

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)


PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **MARÍA FERNANDA PAZMIÑO MIRANDA** con C.I. 1002924643 Y **CARLOS ALBERTO LÓPEZ SOSA** C.I. 1716968423 autores del trabajo de graduación intitulado: **"CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN MUJERES PRE MENOPÁUSICAS Y POST MENOPÁUSICAS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO ENTRE EL PERÍODO DE 2013-2015"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 12 de abril del 2016



Dra. María Fernanda Pazmiño M.
C.I. 1002924643



Dr. Carlos Alberto López S.
C.I. 1716968423



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POST GRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TEMA:

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN MUJERES PRE MENOPÁUSICAS Y POST
MENOPÁUSICAS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO ENTRE EL PERIODO 2013-2015”.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

AUTORES:

DR. CARLOS ALBERTO LÓPEZ SOSA

DRA. MARÍA FERNANDA PAZMIÑO MIRANDA

DIRECTOR GENERAL: DR. JOSÉ GERMÁN CISNEROS MARCHÁN

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. HUGO PEREIRA OLMOS

Quito, Abril 2016

AGRADECIMIENTO:

Gracias a Dios por permitirnos tener y disfrutar de nuestras familias, gracias a nuestras familias por apoyarnos en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día nos demuestra lo hermosa que es y lo justa que puede llegar a ser, gracias a nuestras familias por permitirnos cumplir con excelencia en el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en nosotros y gracias a Dios por permitirnos vivir y disfrutar de cada día.

Además extendemos un agradecimiento singular a los Doctores José Germán Cisneros y Hugo Pereira Olmos que, como directores de esta tesis, nos han orientado, apoyado y corregido en nuestra labor científica con un interés y una entrega incondicional.

María Fernanda y Carlos

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| CAPITULO I..... | 1 |
| Introducción..... | 1 |
| Justificación..... | 3 |
| Objetivo general | 5 |
| Objetivos específicos..... | 5 |
| Hipótesis..... | 6 |
| CAPITULO II | 7 |
| MARCO TEORICO..... | 7 |
| 2.1.- Definición de cáncer de mama..... | 7 |
| 2.2.- Epidemiología del cáncer de mama | 7 |
| 2.2.1.- Epidemiología del cáncer de mama en el mundo..... | 8 |
| 2.2.2.- Epidemiología del cáncer de mama en el Ecuador..... | 11 |
| 2.3.- Factores de riesgo para cáncer de mama..... | 11 |
| Edad | 11 |
| Variaciones geográficas | 13 |

| | |
|---|----|
| Menarquia y Menopausia..... | 14 |
| Embarazo | 15 |
| Historia Familiar | 15 |
| Enfermedad Mamaria Previa | 16 |
| Radiación | 16 |
| Terapia de Reemplazo Hormonal | 17 |
| Peso y talla | 18 |
| Anticonceptivos Orales..... | 19 |
| Alcohol..... | 19 |
| Tabaco..... | 19 |
| 2.4.- Etiología bases biológicas del cáncer de mama | 20 |
| 2.5.- Presentación clínica del cáncer de mama..... | 22 |
| 2.6.- Métodos diagnósticos del cáncer de mama..... | 23 |
| 2.6.1.- Métodos imagenológicos..... | 24 |
| Mamografía..... | 24 |
| Ultrasonido..... | 26 |

| | |
|--|----|
| Tomosíntesis o Mamografía 3D | 26 |
| Resonancia Magnética | 26 |
| 2.6.2.- Métodos invasivos | 27 |
| Biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF)..... | 28 |
| Biopsia con aguja gruesa (Biopsia Core)..... | 29 |
| Biopsia quirúrgica o abierta..... | 30 |
| 2.7.- Inmunohistoquímica para cáncer | 30 |
| 2.7.1.- Sensibilidad y especificidad de la prueba de inmunohistoquímica..... | 30 |
| 2.7.2.- Como se realiza la prueba de inmunohistoquímica..... | 31 |
| 2.7.3.- Parámetros que valora la prueba de inmunohistoquímica y valores de referencia de la prueba de inmunohistoquímica en cáncer de mama. | 32 |
| 2.7.3.1.- Receptores de estrógenos (RE)..... | 33 |
| 2.7.3.2.- Receptores de progesterona (RP) | 33 |
| 2.7.3.3.- Índice de proliferación celular Ki67 | 33 |
| 2.7.3.4.- Receptor HER2/neu..... | 34 |
| 2.8.- Clasificación del cáncer de mama según su expresión génica. | 35 |

| | |
|--|----|
| 2.9.- Comportamiento de la expresión génica del cáncer de mama | 40 |
| 2.9.1.- Pacientes pre menopáusica..... | 40 |
| 2.9.2.- Pacientes post menopáusicas | 41 |
| 2.10.- Conducta terapéutica ante la respuesta hormonal y molecular | 42 |
| | |
| CAPITULO III..... | 44 |
| | |
| METODOLOGIA | 44 |
| | |
| Tipo de estudio | 44 |
| | |
| Muestra..... | 44 |
| | |
| Criterios de inclusión..... | 45 |
| | |
| Criterios de exclusión..... | 45 |
| | |
| Fuente e Instrumentos | 46 |
| | |
| Procedimiento de recolección de información | 46 |
| | |
| Plan de análisis | 46 |
| | |
| Aspectos bioéticos | 47 |
| | |
| Operacionalización de variables..... | 47 |
| | |
| Edad..... | 47 |

| | |
|--|----|
| Caracterización molecular del Cáncer de mama | 48 |
| Severidad del Cáncer de mama | 48 |
| Menarquia..... | 49 |
| Paridad..... | 49 |
| Fumar..... | 49 |
| Índice de Masa Corporal (IMC) | 50 |
| Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama..... | 50 |
| CAPÍTULO IV | 53 |
| RESULTADOS | 53 |
| 4.1. Descripción de la población estudiada | 53 |
| 4.1.1. Edad | 53 |
| 4.1.2. Menarquia | 56 |
| 4.1.3. Índice de Masa Corporal (IMC)..... | 58 |
| 4.2. Severidad del cáncer de mama..... | 60 |
| 4.3. Receptores de estrógenos..... | 62 |
| 4.4. Receptores de progesterona. | 64 |

| | |
|--|----|
| 4.5. Índice de proliferación celular Ki 67..... | 66 |
| 4.6. Receptor Her 2..... | 68 |
| 4.7. Paridad..... | 70 |
| 4.8. Fumar..... | 72 |
| 4.10. Antecedentes familiares de cáncer de mama..... | 77 |
| CAPÍTULO V..... | 82 |
| DISCUSIÓN..... | 82 |
| CAPÍTULO VI..... | 88 |
| CONCLUSIONES..... | 88 |
| RECOMENDACIONES..... | 90 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 91 |
| ANEXOS..... | 98 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Factores de Riesgo Probables y Establecido Para Cáncer de Mama | 20 |
| Tabla 2. Subtipos de Cáncer de Mama Determinados por Perfiles de Expresión Génica, Modificada por Schnitt | 37 |
| Tabla 3. Definición de Subtipos Intrínsecos Basados en Inmunohistoquímica del Cáncer de Mama | 38 |
| Tabla 4. Cuadro de Operacionalización de Variables | 51 |
| Tabla 5. Distribución de la Población Según Edad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 53 |
| Tabla 6. Distribución de la Población Según Clasificación de Edad Según Promedio de Edad de Menopausia en Ecuador., Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 55 |
| Tabla 7. Distribución de la Población Según Menarquia, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 56 |
| Tabla 8. Distribución de la Población Según el IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 58 |

