



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES
FEMENINOS. HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO. ENERO-
JUNIO 2016.

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: DANIELA AGUIRRE ZAPATA

TUTOR: DRA. LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2018

PÁGINA DE APROBACIÓN DE LA TUTORA

Samborondón, 5 Octubre del 2018

HOJA APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, Lourdes González-Longoria Boada, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES FEMENINOS. HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO. ENERO-JUNIO 2016" presentado por la alumna Daniela Aguirre Zapata egresada de la Carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo febrero 2017 - octubre 2018 en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.



Dra. Lourdes González – Longoria Boada
Docente Tutor
Facultad Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espiritu Santo

PÁGINA DE DEDICATORIA

Mi trabajo y carrera quiero dedicárselos a Dios, por permitirme cumplir cada meta que me propuse a lo largo de todos estos años.

A mis padres, mis ángeles guardianes en la tierra, que con su amor y esfuerzo me acompañaron en cada paso que di, confiando plenamente en mí, por ellos soy quien soy hoy en día.

A mis abuelitos, especialmente a mi ángel en el cielo, les cumplí lo que siempre les prometí, lo que tanto deseaban. Todo esto es para ustedes.

Por último quiero dedicarle este trabajo a todos los pacientes oncológicos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, por su fortaleza y lucha con la que se enfrentan día a día.

PÁGINA DE RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espiritu Santo por brindarme la oportunidad de desarrollar capacidades y competencias durante seis años.

A mi tutora, la Dra Lourdes González – Longoria Boada por haberme guiado durante la elaboración de esta investigación, aportando con conocimientos y buenos consejos.

Al Hospital Teodoro Maldonado Carbo por darme la oportunidad de realizar una investigación en el área de oncología.

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Descripción del problema	5
1.3. Justificación	5
1.4. Objetivos generales y específicos	6
1.4.1. Objetivo general	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación	7
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO	8
2.1. Cáncer de mama	8
2.1.1. Epidemiología	8
2.1.2. Manifestaciones clínicas	9
2.1.3. Clasificación patológica.....	10
2.1.4. Diagnóstico	12
2.1.5. Estatificación de Cáncer de mama.....	14
2.2. Clasificación molecular del cáncer de mama.....	15
2.3. Biomarcadores en cáncer de mama	19
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	22
3.1. Diseño de la investigación	22
3.1.1. Lugar	22
3.1.2. Tipo de investigación.....	22
3.1.3. Alcance	22
3.2. Población y muestra	22
3.2.1. Criterios de inclusión	23
3.2.2. Criterios de exclusión	23

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	23
3.4. Operacionalización de las variables	25
3.5. Cronograma.....	28
3.6. Aspectos éticos y legales.....	25
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	27
4.1. Análisis de resultados.....	27
4.1.1. Clasificación molecular de cáncer de mama	27
4.1.2. Descripción de características epidemiológicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de mama.	28
4.1.3. Relación entre la clasificación molecular y evolución clínica de la población de estudio.....	29
4.2. Discusión de resultados.....	31
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
5.1. Conclusiones	35
5.2. Recomendaciones	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios del cáncer de mama.....	15
Tabla 2. Características epidemiológicas e histopatológicas.....	28
Tabla 3. Estadio clínico del cáncer de mama en la población de estudio	29
Tabla 4. Relación entre estadio clínico y patrón molecular “Luminal A” del cáncer de mama	30
Tabla 5. Relación entre estadio clínico y patrón molecular “Triple negativo” del cáncer de mama	30
Tabla 6. Relación entre patrón molecular y evolución de pacientes con cáncer de mama	31

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Selección de participantes de estudio, según aplicación de criterios de inclusión y exclusión.....	23
Figura 2. Clasificación molecular del cáncer de mama de la población de estudio	27
Figura 3. Clasificación TNM del Cáncer de mama.....	47
Figura 4. Estadios del cáncer de mama.....	48

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres en el mundo. Durante los últimos 15 años, los tratamientos han sido más personalizados debido a la clasificación molecular de la enfermedad. **Objetivo:** Describir la clasificación molecular de cáncer de mama en pacientes femeninos. **Metodología:** Estudio descriptivo, retrospectivo de enfoque cualitativo, realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo; en pacientes mayores de 18 años, género femenino diagnosticados de cáncer de mama en el periodo 2016. Se obtuvo una muestra de 111 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión. Se almacenaron en Microsoft Excel, fueron procesadas mediante el programa estadístico SPSS a través de medidas de frecuencia y relación. **Resultados:** Predomina la clase molecular Luminal A con el 37.9%, seguido de la clase Triple negativo (23.4%) y clase Luminal B y Her 2neu con frecuencia similar. El grupo más frecuente fue 61 a 70 años (27.9%), seguido por 51 a 60 años (26.1%). El adenocarcinoma ductal fue el tipo histológico más frecuente con un 98.2%. El 21,9% de la población se encuentra en estadio II que indica un cáncer diseminado a ganglios axilares; un tumor menor de 20 mm; o lesión menor de 50 mm. Finalmente, no hay relación entre la clasificación molecular y el estadio clínico. **Conclusión:** La clase molecular del cáncer de mama más frecuente en las participantes del estudio es Luminal A, cuyo pronóstico es favorable en comparación a los otros subtipos según la literatura.

Palabras clave: cáncer de mama, subtipo molecular, clasificación molecular, terapéutica, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women in the world. During the last 15 years, treatments have been personalized due to the molecular classification of the disease. **Objective:** To describe the molecular classification of breast cancer in female patients. **Methodology:** Descriptive, retrospective study of qualitative approach, carried out in the Hospital Teodoro Maldonado Carbo; in patients over 18 years of age, female gender diagnosed with breast cancer in the 2016 period. A sample of 111 patients who met the inclusion criteria was obtained. They were stored in Microsoft Excel, they were processed through the statistical program SPSS through frequency and relationship measurements. **Results:** Luminal A molecular class predominated with 37.9%, followed by the class Triple negative (23.4%) and class Luminal B and Su 2+ with the similar frequency. The most frequent group was 61 to 70 years (27.9%), followed by 51 to 60 years (26.1%). Ductal adenocarcinoma was the most frequent histological type with 98.2%. 21.9% of the population is in stage II that indicates a cancer spread to axillary lymph nodes; tumor measures less than 20 mm; or lesion smaller than 50 mm and that has not taken axillary ganglia. Finally, there is no relationship between molecular classification and clinical stage. **Conclusion:** The molecular class of breast cancer most frequent in the study participants is Luminal A, whose prognosis is favorable in comparison to the other subtypes according to the literature.

Keywords: breast cancer, molecular subtype, molecular classification, therapeutic, prognosis.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que abarca una gran variedad de entidades que muestran una variación considerable en los atributos clínicos, morfológicos y moleculares. Las clasificaciones tradicionales que incluyen la evaluación histológica y la estadificación clínica se utilizan para guiar el manejo del paciente. En los últimos años, ha habido un progreso exponencial en el análisis molecular con profundas implicaciones para la comprensión de la biología del cáncer de mama y, por lo tanto, la clasificación¹.

En la actualidad existen marcos basados en el genoma para la categorización molecular del cáncer de mama, incluido el desarrollo de firmas predictivas que potencialmente permiten la individualización del tratamiento. Es decir, la clasificación tradicional del cáncer de mama se basa en las características histopatológicas, pero ofrece un valor pronóstico limitado. La nueva caracterización molecular del cáncer de mama con marcadores celulares ha permitido una nueva clasificación que ofrece valor pronóstico, con categorías predictivas de agresividad de la enfermedad².

Estas clases moleculares también abren la puerta a opciones terapéuticas personalizadas, con nuevas terapias dirigidas a receptores. Por ejemplo, los subtipos de cáncer invasivo como los subtipos luminales A y B muestran un mejor pronóstico y respuesta a las terapias dirigidas a los receptores hormonales en comparación con los subtipos triple negativos^{3,4}. Por otro lado, los tumores triple negativos responden mejor que los tumores luminales a la quimioterapia^{3,4}. Así mismo, los tumores que muestran la amplificación del oncogén ERBB2 (también conocido como el oncogén HER2/neu) responden a fármacos dirigidos contra este oncogén, como el trastuzumab⁵.

