

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**UNAN-LEÓN**



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**Tesis para optar al título de Especialista en Patología**

**TÍTULO:**

**Valor pronóstico de los factores Inmunohistopatológicos en pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015.**

**AUTOR: Dr. Carlos Danilo Muñoz Morales**

**Médico Residente de Patología**

**TUTORA: Dra. Ester Hernández**

**Sub-Especialista en Onco-Patología**

**León, marzo de 2017**

**A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD**

## ***Agradecimientos....***

### ***A Dios.***

*Que puso los instrumentos necesarios y precisos para hacer posible la culminación de este estudio.*

### ***A mi tutora de tesis, Dra. Ester Hernández Cárcamo.***

*Que, con su dedicación, paciencia y sabiduría supo guiarme en el proceso de la realización de este estudio.*

### ***A las pacientes y sus familiares.***

*Que me dieron la confianza y abrieron las puertas de su casa para la recolección de los datos, contribuyendo de gran manera en este proceso.*

### ***A los responsables de registros.***

*Que facilitaron sustancialmente la recolección de información de las pacientes.*

### ***Y para finalizar.***

*A todos los que me apoyaron para escribir y concluir esta tesis.*

## ***Dedicatoria....***

### ***A Dios.***

*Que por su infinita bondad y amor ha permitido mi salud y poder llegar a esta etapa de mi proyecto de preparación como profesional.*

### ***A mi esposa Gloria María.***

*Por ser una parte muy importante en mi vida, haberme apoyado en las buenas y en las malas y sobre todo por su paciencia y amor incondicional.*

### ***A mi Hija Lía Abigail.***

*Por ser el motor que me ha impulsado a finalizar con éxito este proyecto y sobre todo por darme su amor cada día sin pedir nada a cambio.*

### ***A mis formadores.***

*Que con su dedicación y sabiduría supieron guiarme por el camino del éxito.*

### ***A mis compañeros residentes médicos.***

*Ya que gracias al compañerismo, amistad y apoyo moral han aportado un alto porcentaje en mis deseos de seguir adelante en alcanzar esta meta conseguida.*

## **PRESENTACIÓN DEL TUTOR**

El cáncer de mama sigue siendo a nivel mundial un problema de salud trascendental, cada día se sabe de mayores aportes científicos a través de la investigación, aplicando el uso de biomarcadores con el objetivo de lograr un control de dicha patología para que las pacientes que sufren de esta enfermedad tengan la oportunidad de una mejor calidad de vida y con futuro esperanzador, sin embargo en países subdesarrollados como el nuestro, gozar de este proceso se convierte en un problema mayor, puesto que las dificultades económicas entre otras, no permiten ejercer en su totalidad la investigación de los biomarcadores en todas las pacientes afectadas a nivel nacional.

El presente trabajo titulado:

Valor pronóstico de los factores Inmunohistopatológicos en pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015.

Realizado por el Dr. Carlos Muñoz Morales, con esmerada dedicación, pretende aportar resultados de la utilización en el uso de los biomarcadores en pacientes con cáncer de mama y de esta manera dejar ver que sirven considerablemente en función de un tratamiento dirigido y personalizado, contribuyendo a obtener control de la patología en etapas tempranas, restricción en el progreso de la enfermedad y por tanto permitir que las pacientes con cáncer de mama no necesariamente tengan desenlace fatal por la patología.

---

**Dra. Ester Hernández Cárcamo**

**Onco-Patóloga**

## Resumen

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal en 95 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el HEODRA entre 2010 y 2015, estadios I-III, con o sin resultados de inmunohistoquímica. Objetivo general: determinar valores pronóstico de factores Inmunohistopatológicos. Objetivos específicos: caracterizar población estudio, identificar marcadores pronósticos histopatológicos, determinar resultados de biomarcadores, correlacionar los hallazgos antes mencionados con los tiempos de supervivencia. La ficha de recolección de datos incluyó todos estos apartados y con los permisos pertinentes, recolectamos la información de fuente primaria y secundaria. A través del programa estadístico SPSS 23.0, elaboramos la base de datos, presentando resultados en tablas de frecuencias, uni/bivariadas. Resultados: grupos de edad diagnóstico de 56-66<sup>a</sup> (31.6%), carcinoma ductal invasor (66.3%), grado tumoral 3(49.5%), tamaño del tumor de 21-50mm (58.9%), sin invasión linfocascular y perineural (65.3%, 63.2%, 85.3%), márgenes libres (69.5%), estado ganglionar 0(37.9%), estadio IIB (27.4%), pacientes con biomarcadores (30.5%), subtipo luminal A (16.8%), este último relacionado con: supervivencias global y libre de enfermedad de 25-60meses (48.4% y 46.3%), pacientes vivas (100%), el subtipo Her2 relacionado con: grado tumoral 3(66.7%), supervivencias global y libres de enfermedad menor de 12 meses(33.3% c/u), fallecidas (66.7%), IPN Muy pobre (66.7%). Conclusiones: Edad del diagnóstico en postmenopáusicas, grado tumoral alto, tumor primario pT2, estadio II, sin invasión linfocascular, perineural y márgenes libres, periodos de supervivencia global y libre de enfermedad superior a 25 meses, manejo y tratamiento satisfactorios, alto porcentaje de pacientes vivas, subtipo Luminal A, producto del uso de estrógeno, progesterona y Her2.

Palabras claves: cáncer de mama, factores pronósticos y predictivos, clasificación molecular, receptores hormonales.

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINAS</b>
Agradecimientos	
Dedicatoria	
Presentación del tutor	
Resumen	
Introducción	1
Planteamiento del problema	3
Objetivos	4
Marco teórico	5
Diseño Metodológico	15
Resultados	19
Discusión	33
Conclusiones	37
Recomendaciones	38
Revisión bibliográfica	39
Anexos	43
Ficha de recolección de la información	

## Introducción

El cáncer de mama es una de las neoplasias más comunes y es actualmente uno de los principales problemas de salud de la mujer mayor de 40 años. A lo largo de la vida lo padecerá una de cada 8-10 mujeres.<sup>1-3</sup>

En la actualidad, el patólogo tiene un espacio en la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de mama, debido a la determinación de factores pronósticos y predictivos. Un factor pronóstico es una situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de recidiva. Un factor predictivo es una afección u observación que ayuda a predecir si el cáncer responderá a un tratamiento específico.<sup>4,5</sup>

Hoy en día, los biomarcadores han ganado importancia como factores pronósticos y predictivos, tales como el RE, considerado el de mayor poder predictivo en su manejo, el RP, el Her2, el P53 que influyen en el pronóstico y más recientemente el KI67, que actualmente su utilidad como factor pronóstico o predictivo es controvertido.<sup>4,6,7</sup>

Se realizó un estudio retrospectivo entre 1978 y 1995 por Silvera A, et al, encontrando que el p53, el c-erbB2 y los receptores hormonales, tuvieron valor pronóstico para predecir la supervivencia global, sin embargo, solo el c-erbB2 y los receptores hormonales tuvieron significancia estadística en el intervalo libre de enfermedad.<sup>8</sup>

En 2002, un estudio descriptivo y de cohorte retrospectivo de supervivencia en España encontró que en el análisis univariante y multivariante, el p53, se comportó como factor de mal pronóstico independiente en 25% de los pacientes con tinción positiva.<sup>9</sup>

En 2005, un estudio descriptivo de cohorte (Colombia), encontró que entre el 55-60% de mujeres RE (+) y alrededor del 8% RE (-), respondieron adecuadamente a la terapia hormonal, representando un pronóstico relativamente mejor.<sup>10</sup> Rakovitch et al, (estudio descriptivo, 2012), encontró que la combinación de HER2+ y Ki67+, se relacionó con un alto riesgo de recurrencia de CDIS, independiente del grado y la edad.<sup>11</sup>

En 2014, M. Panal Cusati et al, en un estudio transversal descriptivo analítico, en España, encontró una relación significativa entre el Ki67 y el grado histológico, el tamaño tumoral

y los receptores hormonales.<sup>7</sup> Al año siguiente, G. Pérez-Rodríguez, en un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, concluyó que, en la clasificación molecular, el subtipo más frecuente fue el luminal A, y junto con el luminal B son los que tienen mejor pronóstico en comparación con el triple negativo y HER2.<sup>12</sup>

En Nicaragua, Quintero (2000), encontró que de 16 pacientes con dicha neoplasia en el HEODRA con resultados de IHQ, 2 de ellas presentaron metástasis aún con tratamiento quimioterapéutico y la paciente con RH+, evolucionó satisfactoriamente.<sup>13</sup>

Llamativos fueron los resultados obtenidos en 2003, por Berrios E, en un estudio descriptivo de cohorte trasversal, al concluir que la correspondencia de los biomarcadores y los factores clínicos ocurrió en la mayoría de los casos.<sup>14</sup> En 2006, López Membreño, encontró que el grado histológico del cáncer de mama con clasificación moderado (54.3%) y de alto grado (31.4%) indicó un mal pronóstico.<sup>15</sup>

En 2011, Ruiz Albertina, en un estudio de tipo corte transversal y descriptivo (HEODRA) encontró que un IPN>5.41 (33.9%), y tumores en categoría T2, tenían peor pronóstico.<sup>16</sup> En ese mismo año Porras García en un estudio tipo observacional, transversal, retrospectivo en Hospital Militar-Managua, encontró importancia en la determinación de los RE, RP y Her2 para la clasificación del cáncer de mama en la elección del mejor tratamiento disponible. También observó que la recurrencia se relacionó al grupo triple negativo y Luminal B.<sup>17</sup>

En vista que las poblaciones de recursos limitados difieren de las poblaciones con suficientes recursos por el hecho de que presentan cáncer de estadio más avanzado al momento del diagnóstico y contamos con menos opciones terapéuticas,<sup>18</sup> nos llevó a plantearnos la necesidad de realizar un estudio clínico-patológico científicamente sólido y pertinente en nuestra localidad, para abordar aspectos inherentes a nuestra población. Nosotros estudiamos los tiempos de supervivencia y los factores pronósticos de esta patología en el Hospital Escuela Doctor Oscar Danilo Rosales Arguello, en donde las estadísticas de este diagnóstico no están distantes de los reportados mundialmente y en base a nuestros resultados sugerimos respuestas a esta prioridad del sistema de salud nacional.

