()

-Triple negativo (basal-like) ()

-Luminal con sobreexpresión del Her 2 neu ()

TRATAMIENTO

() Cirugía.

Técnica.....

() Quimioterapia neoadyuvante:

Esquema.....

() Quimioterapia adyuvante:

Esquema.....

() Radioterapia.....

() Agentes antiangiogénicos.....

() Hormonoterapia:

() Otros.....

ⁱ Para el presente trabajo de investigación se utiliza la nomenclatura en concordancia con la **Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3)**, para codificar la localización (*topografía*) y la histología (*morfología*) de la neoplasia, usualmente obtenidos de un informe de anatomía patológica.

ⁱⁱ El sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer). El objetivo es el correcto estadiaje de los diferentes tumores enfocado hacia el manejo clínico, decisión terapéutica (neoadyuvante o adyuvante), evaluación tras tratamiento o pronóstico y, unificación de criterios para proyectos de investigación y transmisión de datos entre centros.