Debido al impacto evidenciado, el estudio de la clase molecular del cáncer de mama, representa una opción válida en el abordaje de estas pacientes; así como un posible mecanismo terapéutico frente a la patología. De ahí, la importancia del presente estudio que tiene como objetivo describir la clasificación molecular del cáncer de mama en la población de estudio; generando información propia que contribuirá al desarrollo de planes de intervención que mejoren la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico de los pacientes.

1.1. Antecedentes

El cáncer de mama es el más común en las mujeres a nivel mundial; según Globocan la tasa de incidencia de esta patología ha aumentado un 20% y la mortalidad en un 14% en los últimos cinco años a nivel mundial⁶. Se indicó que el 99.5% de las personas que murieron por esta enfermedad en el 2016 fueron mujeres⁷.

Se ha determinado al cáncer de mama como uno de los más comunes que afecta a la sociedad, con un aumento de la incidencia durante 20 años. De acuerdo a informes realizados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 641 personas murieron a causa de cáncer de mama en el 2016 y desde el 2012 se ha registrado 2.760 muertes a consecuencia de la patología⁷.

La comprensión de la biología de la enfermedad y los hallazgos basados en la caracterización genética molecular se han convertido en un componente importante de la terapia en los últimos años. Este método permite comprender las variaciones en los pacientes a nivel molecular, para realizar la clasificación de los diferentes fenotipos y adaptar el tratamiento a cada paciente⁸. Actualmente, se ha indicado que se puede realizar la clasificación molecular de cáncer de mama en subtipos mediante marcadores de inmunohistoquímica⁹.

En Ecuador, se han registrado diversos estudios en relación al cáncer de mama. Pesantez, determinó la relación del estado molecular con la supervivencia de enfermedad en pacientes con cáncer de mama en estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia¹⁰. En esta investigación se informa que la distribución de los subgrupos moleculares fue similar a los reportados por la literatura, siendo más frecuente el

subtipo Luminal A con el 42.2%. Sin embargo, el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad y global fue menor, sin encontrar significancia estadística.

De igual forma, en un estudio realizado en el 2014, se correlacionó el subtipo molecular con el pronóstico de la enfermedad. Se reportó una mayor supervivencia libre de enfermedad para el subtipo luminal A; mientras el triple negativo presentó un peor pronóstico¹¹.

El estudio molecular se basa en la identificación de genes, este procedimiento describe los subgrupos de tumores más homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos⁹. Todo ello, mediante la comprensión de alteraciones en ADN, ARN y cambio funcionales de proteínas⁸. No obstante, se ha indicado que existe variabilidad en la respuesta terapéutica entre los tumores de un mismo grupo, por lo cual se ha planteado que diferentes tipos de cánceres mamarios se encuentran regida por diferentes genes¹².

La clasificación molecular permite un pronóstico más exacto del tipo y estadio del tumor; lo que conlleva a una elección terapéutica más acertada en este grupo poblacional. Por tanto, constituye un tema importante de estudio conocer los subtipos moleculares en el medio para poder realizar un programa de intervención y diagnóstico oportuno que mejoren las decisiones terapéuticas, supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, los datos obtenidos representan una línea base epidemiológica para investigaciones futuras en relación al tema.

1.2. Descripción del problema

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de mama es uno de los más frecuentes, tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo. Inicialmente, se estimó que 519 000 mujeres murieron a causa de este cáncer¹³, valor que ha aumentado a 548 mil mujeres por año en los últimos años¹⁴. Aunque se ha considerado una enfermedad de mundo desarrollado; la mayor parte de las defunciones corresponden a registros de países en desarrollo.

Se ha sugerido, que el perfil molecular proporciona información clínicamente relevante más allá de las clasificaciones actuales basadas en la patología. A su vez, la clasificación molecular constituye una herramienta para la tipificación y pronóstico de los pacientes con cáncer de mama. Además Young et al., describieron que el patrón molecular del cáncer de mama varía entre las diferentes regiones¹.

En el país, no se cuenta con una especificación propia sobre el patrón molecular en la población en mención; a pesar del impacto en la salud pública ejercido por estas pacientes. Por tanto, se requiere de información propia que permita conocer los patrones epidemiológicos de la población. Con este estudio se pretende identificar los principales patrones moleculares que se expresan en la población con cáncer de mama y con ello responder a la pregunta: ¿Cuál es el patrón molecular más frecuente en pacientes femeninos objeto de estudio?

1.3. Justificación

El conocimiento sobre el patrón genético o más bien molecular de los marcadores tumorales del cáncer de mama ha tenido gran impacto sobre el diagnóstico del tipo de tumor, estadio y en la elección del tipo de

terapia o la expectativas de vida de las pacientes. Por ello, se han intensificado los estudios durante los últimos 15 años, en relación a los 5 subtipos moleculares intrínsecos de la patología: Liminal A, Luminal B, HER-2, Basal-like y Claudin-low⁹.

Actualmente, representa un alto porcentaje de mortalidad el cual ha ido aumentando drásticamente en la última década¹³. Esta problemática requiere utilizar nuevas herramientas que ayuden en la actualización del abordaje clínico y terapéutico de esta patología. En el país, no existe una base de datos propia respecto al subtipo molecular del cáncer de mamá. Por tanto, este estudio permite conocer el patrón molecular de la patología en la población, lo que generará datos propios y aplicables a individuos del medio con la patología en mención.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Describir los patrones moleculares de cáncer de mama de mayor incidencia en pacientes femeninos del IESS durante periodo 2016.

1.4.2. Objetivos específicos

- Describir los patrones moleculares cáncer de mama, de mayor prevalencia en las pacientes a estudiar.
- Describir las características histopatológicas de pacientes con cáncer de mama.
- Valorar la relación entre la clasificación molecular y evolución clínica de la población de estudio.

1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación

El patrón molecular Luminal A es el más frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1. Cáncer de mama

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con más frecuencia, y representa más de un millón de casos cada año¹⁵. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En los Estados Unidos, es el cáncer femenino más común, y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres¹⁴.

2.1.1. Epidemiología

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo, incluidos los países de bajos y medianos ingresos^{15,16}. Las tasas de incidencia son más altas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y en Europa occidental y septentrional, y las más bajas en Asia y el África subsahariana⁶. Es probable que estas diferencias internacionales estén relacionadas con cambios sociales como resultado de la industrialización (por ejemplo, cambios en la ingesta de grasas, peso corporal, edad de la menarquia y/o lactancia, y patrones reproductivos tales como menos embarazos y mayor edad al primer nacimiento). Los estudios sobre los patrones de migración hacia Estados Unidos se han relacionado con la importancia de los cambios culturales y/o ambientales¹⁴.

Es una enfermedad hormono dependiente, la proporción mujeres–varones es 150:1, en la mayor parte de tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia de acuerdo a la edad se observa una línea recta con incremento por cada año de vida transcurrido¹⁷. En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes, 30 de cada 100.000 mujeres son diagnosticadas con esta enfermedad anualmente, la mitad de esta cifra ya se encuentran en etapas avanzadas lo que disminuye las posibilidades de supervivencia⁷.

De acuerdo a los datos obtenidos por medio del Registro Nacional de Tumores Solca, se determina que el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia con una tasa de 33.3% en Quito, seguido de 24% Cuenca y finalmente Guayaquil con 22.9%¹⁸.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

Las características típicas del cáncer invasivo constituyen: la detección de una masa palpable hasta en el 25% de las mujeres con una mamografía normal, que aumenta a un 30% en aquellas pacientes que se realizan exámenes imagenológicos en varios intervalos de tiempo; por ello el diagnóstico de cáncer de mama requiere una evaluación histológica.¹⁹ Además, las mujeres que no tienen acceso a las mamografías de detección y las mujeres menores de 40 años que no se someten a mamografías de detección de rutina pueden presentar una masa mamaria o axilar con o sin cambios en la piel.