| | |
|--|----|
| Tabla 9. Distribución de la Población Según Rangos de Severidad de Cáncer de Mama, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 60 |
| Tabla 10. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Estrógenos, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 63 |
| Tabla 11. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Progesterona, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 65 |
| Tabla 12. Distribución de la Población Según Bajo o Alto Índice de Proliferación Celular Ki 67, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 67 |
| Tabla 13. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores Her 2, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 69 |
| Tabla 14. Distribución de la Población Según Rangos de Paridad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 71 |
| Tabla 15. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación para Fumar, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 73 |

| | |
|---|----|
| Tabla 16. Distribución de la Población Según Rangos de IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 75 |
| Tabla 17. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación de Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 78 |
| Tabla 18. Matriz de Resultados, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 80 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama por Edades en Diferentes Países..... | 9 |
| Gráfico 2. Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama en Países de América..... | 10 |
| Gráfico 3. . Comportamiento Hormonal Durante el Último Período Menstrual Medidas Ajustadas de la Población Para la Media de Perfiles Segmentados de FSH y E2 a lo Largo del Último Período Menstrual. | 12 |
| Gráfico 4. Duración de las Etapas de la Vida Reproductiva (se utilizan edades medias en la menarquia y menopausia para su simplificación). | 13 |
| Gráfico 5. La Incidencia Anual de Cáncer de Mama en las Mujeres Japonesas en Japón, Hawái, y San Francisco, y en las Mujeres Blancas de San Francisco | 14 |
| Gráfico 6. Riesgo Acumulado de Cáncer de Mama en las Mujeres que Tenían Entre 10-19 Años Cuando Fueron Expuestos a la Radiación de las Bombas Atómicas Durante la Segunda Guerra Mundial. | 17 |
| Gráfico 7. Distribución en Cuartiles de la Población Según Edad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 54 |
| Gráfico 8. Distribución en Cuartiles de la Población Según Edad de Menarquia, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 57 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 9. Distribución en Cuartiles de la Población Según IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 59 |
| Gráfico 10. Distribución de la Población Según Rangos de Severidad de Cáncer de Mama (Porcentaje) , Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 62 |
| Gráfico 11. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Estrógenos. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 64 |
| Gráfico 12. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Progesterona. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 66 |
| Gráfico 13. Distribución de la Población Según Bajo o Alto Índice de Proliferación Celular Ki 67. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 68 |
| Gráfico 14. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores Her 2. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 70 |
| Gráfico 15. Distribución de la Población Según Rangos de Paridad (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015. | 72 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 16. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación para Fumar. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 74 |
| Gráfico 17. Distribución de la Población Según Rangos de IMC (Porcentaje) , Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 77 |
| Gráfico 18. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación de Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015..... | 79 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Mamografía..... | 25 |
| Figura 2. Resonancia Magnética | 27 |
| Figura 3. Biopsia con Aguja Fina | 28 |
| Figura 4. Biopsia Core | 29 |
| Figura 5. Base Molecular del Cáncer de Mama | 39 |

ABREVIATURAS

SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

RE: Receptores de Estrógenos.

cADN: Cadena de Ácido Desoxirribonucleico.

RPg o RP: Receptores de Progesterona.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

FSH: Hormona Folículo Estimulante.

E2: Estrógenos.

WHI: Women Health Initiative

RANK: Receptor activador del factor nuclear kappa-B RANK ligando.

VNC: Variación en el Número de Copias.

FDA: Food and Drugs Administration.

PAAF: Biopsia por aspiración con aguja fina

IHQ: Inmunohistoquímica

HER2: Factor de crecimiento epidérmico humano 2

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ASCO: Sociedad Americana de Oncología

IMC: Índice de Masa Corporal

IC: Intervalo de Confianza

OR: Odds Ratio

RESUMEN:

El cáncer de mama es una patología de afectación mundial, siendo las pruebas genéticas de difícil acceso para nuestra población, se utiliza el perfil inmunohistoquímica, para correlacionar con los factores pronósticos y tratamiento. *Objetivo:* Caracterizar los resultados de pruebas de inmunohistoquímica en mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama. *Material y métodos:* Estudio analítico, de corte transversal, realizado en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre el periodo 2013-2015, se incluyeron 267 mujeres que acuden a la consulta externa y hospitalización de ginecología y oncología con diagnóstico de cáncer de mama y se les realizó el estudio de inmunohistoquímica. *Resultados:* En la clasificación de severidad del cáncer de mama se obtuvo: el grupo de pre menopáusicas las pacientes con cáncer de mama Luminal A corresponde a 15,1%, Luminal B son 43,4%, Basal like son 25,5%, Luminal Her 2 son 5,7%, y Her 2 Enriquecido son 10,4%; mientras que en el grupo de post menopáusicas las pacientes con cáncer de mama Luminal A corresponde a 14,9%, Luminal B son 50,9%, Basal like son 17,4%, Luminal Her 2 son 8,1% y Her 2 Enriquecido son 8,7%. Reflejando el predominio de pacientes con cáncer de mama Luminal B en ambos grupos. El valor obtenido de p es $> 0,05$ por lo cual la relación no es estadísticamente significativa. *Conclusiones:* El cáncer mamario es prevalente en mujeres post menopáusicas comparado con pre menopáusicas en una relación de 1,51 a 1. En mujeres pre menopáusicas la frecuencia de cánceres mamarios es: Luminal B, Basal like, Luminal A, Her 2 enriquecido y finalmente Luminal Her. Esta secuencia es idéntica en mujeres post menopáusicas. Cánceres de mama más severos y de peor pronóstico se identificaron en mujeres más jóvenes aunque no cambie su secuencia de presentación en relación a las post menopáusicas.

ABSTRACT

Breast cancer is a disease of global involvement, genetic testing being inaccessible to our population, the immunohistochemical profile is used to correlate with prognostic factors and treatment. *Objective:* To describe the results of immunohistochemistry in premenopausal and postmenopausal woman diagnosed with breast cancer. *Methods:* A cross-sectional analytical study, held at the Specialist Hospital Eugenio Espejo between the period of 2013-2015, 267 women attending the outpatient and inpatient gynecology and oncology diagnosis of breast cancer and included an immunohistochemical study. *Results:* In the classification, severity of breast cancer was obtained: group of premenopausal patients with breast cancer Luminal A corresponds to 15.1%, Luminal B is 43.4%, 25.5% Basal are like luminal Her 2 are 5.7% and Her 2 Enriched are 10.4%; while in the group of postmenopausal patients with breast cancer Luminal A corresponds to 14.9%, Luminal B is 50.9%, 17.4% Basal like son, Luminal Her 2 are 8.1% and Her 2 They are enriched 8.7%. Reflecting the prevalence of patients with breast Luminal B cancer in both groups. The obtained value of p is > 0.05 so the relationship is not statistically significant. *Conclusions:* Breast cancer is prevalent in postmenopausal women compared to premenopausal in a ratio of 1.51 to 1. In premenopausal women breast cancer frequency is: Luminal B, Basal like, Luminal A, Her 2 enriched and finally Her luminal. This sequence is identical in post menopause women. More severe cancers and breast cancers were identified as a worse prognosis in younger women but didn't change its presentation sequence in relation to post menopause.