## **Definición del problema**

¿Cuál es el valor pronóstico de los factores Inmunohistopatológicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el periodo de estudio?

## **Objetivo general**

Determinar el valor pronóstico de los factores Inmunohistopatológicos en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el periodo de estudio.

## **Objetivos específicos**

1. Caracterizar la población de estudio.
2. Identificar los marcadores pronósticos histopatológicos en biopsias de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
3. Determinar los resultados de los biomarcadores del grupo de estudio.
4. Correlacionar los hallazgos histopatológicos con los marcadores de Inmunohistoquímica, supervivencia global y libre de enfermedad.

## MARCO TEÓRICO

### FACTORES PRONÓSTICOS

En el manuscrito del consenso de 1999 del Colegio Americano de Patólogos, los factores pronósticos los clasificaron en tres categorías, la categoría 1 incluye aquellos factores que proveen información en el manejo del paciente y que deben ser usados de manera rutinaria, la categoría 2 son factores biológicos y clínicos que han sido estudiados, pero que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados y pueden ser opcionales, la categoría 3 son todos aquellos factores que no han sido totalmente estudiados (Cuadro 1).<sup>19</sup>

#### CUADRO 1 •

*Factores pronósticos en cáncer de glándula mamaria.  
Consenso del Colegio Americano de Patólogos en el año 1999.*

CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3
Tamaño del Tumor	HER-2-neu	Análisis de Ploidía
Estatus Ganglionar	p53	de DNA
Grado Histológico	Permeación Vascular o	Angiogénesis EGF
Tipo Histológico	Linfática	TGF $\alpha$
Expresión de RH	Marcadores de Proliferación	bcl-2
	Celular (Ki-67, MIB-1)	pS2
	Análisis de DNA	Catepsina D
	(Fracción de Fase)	

Actualmente es de considerar que el oncogén Her2/neu con el nivel de evidencia acumulada como factor predictivo debe considerarse dentro de la categoría 1. A continuación, se hace un análisis de factores pronósticos y predictivos más frecuentemente utilizado en la práctica diaria en nuestro medio.<sup>19</sup>

**Tamaño del tumor:** El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída sistémica y local, fundamentalmente en pacientes con ganglios negativos. Varios estudios han evaluado la relación entre tamaño tumoral y sobrevida demostrando que la probabilidad de recurrencia se incrementa a mayor tamaño tumoral; sin embargo, los tumores que crecen

lentamente a tamaños muy grandes (>5cm) sin compromiso axilar podrían tener menos probabilidad para metastatizar debido a un curso biológico menos agresivo.<sup>20</sup>

Desde hace décadas, Rosen y cols. habían encontrado sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor  $\leq 1$  cm, por otro lado, aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente.<sup>21</sup>

El tumor se debe medir en sus tres dimensiones, de no ser posible se consignará la mayor dimensión. El tamaño medido macroscópicamente debe ser verificado por el examen microscópico; si hubiera discrepancia entre ambas medidas, se debe considerar la medida microscópica del componente invasor. En los tumores con componente invasor e in situ, sólo se debe considerar el tamaño del área invasora a los fines de estadificación y cuando se encuentran dos o más tumores, estos se deben reportar por separado.<sup>19,20</sup>

**Márgenes:** El estado de los márgenes constituye un factor predictivo de recurrencia local luego del tratamiento conservador. Se ha demostrado que la tasa más alta de recurrencias locales se evidencia en pacientes con márgenes extensamente comprometidos (27%). En los márgenes focalmente comprometidos, el índice de recurrencia local es de 14%. La evaluación de los márgenes es “imperfecta”, pero es clínicamente útil para guiar la extensión de la cirugía conservadora y para estimar el riesgo de recurrencia local. Para la evaluación de los márgenes es necesario recibir la pieza orientada. Todos los márgenes identificables deberían ser evaluados macro y microscópicamente. Se debe consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma al plano de sección quirúrgica, expresada en milímetros o centímetros. En el caso que el margen esté comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa.<sup>20</sup>

**Estado ganglionar:** El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico independiente más importante para la mayoría de los carcinomas de mama. La presencia de ganglios positivos correlaciona con el tamaño tumoral. La sobrevida libre de

enfermedad y la supervivencia global disminuyen con cada ganglio metastásico. El número de ganglios positivos en relación al número de ganglios extirpados provee información pronóstica que puede modificar la conducta. La positividad de los ganglios es un marcador de riesgo de recurrencia local y diseminación a distancia, así como la extirpación quirúrgica de los ganglios comprometidos parecería no tener efecto en la supervivencia.<sup>20</sup>

Se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 10 ganglios.<sup>41</sup> El reporte de patología incluye la cantidad total de ganglios, especificando el número afectado por metástasis, el estado de su cápsula y la presencia de neoplasia en el tejido adiposo periférico. También se menciona la presencia de conglomerados metastásicos.<sup>4</sup>

En 9 a 13 % de las pacientes con ganglios negativos se pueden encontrar pequeños focos microscópicos metastásicos en múltiples rebajes teñidos con hematoxilina-eosina y el porcentaje aumenta hasta en un 15 a 20% cuando se utiliza inmunohistoquímica para detectar células neoplásicas metastásicas en los ganglios. El significado de las micro-metástasis por inmunohistoquímica aún no ha sido definido. Actualmente como procedimiento conservador se está utilizando la técnica de ganglio centinela para pacientes con estadio I-II de cáncer de mama.<sup>4</sup>

**Tipo histológico:** Ciertos tipos de carcinoma de mama medular, tubular, mucinoso (coloide), y carcinoma adenoide-quístico son cánceres de bajo grado y asociados con una baja frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con un relativo buen pronóstico. Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio, así como los carcinosarcomas son generalmente considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio con una supervivencia a los cinco años de sólo el 11%. Sin embargo, con la utilización de la quimioterapia, las cifras de supervivencia de pacientes con carcinoma inflamatorio pueden mejorar.<sup>22-25</sup> Los carcinomas lobulares bien diferenciados no muestran mejor pronóstico que los ductales bien diferenciados, en

contraste carcinomas lobulares moderada a pobremente diferenciados tienen una supervivencia cáncer-específico mayor que el carcinoma ductal de esos grados.<sup>20,26</sup>

**Grado histológico:** Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado que consta de los siguientes parámetros:<sup>4,27,28</sup>

Características Histológicas	Puntaje
Formación de Túbulos (Dentro del tumor)	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Pequeños, regulares y uniformes	1
Moderada variación de forma y tamaño	2
Marcada variación de forma y tamaño	3
Conteo mitótico en 10 campos de alto poder (Depende del área del campo del microscopio)	
Diámetro del campo de 0.44 mm / área del campo 0.152 mm <sup>2</sup>	
0 – 5	1
6 – 10	2
> 11	3
Diámetro del campo de 0.59mm / área del campo 0.274 mm <sup>2</sup>	
0 – 9	1
10 - 19	2
> 20	3
Score Total	
3 - 5: Grado I, Bien diferenciado	
6 – 7: Grado II, Moderadamente diferenciado	
8 – 9: Grado III, Mal diferenciado	

**Permeación linfática:** Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y sobrevida global más corta. Estos se encuentran en 10 a 15% de las pacientes con ganglios negativos, algunos estudios han demostrado pronóstico desfavorable en estas pacientes, especialmente en aquellas clasificadas como T1N0M0. Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se observan alrededor de las células neoplásicas y que son artificios de contracción del tejido fibroconectivo. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales

vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástica.<sup>4,29</sup>

**Invasión vascular:** Es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas, en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de histoquímica para fibras elásticas, ya que es importante definir la presencia de una verdadera premeación vascular. Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de los pacientes con invasión en comparación con solo el 35 % de los pacientes sin ella. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular.<sup>4,29</sup>

**Receptores hormonales:** La expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos se correlaciona con tumores de bajo grado histológico que responden a tratamiento hormonal sobretodo en pacientes post-menopáusicas. Solamente hay una diferencia absoluta del 8 a 10% en sobrevida libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos. Sin embargo, son factores altamente predictivos de respuesta a terapia hormonal, aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos.<sup>4,20</sup>

Los receptores hormonales se deben determinar en cortes del tumor y metástasis que estén bien preservados e incluso se pueden realizar en biopsia trucut, siempre y cuando se tenga suficiente material. En la medida que sea posible debe contarse con un control interno positivo de tejido normal y si no es así se recomienda siempre correr al mismo tiempo controles positivos ya conocidos.<sup>4,20</sup>

Resultado		Interpretación
Negativo	<1%	Núcleos inmunorreactivos en células tumorales y control interno positivo
Positivo	≥1%	Núcleos inmunorreactivos en células tumorales
No interpretable		No se observan núcleos inmunorreactivos en células tumorales y control interno negativo

**HER2/neu (c-erbB-2).** Es miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico constituido por cuatro miembros: HER 1 (erb-B1), HER-2 (erb-B2), HER-3 (erb-B3) y HER-4 (erb-B4). El proto-oncogén HER-2/neu está localizado en el cromosoma 17q y codifica para una glicoproteína transmembranal de 185 KDa, que posee actividad tirosina cinasa intrínseca. La amplificación de HER-2/neu o sobre expresión de la proteína, se ha identificado en 10 a 34 % de los carcinomas de glándula mamaria. <sup>4,29</sup>

La inmunohistoquímica (IHQ) y el FISH son los métodos más comúnmente empleados para determinar el estatus del HER2/neu. La IHQ en tejido fijado con formol y embebido en parafina, así como en tejido congelado son métodos cualitativos y cuantitativos que se utilizan actualmente. <sup>28,30-32</sup>

**Tabla 3.** Escala de lectura e interpretación de la sobreexpresión de la proteína HER-2/neu determinada por inmunohistoquímica.