Las características "clásicas" de una lesión cancerosa incluyen: una lesión dura, inmóvil, dominante única con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden distinguir confiablemente un tumor benigno de uno maligno. La enfermedad loco regional avanzada incluye adenopatías axilares o hallazgos cutáneos como eritemas, engrosamiento o formación de hoyuelos en la piel suprayacente (piel de naranja), lo que sugiere un cáncer de mama inflamatorio²⁰. Por otro lado, los síntomas del cáncer metastásico dependen de los órganos involucrados; siendo los más comunes de afectación huesos (dolor de espalda o piernas), hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y pulmones (dificultad para respirar o tos).

En relación a los estudios imagenológicos, los hallazgos mamográficos clásicos incluyen la presencia de masas o densidades de partes blandas y microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una masa de tejido blando espiculada, con casi el 90% que representa un cáncer invasivo. También, la ecografía de mama a menudo se usa para distinguir una lesión benigna frente a una maligna. Las características ecográficas de la malignidad están dadas por: la presencia de espículas, hipoecogenicidad, microlobulación, calcificaciones internas, sombras, una lesión más alta que ancha y márgenes angulares²¹. La resonancia magnética (RM) se usa generalmente para examinar a las mujeres en alto riesgo de cáncer de mama. Aunque casi todos los cánceres de mama invasivos se potencian con la RM con contraste de gadolinio, la RM no es lo suficientemente específica como para obviar la necesidad de una biopsia.

Las características de RM del cáncer de mama incluyen márgenes irregulares o espiculados, realce en forma de borde, realce interno heterogéneo y tabiques internos mejorados, La mejoría regional no masiva en la RM con contraste también puede aumentar la sospecha de una lesión invasiva, particularmente si la mejora se asocia con una lesión focal o exhibe distribución segmentaria²².

2.1.3. Clasificación patológica

Existen varios tipos histológicos de cáncer de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. Los más comunes se describen a continuación²³:

- Carcinoma ductal infiltrante: son el tipo más común de cáncer de mama invasivo, y representan del 70 al 80% de las lesiones invasivas. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de

células con cantidades variables de formación de glándulas y características citológicas que van desde lesiones leves hasta altamente malignas.

- Carcinoma lobulillar infiltrante: comprenden el 8% aproximadamente de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente se caracterizan por células pequeñas que infiltran insidiosamente el estroma mamario y tejido adiposo individualmente y en un patrón de archivo único.
- Carcinoma ductal/lobular mixto: una apariencia histológica mixta que comprende características ductales y lobulares se define como un carcinoma mixto invasivo. Estos comprenden el 7% de los cánceres de mama invasivos.
- Otros tipos histológicos incluyen carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares y papilares. Juntos representan menos del 5% de los cánceres invasivos.

De igual forma, en los últimos tiempos ha cobrado importancia la determinación y establecimiento de perfiles de expresión genética, siendo los subtipos moleculares mayormente identificados²⁴:

- Subtipos luminales: los subtipos luminales se caracterizan por ser luminales A y luminales B. Son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de los cánceres de mama ER-positivos. El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Típicamente expresan citoqueratinas 8 y 18.
- Enriquecido con HER2: el subtipo enriquecido con factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) representa

aproximadamente 10 a 15% de cánceres de mama y se caracteriza por alta expresión de HER2 y agrupaciones de genes de proliferación y baja expresión de los grupos de genes luminales y basales. Estos tumores a menudo son negativos para ER y PR. Solo la mitad de los cánceres de mama HER2 positivos clínicos son HER2 enriquecidos en perfiles moleculares; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero está compuesta principalmente de subtipos luminales HER2-positivos.

- Subtipos basales: la mayoría de estos tumores pertenecen a la categoría de cánceres de mama triple negativos porque son estrógenos (ER), progesterona (PR) y HER2 negativos.

2.1.4. Diagnóstico

Una vez que se establece el diagnóstico de cáncer de mama, es importante definir con precisión la extensión inicial de la enfermedad, ya que esta información afectará las recomendaciones de tratamiento. El diagnóstico de cáncer de mama se define por la presencia de células epiteliales malignas (carcinoma). El diagnóstico diferencial incluye neoplasias malignas que se desarrolla a partir de células epiteliales, mesoteliales, adenomioepiteliales, progenitoras luminales y células madre basales²⁵.

Para las mujeres que se someten a una biopsia, el diagnóstico diferencial patológico debe incluir otras lesiones mamarias más allá del cáncer de mama invasivo. Dada la heterogeneidad en la presentación y las características patológicas del cáncer de mama invasivo, a menudo se requiere experiencia en patología mamaria para distinguir el carcinoma invasivo de otras lesiones mamarias. Las lesiones mamarias que deben considerarse en la revisión de la patología incluyen^{26,27}:

- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones precancerosas confinadas a los conductos y los lóbulos mamarios, y es potencialmente una lesión precursora del cáncer de mama invasivo. El CDIS se caracteriza por el tamaño de la lesión, grado nuclear, presencia y extensión de la necrosis del comedón y patrón arquitectónico.
- Cáncer de mama micro invasivo (CDIS con microinvasión) generalmente se presenta como una masa palpable. En el examen patológico, es un carcinoma invasivo de la mama donde el foco más grande no es más de 1mm. Tiende a estar asociado con CDIS de alto grado y necrosis tipo comedón.
- Otros cánceres: la mama puede originar otras neoplasias invasivas distintas del cáncer de mama primario. Estos tumores raros incluyen sarcoma, enfermedad de Paget, tumor de filodes y linfoma. Se requiere una biopsia para distinguir estos tumores del cáncer de mama primario.
- Sarcoma de seno: los sarcomas de seno son tumores histológicamente homogéneos poco frecuentes que surgen del tejido conjuntivo dentro de la mama. Pueden surgir de nuevo, después de la radioterapia o en el contexto del linfedema.
- Enfermedad de Paget de la mama: generalmente se presenta como una lesión cruda, escamosa, vesicular o ulcerada que comienza en el pezón y se disemina a la areola. Más del 80% de los casos están asociados con un cáncer de mama subyacente y generalmente son HER2 positivos.
- Tumores Filodes: son tumores fibroepiteliales de mama poco comunes que pueden comportarse de manera variable y se

clasifican como benignos, border-line o malignos según criterios histológicos.

- Linfoma: el linfoma del seno generalmente se presenta como una masa mamaria unilateral indolora en una mujer mayor. La gran mayoría son linfomas no Hodgkin, más comúnmente del linaje de células B.

2.1.5. Estadificación de Cáncer de mama

Sistema TNM

Es sistema de clasificación se encuentra basado específicamente en el tamaño del tumor (T), diseminación a ganglios (N) y metástasis a otros órganos (M). A partir de tales parámetros, se establece un estadio para la lesión, que hace referencia a la extensión del cáncer. Esto a su vez orienta a entender la gravedad del cáncer y la posibilidad de sobrevivir, realizar un mejor plan de tratamiento²⁸.

El sistema de TNM representa el sistema de estadificación de cáncer de mayor uso, puesto que es aplicable a diversos tipos de cánceres. Las letras (tomadas de las variables en mención) se acompañan de números que otorgan mayor detalle acerca del cáncer, según se detalla a continuación (ANEXO # 2):

Tumor primario (T):

- TX: No puede medirse un tumor primario
- T0: No puede encontrarse un tumor primario
- T1, T2, T3, T4: Se refiere al tamaño y/o extensión del tumor principal. En cuanto más grande es el número después de la T, mayor es el tumor o tanto más ha crecido en los tejidos cercanos.

Las T pueden dividirse todavía más para proveer más detalle, como T3a y T3b.

Ganglios linfáticos regionales (N):

- NX: No puede medirse el cáncer en los ganglios linfáticos cercanos
- N0: No hay cáncer en los ganglios linfáticos cercanos
- N1, N2, N3: Se refiere al número y ubicación de los ganglios linfáticos que tienen cáncer. En cuanto más grande es el número después de la N, más son los ganglios linfáticos que tienen cáncer.

Metástasis distante (M):

- MX: No puede medirse la metástasis
- M0: El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo
- M1: El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo

Otras formas de describir el estadio es agruparlo en 5 estadios menos detallados (ANEXO # 3), identificados en la siguiente tabla.