CAPITULO I

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que afecta a mujeres con más frecuencia a nivel mundial. Es considerado un problema urgente de salud pública tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Según la última publicación de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, la incidencia mundial en el 2012 fue 1´ 677 000 casos, representando el 25% de todos los cánceres diagnosticados en el año. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38,9 casos por cada cien mil mujeres. (1)

En Ecuador, el cáncer de mama presenta una tasa de 35,4 casos por cada 100 mil mujeres mayores de 40 años según el registro nacional de tumores de Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), mientras que la incidencia de cáncer mamario en menores de 35 años en el 2002 fue 5.33% (2).

A pesar que en los últimos años la incidencia de cáncer de mama se ha incrementado en forma constante, la mortalidad ha empezado a disminuir. Esto debido a dos hechos importantes: como el aumento de despistaje oportuno y los avances en el tratamiento del cáncer de mama, tanto en las terapias locales, cirugía y radioterapia, como en las terapias sistémicas con el uso de neo-adyuvantes y adyuvantes con quimioterapia, hormonoterapia y agentes biológicos contra blancos terapéuticos específicos. (1)

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del receptor de estrógeno (RE). El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE positivos existen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE negativo comprenden también dos subtipos: HER2 y tipo basal. (3)

Esta clasificación ha mostrado la relación entre los micro arreglos de cadenas de ADN (cADN) y el comportamiento clínico de estos tumores tomando en cuenta la actividad que presentan en el estudio inmunohistoquímico en relación al receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg), erbB-2, el antígeno nuclear de proliferación celular Ki-67, y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades de adyuvancia.(3)

Esto explica porque en los últimos años se han doblado los esfuerzos por incorporar nuevos factores pronósticos adicionales a los utilizados clásicamente. Los avances en biología molecular han determinado un mejor conocimiento de la biología tumoral y a su vez han permitido la incorporación de nuevas variables con un potencial valor pronóstico. (4)

Hay que destacar que los **receptores hormonales** son los únicos marcadores tumorales moleculares con **valor pronóstico** y además su determinación forma una base para establecer tratamientos quimio-endócrinos y predecir las futuras respuestas

constituyéndose en una importante arma terapéutica en el momento de seleccionar la terapia a instaurarse, permitiendo establecer el **pronóstico de sobrevida** de la paciente. (4)

Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se estima que el cáncer de mama genera el 10% de todas las neoplasias, siendo el más frecuente en mujeres en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo es 6 veces menor la incidencia en comparación con los países desarrollados, pero la tasa de mortalidad va disminuyendo, posiblemente al incremento de técnicas diagnósticas e intervención más temprana. (5)

En Ecuador, el cáncer de mama presenta una tasa de 35,4 casos por cada 100 mil mujeres mayores de 40 años según el registro nacional de tumores de SOLCA, mientras que la incidencia de cáncer mamario en menores de 35 años en el 2002 fue 5.33% (2).

Entre mujeres menores de 35 años la evolución de la neoplasia es más agresiva en el comportamiento biológico del tumor; presentan un mayor número de ganglios involucrados y receptores negativos, el tiempo de recurrencia se acorta y el tiempo de supervivencia parece no variar. (6)(7)

Otra consideración que se debe tomar en cuenta es que la detección temprana en el cáncer de mama permite que la intervención sea oportuna y que la tasa de

supervivencia a los 5 años llegue a ser 9 de cada 10 mujeres en estadio I en relación a 1 de cada 10 mujeres en estadio IV, y todo esto está relacionado con programas adecuados y métodos de pesquisaje que tienen que implementarse en los sistemas de salud de cada país. (8)

No existen estudios que hablen acerca de la accesibilidad en los sistemas de salud a métodos de caracterización molecular, como lo es la inmunohistoquímica, para cáncer de mama pero cabe recalcar que éste método es una técnica que nos permite determinar por una parte la severidad del cáncer que tiene la paciente y cuáles son los posibles tratamientos a los cuales puede acceder y por otra parte nos da una pauta del pronóstico en lo referente a sobrevida que tiene cada caso.(9)

En los portales del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) no existen documentos que estandaricen la detección precoz y oportuna del cáncer de mama, las normativas que da la Organización Mundial de la Salud son la realización de mamografía como método de screening para una intervención temprana ante alteraciones y aunque la autoexploración no es fiable se la tiene en consideración por fomentar conciencia en las mujeres sobre la salud de sus glándulas mamarias. (10)

Por lo antes expuesto se considera a esta patología como de suma importancia en el quehacer diario de los ginecólogos, así como su adecuado diagnóstico y caracterización molecular para tomar decisiones oportunas de tratamiento y referencia a otras especialidades y/o subespecialidades. Permitiendo de esta manera

controlar las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la patología mamaria maligna. (Autores)

Objetivo general

Caracterizar los resultados de pruebas de inmunohistoquímica en mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el **Hospital de Especialidades Eugenio Espejo** entre el periodo 2013-2015.

Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de cambios en los receptores hormonales y moleculares según la inmunohistoquímica en mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre el periodo 2013-2015.

- Determinar el perfil de expresión génica de la severidad del cáncer de mama según los hallazgos en la prueba de inmunohistoquímica en mujeres pre y post menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre el periodo 2013-2015.

- Comparar la respuesta hormonal y molecular según los hallazgos de inmunohistoquímica de acuerdo a la clasificación de edad en mujeres pre y post menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre el periodo 2013-2015.

Hipótesis

La expresión génica del cáncer de mama estudiado mediante el panel de inmunohistoquímica difiere significativamente según el grupo etario entre mujeres pre menopaúsicas y post menopaúsicas atendidas en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo 2013-2015.