Resultado		Interpretación
Negativo	0	Membrana celular no coloreada
	1+	Coloración incompleta de membrana celular en cualquier proporción de células tumorales
Equívoco	2+	Membrana con coloración completa no uniforme o débil en intensidad con distribución circunferencial en al menos 10% de células tumorales
Positivo	3+	Membrana con coloración intensa y uniforme en mayor 30% de células tumorales invasivas

La relación de la expresión de HER-2 con pronóstico en pacientes con cáncer de mama que presentan ganglios axilares negativos se ha estudiado de manera extensa y en la mayoría de estudios no hay asociación con recurrencia y sobrevida. Se considera que HER-2 no es significativo como factor pronóstico en pacientes con ganglios negativos. <sup>4</sup>

El *ERBB2* es un proto-oncogén que cuando está sobre-expresado (amplificado), se asocia con caracteres histopatológicos asociados a mal pronóstico, un alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a terapia. Este subtipo corresponde a la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos. Por otro lado, los pacientes con tumores que sobre expresan HER-2 se benefician mejor con un tratamiento que incluya antraciclinas que aquellos que no sobre expresan HER-2. <sup>4,33</sup>

Las pruebas de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína de superficie HER2-neu, trastuzumab (Herceptin), aplicado al cáncer de mama, aunque de

manera temprana, ha dado buenos resultados. Las pacientes que se benefician con el tratamiento, lógicamente son aquellas cuyos tumores sobre-expresan el HER-2.<sup>4</sup>

**P-53:** Es un gen supresor del cáncer situado en el cromosoma 17 p13.1; es el sitio más frecuente de las alteraciones genéticas del cáncer humano. El 50% o más de los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del gen p53 aparece en casi todos los tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama, pulmón y colon.<sup>4</sup>

El hecho de que las mutaciones de p-53 sean frecuentes en distintos tumores, indica que la proteína p-53 actúa como guardián esencial contra el desarrollo del cáncer. p-53 mediante mecanismos desconocidos, advierte que el DNA se encuentra dañado y ayuda a su reparación, provocando un arresto en G1 e induciendo a los genes que intervienen en la reparación del DNA. Si resulta imposible la reparación, p-53 conduce a la célula hacia la apoptosis. En caso de pérdida homocigótica de p-53, el DNA dañado no puede ser reparado, las mutaciones se convierten en fijas cuando la célula se divide y las células entran en un camino sin retorno hacia la transformación maligna.<sup>4</sup>

Thor y cols. usaron el anticuerpo Pab1801 para determinar la sobre-expresión de p-53, en 127 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y 126 pacientes con ganglios positivos y encontraron que la sobre-expresión de p-53 mutante se relacionó con una sobrevida libre de metástasis más corta que en aquellas pacientes que no la mostraban. La reducción de la sobrevida global se ha observado más fehaciente en pacientes con ganglios positivos. Isola y cols. observaron una alta correlación entre la sobre-expresión de p53 y fase-S alta del ciclo celular.<sup>4</sup>

La sobre-expresión de p-53 medida por IHQ en cortes fijados en parafina puede ser un factor pronóstico independiente para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes de cáncer de mama con ganglios negativos y positivos. También se observa una alta relación entre la sobre-expresión de p-53 mutante y alta actividad proliferativa; y la sobre-expresión de p-53 como predictor de resistencia a quimioterapia y radioterapia, sin embargo, dichos hallazgos son contradictorios.<sup>4</sup>

**Ki-67:** Es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica. Es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis. <sup>4,7</sup>

En contraste al anticuerpo Ki-67 convencional, MIB 1 puede reconocer el antígeno en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina. Los altos porcentajes de MIB 1 se han relacionado con tumores poco diferenciados, tumores de gran tamaño, recurrencia temprana y pobre sobrevida. <sup>4</sup>

Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores. Sin embargo, estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de Ki67 se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar. <sup>33</sup>

**Angiogénesis:** El aumento de volumen de un tumor y su capacidad para dar metástasis requiere de la formación de nuevos vasos sanguíneos. En un estudio de 49 pacientes (26 con metástasis regionales o a distancia y 23 sin metástasis) se contó el número y densidad de los micro vasos utilizando el anticuerpo Factor VIII. La cuenta y densidad de micro vasos mostró una alta correlación directa con el riesgo de metástasis. Por cada 10% de incremento en la cuenta de micro vasos, se observó 1.59 de incremento en el riesgo de metástasis. Por otro lado, el incremento en la densidad de micro vasos también aumentó el riesgo de metástasis, Gasparini y cols. estudiaron la angiogénesis y densidad de micro vasos en los tumores de 161 pacientes con estadio temprano de cáncer de glándula mamaria. En análisis univariado y multivariado se observó una correlación alta

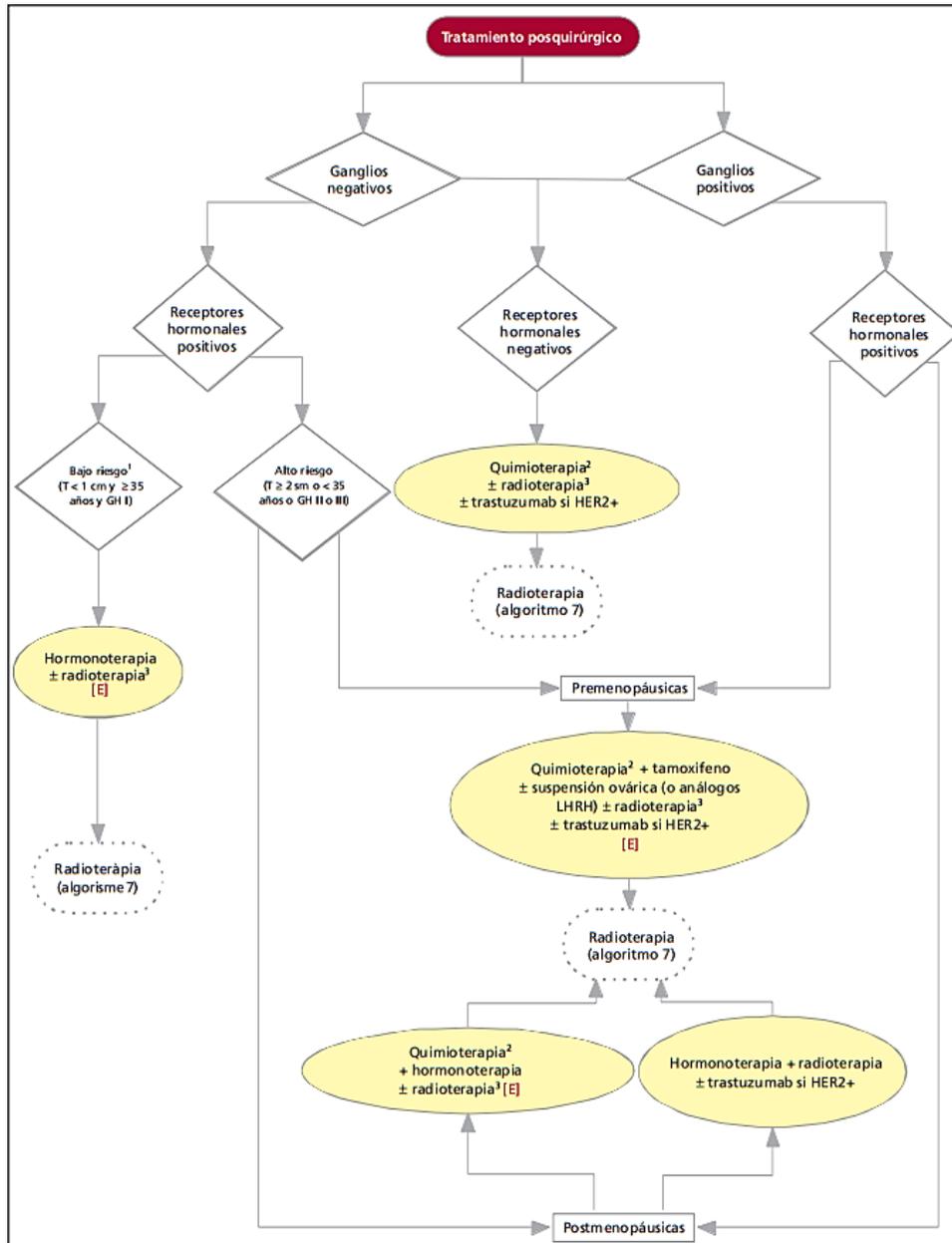
entre la cuenta y densidad de micro vasos con el porcentaje de metástasis, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos y negativos.<sup>4</sup>

## Clasificación Molecular del Cáncer de mama

La contribución fundamental de los microarreglos de cDNA al estudio del cáncer de mama ha sido develar la complejidad de los tipos histológicos tradicionales, como asimismo contribuir a las hipótesis que plantean que el cáncer mamario no es una simple enfermedad derivada de un único progenitor. Los estudios preliminares de *Perou* y *Sorlie* basados en microarreglos identificaron cuatro subtipos principales de cáncer mamario: Luminal, Similar a basal; Similar a normal y HER2/ERBB2.<sup>33</sup>

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico.</li> <li>• Bajo grado histológico. Respuesta hormonal.</li> <li>• Asociado a incremento de edad.</li> </ul>
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar al Subtipo Luminal A.</li> <li>• Peor resultado que el Subtipo Luminal A.</li> <li>• Más frecuentemente RE (+)/RP (-).</li> </ul>
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico e índice mitótico.</li> <li>• Riesgo en edades menores (&lt;40 años).</li> <li>• Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.</li> </ul>
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos común. Subtipo altamente agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico.</li> <li>• Riesgo en mujeres &lt;40 años, mayor que el subtipo luminal.</li> <li>• La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo.</li> <li>• Resultado mejorado por HER2/neu (+).</li> </ul>

## Algoritmo de tratamiento posquirúrgico<sup>34</sup>



## **DISEÑO METODOLÓGICO**

**TIPO DE ESTUDIO:** Descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

**ÁREA DE ESTUDIO:** Se realizó en el departamento de Patología situado en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León.