Tabla 1. Estadios del cáncer de mama	
ESTADIO	DESCRIPCIÓN
Estadio 0	Hay células anormales presentes pero no han infiltrado la membrana basal. Se llama también carcinoma in situ, o CIS. El CIS no es cáncer, pero puede convertirse en cáncer.
Estadio I Estadio II Estadio III	Hay cáncer presente. En cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo

2.2. Clasificación molecular del cáncer de mama

La heterogeneidad celular y molecular del cáncer de mama y la gran cantidad de genes implicados en el control del crecimiento, la muerte y la diferenciación celular enfatizan la importancia de estudiar múltiples

alteraciones genéticas en conjunto. El perfil de expresión génica permite la medición simultánea de la actividad (expresión) de miles de genes en una célula de cáncer de mama. Las aplicaciones futuras de exámenes de alto rendimiento sin duda adoptarán el mismo enfoque para las proteínas (proteómica), la variabilidad de la línea germinal en todo el genoma (polimorfismos de un solo nucleótido) o el metabolismo celular (metabolómica)²⁴.

Los estudios de expresión génica han identificado varios subtipos distintos de cáncer de mama que difieren marcadamente en el pronóstico y en los objetivos terapéuticos que expresan²⁹⁻³³. La lista de genes que diferencia estos subtipos se denomina lista intrínseca y está formada por varios grupos de genes relacionados con la expresión del receptor de estrógeno (ER) (el grupo luminal), la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), la proliferación y un grupo único de genes llamado grupo basal. Otros están siendo identificados, ya que los investigadores continúan estudiando los datos genómicos derivados de muestras de cáncer de mama.

Los subtipos intrínsecos se segregan en dos grupos que corresponden a la expresión de genes relacionados con receptores hormonales. Esta segregación es consistente tanto con la literatura como con la experiencia clínica que muestran que los cánceres ER-positivos y ER-negativos definen fenotipos biológicamente distintos que pueden derivarse de diferentes células progenitoras. Sin embargo, la validez analítica y la utilidad clínica para determinar los subtipos intrínsecos dependen del ensayo específico y del uso clínico preciso en el que se aplicará el ensayo³⁴.

Subtipo luminales: los genes expresados Luminal A y Luminal B se asocian con las células epiteliales luminales del tejido mamario normal y se superponen con los cánceres de mama ER-positivos definidos mediante ensayos clínicos. El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama; típicamente expresan citoqueratinas luminales 8 y 18. Estos son los subtipos más comunes, constituyen la mayoría de los cánceres de mama ER-positivos, y se caracterizan por la expresión de ER, receptor de progesterona (PR) y otros genes asociados con la activación de ER. A pesar de que comprende la mayoría de los cánceres de mama ER-positivos, los subtipos luminal A y luminal B tienen algunas importantes distinciones moleculares y de pronóstico.

- Luminal A: que probablemente constituyen alrededor del 40% de todos los cánceres de mama, generalmente tienen una alta expresión de genes relacionados con ER, baja expresión del grupo de genes HER2 y baja expresión de genes relacionados con la proliferación³⁵. Los tumores luminales A son el subtipo más común y, en general, tienen el mejor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama³⁶. A pesar de esto, la mayoría de las muertes por cáncer de mama son por ER-positivo, enfermedad HER2-negativa, y la disparidad racial en el resultado se encuentra particularmente en este subconjunto³⁷.
- Los tumores luminales B menos comunes (alrededor del 20%) tienen una expresión relativamente menor (aunque todavía presente) de genes relacionados con ER, expresión variable del grupo HER2 y una mayor expresión del grupo de proliferación. Tienen un peor pronóstico que los tumores luminales A³⁶. La mayoría de los cánceres de luminal B tienen puntuaciones de recurrencia altas según lo evaluado por el ensayo de puntuación de recurrencia de 21 genes y las firmas de pronóstico pobres de 70 genes³⁸.

Enriquecido con HER2: anteriormente subtipo HER2-positivo / ER-negativo, representa aproximadamente del 10 al 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de los clústeres de genes HER2 y proliferación y baja expresión del luminal y cúmulos basales. Por esta razón, estos tumores son a menudo negativos para ER y PR, y positivos para HER2. Sin embargo, el subtipo HER2-enriquecido no es sinónimo de cáncer de mama clínicamente HER2-positivo. Mientras que la mitad de los cánceres de mama clínicamente positivos para HER2 están enriquecidos con HER2, la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular; pero está compuesta principalmente de subtipos luminales HER2-positivos.

Aproximadamente el 30% de los tumores enriquecidos con HER2 son clínicamente HER2-negativos. Aunque se está estudiando el impacto de la orientación de HER2 en estos tumores, es posible que al menos algunos representen mutaciones de HER2 u otros eventos en la ruta de señalización de HER2 produciendo un fenotipo de expresión similar sin amplificación de HER2 o sobreexpresión de proteínas.

Subtipos ER-negativos: el perfil genómico ER-negativo incluye múltiples subtipos, tales como *basal-like*, *claudin-low*²⁹ y *interferon-rich*³⁹, entre otros. La mayoría de estos caen dentro de la categoría de cánceres de mama triple negativos porque también son negativos y HER2 negativos.

De estos, el mejor descrito es el subtipo de *Claudin Low*. El subtipo de tipo basal, llamado así debido a la similitud en la expresión génica con las células epiteliales basales del tejido mamario normal, constituye

aproximadamente del 15 al 20% de los cánceres de mama. Se caracteriza por una baja expresión de los grupos de genes luminal y HER2. Por esta razón, estos tumores son típicamente ER negativos, PR negativos y HER2 negativos en ensayos clínicos, lo que ha provocado el apodo de "cánceres de mama triple negativos" para describirlos. Sin embargo, aunque la mayoría de los cánceres de mama triple negativos son basales, y la mayoría de los tumores basales son triple negativos; existe una discordancia significativa (hasta 30%) entre estos dos métodos de clasificación que debe tenerse en cuenta cuando se evalúan estudios centrados sobre el cáncer de mama de tipo basal.

2.3. Biomarcadores en cáncer de mama

Desde el descubrimiento de la existencia de receptores hormonales y la buena respuesta a tratamientos específicos para los tumores que expresan tales receptores, seguido por el hallazgo de la sobreexpresión del HER2 y el nacimiento de una terapia específica o diana para este subtipo tumoral; la investigación en el cáncer de mama se ha centrado en la búsqueda de la optimización del tratamiento. Actualmente, las pautas del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama se basan en las características tumorales o biomarcadores, también llamados factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama⁴⁰.

Previamente se ha descrito el perfil genómico del cáncer de mama y su distribución para otorgar una clase molecular a la patología. La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis celulares del tumor. Además, es una de las características fenotípicas en que difieren en los subtipos genéticos del cáncer de mama.

El Ki67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica^{41,42}.

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. El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10⁴³. Estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante⁴⁴. Además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia⁴⁴. 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^{45,46}.

Los subtipos genéticos del cáncer de mama pueden clasificar mejor el tipo de enfermedad y la mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos utilizados en el cáncer de mama. La intención es tener mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera⁴⁷.

El último Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013 incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama⁴⁸. En este consenso se utiliza el Ki67 como marcador diferencial principal, entre los subtipos moleculares del cáncer de mama, por ejemplo el Luminal A, presenta un Ki67 bajo o menor del 20%, mientras el Luminal B, presenta valores de Ki67 altos >20%. Igualmente se reconoce que hasta ahora

siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como la definición del punto de corte para clasificar Ki67 de alto o bajo grado⁴⁸.

Los biomarcadores tumorales cada día toman un papel fundamental en el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama. El Ki67 aún no es considerado un marcador independiente de mal pronóstico y no está establecido dentro del estudio sistemático de la paciente con cáncer de mama.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Lugar

La investigación se llevó a cabo en el Área de Oncología en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, ubicado en Avenida 25 de Julio, en la ciudad en Guayaquil; durante el periodo Enero-Junio 2016. Se eligió esta unidad de salud debido al flujo de pacientes oncológicos que acuden al mismo.