Si el valor de p es $>$ a 0.05 se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1.- Definición de cáncer de mama

El cáncer de mama se lo define como una proliferación anormal de las células presentes en el tejido mamario y cuyo diagnóstico se lo establece mediante un estudio histopatológico. Esta enfermedad puede presentarse como un nódulo palpable en la glándula mamaria e inclusive como cambios o engrosamientos en la piel, mientras que en otros casos son detectados mediante estudios de imagen como lo es la mamografía, ecografía y otros métodos de imagen (11)

También se lo puede definir como cáncer de mama bilateral cuando se presenta tumores primarios en cada glándula mamaria bilateral, y cáncer multifocal cuando el tumor primario se encuentra en diferentes sitios de la misma glándula mamaria. (11)

2.2.- Epidemiología del cáncer de mama

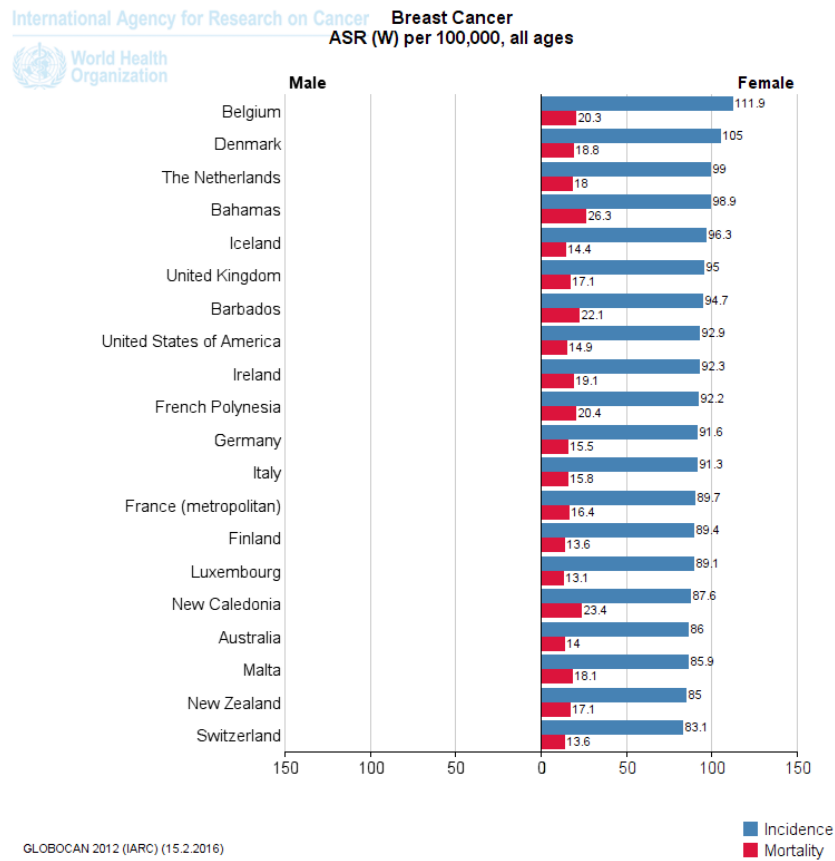
El cáncer de mama, en el año 2014, es considerada la neoplasia maligna más común en la mujeres con un 18% de todos los cánceres que afectan a las mujeres. Se encuentran aproximadamente un millón de casos nuevos de este cáncer en el mundo y su incidencia se encuentra alrededor de 3 por 1000 mujeres a la edad de 50 años, además que corresponde a la quinta parte de las defunciones en mujeres comprendidas entre la cuarta y quinta década de la vida. En lo referente a la mortalidad se estima hay un valor superior a las 13000 muertes anuales siendo

mucho mayor en las edades de 50 a 64 años debido a que en este grupo etario se realiza mayor cantidad de tamizaje. Entre los años 2000 y 2010 la incidencia estandarizada ha incrementado en más del 20%. (7)

2.2.1.- Epidemiología del cáncer de mama en el mundo

Para el año 2015, la Sociedad Americana de Cáncer ha determinado que 234.190 mujeres norteamericanas sean diagnosticadas de cáncer de mama mientras que alrededor de 40.730 morirán por la misma causa. En Estados Unidos el riesgo para desarrollar cáncer de mama han variado debido a cambios tanto demográficos como de métodos diagnósticos siendo en 1970 1 a 11 y en el 2013 1 a 8. La incidencia del cáncer de mama se mantuvo sin mayores variaciones entre las mujeres de raza blanca, las de descendencia asiática y los nativos americanos, a diferencia de los descendientes afroamericanos donde se observó un ligero aumento y una disminución en los hispanos entre los años 2006 a 2010. Actualmente existe una convergencia en las tasas de incidencia de las mujeres blancas con las afro descendientes en lo referente al cáncer de mama en las edades comprendidas entre los 50 a 59 años. (12)

Gráfico 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama por Edades en Diferentes Países

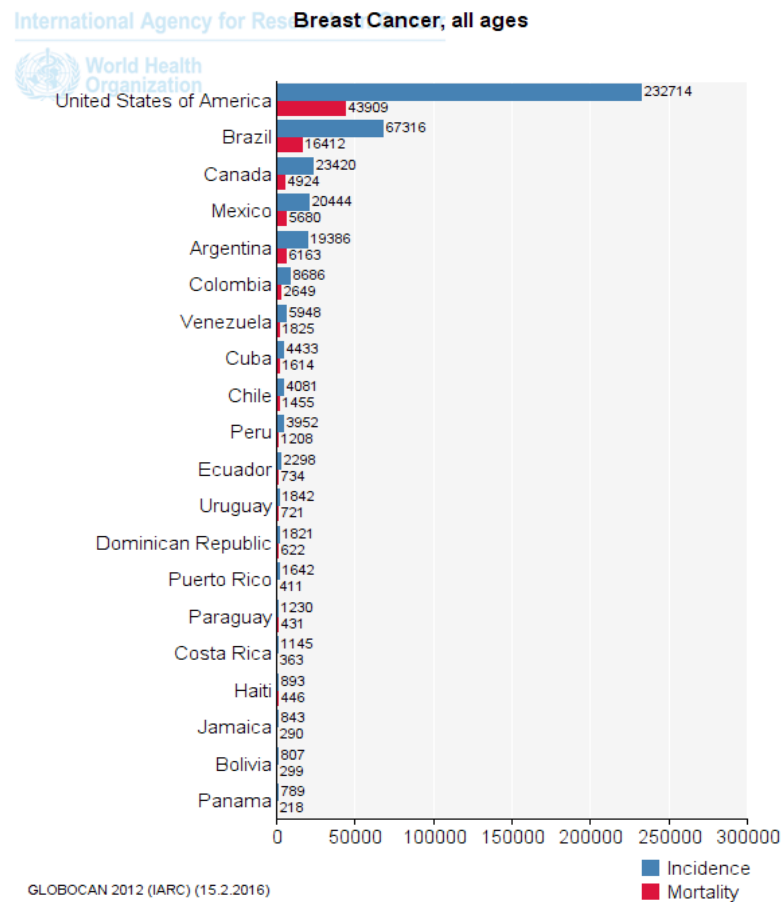


Fuente: GLOBOCAN, 2012

La supervivencia del cáncer de mama en América del norte es del 84% mientras que para Brasil y Eslovaquia es menor del 65% según los resultados del estudio mundial de supervivencia, y esto se debe al acceso a servicios de salud que cuenten con detección temprana de esta patología y a tratamientos oportunos. (13)

En América Latina y el Caribe, en los últimos 25 años, se presentaron 100.000 casos anuales de cáncer de mama, que corresponde al 18% de manera global, con variaciones desde 10% en el Caribe hasta 21% en América Central. (13).