**UNIVERSO Y PERIODO DE ESTUDIO:** Fueron todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2015.

**MUESTRA:** Fueron 95 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, en el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes que fueron sometidas a PAAF, biopsia y/o mastectomía.
- Pacientes diagnosticadas dentro del periodo de estudio.
- Muestras con un adecuado procesamiento que permitiese valorar las variables de este estudio.
- Casos con información clínica pertinente.
- Pacientes con expedientes clínicos en el hospital y hoja de solicitud de biopsia.
- Pacientes en estadio clínico 0, I, II y III.
- Pacientes con resultados de marcadores de inmunohistoquímica.

### **Criterios de exclusión:**

- A pacientes a quienes fue imposible contactar.
- A pacientes en estadio clínico IV.

### **FUENTE:**

Secundaria: Hoja de solicitud de estudio histopatológico, expediente clínico, reporte histopatológico.

Primaria: Entrevista personal o al familiar.

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:** Se estructuró una ficha de recolección de la información, que incluyó datos demográficos, características histopatológicas reportadas, estudios inmunohistoquímicos, tiempos de supervivencia y estado vital.

**RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:** Como primera fase, se solicitó autorización en la dirección del hospital y en la jefatura del departamento de patología, para tener acceso a los expedientes clínicos, revisar la solicitud de estudio histopatológico y/o PAAF y sus respectivos reportes diagnósticos, en los cuales se recolectó la información pertinente de las pacientes de estudio. En la segunda fase, se contactó y visitó a las pacientes o en efecto a sus familiares en sus respectivas viviendas y se realizó la entrevista que permitió ampliar y terminar de recolectar los datos faltantes en la primera fase.

En base a la información obtenida en la fase inicial y la revisión del estado vital de las pacientes, los tiempos de supervivencia global y libre de enfermedad se midieron en función del período transcurrido desde el momento del diagnóstico y el tratamiento primario, respectivamente, hasta la ocurrencia de un evento (recidiva, metástasis, éxito o muerte) o fecha de último contacto y se estableció como límite de seguimiento el mes de diciembre de 2016.

**Análisis de la información:** La información fue introducida y procesada en el programa estadístico SPSS versión 23.0, donde se elaboró la base de datos. Los resultados se presentan en tablas de frecuencias, uni y bivariadas.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** Se garantizó la confidencialidad y el anonimato de la información que se recolectó y esta fue utilizada únicamente como objeto de estudio y no se divulgó la identidad de las pacientes.

## Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Indicador	Valor
<b>Edad</b>	Años cumplidos al momento del ingreso al estudio.	Hoja de solicitud de biopsia	34-44 <sup>a</sup> 45-55 <sup>a</sup> 56-66 <sup>a</sup> 67 <sup>a</sup> o más
<b>PAAF</b>	Es el procedimiento de punción-aspiración con aguja fina para extraer material para estudio citológico.	Solicitud de PAAF. Libro de Registro de Anatomía Patológica	Si No Momento
<b>Biopsia quirúrgica</b>	Es la obtención de tejido mediante la extracción quirúrgica de todo o parte del tumor.	Solicitud de Biopsia. Expediente clínico. Libro de Registro de Anatomía Patológica.	Si No Momento
<b>Mastectomía</b>	Extirpación quirúrgica de una o ambas mamas de manera parcial o completa.	Expediente clínico. Solicitud de biopsia	Si(Tipo) No Momento
<b>Tamaño del tumor Primario.</b>	Valor del diámetro máximo en mm de la masa tumoral.	Descripción macroscópica y microscópica del componente invasivo expresada en mm	≤1 mm >10-≤20mm >20-≤50mm >50 mm
<b>Estado de ganglios linfáticos</b>	Es el número de ganglios linfáticos con o sin metástasis.	Reporte histopatológico	0 1-3 4-9 10 o más
<b>Metástasis</b>	Proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.	Expediente clínico. Reporte histopatológico.	Pulmonares Óseas Hígado SNC otros
<b>Tipo histológico</b>	Clasificación del tumor en base a la arquitectura y el tipo de células que le da origen.	Reporte histopatológico.	Ca ductal invasivo NOS. Ca lobular invasivo. Ca medular. Ca mucinoso. Ca papilar invasivo. Ca metaplásico. Otros (según OMS).
<b>Grado histológico</b>	Valor numérico que se asigna en base a tres factores del tumor: grado de formación tubular, características nucleares y conteo mitótico.	Reporte histopatológico	I/II/III/No reportado
<b>Necrosis</b>	Muerte celular en tejido tumoral.	Reporte histopatológico	Presente/Ausente No reportado
<b>Invasión vascular</b>	Grupo de células tumorales en contacto con la pared de un vaso.	Reporte histopatológico	Linfática: Presente/Ausente. Sanguínea: Presente/Ausente. No reportados
<b>Estado de los márgenes</b>	Presencia o ausencia de células tumorales en los márgenes de resección quirúrgica.	Reporte Histopatológico	Tomados por tumor Menor de 1mm Libres mayor a 3mm No reportado

Variable	Concepto	Indicador	Valor
<b>TNM (Estadio anatómico)</b>	Factor pronóstico que evalúa estadio del tumor primario(T), estadio de ganglios linfáticos(N) y metástasis(M)	Expediente clínico. Reporte histopatológico.	Escala de AJCC.
<b>Índice pronóstico de Nottingham</b>	Factor pronóstico matemático que se determina mediante la fórmula: $0,2 \times$ tamaño tumoral (cm.) + estado de los ganglios linfáticos (1, 2, 3) + grado tumoral (1, 2, 3)	Reporte histopatológico	Excelente < 2.41 Buena 2.41-3.40 Moderado1 3.41-4.40 Moderado2 4.41-5.40 Pobre 5.41-6.40 Muy Pobre 5.41 o más
<b>Índice Pronóstico de Van Nuys</b>	Sistema de clasificación del DCIS que evalúa parámetros que más influencia parecen tener en la aparición de recidivas y supervivencia: el tamaño del tumor, el grado histológico, necrosis, el estado de los márgenes y la edad.	Reporte Histopatológico	4- 6: Bajo 7-9: Mediano 10-12: Alto
<b>Estado vital</b>	Presencia o ausencia de signos de vida de una persona.	Entrevista	Viva Muerta(asociado a Ca de mama, no asociado Ca de mama)
<b>Tratamiento adyuvante</b>	Tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recidiva.	Expediente clínico Entrevista	Hormonoterapia/anticuerpo monoclonal: (completo/incompleto/no aplicado) Quimioterapia: (completo/incompleto/no aplicado) Radioterapia (completo/incompleto/no aplicado)
<b>Sobrevida Global</b>	Número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.	Meses de vida después del diagnóstico. Entrevista	Menor de 12 meses De 12 a 24 meses De 25-60 meses Mayor de 60 meses
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>	Cantidad de tiempo después del tratamiento primario en el que la enfermedad que está siendo tratada no empeora.	Meses de vida hasta la aparición de recurrencias. Entrevista	Menor de 12 meses 12 a 24 meses De 25-60 meses Mayor de 60 meses
<b>Factor pronóstico</b>	Situación o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidive.	Expediente clínico. Reporte de resultados	P53:(+) (-) (no realizado) Ki67: :(+) (-) (no realizado) Receptores hormonales: (+) (-) (no realizado) HER2:(+) (-) (no realizado)
<b>Factor predictivo</b>	Afección u observación que ayuda a predecir si el cáncer responderá a un tratamiento específico.	Expediente clínico. Reporte de resultados	Receptores hormonales: (+) (-) (no realizado) HER2:(+) (-) (no realizado)
<b>Clasificación molecular</b>	Taxonomía molecular que se basa en la identificación de una lista de genes la posterior agrupación jerárquica de éstos.	Reporte de resultados de Inmunohistoquímica	Luminal A Luminal B Basal Her2/neu Sin clasificar

## RESULTADOS

**Cuadro 1.** Grupos de edad y números de casos por año de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

GRUPOS DE EDAD DE LAS PACIENTES		n	%
Diagnóstico por año	2010	25	26,3%
	2011	11	11,6%
	2012	19	20,0%
	2013	13	13,7%
	2014	11	11,6%
	2015	16	16,8%
Grupos de edad del primer diagnóstico	34-44 <sup>a</sup>	15	15,8%
	45-55 <sup>a</sup>	27	28,4%
	56-66 <sup>a</sup>	30	31,6%
	67 a más	23	24,2%

El total de casos en los seis años fueron 95 pacientes, el año con mayor cantidad de diagnóstico fue el 2010(26.3%) y los de menor cantidad fueron el 2011 y 2014(11% cada uno). Con respecto a la edad del primer diagnóstico, el grupo con mayor cantidad de pacientes fueron las edades comprendidas entre 56-66<sup>a</sup> (31.6%) y el menos afectado fueron entre 34-44<sup>a</sup> (15.8%). (Cuadro 1).