3.1.2. Tipo de investigación

Tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, de enfoque cualitativo.

3.1.3. Alcance

La investigación es de alcance descriptivo en el cual se identificó y analizó los patrones moleculares del cáncer de mama; así como la relación que existe entre las variables de mayor impacto en el estudio. El estudio se encuentra dirigido a pacientes mayores de 18 años, género femenino que hayan sido diagnosticados cáncer de mama en el periodo establecido.

3.2. Población y muestra

La población de esta investigación se conformó por los pacientes de sexo femenino que acuden a consulta con diagnóstico histológico de cáncer de mama durante el periodo de estudio. Por otro lado, la muestra seleccionada es de tipo no probabilística en la cual se seleccionan a todos los pacientes que cumplan los requisitos de los criterios de inclusión. Según se detalla en la siguiente figura.

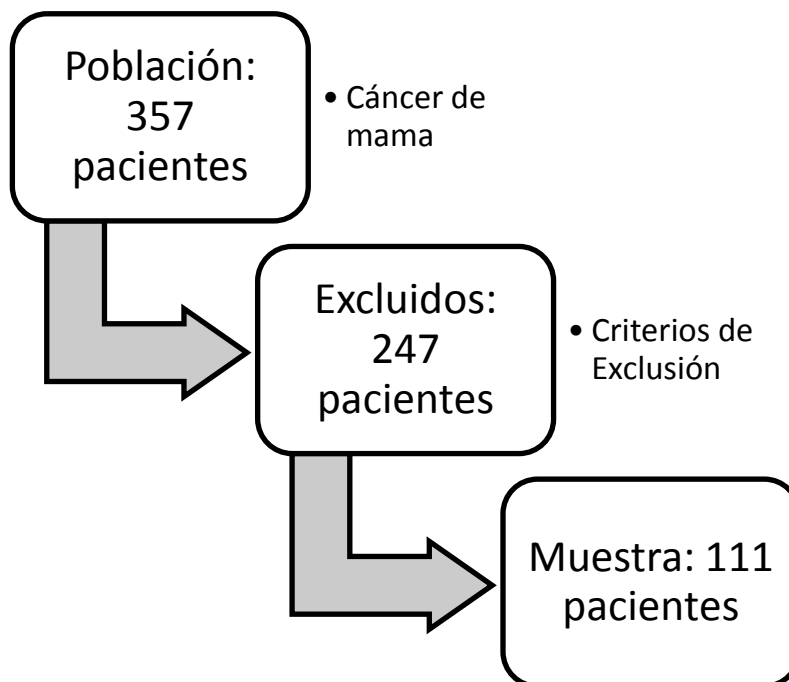


Figura 1. Selección de participantes de estudio, según aplicación de criterios de inclusión y exclusión

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos mayores de 18 años.
- Historia clínica que comprenda estudios de biomarcadores moleculares de cáncer de mama.
- Estudios histológicos completos.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otro cáncer primario.

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

En esta investigación, para la recolección de datos para la cual se empleó una ficha previamente elaborada. Se tomó en cuenta pacientes de sexo femenino que hayan acudido al servicio de oncología en el periodo

enero – junio 2016, que a su vez cumplan con todos los criterios de inclusión y exclusión expuestos previamente.

En la ficha clínica se incluyeron los siguientes datos: edad, tamaño tumoral, tipo histológico, ganglios afectados, estadio clínico, histopatología, expresión inmuno-histoquímica y molecular, tratamiento y evolución del cuadro (ANEXO # 4).

Toda la información recolectada se obtuvo a partir de la base de datos que se encuentra en el Hospital con el previo permiso del jefe de área y de departamento de docencia. Una vez recolectados todos los datos se ingresaron en una nueva base de datos de Microsoft Excel, fueron procesados y tabulados mediante el Software estadístico SPSS; y los resultados se reportaron en medidas de frecuencia y relación según las variables y objetivos propuestos.

3.4. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de dimensión	Instrumento de medición de datos	Estadística
Grupo etéreo	Edad en años cumplidos de la persona	Edad en años cumplidos que tenía la persona al momento del diagnóstico del cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> • 21 a 30 años • 31 a 40 años • 41 a 50 años • 51 a 60 años • 61 a 70 años • 71 a 80 años • >80 años 	Cualitativa Ordinal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje
Estadio clínico	Alcance de una enfermedad y su posible evolución, según sistema de estadificación TNM	Alcance de la enfermedad en paciente con cáncer de mama del IESS	<ul style="list-style-type: none"> • 0: limita a conductos y lobulillos de tejido mamario • IA: pequeño, invasivo y no diseminado a ganglios • IB: diseminado a ganglios • IIA: No evidencia de tumor, pero se disemina a ganglios • IIB: diseminado de 1 a 3 ganglios axilares 	Cualitativa Ordinal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje

			<ul style="list-style-type: none"> • IIIA: diseminado a 4-9 ganglios • IIIB: diseminado a pared torácica, hinchazón o ulceración de mama • IIIC: diseminado a partes distantes del cuerpo • IV: metástasis a otros órganos 			
Histopatología	Procedimiento por el cual se estudia al microscopio los tejidos orgánicos.	Estudio microscópico de tejido mamario en pacientes con cáncer de mama.	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal • Carcinoma lobulillar • Otros 	Cualitativa Nominal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje

Subtipo molecular	Taxonomía molecular obtenida a partir de la expresión inmunohistoquímica de tumor	Taxonomía molecular de tumor en pacientes con cáncer de mama del IESS	<ul style="list-style-type: none"> • Luminal A: RE+; RP+; Ki67 ($\leq 20\%$); Her-2 - • Luminal B: RE+; PR+; Ki67 ($> 20\%$) ; HER-2+ • Triple negativo: RE-; RP-; HER2 - ; Ki67 ($> 20\%$) 	Cualitativa Nominal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje
Evolución de la enfermedad	Estado actual de los pacientes respecto al impacto producido por alguna patología	Estado actual de los pacientes respecto al impacto producido por el cáncer de mama	Vivo Muerto	Cualitativa/ Nominal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje

3.5. Cronograma

Actividades	2017-2018																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Elaboración de la ficha técnica	■																	
Solicitud de permiso por escrito		■	■															
Elaboración de marco teórico							■	■										
Elaboración de Anteproyecto						■	■	■										
Entrega de Anteproyecto									■									
Aprobación del Anteproyecto										■								
Recolección de datos		■	■	■	■	■	■	■										
Procesamiento de Datos									■	■								
Análisis de resultados										■	■	■						
Elaboración de Borrador de Tesis										■	■	■	■					
Entrega de Borrador de Tesis														■	■			
Corrección de Tesis Final																■	■	
Entrega de Tesis Final																		■
Sustentación-Tesis Final																		■

Mayor detalle del cronograma se encuentra en ANEXO # 5.

3.6. Aspectos éticos y legales

En el presente estudio, no se requirió de la participación directa de pacientes ni el uso de fluidos o tejidos biológicos; por tanto no fue necesario realizar un consentimiento informado. Además, se respetó los datos personales de las pacientes. No obstante, se solicitó la respectiva autorización del centro de docencia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (ANEXO # 1), para que sea viable el uso de información de las historias clínica, con la obligación de mantener confidencialidad, individualidad y seguridad de la identidad de todos los pacientes incluidos en el estudio⁴⁹. Por ello, la información se manejó bajo una codificación numérica.

De igual forma, el estudio fue revisado y aprobado por el comité revisor de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Marco legal

Este estudio también cumple con lo descrito en la ley en relación a la educación superior y la fomentación de la investigación entre los estudiantes. Todo ello citado en los siguientes artículo^{50,51}:

- Art. 350: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...”
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional.

- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica de todos los niveles y modalidades del sistema;”.
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados

A partir de la información obtenida, se presenta el análisis estadístico descriptivo de la muestra según las variables en mención. Además, de cuadros de relación mediante el método Chi cuadrado (X^2) para las variables de mayor impacto.