Gráfico 2. Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama en Países de América



Fuente: GLOBOCAN, 2012

Según estadísticas del año 2005, la mortalidad del cáncer de mama es mayor en el América del Sur y el Caribe inglés que en América Central, llegando a ser el riesgo de morir por esta patología 4 a 5 veces más alto en las primeras zonas geográficas nombradas por los factores antes descritos. (13)

2.2.2.- Epidemiología del cáncer de mama en el Ecuador

En Ecuador, el cáncer de mama presenta una tasa de 35,4 casos por cada 100 mil mujeres mayores de 40 años según el registro nacional de tumores de SOLCA, mientras que la incidencia de cáncer mamario en menores de 35 años en el 2002 fue 5.33% (2).

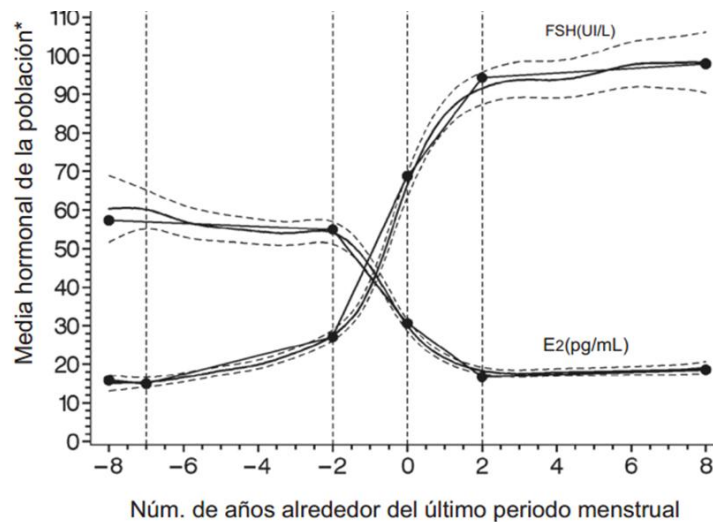
2.3.- Factores de riesgo para cáncer de mama

Edad

En primer lugar debemos tomar en cuenta varios conceptos relacionados con la edad reproductiva de la mujer que se explicarán a continuación.

La menopausia natural es una respuesta adaptativa de la especie humana, definida como el cese permanente de la menstruación, determinado retrospectivamente después de que una mujer ha experimentado 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia. (14). Se produce según datos internacionales a una edad media de 51,4 años y en el Ecuador con una edad media de 46,4 años en las mujeres normales, y es un reflejo del agotamiento de los folículos ováricos, con hipoestrogenemia resultante y altas concentraciones de FSH. (15)(16)(14). La transición menopáusica es un periodo endocrinológico progresivo que lleva a la mujer de la menstruación regular, cíclica y predecible, característica de los ciclos ovulatorios, a la última menstruación, acompañada de senectud ovárica y menopausia. (14)

Gráfico 3. . Comportamiento Hormonal Durante el Último Período Menstrual Medidas Ajustadas de la Población Para la Media de Perfiles Segmentados de FSH y E2 a lo Largo del Último Período Menstrual.

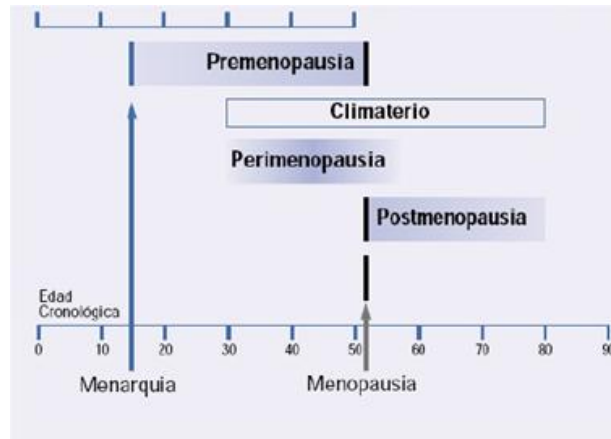


Fuente: Stages of Reproductive Aging Workshop, 2010

La posmenopausia abarca los años posteriores y cercanos a la fecha en que definitivamente cesan las menstruaciones, pero no puede confirmarse hasta cumplir los siguientes 12 meses de amenorrea. Es un concepto que sólo puede delimitarse retrospectivamente.(17)

La premenopausia se refiere a todo el periodo reproductor anterior a la menopausia, es decir abarca el periodo reproductor hasta el último periodo menstrual. (18) .

Gráfico 4. Duración de las Etapas de la Vida Reproductiva (se utilizan edades medias en la menarquia y menopausia para su simplificación).



Fuente: Escobar, 2009

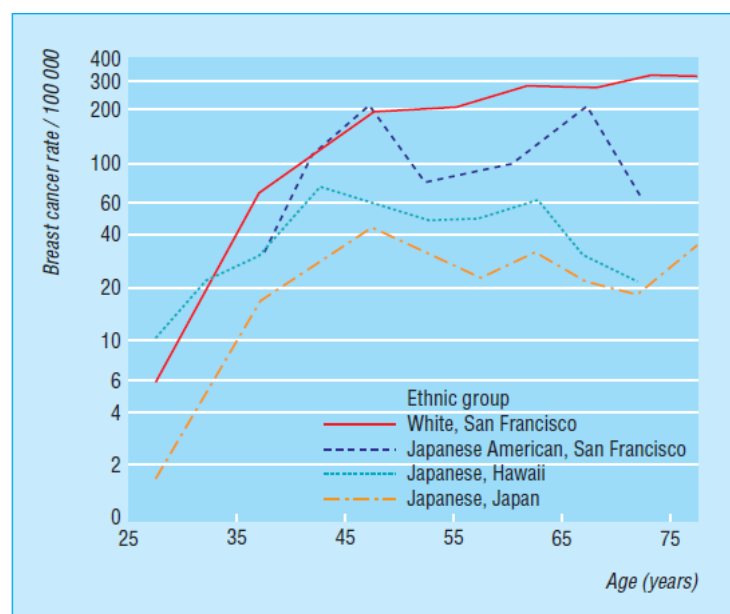
La curva de incidencia para el cáncer de mama se duplica cada 10 años hasta llegar a la menopausia, viéndose reflejada en mayor medida a la edad de 40 a 50 años, donde cae drásticamente y se aplana completamente a la edad de 70 a 80 años. (7) (19).