**Cuadro 2.** Procedimientos realizados en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

PROCEDIMIENTOS		n	%
Primero	Biopsia Incisional	40	42,1%
	Biopsia Excisional	28	29,5%
	BAAF	27	28,4%
	Mastectomía Simple	0	0,0%
	Mastectomía Radical	0	0,0%
Segundo	Mastectomía Radical	79	83,2%
	Biopsia Incisional	5	5,3%
	Biopsia Excisional	5	5,3%
	Mastectomía Simple	4	4,2%
	Ninguno	2	2,1%
Tercero	Ninguno	84	88,4%
	Mastectomía Radical	10	10,5%
	Mastectomía Simple	1	1,1%

La biopsia incisional (42.1%) fue el procedimiento más utilizado en el inicio del manejo de las pacientes, seguido por la biopsia excisional (29.5%). Con respecto al segundo procedimiento utilizado en el abordaje, el de mayor uso fue la mastectomía radical (83.2%) y el segundo más utilizado fueron la biopsia incisional y excisional (5.3% cada uno). A 88.4% de las pacientes no se les realizó un tercer procedimiento y solo el 10.5% fue sometido a mastectomía radical en este momento. (Cuadro 2).

**Cuadro 3.** Características histopatológicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATÓLOGICAS		n	%
Tipo histológico	Ca ductal invasivo NOS	63	66,3%
	Ca Lobular invasivo	8	8,4%
	Ca Ductal In situ	7	7,4%
	Ca Mixto	6	6,3%
	Ca papilar invasivo	3	3,2%
	Ca Medular	2	2,1%
	Ca Mucinoso	2	2,1%
	Ca Metaplásico	1	1,1%
	Ca Indiferenciado	1	1,1%
	Ca Microinvasor	1	1,1%
	Ca Apocrino invasor	1	1,1%
	Grado Histológico	Grado 1	7
Grado 2		40	42,1%
Grado 3		47	49,5%
No reportado		1	1,1%
Tamaño del tumor	≤ 1mm	1	1,1%
	11-20mm	16	16,8%
	21-50mm	56	58,9%
	51mm o más	22	23,2%
Necrosis	Presente	40	42,1%
	Ausente	36	37,9%
	No reportado	19	20,0%

El carcinoma ductal invasor NOS fue el tipo histológico con más diagnósticos (66.3%), seguido del carcinoma lobular invasivo (8.4%), con menor frecuencia están los carcinomas metaplásico, indiferenciado y apocrino (1.1%). El Grado histológico 3 fue el más frecuente (49.5%), seguido del Grado 2 (42.1%) y en un caso no se hizo la gradación (1.1%). El tamaño tumoral de 21-50 mm, fue el más frecuente (58.9%) y con menor casos fue el ≤ 1mm (1.1%). En un 42.1% se encontró necrosis en las láminas histológicas y en un 20% no se reportó dicho hallazgo. (Cuadro 3)

**Cuadro 4.** Características de la extensión tumoral de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

EXTENSIÓN TUMORAL		n	%
Estado ganglionar	0	46	48,4%
	1-3	20	21,1%
	4-9	12	12,6%
	10 o más	11	11,6%
	No aplica	6	6,3%
Invasión linfática	Presente	30	31,6%
	Ausente	62	65,3%
	No reportado	3	3,2%
Invasión sanguínea	Presente	32	33,7%
	Ausente	60	63,2%
	No reportado	3	3,2%
Invasión Perineural	Presente	11	11,6%
	Ausente	81	85,3%
	No reportado	3	3,2%
Estado de los márgenes	Tomados por el tumor	22	23,2%
	Menos de 1mm	3	3,2%
	Libres mayor a 3mm	66	69,5%
	No reportado	4	4,2%

En la revisión de la extensión tumoral se encontró que en el estado ganglionar un 48.4% de pacientes (categoría 0) no se vieron afectados los ganglios extraídos, seguido de la categoría comprendida entre 1 a 3 ganglios (21.1%). La invasión linfática no se observó en un 65.3%, pero si en un 31.3%. La invasión vascular no se observó en 63.2%, estando presente en 33.7%. La invasión perineural no se encontró en un 85.3%, presente en un 11.6%. Al evaluar el estado de los márgenes se encontró que en un 69.5% estaban libres, pero que en un 23.2% estaban afectados y en un 4.2% no fueron reportados. Así mismo un 3.2% en la invasión linfática, vascular y perineural no se reportaron dichos hallazgos. (Cuadro 4)

**Cuadro 5.** Estadío patológico y anatómico de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

ESTADÍO PATOLÓGICO Y ANATÓMICO		n	%
TNM tamaño del tumor	pTis	7	7,4%
	pT1mi	1	1,1%
	pT1c	13	13,7%
	pT2	51	53,7%
	pT3	23	24,2%
TNM estado ganglionar	pNx	7	7,4%
	pN0	42	44,2%
	pN1a	21	22,1%
	pN2a	10	10,5%
	pN3a	15	15,8%
TNM metástasis	M0	95	100,0%
Estadío anatómico	0	7	7,4%
	IA	11	11,6%
	IIA	23	24,2%
	IIB	26	27,4%
	IIIA	13	13,7%
	IIIC	15	15,8%

En el estadío patológico y anatómico se evaluó el tamaño tumoral encontrándose que la categoría pT2 se presentó en mayor frecuencia (53.7%), en segundo lugar, se encontró la categoría pT3(24.2%) y en menor proporción la categoría pT1mi (1.1%). La categoría pN0 del estado ganglionar fue la de mayor casos (44.2%), seguido de pN1a (22.1%) y en menor frecuencia la categoría pNx (7.4%). Ninguna paciente presentó metástasis al momento del diagnóstico (MO=100%). Al realizar el estadío anatómico, se encontró que la categoría IIB fue la más frecuente (27.4%), seguido de IIA (24.2%). No se debe de obviar que el estadio III obtuvo en total un 29.5%. (Cuadro 5)

Cuadro 6. Categorización de los Índices Pronósticos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

ÍNDICES PRONÓSTICOS		n	%
Índice Pronóstico de Van Nuys (CDIS)	Bajo	3	42.9%
	Mediano	4	57.1%
Índice Pronóstico de Nottingham (Ca invasor)	Excelente	1	1,1%
	Bueno	7	8%
	Moderado 1	12	13.6%
	Moderado 2	28	31.8%
	Pobre	24	27.3%
	Muy pobre	14	15.9%
	Desconocido	2	2.3%

En el cálculo de los índices pronósticos se encontró que, en los diagnósticos de carcinoma in situ, la categoría mediano obtuvo mayor porcentaje (57.1%), seguido de la categoría bajo (42.9%). Al evaluar el índice Pronóstico de Nottingham en los carcinomas invasivos, la categoría pronóstica Moderado 2 fue el más frecuente (31.8%), seguido de la categoría Pobre (27.3%) y tan solo un 1.1% se clasificó en la categoría excelente. (Cuadro 6)

**Cuadro 7.** Tratamiento adyuvante aplicado a pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

TRATAMIENTO ADYUVANTE		n	%
Primer Tratamiento Adyuvante	Quimioterapia	69	72,6%
	Hormonoterapia	21	22,1%
	Ninguno aplicado	5	5,3%
Segundo Tratamiento Adyuvante	Radioterapia	34	35,8%
	Hormonoterapia	32	33,7%
	Ninguno aplicado	27	28,4%
	Quimioterapia	2	2,1%
Tercer Tratamiento Adyuvante	Hormonoterapia	32	33,7%
	Ninguno aplicado	63	66,3%
Quimioterapia completa	Completa	59	62,1%
	Incompleta	13	13,7%
	No aplicado	23	24,2%
Radioterapia completa	Completa	36	37,9%
	Incompleta	2	2,1%
	No aplicado	57	60,0%
Hormonoterapia completa	Completa	22	23,2%
	Incompleta	62	65,3%
	No aplicado	11	11,6%

Los tratamientos aplicados a las pacientes fueron la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia, de estos, el que se aplicó en el primer tratamiento adyuvante es la quimioterapia (72.6%), en segunda instancia la hormonoterapia (22.1%) y en un 5.3% no se administró ningún tratamiento. En el segundo tratamiento adyuvante, la radioterapia se aplicó en un mayor porcentaje de paciente (35.8%), seguido de la hormonoterapia (33.7%) y en un 28.4% de las pacientes no se empleó segundo tratamiento. En el tercer tratamiento se observó que la hormonoterapia se administró en 33.7%, sin embargo, un

66.6% no se aplicó tercer tratamiento. De estos pacientes, los porcentajes que han completado los tratamientos fueron 62.1% de la quimioterapia, 37.9% de la radioterapia y 23.2% de la hormonoterapia. En otra instancia los porcentajes de tratamientos no aplicados fueron 24.2% para la quimioterapia, 60% para la radioterapia y 11.6% para la hormonoterapia. (Cuadro 7)

**Cuadro 8.** Resultados de estudios de biomarcadores y clasificación molecular en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

ESTUDIOS INMUNO-HISTOQUÍMICOS		n	%
Estudios IHQ-RE	Positivo	21	22,1%
	Negativo	8	8,4%
	No realizado	66	69,5%
Estudios IHQ-PR	Positivo	20	21,1%
	Negativo	8	8,4%
	No realizado	67	70,5%
Estudios IHQ-HER2	Positivo	11	11,6%
	Negativo	18	18,9%
	No realizado	66	69,5%
Estudios IHQ-KI67	Positivo	4	4,2%
	Negativo	0	0,0%
	No realizado	91	95,8%
Estudios IHQ-p53	Positivo	0	0,0%
	Negativo	1	1,1%
	No realizado	94	98,9%
Clasificación Molecular	Luminal A	16	16,8%
	Luminal B	7	7,4%
	Basal	3	3,2%
	HER2/neu	3	3,2%
	Sin Clasificar	66	69,5%

En los resultados de IHQ, del total de pacientes, 29 contaron con dichos estudios. En los receptores de estrógeno el 22.1% fueron positivos y a 69.5% no se les realizó. El receptor de progesterona fue positivo en 21.1% y no realizado en 70.5%. El Her2 fue positivo en 11.6% y no realizado en 69.5%. El Ki67 fue positivo en 4.2% y no realizado en 95.8%. El p53(1.1%) solo se realizó en un paciente siendo este negativo. Al realizar la clasificación molecular en base a los resultados de los biomarcadores, se encontró que el de mayor frecuencia fue la categoría Luminal A (16.8%), seguido del Luminal B (7.4%) y el 69.5% de las pacientes no se pudo categorizar. (Cuadro 8)