4.1.1. Clasificación molecular de cáncer de mama

En la figura 2 se presenta la clasificación de patrones del cáncer de mama. Se observa que el 37.9% de las participantes poseen una clase molecular Luminal A, seguida por el 23.4% que se corresponde con la clase Triple negativo. Mientras la clase Luminal B y Her 2+ presentan frecuencias similares, según lo expuesto en la figura anterior. Se indica, que en la población de estudio se han reportado las distintas clases moleculares reportadas en la literatura. Lo que se traduce en la necesidad de planes de intervención diagnóstica y terapéutica en estas pacientes.

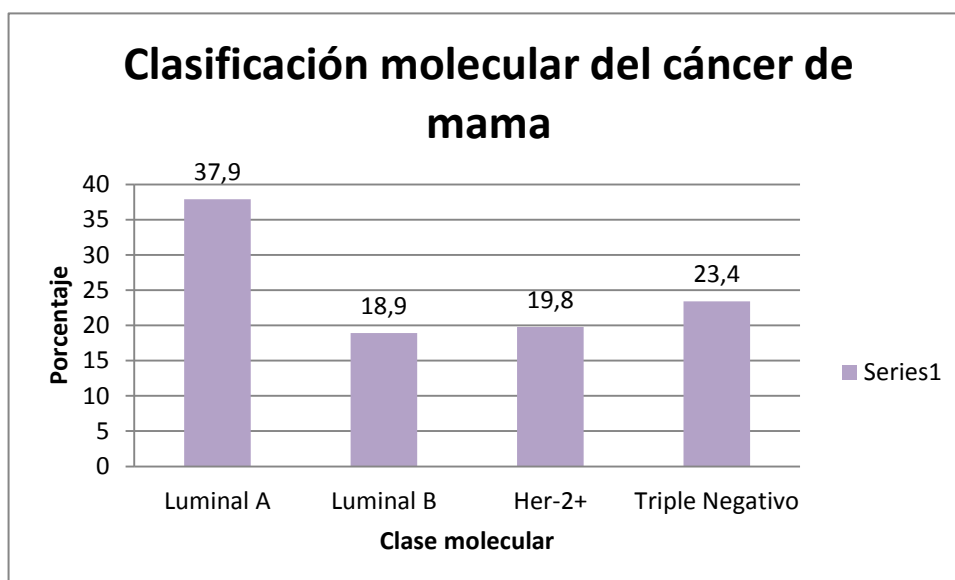


Figura 2. Clasificación molecular del cáncer de mama de la población de estudio

4.1.2. Descripción de características epidemiológicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de mama.

De la población de estudio, se obtuvo una media de edad de 62 años. El grupo etáreo más frecuente es 61 a 70 años con un 27,9%, seguido del grupo de 51 a 60 años con el 26,1%. Como se observa, más del 50 % de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se encuentran entre los 51 a los 70 años; así como una baja incidencia en el grupo de 30 a 40 años 2,7 % y por encima de los 80 años de 4,5%.

El estudio histopatológico de las lesiones encontradas indica que en su mayoría las pacientes presentan un carcinoma ductal (98,2%) y el 1,8% fue el tipo histológico. Además no se encontró referencia de lesiones compatibles con carcinoma medular, tubular, lobulillar o ductolobulillar; que también se han reportado en la literatura^{20,27} y se consideraron en este estudio.

El 77,3% de las pacientes se encontraban vivas al terminar el año de estudio, para un 22,7 % de fallecidas; según lo expuesto en la siguiente tabla.

Tabla 2. Características epidemiológicas e histopatológicas			
Variable	Media	Frecuencia	%
n =		111	100
Edad	62		
Grupo etáreo			
30 a 40 años		3	2,7
41 a 50 años		21	18,9
51 a 60 años		29	26,1
61 a 70 años		31	27,9
71 a 80 años		22	19,8
>80 años		5	4,5
Histopatología			
Carcinoma ductal		109	98,2

Carcinoma papilar	2	1,8
<hr/>		
Evolución		
Muerto	25	22,7
Vivo	86	77,3

El estudio del estadio clínico, expone que el 21.9% de la población se encuentra en un estadio II A. Seguido por el estadio IIB y IIIA con igual proporción de frecuencia (19.0%), el estadio IV con el 15.2%. A su vez, más del 60% de la enfermedad fue diagnosticada a partir de la etapa clínica IIB, considerado como un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Tabla 3. Estadío clínico del cáncer de mama en la población de estudio

	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)	Porcentaje Válido (%)
Estadio IA	15	13,5	14,3
Estadio IB	1	0,9	1,0
Estadio IIA	23	20,7	21,9
Estadio IIB	20	18,0	19,0
Estadio IIIA	20	18,0	19,0
Estadio IIIB	7	6,3	6,7
Estadio IIIC	3	2,7	2,9
Estadio IV	16	14,4	15,2
Total	105	94,4	100,0
No estadiado	6	5,4	
Total	111	100,0	

4.1.3. Relación entre la clasificación molecular y evolución clínica de la población de estudio

De igual forma, se realizó un análisis de relación entre las variables “clase molecular”, “estadio clínico” y “evolución” siendo las de mayor impacto, para determinar la existencia de relación estadísticamente significativa entre las mismas. Se contó con un número de 105 pacientes

para el análisis debido a que 6 individuos no contaban con un estadio definido. Se observa la no existencia de tal relación, puesto que el valor de significación es mayor a 0.05 (valor P), como se observa en la tabla 4, 5 y 6.

Tabla 4. Relación entre estadio clínico y patrón molecular “Luminal A” del cáncer de mama

		PATRÓN MOLECULAR		Total	Valor P		
		Luminal A	Otros*				
ESTADIO CLINICO	ESTADIO IA	SI	5	10	15	0.775	
		NO	37	53	90		
	ESTADIO IIA	SI	13	10	23	0.112	
		NO	29	53	82		
	ESTADIO IIB	SI	7	13	20	0.682	
		NO	35	50	85		
	ESTADIO IIIA	SI	7	3	20	0.101	
		NO	35	50	85		
	ESTADIO IV	SI	4	12	16	0.268	
		NO	38	51	89		
	Total			42	63	105	

*Luminal B, Her 2 + , Triple negative

Tabla 5. Relación entre estadio clínico y patrón molecular “Triple negativo” del cáncer de mama

		PATRÓN MOLECULAR		Total	Valor P		
		Triple negativo	Otros*				
ESTADIO CLINICO	ESTADIO IA	SI	2	13	15	0.509	
		NO	24	66	90		
	ESTADIO IIA	SI	4	19	23	0.423	
		NO	22	60	82		
	ESTADIO IIB	SI	5	15	20	0.591	
		NO	21	64	85		
	ESTADIO IIIA	SI	4	16	20	0.775	
		NO	22	63	85		
	ESTADIO IV	SI	6	10	16	0.217	
		NO	20	69	89		
	Total			26	79	105	

*Luminal A, Luminal B, Her 2 +

Tabla 6. Relación entre patrón molecular y evolución de pacientes con cáncer de mama

			EVOLUCION		Total	Valor P	
			VIVO	MUERTO			
PATRÓN MOLECULAR	Luminal A	SI	35	7	42	0.349	
		NO	51	18	69		
	Luminal B	SI	18	3	21	0.396	
		NO	68	22	90		
	Her-2+	SI	15	7	22	0.261	
		NO	71	18	89		
	Triple Negativo	SI	18	8	26	0.286	
		NO	68	17	85		
	Total			86	25	111	

4.2. Discusión de resultados

El cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres de los Estados Unidos, después del cáncer de pulmón²⁸. Sin embargo, desde 1989, la cantidad de mujeres que mueren por cáncer de mama ha disminuido a un ritmo constante gracias a la detección temprana y las mejoras en los tratamientos.

El tamaño tumoral, afectación ganglionar, tipo histológico, grado histológico y la presencia de receptores de estrógeno (RE), o de progesterona (RP) o factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) determinados por inmuno-histoquímica se han establecido como pronóstico y factores predictivos para el cáncer de mama⁵².