Variaciones geográficas

La incidencia y mortalidad del cáncer de mama al comparar países de medio y extremo oriente con países de occidente, principalmente Estados Unidos, es de 5 veces mayor para los primeros, aunque esta diferencia va disminuyendo; y la presentación de casos en mujeres jóvenes es mayor en esta zona geográfica que en occidente. (20)

No se ha demostrado diferencias en incidencia y mortalidad de cáncer de entre descendientes de países orientales en comparación con americanos por lo que supone que los factores externos son los que determinan la aparición o no de cáncer. (7)

Gráfico 5. La Incidencia Anual de Cáncer de Mama en las Mujeres Japonesas en Japón, Hawái, y San Francisco, y en las Mujeres Blancas de San Francisco



Fuente: Igarss, 2014

Menarquia y Menopausia

Tanto la menarquia temprana como la menopausia tardía constituyen un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, por ejemplo las mujeres cuya menopausia sobrepasa los 55 años tienen el doble de riesgo que aquellas que la experimentaron antes de los 45 años de edad. En mujeres a las cuales por diferentes razones han sufrido ooforectomía bilateral antes de los 35 años tienen solo el 40% de

probabilidad de desarrollar cáncer de mama en relación a sus pares que tiene su menopausia natural.(7)

Embarazo

El embarazo es considerado un factor protector para el desarrollo del cáncer de mama y más si el primer embarazo se presenta antes de la segunda década en contraposición a la tercera década de la vida donde también la posibilidad de tener más paridad disminuye y hace que el organismo este más expuesto a estrógenos. Se ha determinado que las mujeres con gestaciones tempranas y multiparidad tiene la mitad de riesgo de tener cáncer de mama en relación a mujeres que nunca tuvieron hijos por la misma explicación antes descrita.(21)

Historia Familiar

Se considera factores de riesgo familiares para desarrollar cáncer de mama si un familiar de primer grado es afectado antes de la menopausia, si ambos senos son afectados o si se presenta conjuntamente relacionado con cáncer de ovario. Si se tiene un familiar de primer grado afectado con cáncer de mama, como es el caso de madre, hermana o hija, el riesgo es 2 veces mayor de padecer la enfermedad, y si tiene 2 familiares de primer grado aumenta a 5 veces las posibilidades de tener esta neoplasia.(19) (21).

La forma heredada de cáncer de mama es de tipo autosómica dominante con limitada penetrancia, lo que quiere decir que puede heredarse el gen dañado de cualquiera de

los progenitores sin que ellos haya o desarrollen la enfermedad. Los genes que tienen relación con esta patología son los BRCA 1 y BRCA2, los mismos que están situados en los brazos largos de los cromosomas 17 y 13 respectivamente, y son los responsables en su mayoría de los casos de cáncer de mama en familias donde tienen cuatro o más casos de esta patología en primera línea de descendencia; y al ser genes grandes el daño se puede ocasionar en cualquier parte por lo que puede existir variaciones entre personas de la misma familia con la afectación. (7)

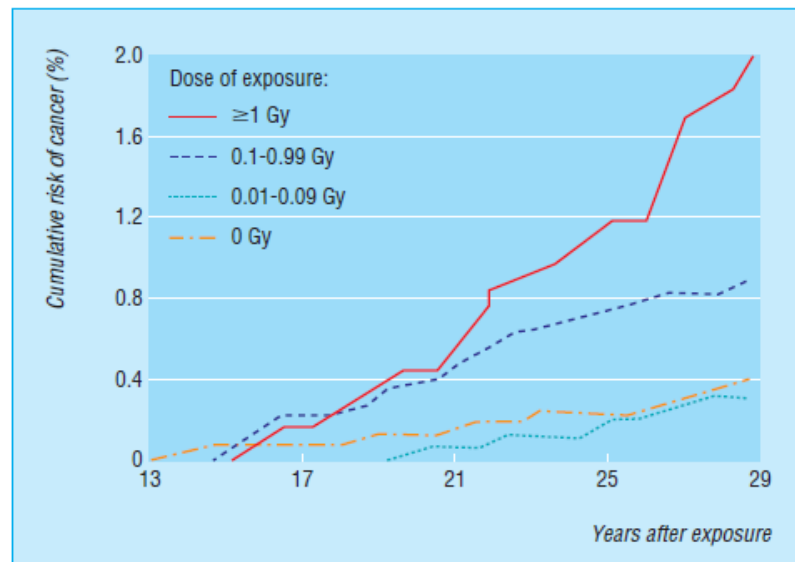
Enfermedad Mamaria Previa

Lesiones como quistes que se puedan palpar, fibroadenomas complejos, papilomas ductales, adenosis esclerosante e hiperplasia epitelial moderada no presentan riesgo clínicamente relevante (1.5 a 3 veces en comparación a la población general). Mientras tanto que si presenta hiperplasia epitelial atípica grave tiene 4 veces más riesgo de padecer cáncer de mama y llega a ser hasta de 9 veces si tiene familiares de primer grado con antecedentes de cáncer de mama.(19)

Radiación

Las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama pero con poca intensidad y sin tener patologías previas, a diferencia de mujeres que reciben radioterapia por linfoma o las mujeres que recibieron radiación durante la segunda guerra mundial donde tienen el doble de riesgo de tener esta enfermedad hasta 30 años después de la exposición. (7)

Gráfico 6. Riesgo Acumulado de Cáncer de Mama en las Mujeres que Tenían Entre 10-19 Años Cuando Fueron Expuestas a la Radiación de las Bombas Atómicas Durante la Segunda Guerra Mundial.



Fuente: Igarss 2014

Terapia de Reemplazo Hormonal

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en usuarias de terapia de reemplazo hormonal es de 1.21 a 1.40 veces más probable, si se administrado de manera combinada estrógenos y progesterona durante un lapso de cinco o más años; pero el beneficio se debe sopesar sobre el riesgo ya que este es muy pequeño en relación con el control de la sintomatología vasomotora, la posibilidad de osteoporosis y los trastornos psicológicos y psiquiátricos que conlleva la menopausia. (21)

La dosificación de estrógenos vaginales no aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo mismo que el administrar estrógenos solos en pacientes

histerectomizadas e incluso el riesgo es menor si han sido realizados ooforectomía bilateral concomitante. La prescripción de tibolona ha demostrado tener menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama e igual control sobre los síntomas generados por la menopausia, además de no aumentar la densidad mamaria como lo hace la terapia de remplazo hormonal lo cual conlleva riesgo de errores en los estudios mamográficos. El estudio WHI (Women Health Initiative) demostró que la agresividad del cáncer de mama era mayor en la usuarias de terapia a de remplazo hormonal.(7)

Peso y talla

El peso es un factor de riesgo en pacientes post menopáusicas obesas debido a que al tener mayor tejido adiposo existe mayor aromatización periférica de estrógenos y esto se relaciona con mayor probabilidad de padecer cáncer de mama; por cada 5 kilos de aumento de peso el riesgo aumenta en un 8%. (21).

Existen otros estudios que demuestran que el riesgo es dos veces mayor de desarrollar cáncer de mama en pacientes post menopáusicas obesas mientras que en las pre menopáusicas este es ligeramente reducido. (7).