**Cuadro 9.** Estado de la condición de la sobrevida de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

CONDICIÓN DE SOBREVIDA		n	%
Categoría Supervivencia Global	< 12 meses	6	6,3%
	12-24 meses	19	20,0%
	25-60 meses	46	48,4%
	> 60 meses	24	25,3%
Categoría Supervivencia libre de enfermedad	< 12 meses	9	9,5%
	12-24 meses	18	18,9%
	25-60 meses	44	46,3%
	> 60 meses	24	25,3%
Lugar de recurrencia local	Ninguno	82	86,3%
	Mama Derecha-CSE	4	4,2%
	Mama Izquierda-CSE	5	5,3%
	Mama Izquierda-CSI	1	1,1%
	Mama Izquierda-CII	1	1,1%
	Mama Izquierda Central	2	2,1%
Lugar de recurrencia a distancia	Ninguno	75	78,9%
	Dos sitios o más	20	21,1%
Estado Vital actual	Vivo	75	78,9%
	Muerto	20	21,1%
Causa de la muerte	Cáncer de mama	20	100%

En el tiempo de supervivencia de las pacientes, el periodo entre 25 a 60 meses fue el mayor (48.4%), seguido del periodo de mayor a 60 meses y solo un 6.3% de los pacientes sobrevivieron menos de 12 meses. El período de supervivencia libre de enfermedad con más casos fue el comprendido entre 25 a 60 meses (46.3%), seguido de mayor a 60 meses (25.3%) y en menor frecuencia el comprendido a menos de 12 meses (9.5%). La región anatómica de recurrencia local más afectado fue en CSE tanto de la mama derecha como de la izquierda (4.2% y 5.3%, respectivamente). Se observó que un 78.9% hizo recurrencia a distancia en dos o más sitios. En el estado vital actual de las pacientes se encontró que el 21.1% han fallecido, todos por causa del cáncer de mama (100%). (Cuadro 9)

**Cuadro 10.** Correlación entre la clasificación molecular y los grupos de edad en el momento del primer diagnóstico de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

GRUPO DE EDAD DE DIAGNÓSTICO	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	LUMINAL A		LUMINAL B		BASAL		HER2/NEU		Sin Clasificar		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
34-44 <sup>a</sup>	2	12.5%					1	33.3	12	18.2%	15	15.8%
45-55 <sup>a</sup>	5	31.3%					2	66.7%	18	27.3%	27	28.4%
56-66 <sup>a</sup>	6	37.5%	3	42.9%	2	66.7			20	30.3%	30	31.6%
67 <sup>a</sup> -más	3	18.8%	4	57.1%	1	33.3			16	24.2%	23	24.2%
Total	16	100%	7	100%	3	100%	3	100%	66	100%	95	100%

Al correlacionar los resultados de la clasificación molecular y los grupos de edad durante el diagnóstico, se encontró el grupo de edad entre 56<sup>a</sup>-66<sup>a</sup>, se ubican entre los mayores porcentajes de los subtipos Luminal A (37.5%) y Basal (66.7%, pero también en los sin clasificar (31.6%). El Grupo de edad entre los 34<sup>a</sup>-44<sup>a</sup>, obtuvieron el menor porcentajes en todas las clasificaciones (12.5%,0%, 33.3% y 18.2%). (Cuadro 10)

**Cuadro 11.** Correlación entre la clasificación molecular y el tipo histológico de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

TIPO HISTOLÓGICO	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	LUMINAL A		LUMINAL B		BASAL		HER2/NEU		Sin Clasificar		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Ca ductal invasivo NOS	13	81,3%	4	57,1%	2	66,7%	3	100,0%	41	62,1%	63	66,3%
Ca Lobular invasivo	1	6,3%							7	10,6%	8	8,4%
Ca papilar invasivo	1	6,3%	1	14,3%					1	1,5%	3	3,2%
Ca medular									2	3,0%	2	2,1%
Ca Metaplásico									1	1,5%	1	1,1%
Ca Mucinoso									2	3,0%	2	2,1%
Ca Mixto	1	6,3%	2	28,6%					3	4,5%	6	6,3%
Ca Ductal In situ									7	10,6%	7	7,4%
Ca Indiferenciado					1	33,3%					1	1,1%
Ca Microinvasor									1	1,5%	1	1,1%
Ca Apocrino invasor									1	1,5%	1	1,1%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Podemos observar en la correlación entre la clasificación molecular y el tipo histológico que el carcinoma ductal invasivo tipo no especial obtuvo los mayores porcentajes en cada clasificación incluyendo en los sin clasificar (81.3%, 57.1%, 66.7%, 100% y 62.1%), el segundo lugar se diversificó entre los carcinomas lobular, papilar y mixto para el Luminal A (6.3% cada uno), carcinoma mixto para Luminal B (28.6%) y carcinoma indiferenciado para el basal (33.3%). (Cuadro 11)

**Cuadro 12.** Correlación entre la clasificación y el grado histológico de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

GRADO HISTOLÓGICO	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	LUMINAL A		LUMINAL B		BASAL		HER2/NEU		Sin Clasificar		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grado 1									7	10,6%	7	7,4%
Grado 2	11	68,8%	4	57,1%	1	33,3%	1	33,3%	23	34,8%	40	42,1%
Grado 3	5	31,3%	2	28,6%	2	66,7%	2	66,7%	36	54,5%	47	49,5%
No reportado			1	14,3%							1	1,1%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Se encontró en la correlación de la clasificación molecular y los grados histológicos que el Grado 2, obtuvo los mayores porcentajes de las clasificaciones Luminal A y Luminal B (68.8% y 57.1%), en cambio el Grado 3, ocupó la mayor proporción de la categoría Basal y HER2 (66.7% cada uno), cabe destacar que un 54% de los sin clasificar se les diagnosticó Grado 3 (54.5%). (Cuadro 12)

**Cuadro 13.** Correlación entre la clasificación molecular y el Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

IPN (Ca invasor)	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	Luminal A		Luminal B		Basal		HER2/neu		Sin clasificar		Subtotal	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Excelente									1	1.7%	1	1.1%
Bueno	3	18.8%	1	14.3%					3	5.1%	7	8.0%
Moderado1	3	18.8%	1	14.3%	1	33.3%			7	11.9%	12	13.6%
Moderado2	5	31.3%	2	28.6%	1	33.3%			20	33.9%	28	31.8%
Pobre	4	25.0%	2	28.6%			1	33.3%	17	28.8%	24	27.3%
Muy pobre	1	6.3%			1	33.3%	2	66.7%	10	16.9%	14	15.9%
Desconocido			1	14.3%					1	1.7%	2	2.3%
<b>Total</b>	16	100.0%	7	100.0%	3	100.0%	3	100.0%	59	100.0%	88	100.0%

Al observar los resultados de la correlación entre la clasificación molecular y el IPN, encontramos que la categoría Moderado 2 prevaleció en la clasificación Luminal A, compartiendo con otras categorías en el Luminal B y Basal (31.3%, 28.6% y 33.3%), en la clasificación HER2, la categoría Muy Pobre obtuvo mayores porcentajes (66.7%), esta misma categoría obtuvo un 33.3% en la clasificación Basal. (Cuadro 13)

**Cuadro 14.** Correlación entre la clasificación molecular y la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

SOBREVIVENCIA GLOBAL	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	LUMINAL A		LUMINAL B		BASAL		HER2/NEU		Sin clasificar		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menor de 12 meses							1	33,3%	5	7,6%	6	6.3%
12-24 meses	3	18,8%	3	42,9%			1	33,3%	12	18,2%	19	20.0%
25-60 meses	7	43,8%	3	42,9%	3	100,0%	1	33,3%	32	48,5%	46	48.4%
Más de 60 meses	6	37,5%	1	14,3%					17	25,8%	24	25.3%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD</b>												
Menor de 12 meses			1	14,3%			1	33,3%	7	10,6%	9	9.5%
12-24 meses	3	18,8%	2	28,6%			2	66,7%	11	16,7%	18	18.9%
25-60 meses	7	43,8%	3	42,9%	3	100,0%			31	47,0%	44	46.3%
Más de 60 meses	6	37,5%	1	14,3%					17	25,8%	24	25.3%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Podemos constatar que en la correlación entre la clasificación molecular y la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad la categoría entre 25 a 60 meses fue la más alta en las clasificaciones Luminal A (43.8%), Basal (100%) y sin clasificar (48.5% y 47%), compartiendo con otras categorías en Luminal B (42.9%) y Her2 para la supervivencia global (33.3%). Así mismo la categoría menor de 12 meses obtuvo un porcentaje de 33.3% en la clasificación Her2. Significativo fue el hecho que la categoría Más de 60 meses obtuvo un 37.5% en la clasificación Luminal A. (Cuadro 14)

**Cuadro 15.** Correlación entre la clasificación molecular y el estado vital de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el departamento de patología del HEODRA en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

ESTADO VITAL	CLASIFICACIÓN MOLECULAR											
	LUMINAL A		LUMINAL B		BASAL		HER2/NEU		Sin Clasificar		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vivo	16	100,0%	6	85,7%	3	100,0%	1	33,3%	49	74,2%	75	78.9%
Muerto			1	14,3%			2	66,7%	17	25,8%	20	21.1%
<b>Total</b>	16	100%	7	100%	3	100%	3	100%	66	100%	95	100%

Se puede constatar que, al correlacionar la clasificación molecular con el estado vital de las pacientes, el 100% de Luminal A y Basal, el 85.7% de Luminal B, ocuparon la mayor proporción de las pacientes vivas, en el caso del Her2 la mayoría de las pacientes murieron (66.7%) y se observó que un porcentaje de 25.8% de los sin clasificar sufrieron el desenlace fatal. (Cuadro 15)

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, a nivel mundial se ha observado un incremento en los diagnósticos de cáncer de mama, producto de un constante aumento en la esperanza de vida.<sup>35,36</sup> Sin embargo, encontramos que nuestros casos presentan una variabilidad en la frecuencia y una aparente disminución, producto de que en los últimos años el sistema de salud de nuestro país se ha diversificado y por ende los diagnósticos en el sector público se han disminuido.