Durante los últimos 15 años, se ha llevado a cabo una reorganización de las clasificaciones del cáncer de mama, desde el tipo histopatológico hasta el subtipo molecular determinado por el perfil de expresión génica

basada en micro ensayos. Hoy en día se reconoce que los cánceres de mama RE positivos y RE negativos, constituyen patologías con diferentes respuestas⁵².

Además, se reconoce la existencia de subtipos intrínsecos como “Luminal A”, “Luminal B”, HER-2 enriquecido”, demostrado por perfiles extensos de AND, micro-ARN y niveles de proteínas por The Cancer Genome Atlas Network (TCGA)³³. Cada subtipo ha mostrado diferente incidencia, pronóstico, respuesta al tratamiento, órganos metastásicos preferenciales y recurrencia o resultados de supervivencia libre de enfermedad^{34,53}.

Desde 2011, el panel del Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen ha utilizado la recomendación basada en subtipos para terapias sistémicas para el cáncer de mama. No obstante, como el análisis genético completo del cáncer de mama no está fácilmente disponible en la práctica clínica debido a su alto costo y los amplios recursos requeridos.

Las definiciones subrogadas del subtipo basadas en la puntuación semicuantitativo por inmuno-histoquímica de ER, PR y pruebas de hibridación *in situ* para la sobreexpresión de HER-2 se han propuesto como una herramienta útil en la práctica clínica para discriminar entre aquellos que se beneficiarán o no de terapias particulares⁵⁴.

Se ha reconocido que la presencia del receptor Ki67, otorga una diferencia significativa en la evolución de la patología y la respuesta terapéutica; sobre todo en aquellos pacientes con tumores incluidos en una clase luminal A (Ki 67 <20%) y luminal B (Ki 67>20%)^{45,46}.

En este estudio, se realiza una descripción sobre las clases moleculares más frecuentes en la población de estudio a partir de la expresión inmuno-histoquímica de las lesiones. Se encontró que el subtipo Luminal A fue el más frecuente, seguido por el subtipo Triple Negativo. Según la literatura, aproximadamente el 90% de los tumores son subtipo Luminal A y B⁹.

En un estudio de 2.985 tumores se realizó un seguimiento de 12 años, se encontró que el subtipo Luminal A fue predominante con un mejor pronóstico y una tasa más baja de recaída local o regional³⁶. Resultados que están en concordancia con el reporte de Wang et al., que sugiere que el subtipo Luminal A presenta una tasa de recaída más baja con una mejor respuesta terapéutica⁵⁵.

En comparación con los tumores Luminal A, el subtipo Luminal B tiende a mostrar una mayor expresión de genes de proliferación³⁴ y peor supervivencia libre de recurrencia a distancia a los 5 años y 10 años, independientemente de la terapia sistémica adyuvante, aunque los tumores Luminal B muestran una mayor tasa de respuesta patológica después de la quimioterapia neoadyuvante^{9,52}.

En este estudio, se identificó la frecuencia de los subtipos moleculares, aunque por el tipo de investigación no se realiza una descripción de la

sobrevida del tumor en la población participante; lo que genera un camino para el desarrollo de nuevas líneas de investigación.

Continuando, se expone una descripción de las características de la lesión en las participantes. Se encontró que la edad media de presentación de cáncer de mama es de 62 años, siendo el grupo etáreo 61 a 70 años el más frecuente, seguido por 51 a 60 años; lo que indica que esta patología tiene su pico de manifestación en individuos adultos, como se ha descrito en reportes previos⁵⁶⁻⁵⁸.

Finalmente, se realiza un análisis de relación entre que indica la no existencia de relación estadística entre la clasificación molecular, el estadio clínico y evolución del cáncer de mama en la población de estudio; lo que se atribuye al número de pacientes que se incluyeron en el estudio debido al periodo del mismo. Puesto, que en reportes previos se ha encontrado relación entre variables como la edad, obesidad, menopausia, entre otras⁵⁹⁻⁶². No obstante, tales variables no se consideran en el objetivo de este estudio.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La clase molecular del cáncer de mama más frecuente en las participantes del estudio fue Luminal A.
- Se observó una baja incidencia del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años y de 81 años y más. Se reporta que el mayor número de casos en el grupo etáreo de 61 a 70 años.
- El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante. El diagnóstico en estadios avanzados, a partir del IIB estuvo presente en más de la mitad de las pacientes.
- No se establecen relación estadística entre la clasificación molecular y la evolución clínica de la población de estudio. Similar a lo observado, entre la clasificación molecular y la etapa clínica.

5.2. Recomendaciones

- Con los datos obtenidos, se puede generar una línea base para el desarrollo de protocolos de intervención y tratamiento, basados en la expresión inmuno-histoquímica, que pueden sociabilizarse y aplicarse a la población con el objetivo de obtener mejor respuesta terapéutica que mejore la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.
- Se recomienda el desarrollo de estudios a mayor escala, que incluyan cohortes de mayor extensión que permitan obtener datos más específicos de la población; que puedan ser aplicados a la población general con diagnóstico de cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young D, Simpson P, Green B, Cummings M. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465(1):1-14.
2. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. *RadioGraphics.* 2014;34(5):1178-95.
3. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *The Lancet.* 2017;389(10087):2430-42.
4. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2794-803.
5. Cornejo KM, Kandil D, Khan A, Cosar EF. Theranostic and Molecular Classification of Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 30 de diciembre de 2013;138(1):44-56.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* marzo de 2015;65(2):87-108.
7. INEC. Cáncer de mama en Ecuador [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2017. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/el-cancer-de-mama-en-ecuador/>
8. Uribe J, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Istúriz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cancer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):109-16.
9. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* noviembre de 2015;24 Suppl 2:S26-35.

10. Pesántez D. Estado molecular y supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia en el Instituto del Cancer SOLCA Cuenca durante el periodo enero 2002 diciembre 2008 [Internet] [Post-grado]. [Cuenca, Ecuador]; 2015. Disponible en:
<http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/4340/1/10896.pdf>
11. Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Unidad de Mastología [Internet] [Post-grado]. [Quito, Ecuador]: Pontifica Universidad Católica del Ecuador; 2015. Disponible en:
<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8577/TRABAJO%20DE%20TESIS.%20DR%20CHICO..pdf?sequence=1>
12. Irigoyen MAA, Garcia FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Guillen Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navar.* agosto de 2011;34(2):219-33.
13. OMS. Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en:
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* enero de 2017;67(1):7-30.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshik R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. World Health Organization. 2012. Disponible en:
<http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>

16. Anderson BO, Yip C-H, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 15 de octubre de 2008;113(8 Suppl):2221-43.
17. Kasper D, Fauci A. *Harrison's Infectious Diseases* [Internet]. Décimo octava. New York: Mc Graw Hill; 2012. 3920 p. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
18. Solca. Registro Nacional de Tumores [Internet]. SOLCA. 2015. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/inicio/registro-nacional-de-tumores>
19. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retel VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. diciembre de 2011;130(3):725-34.
20. Esserman L, Bonnie J. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. UptoDate. 2015. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=cancer%20de%20mama&selectedTitle=2~150
21. Berment H, Becette V, Mohallem M, Ferreira F, Cherel P. Masses in mammography: what are the underlying anatomopathological lesions? *Diagn Interv Imaging*. febrero de 2014;95(2):124-33.
22. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. diciembre de 2006;26(6):1719-1734; quiz 1719.

23. Capítulo 14 - Mama A2 - Klatt, Edward C. En: Robbins y Cotran Atlas de Anatomía patológica [Internet]. Elsevier España; 2007. p. 333-48. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788480862752500149>
24. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, nonmetastatic breast cancer [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-nonmetastatic-breast-cancer?source=see_link§ionName=GENOMIC%20PROFILES&anchor=H697669959#H697669959
25. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. Nat Cell Biol. febrero de 2013;15(2):126-34.
26. Perez-Rodriguez G. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir. junio de 2015;83(3):193-8.
27. Alvarez Hernandez C, Vich Perez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Diaz Garcia N, Robles Diaz L. Update of breast cancer in Primary Care (III/V). Semergen. diciembre de 2014;40(8):460-72.
28. NIH. Estadificación del cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. 2015 <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>.
29. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res BCR. 2010;12(5):R68.

30. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JFR, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):661-71.
31. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
32. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res BCR.* 2006;8(2):R23.
33. CGAN. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 4 de octubre de 2012;490(7418):61-70.
34. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 de septiembre de 2001;98(19):10869-74.
35. Haibe-Kains B, Desmedt C, Loi S, Culhane AC, Bontempi G, Quackenbush J, et al. A three-gene model to robustly identify breast cancer molecular subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 22 de febrero de 2012;104(4):311-25.
36. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de abril de 2010;28(10):1684-91.
37. O'Brien KM, Cole SR, Tse C-K, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de diciembre de 2010;16(24):6100-10.

38. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 10 de agosto de 2006;355(6):560-9.
39. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*. 2007;8(8):R157.
40. Patani N, Martin L-A, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer*. julio de 2013;133(1):1-13.
41. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. febrero de 2010;11(2):174-83.
42. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. diciembre de 2016;13(4):496-504.
43. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(4):163-9.
44. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7212-20.
45. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro GJ, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.

46. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* junio de 2013;139(2):539-52.
47. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res BCR.* 2008;10(4):R65.
48. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
49. AMM. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Asociación Médica Mundial. 2013. Disponible en:
<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
50. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en:
http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf
51. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en:
http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137
52. Ng CKY, Schultheis AM, Bidard F-C, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer genomics from microarrays to massively parallel sequencing:

paradigms and new insights. *J Natl Cancer Inst.* 23 de febrero de 2015;107(5).

53. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de marzo de 2009;27(8):1160-7.
54. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrason Seoul Korea.* octubre de 2016;35(4):281-8.
55. Wang Y, Yin Q, Yu Q, Zhang J, Liu Z, Wang S, et al. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2011;130(2):489-98.
56. JEC. Cáncer de mama: Estadísticas [Internet]. Junta Editorial de Cancer. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
57. Ma H, Lu Y, Malone KE, Marchbanks PA, Deapen DM, Spirtas R, et al. Mortality risk of black women and white women with invasive breast cancer by hormone receptors, HER2, and p53 status. *BMC Cancer.* 4 de mayo de 2013;13:225.
58. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* agosto de 2015;1856(1):73-85.
59. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl.* junio de 2013;22(3):344-50.
60. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer

according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev.* septiembre de 2016;49:65-76.

61. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal,. *Cancer.* 1 de octubre de 2008;113(7):1521-6.
62. Islam T, Matsuo K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Iwata H, et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* septiembre de 2012;23(9):2435-41.

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE APROBACIÓN DEL HOSPITAL



Memorando Nro. IESS-HTMC-JUTON-2017-0363-M

Guayaquil, 28 de abril de 2017

PARA: Sra. Med. María Antonieta Zunino Cedeño
**Coordinador General de Investigación Hospital de Especialidades -
Teodoro Maldonado Carbo**

ASUNTO: Solicitud de Informe de factibilidad del estudio "Clasificación molecular de
cáncer de mama en pacientes femeninos que acuden, en el HTMC".
presentado por la Srta. Daniela Aguirre

De mi consideración:

Estimada Doctora, en relación a lo solicitado informo que el estudio planteado es de gran
interés y utilidad para nuestra Unidad. Es factible realizarlo por cuanto la información
requerida se encuentra registrada en el sistema AS-400.

Por medio de la presente, solicito a usted se sirva informar si es factible llevar a cabo, en
su área, del HTMC, el estudio: *Clasificación molecular de cáncer de mama en pacientes
femeninos*, periodo enero 2016 – junio 2016
presentado por la Srta. Daniela Aguirre

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Mgs. Luis Alberto Martínez Castillo
**JEFE DE LA UNIDAD TÉCNICA DE ONCOLOGÍA, ENCARGADO HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES - TEODORO MALDONADO CARBO**

ANEXO 2

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE MAMA

Figura 3. Clasificación TNM del Cáncer de mama.

T. Tumor.	N0. Ausencia de metástasis en ganglios regionales sin examen CTA (células tumorales aisladas). Si se buscan células aisladas (CTA) (cúmulos en área <0,2 mm).
Tx. El tumor primario no puede ser determinado.	N1mic. Metástasis entre 0,2 y 2 mm (axila o cadena mamaria interna).
To. No hay evidencia de tumor primario.	N1a axila. Metástasis en 1 a 3 ganglios.
T1s. Carcinoma in situ. Enfermedad de Paget sin tumor palpable.	N1b. Mamaria interna: metástasis en ganglio centinela, clínicamente inaparente.
T1. Tumor ≤ 2 cm.	N1c a+b
T1mic. <0,1 cm	N2a. Axila metástasis en 4 a 9 ganglios (al menos una de más de 2mm).
T1a.- Tumor de 0,5 cm.	N2b. Mamaria interna: metástasis clínicamente aparente y con axila negativa.
T1b.- Tumor de 0,5-1 cm.	N3a. Axila metástasis en 10 o más ganglios (al menos una o más de 2 mm) o metástasis infraclavicular ipsilateral.
T1c.- Tumor de 1-2 cm.	N3b. Mamaria interna: metástasis clínicamente aparente y en 1 o más ganglios axilares.
T2. Tumor >2y <5 cm.	N3c. Metástasis supraclavicular ipsilateral.
T3. Tumor de más de 5 cm.	M. Metástasis.
T4. Tumor de cualquier tamaño, con fijación a la pared torácica o a la piel (la pared incluye la costilla, músculo intercostal, músculo serrato anterior, pero no músculo pectoral).	Mx. No se han practicado los estudios para determinar metástasis.
T4a. Extensión a la pared costal.	M0. Sin evidencia de metástasis.
T4b. Edema o ulceración de la piel de las mamas o presencia de nódulos satélites dentro de la mama (piel de naranja y/o nódulos dérmicos).	M1. Metástasis a distancia.
T4c. Los dos casos anteriores a la vez.	
T4d. Carcinoma inflamatorio.	
N. Nódulos (adenopatías).	

ANEXO 3

ESTADIOS DEL CANCER DE MAMA

ESTADIOS EN CÁNCER DE MAMA (TNM)	
Estadio 0	$T_{is} N_0 M_0$
Estadio I	$T_1 N_0 M_0$
Estadio II A	$T_0 N_1 M_0$ $T_1 N_1 M_0$ $T_2 N_0 M_0$
Estadio II B	$T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$
Estadio III A	$T_0 N_2 M_0$ $T_1 N_2 M_0$ $T_2 N_2 M_0$ $T_3 N_1 M_0$ $T_3 N_2 M_0$
Estadio III B	$T_4 N_0 M_0$ $T_4 N_1 M_0$ $T_4 N_2 M_0$
Estadio III C	Cualquier T, $N_3 M_0$
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M_1

Figura 4. Estadíos del cáncer de mama

ANEXO 4

FICHA CLINICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA RECOLECTORA DE DATOS			
EDAD		HISTOPATOLOGIA	
SEXO		A. DUCTAL	
		A. MEDULAR	
LOCALICACION DE LESION		A. PAPILAR	
MAMA DERECHA		A. TUBULAR	
MAMA IZQUIERDA		A. LOBULILLAR	
		A. DUCTOLOBULILLAR	
CUADRANTE		INTERCUADRANTE SUP	
CUADRANTE SUPERIOR EXT		INTERCUADRANTE EXT	
CUADRANTE SUPERIOR INT		INTERCUADRANTE INT	
CUADRANTE INFERIOR EXT		INTERCUADRANTE INF	
CUADRANTE INFERIOR INT			
IMUNOHISTOQUIMICA		SUBTIPO MOLECULAR	
RE		Luminal A	
RP		Luminal B	
Ki-67		Her-2+	
HER-2		Triple Negativo	
TAMAÑO TUMORAL		GANGLIOS AFECTOS	
pT1		pNx	
pT2		pN0	
pT3		pN1	
pT4		pN2	
		pN3	
QUIMIOTERAPIA		RADIOTERAPIA	
NO		NO	
SI		SI	
EVOLUCION			
VIVO			
MUERTO			

ANEXO 5
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DETALLADO