El aumento en altura de 5 centímetros de la estatura promedio en mujeres pre menopáusicas incrementa en 5% el riesgo de tener cáncer de mama mientras que el mismo crecimiento en post menopáusicas lo aumenta en 10%. (7)

Anticonceptivos Orales

Los anticonceptivos orales constituyen un riesgo debido al contenido de estrógenos en su composición, siendo este de 1.24, y atribuible en mayor medida a usuarias antes de los 20 años de edad; además varios estudios demuestran que existe dicha relación independientemente de la edad de inicio, la dosis, la duración de uso y el antecedente familiar de cáncer de mama, aunque otros estudios le restan importancia a lo mismo. (21)(7)

Cabe recalcar que como en la terapia de remplazo hormonal el beneficio sopesa el riesgo de su uso. (21)

Alcohol

El alcohol dependiendo del tipo de bebida y la cantidad diaria ingerida (60 gramos, aumentando el riesgo por cada 10 gramos diarios más de ingesta) corresponde a un riesgo incrementado del 9% en relación con las personas abstemias. (21)

Tabaco

El hábito de fumar conlleva mayor exposición a radicales libres lo cual causa mayor oxidación de los lípidos, proteínas y del ADN que puede ocasionar cáncer; existen cerca de 7000 tóxicos en el tabaco, 20 pueden desencadenar cáncer de mama siendo ineludible la relación de riesgo que existe. (22)

Tabla 1. Factores de Riesgo Probables y Establecido Para Cáncer de Mama

| Factor | Relative risk | High risk group |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Age | >10 | Elderly |
| Geographical location | 5 | Developed country |
| Age at menarche | 3 | Before age 11 |
| Age at menopause | 2 | After age 54 |
| Age at 1st full pregnancy | 3 | First child in early 40s |
| Family history | ≥2 | Breast cancer in first degree relative when young |
| Previous benign disease | 4-5 | Atypical hyperplasia |
| Cancer in other breast | >4 | |
| Socioeconomic group | 2 | Groups I and II |
| Diet | 1.5 | High intake of saturated fat |
| Premenopausal | 0.7 | Body mass index >35 |
| Postmenopausal | 2 | Body mass index >35 |
| Alcohol consumption | 1.3 | Excessive intake |
| Exposure to ionising radiation | 3 | Abnormal exposure in young females > age 10 |
| Taking exogenous hormones: | | |
| Oral contraceptives | 1.24 | Current use |
| Combined hormone replacement therapy | 2.3 | Use for ≥10 years |
| Unopposed oestrogen | 1.3 | Use for ≥10 years |
| Diethylstilbestrol | 2 | Use during pregnancy |

Fuente: Igarss, 2014

2.4.- Etiología bases biológicas del cáncer de mama

En pacientes jóvenes se han investigado más de 50 genes que tienen relación con el desarrollo del cáncer de mama, así como su subtipo molecular, grado de diferenciación histológica, tamaño tumoral y presencia de ganglios afectados. (23)

Se determinó que independientemente de los ítems antes enumerados, las pacientes en edad joven, presentan mayor expresión del ligando RANK (receptor activador del factor nuclear kappa-B RANK ligando) y del C-kit, alteraciones con células madres, mutación del gen BRCA-1 y varios genes relacionados con la apoptosis

(particularmente FAS), e interrupción de la actividad mitogénica de las proteínquinasa y las vías PI3K. (23)

El ligando RANK se relaciona con los receptores de progesterona que se encuentran presentes en las poblaciones de células madre de la mama, regulando su proliferación y su apoptosis. En estudios preclínicos sobre el desarrollo de cáncer de mama, una alteración a este nivel puede ser el desencadenante de una proliferación anormal y una muerte celular programada aberrante que ocasione una neoplasia mamaria maligna por lo que actualmente constituye una línea de investigación para nuevos tratamientos. (23).

Otros estudios basan la etiología del cáncer de mama a alteraciones a nivel del genoma en sí, lo cual conlleva nuevas investigaciones para tratamientos futuros. Estas alteraciones están principalmente a nivel del ADN y la variación en el número de copias (VNC). (24)

En paciente con cáncer de mama que tienen edad avanzada se ha observado que presentan mayor cantidad de mutaciones y VNC debido a la acumulación de errores en el ADN propios de la edad. Conlleva principal relevancia la alteración en el gen KMT2D, que está relacionado con la proliferación del tumor así como la propensión a la diseminación del mismo lo cual altera el comportamiento del cáncer. Otro gen que tiene alta prevalencia en este grupo de edad lo es el FoxA1, cuya alteración está

relacionada con la proliferación y la supervivencia celular en los tumores tipo Luminal A que es común en edades avanzadas. (24)

En contraposición, las pacientes jóvenes con cáncer de mama, presentan alteraciones a otros niveles del genoma como es la mutación en el gen GATA3 que tiene gran relevancia clínica ya que su daño afecta la transcripción de los receptores de estrógenos (RE), afecta la unión al ADN, altera la función de otros proto-oncogenes lo cual va a promover el crecimiento del tumor y la resistencia endocrina a los tratamientos dando por tanto un mal pronóstico a la patología cuando es receptor de estrógenos positivos. (24)

En lo referente a las alteraciones en la VNC cobran gran relevancia las presentes a nivel de cromosoma 18p el mismo que afecta a receptores SMAD4 relacionados con la supresión de tumores de mama, y del cromosoma 6q27 que tienen que ver con la agresividad del cáncer y que se expresa en mayor cantidad a nivel de pacientes jóvenes. (24)

2.5.- Presentación clínica del cáncer de mama

A pesar de que muchos de los cánceres de mama se pueden diagnosticar mediante la realización de mamografías, no todos los lugares tienen acceso a la misma, es por este motivo que la presentación clínica cobra relevancia para la aproximación a esta patología. El síntoma más común que presenta las pacientes con esta patología es la presencia de un nódulo o masa a nivel mamario, que suele ser indoloro, duro e

irregular; aunque no se puede descartar por completo que tenga una presentación inversa. Otros signos y síntomas que pueden acompañar son:

- Presencia de edema en parte o toda la glándula mamaria.
- Cambios en la coloración y textura de la piel (piel de naranja)
- Dolor en la glándula mamaria o el pezón.
- Retracción o engrosamiento en la piel del pezón.
- Esgurrimento por el pezón (que sea diferente a leche). (25)

Algunas veces la primera manifestación es la presencia de nódulos a nivel de brazo o cuello antes de que se expresen en la glándula mamaria por lo que también deben considerarse.(25)

2.6.- Métodos diagnósticos del cáncer de mama

En los portales del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) no existe documentos que estandaricen la detección precoz y oportuna del cáncer de mama, las normativas que da la Organización Mundial de la Salud son la realización de mamografía como método de screening para una intervención temprana ante alteraciones y aunque la autoexploración no es fiable se la tiene en consideración por fomentar conciencia en las mujeres sobre la salud de sus glándulas mamarias. (10).