Según protocolos tanto nacionales como internacionales, la biopsia incisional, excisional y PAAF, están dentro de la gama de procedimientos a utilizar en la etapa de confirmación cito-histopatológica del diagnóstico clínico,<sup>37</sup> así, en nuestro estudio se observó que en el primer tiempo del abordaje, fueron éstos los procedimientos en el orden de frecuencia antes citado, no obstante expertos consideran que la biopsia trucut debe ser la técnica de primera opción, aunque se toma en cuenta que la técnica a utilizar va a depender de las facilidades y medios tecnológicos disponibles en el medio, como también las indicaciones particulares.<sup>37</sup>

Podemos observar que el Grado tumoral 3, fue el más frecuente, diferente a los reportes estadísticos a nivel mundial, que mencionan que el Grado 2 tiene mayor porcentaje,<sup>7,38,39</sup> en este aspecto, el elemento subjetivo inter-observador al aplicar el sistema Scarff-Bloom-Richardson,<sup>38</sup> puede interferir en la gradación. Encontrar un alto porcentaje de estadios III, no debe extrañar, ya que, se ha visto que las poblaciones de recursos limitados como la nuestra, difieren de las poblaciones con suficientes recursos porque presentan cáncer con grado histológico más altos y estadio clínico más avanzado ocupando un 50 a 80 % al momento del diagnóstico. También hay que considerar la influencia de las diferencias étnicas y raciales, culturales y educacionales y que algunas pacientes por cualquiera de estas razones no acuden al médico de forma temprana.<sup>18, 38</sup>

En el presente trabajo, pudimos constatar que tanto la sobrevida global como la supervivencia libre de enfermedad, un total de 73.7% de las pacientes, sobrepasaron los 25 meses o más, creemos que son buenos resultados en el manejo de las pacientes, además de tomar en cuenta que más del 50% completaron el esquema de quimioterapia y más del 80% recibieron o están recibiendo hormonoterapia. Otro factor importante que

se observó fue el cumplimiento de las normativas nacionales realizando como primer momento la quimioterapia, segundo momento la radioterapia y tercer momento la hormonoterapia.<sup>37</sup> En el caso de los porcentajes altos, de tratamiento incompleto de la hormonoterapia, es consecuente con las pacientes que no han completado el periodo de 5 años que esto requiere (2010 y 2011).

No encontramos discrepancias con otros estudios en relación a los grupos de edad de presentación y prevalencia, tamaño tumoral, extensión tumoral y estadio, así mismo en la correlación entre estos hallazgos.<sup>1,4,10,15,16</sup>

La disponibilidad de recursos para obtener un diagnóstico anatomopatológico preciso y la evaluación exacta de los factores pronósticos y predictivos, tales como la presencia o ausencia RE y RP en los tumores y por consiguientes clasificar a las pacientes en los diferentes subtipos moleculares, es crucial para tomar decisiones con respecto al tratamiento sistémico y para proporcionar una atención rentable del cáncer de mama.<sup>18</sup> Es preocupante, por tanto, que nuestros resultados indiquen un alto número de pacientes que no cuentan con dichos estudios (69.5%), repercutiendo en la toma de decisiones del abordaje terapéutico personalizado y óptimo, pudiendo elevar las tasas de tratamientos erróneos, los costos de los mismos, reacciones adversas, los abandonos del tratamiento, condiciones de supervivencia y en consecuencia mala calidad de vida. Se sabe que el ministerio de salud, al momento del estudio, no contempla en su cartera dichos marcadores,<sup>40</sup> por lo que cada paciente precisaba buscar otras alternativas como algunos organismos de ayuda, ya que estos son de alto costo, pero aun así es difícil para esta.

A pesar que se obtuvo un 30.5% de estos resultados en nuestro estudio, son representativos para realizar verificación, comparado con otros trabajos investigativos.

Si bien es cierto el subtipo Luminal A fue el más frecuente, observamos que el porcentaje de pacientes luminal B, fue diferente a los reportados en la mayoría de literaturas, muchos incluso lo ubican en último lugar, sin embargo, otros autores han encontrado ligeras discrepancias en las frecuencias de los diferentes subtipos, explicado por diferencias genéticas y raciales.<sup>12,28,38</sup>

Un IPN Moderado 2 tiene una tasa de supervivencia de 74% a los 10 años, esta misma categoría se ha asociado en un alto porcentaje, según otras series, con el subtipo basal con p53 alterado y con el subtipo Her2 tanto con RE+ y -, en nuestros resultados podemos observar que la categoría Moderado 2, tuvo una relación casi pareja con los subtipos Luminal A, (31.3%), Luminal B (28.6%) y Basal (33.3%), no obstante suponer que los resultados de estos estudios hechos en los países con recursos suficientes se aplican de manera universal en los entornos de recursos limitados como el nuestro, y requieren mayor validación, como en este caso, por consiguiente, en nuestro país, es necesario realizar estudios clínicos científicamente sólidos, para abordar diferencias como la que encontramos en este aspecto.

No se encontraron diferencia con otros estudios en la relación del Subtipo Luminal A con otros factores de buenos pronósticos, incluyendo supervivencia global y libre de enfermedad.<sup>12,28,38</sup> Sin embargo observamos que todos los paciente en la categoría Basal, superaron los 25 meses, tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad, diferente a lo reportado en otras series que han relacionado al subtipo basal con tipos y grados histológicos más agresivos conllevando a pronósticos menos favorables,<sup>12,28,33,38</sup> esta diferencia puede ser explicada por el alto porcentaje de pacientes diagnosticados en estadios II, lo que permite más chance de bloquear el progreso de la patología, de que la mayoría de las pacientes completaron los ciclos de quimioterapia, por lo cual estas pacientes se ven mejor beneficiadas que los subtipos luminal A.<sup>12</sup> Por otro lado, el tiempo de seguimiento de estas pacientes aun no supera los 60 meses, por lo que se debe de esperar más tiempo para obtener resultados definitivos.

Según la OMS y de acuerdo a predicciones basadas en el crecimiento poblacional, se estima que en el año 2030 se presentarán más de 142.100 muertes por cáncer de mama en américa latina y el caribe y se proyecta que el incremento en número de muertes será casi el doble en esta región en comparación con Norte América.<sup>36</sup> En nuestros resultados, es esperanzador ver que el 75% de las pacientes se encuentran con vida, debido a que la mayoría se presentó con características histopatológicas que apuntan a un mejor pronóstico y que la mayor proporción fue manejada por cirujanos oncólogos, como lo

establecen nuestra normativas, además muchas de estas pacientes contaron con resultados de estudios de inmunohistoquímica, lo que permitió su clasificación genética, pudieron obtener un manejo más certero y evidenciar su utilidad en el manejo del cáncer de mama. Sin embargo, no podemos obviar el hecho que porcentajes significativos de grados tumorales 3, IPN pobre, supervivencia global y libre de enfermedad y un 25.8% de las fallecidas no contaron con dichos resultados, haciéndonos cuestionar acerca de los beneficios posibles que hubiesen tenido estas pacientes en el caso de haber contado con la oportunidad acceder a estos recursos de mayor resolución diagnóstica.

Por otro lado, es evidente y urgente que nuestro sistema de salud del país contemple en sus normativas el panel básico de estos marcadores para hospitales de referencia regional,<sup>40</sup> dándole prioridad a un problema de salud crucial tanto en la morbilidad como en la mortalidad, del cáncer de mama.

## **CONCLUSIONES**

El grupo de edad en el momento del diagnóstico sobresalió entre 56<sup>a</sup>-66<sup>a</sup>.

Los procedimientos utilizados para realizar el diagnóstico fueron, en orden de frecuencia, biopsia incisional, excisional y PAAF.

En el tratamiento primario utilizado predominó la mastectomía radical.

En las características histopatológicas prevalecieron: el carcinoma ductal invasor NOS, grado tumoral 3, tamaño del tumor entre 21-50mm, estado ganglionar 0, II estadio anatómico, ausencia de invasión linfovascular, perineural y márgenes libres.

En el carcinoma in situ el índice pronóstico de Van Nuys mediano fue el más frecuente y en el carcinoma invasor lo fue el índice pronóstico de Nottingham moderado.

Los periodos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad superaron los 25 meses.

Los lineamientos de las normativas de manejo y tratamientos fueron satisfactorios en la mayoría de las pacientes, lo que conllevó a un alto porcentaje de pacientes vivas.

En la clasificación molecular, el subtipo Luminal A fue predominó en las pacientes con resultados de inmunohistoquímica, producto del uso de estrógeno, progesterona y Her2.

## **RECOMENDACIONES**

Continuar la promoción de detección temprana del cáncer de mama, aplicando estrategias de divulgación visual, para disminuir los diagnósticos en estadio avanzado.

Estandarizar los reportes histopatológicos utilizando el propuesto por el colegio americano de patólogos (reporte CAP), para mejorar los servicios ofertados a estas pacientes.

Desarrollar e institucionalizar los registros de cáncer y digitalizar el llenado de las hojas de biopsias y los sistemas de búsquedas de expedientes, con el objetivo de facilitar la evaluación de la eficacia de la atención del cáncer de mama en la región a la que sirven, y reconocer las áreas a las cuales deben aplicarse los escasos recursos para optimizar la atención de esta patología.

Que el ministerio de salud contemple en sus normativas el panel básico de biomarcadores para cáncer de mama en los hospitales de referencia regional.

Que este trabajo sirva como precedente a otros estudios con el objetivo de continuar la investigación hasta obtener un 100% de pacientes tratadas con un alto nivel de resolución y así contribuir en la búsqueda de respuestas de esta prioridad de salud a nivel nacional.

## Revisión bibliográfica

1. Tavassoll, Fattaneh A; Devile, Peter. Tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. Lyon, France. IARC Press. 2002.
2. Instituto Mexicano de seguridad social. Detección y atención integral del cáncer de mama-Guía técnica. Comité de elaboración.
3. Arroyo Yustos, M et al. Cáncer de mama. Departamento de Medicina. Madrid. Medicine. 2009; 10(24):1575-82.
4. Pérez, Victor et al. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Tlalpan, México DF. Cancerología 3 (2008): 7-17
5. Institutito nacional del cáncer, Gobierno de USA. Diccionario del cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>.
6. Leong, Anthony S.-Y; Zhuang Zhengping. The Changing Role of Pathology in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Australia. Pathobiology 2011;78:99–114
7. M. Panal Cusati et al. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Elsevier España. Rev Senol Patol Mamar. 2014;27(4):163---169
8. Guerra I, Pelayo A, et al. Carcinoma de mama en 108 mujeres Jóvenes. Un nuevo índice pronóstico inmunohistoquímico. III congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. Madrid, España.
9. Pérez-Requena, José et al. Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. Rev Esp Patol 2002; Vol 35, n.º 3: 315-324
10. Silvera Arenas, Luz Alba et al. Análisis de los factores inmunohistopatológicos (receptores hormonales, estrógenos, progesterona y ERB-2) asociados al pronóstico del cáncer de mama en la población de Barranquilla (2004- 2005). Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2007; 23 (2): 150-161
11. Rakovitch, E et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. British Journal of Cancer (2012) 106, 1160 – 1165.
12. Pérez Rodríguez G, Prevalencia de subtipos por Inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. México. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):193---198

13. Quintero Cuadra, Yolanda. Carcinoma infiltrante de mama en biopsias recibidas y diagnosticadas en el departamento de patología HEODRA enero-diciembre de 2000 (Tesis para optar al título especialista en patología).
14. Berrios E. Receptores Hormonales estrógenos y progesterona, expresión de p53 y ki67 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mamas, en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales (HEODRA) de León. Enero de 2003. Tesis para optar al título de Master en Bioquímica Clínica.
15. López Membreño, C M. Descripción clínica, anatomopatológica y epidemiológica de los casos de cáncer de mama atendidos en el HEODRA – León 2004- 2005. León- 2006, (Tesis para optar al título especialista en patología).
16. Ruiz, Albertina. Factores Pronósticos de pacientes con Cáncer Infiltrante Primario de Mama Diagnosticadas en el Departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007- 31 Diciembre 2011 (Tesis para optar al título especialista en patología).
17. Porras García, Mauricio. Clasificación por microarreglos en el cáncer de mama en el servicio de cirugía del hospital militar escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños de Enero de 2008 a Diciembre de 2011. (Tesis para optar al título especialista en Cirugía General)
18. Harford, Joe. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low- and Middle- Income Countries. Breast Healthcare Program Resource Allocation. 2008 American Cancer Society. Cancer 2008;113(8 suppl):2282–96.
19. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 1999; 124: 966-78
20. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano consenso nacional inter-sociedades. Mayo 2016. <http://www.patologia.org.ar/factores-pronosticos-y-predictivos-en-cancer-de-mama-temprano/>
21. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW y cols. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with longterm follow up. J Clin Oncol 1993; 11: 2090-2100

22. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo A, Buzdar A, Hortobagyi G, Giordano S. Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30)
23. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187-94
24. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2007;14(12):3345-51.
25. Vlastos G, Rapiti E, Bouchardy C, et al. Optimal loco-regional treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer patients is associated with a significant survival advantage. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Sup 1):S233.
26. Wachtel, MS, Halldorsson, Dissanaik S. Nottingham Grades of Lobular Carcinoma Lack the Prognostic Implications. They Bear for Ductal Carcinoma *Journal of Surgical Research* 166, 19–27 (2011)
27. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (suppl 1): S3-S8
28. Anteliz O., Ayala J. et al. Expresión de los receptores hormonales (RE/RP) y sobreexpresión de la proteína HER-2/neu en carcinoma ductal infiltrante. Bucaramanga. *Salud UIS* 2011; 43 (2): 149-158
29. Cobo Aguilar, Davinia. Factores pronósticos en cáncer de mama. Virgen de las Nieves, Granada. 2012.
30. Tsuda H, HER-2(c-erbB-2) Test Update: Present status and problems. *Breast Cancer* 2006; 13(3): 236-248
31. Hauser-Kronberg C, Dandachi N, Comparison of chromogenic in situ hybridization with others methodologies for HER2 status assessment in breast cancer *J Mol Histology* 2004; 35:647-653
32. Schmidt M, Lewark B, Kohlschmidt N, et al Longterm prognostic significance of HER-2/neu in untrated node-negative breast cancer depends on the method of testing *Breast Cancer Res* 2005; 7: R256-R266
33. F. Imigo et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. Chile. *Cuad. Cir.* 2011; 25: 67-74

34. Departament de Salut de Catalunya. Oncoguias. 2008. [www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)
35. Siegel, Rebecca L. Cancer Statistics, 2016. American Cancer Society. CA CANCER J CLIN 2016;66:7–30
36. OMS. Cancer de mama en las America Latina. 2014. <http://globocan.iarc.fr/>.
37. Ministerio de salud. Republica de Nicaragua. Normas tecnicas de prevención, detección y atención del cáncer de mama. [www.minsa.gob.ni/](http://www.minsa.gob.ni/)
38. Ornelas-Aguirre J. M. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. Cir Cir 2013;81:496-507
39. Flores-Luna, Lourdes. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Mexico. Salud Publica Mex 2008;50:119-125
40. Ministerio de salud. Lista básica de insumos y reactivos de laboratorio clínico, epidemiológico y patología. Normativa 041. [www.minsa.gob.ni/](http://www.minsa.gob.ni/)
41. Cárdenas Sánchez J. Consenso *Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. Sexta revisión. Colima 2015. <http://consensocancermamario.com>

# ANEXOS

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### DATOS GENERALES

N° de biopsia/BAAF: \_\_\_\_\_ N° de expediente \_\_\_\_\_ Edad actual: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico: \_\_\_\_\_ Edad del diagnóstico: \_\_\_\_\_ N° de teléfono \_\_\_\_\_

### Procedimiento realizado:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> PAAF(Momento____)               | <input type="checkbox"/> Mastectomía simple(Momento____)    |
| <input type="checkbox"/> Biopsia incisional(Momento____) | <input type="checkbox"/> Mastectomía radical: (Momento____) |
| <input type="checkbox"/> Biopsia excisional(Momento____) | Tipo_____   |

### CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS

Tamaño del tumor:  ≤1mm  >10-≤20 mm  >20-≤50 mm  >50 mm

N° de Ganglios/ganglios positivos: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

### Tipo histológico:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Carcinoma ductal invasivo (NOS) | <input type="checkbox"/> Carcinoma papilar invasivo |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma lobular invasivo      | <input type="checkbox"/> Carcinoma metaplásico      |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma medular               | <input type="checkbox"/> Otros(OMS) ¿Cuál? _____    |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma mucinoso              |   |

Grado histológico:  I  II  III  No reportado

Necrosis:  Presente  Ausente  No reportado

Invasión Linfática:  Presente  Ausente  No reportado

Invasión Sanguínea:  Presente  Ausente  No reportado

Invasión Perineural:  Presente  Ausente  No reportado

### Márgenes:

Tomados por el tumor  Menos de 1 mm  Libres mayor a 3mm  No reportado

### Índice pronóstico de Nottingham (Carcinoma invasor):

- |                                    |                                    |                                      |
|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Excelente | <input type="checkbox"/> Moderado2 | <input type="checkbox"/> Desconocido |
| <input type="checkbox"/> Bueno     | <input type="checkbox"/> Pobre     |                                      |
| <input type="checkbox"/> Moderado1 | <input type="checkbox"/> Muy Pobre |                                      |

### Índice pronóstico de Van Nuys (Carcinoma in situ)

Bajo  Mediano  Alto

TNM \_\_\_\_\_ Estadío Anatómico: \_\_\_\_\_

**ESTADO VITAL:**

Vivo    Muerto    Causa de la muerte: Por cáncer de mama    Otra causa

**Tratamiento adyuvante:**

**Hormonoterapia:** Completa    Incompleta    No aplicado

**Quimioterapia:** Completa    Incompleta    No aplicado

**Radioterapia:** Completa    Incompleta    No aplicado

**Sobrevida:**  <12 meses     12-24 meses     25-60 meses     > 60 meses

**Supervivencia libre de enfermedad:**

<12 meses     12-24 meses     25-60 meses     > 60 meses

**Lugar de recurrencia Local:**

<input type="checkbox"/> CSE (MD)	<input type="checkbox"/> CIE (MD)	<input type="checkbox"/> CSE (MI)	<input type="checkbox"/> CIE (MI)
<input type="checkbox"/> CSI (MD)	<input type="checkbox"/> Central (MD)	<input type="checkbox"/> CSI (MI)	<input type="checkbox"/> Central(MI)
<input type="checkbox"/> CII (MD)		<input type="checkbox"/> CII (MI)	<input type="checkbox"/> Ninguno

**Lugar de recurrencia a distancia:**

Hueso     Hígado  
 Pulmón     SNC     Otros\_\_\_\_\_

**Resultados de inmunohistoquímica:**

P53:	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
HER2:	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
RE:	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
RP:	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
Ki67:	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado

**Clasificación Molecular:**

Luminal A     Basal     Sin clasificar  
 Luminal B     Her2/neu