Para pacientes sin antecedentes ni factores de riesgo que comprendan las edades entre 20 y 40 años de edad se recomienda el autoexamen de mama mensual explicado adecuadamente por un profesional de la salud o la visita al médico para un

chequeo de rutina cada 1 a 3 años. Se recomienda que el autoexamen se lo realice al final de la menstruación debido al influjo hormonal durante este periodo y se deben reportar cambios como masas, hinchazón, dolor, cambios en la coloración y textura de la piel, o retracción del pezón entre las más relevantes. (26)

A partir de los 40 años de edad se recomienda control anual donde el médico conjuntamente con una mamografía como pesquisaje de cáncer de mama. (26)

En lo referente a la presencia de riesgos asociados a la herencia familiar se ha determinado que si tiene 35 años o más, con 1.7% de riesgo se debe realizar un chequeo médico cada 6 a 12 meses, además de estrategias para reducir los riesgos. Si el riesgo es de 20% el control debe hacerse desde los 30 años con una mamografía y se puede considerar la realización de una resonancia magnética. Pero si se tiene un familiar de primer grado con antecedentes de cáncer de mama los chequeos médicos se los realiza tan temprano como inició el cáncer en su familiar, con mamografía y resonancia magnética anual; aunque puede individualizarse para cada paciente conjuntamente con estrategias para la reducción de riesgos. (26)

2.6.1.- Métodos imagenológicos

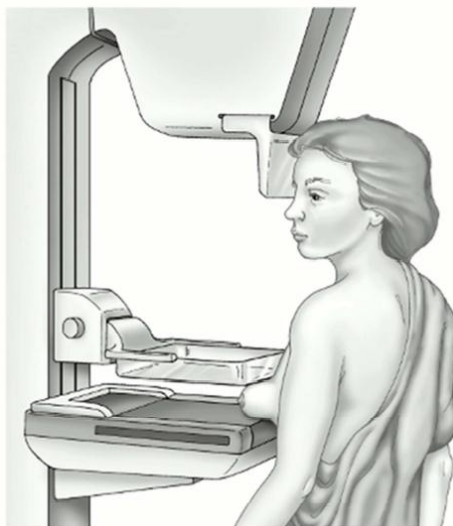
Mamografía

Método diagnóstico de primera línea para el screening de cáncer de mama. Presenta dos incidencias, una cráneo caudal y otra medio oblicuo lateral, mediante la compresión de la mama sobre dos placas para extender el tejido mamario.

Dependiendo de los hallazgos que se reporten se necesitan de otras ayudas diagnósticas como son el ultrasonido o la biopsia. (25)

Con la implementación de este examen ha disminuido la mortalidad del cáncer de mama desde la década de 1970 conjuntamente con el advenimiento de mejores tratamientos; pero no debemos dejar a un lado el hecho de que tiene resultados falso positivos que se traducen muchas de las veces en biopsias innecesarias y a la vez aumenta el nivel de ansiedad en las pacientes, o en su defecto puede sobredimensionar el diagnóstico de cáncer de mama causando muchas veces de manera errónea alteración en el estilo de vida de las pacientes. Hasta el momento lo que se ha demostrado es que la realización de este examen con una guía adecuada dependiendo de la edad ha disminuido la mortalidad en un 20%. (27)

Figura 1. Mamografía



Fuente: Breast Cancer Review, 2013

Ultrasonido

Este es un método diagnóstico de apoyo para la mamografía, y para pacientes jóvenes, ya que ayuda a valorar de mejor manera glándulas mamarias con alta densidad debido a que esta condición disminuye la sensibilidad de la mamografía. (26)

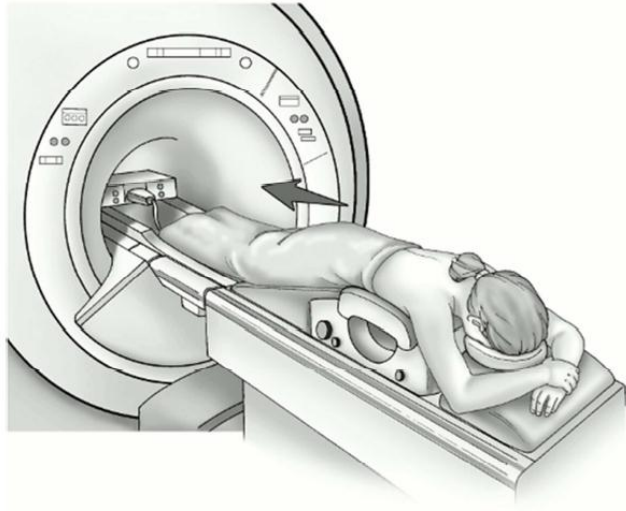
Tomosíntesis o Mamografía 3D

Por el momento este método diagnóstico no cuenta con las pruebas suficientes como para considerarlo rutinario en el screening de cáncer de mama, aunque fue aprobado en el 2011 por la Food and Drugs Administration (FDA), ya que estudios realizados no demuestran una mayor precisión diagnóstica para los médicos radiólogos; sin embargo como dato adicional esta técnica presenta una radiación menor de 3 miligrays en relación a la mamografía convencional. (26).

Resonancia Magnética

Este método diagnóstico no se lo considera de primera línea para detección del cáncer de mama, generalmente se lo utiliza para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama para determinar de mejor manera el tamaño real del tumor y para buscar focos diferentes en la misma glándula mamaria y/o en su contralateral. (25)(26)

Figura 2. Resonancia Magnética



Fuente: Breast Cancer Review, 2013

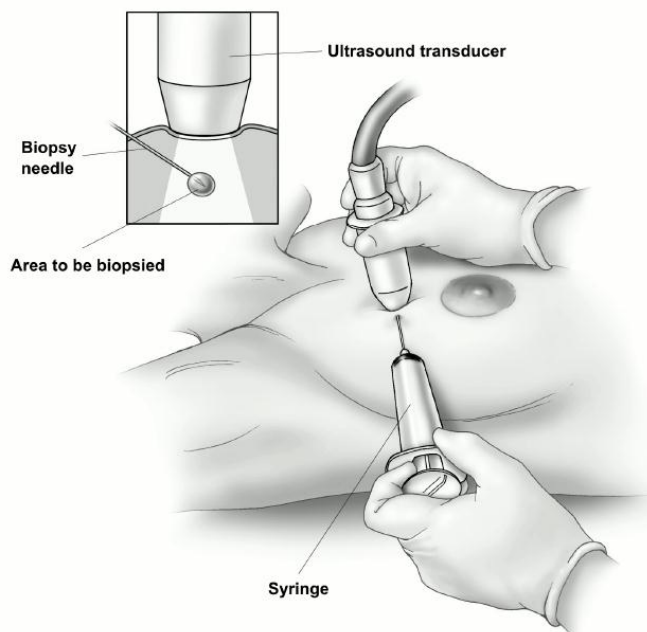
2.6.2.- Métodos invasivos

Si existe algún hallazgo en los estudios de imagen que no sea concluyente se recomienda la realización de una biopsia para investigar de mejor manera el tejido mamario, lo cual nos permitirá tomar una decisión terapéutica adecuada dependiendo de cada caso. Existen dos tipos de técnica para la toma de muestra que son la biopsia con aguja percutánea, dentro de la cual se considera la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia por aspiración con aguja gruesa, y la biopsia quirúrgica que está reservada para el 5 al 10% de las pacientes que no se puede realizar biopsia con aguja percutánea como son toma de muestra en lugares de difícil acceso (lesiones cercanas a la pared torácica) o implantes mamarios. (26).

Biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF)

Técnica en la cual se extrae tejido mamario sospechoso mediante una aguja que es más fina que la utilizada para toma de muestras de sangre, conectada a una jeringuilla, para posteriormente ser analizada bajo el lente de un microscopio. Si el nódulo es palpable se lo realiza directamente, caso contrario se lo hace con la ayuda de un ecógrafo. Este método diagnóstico es sencillo de realizar pero conlleva varias desventajas como son la posibilidad de dejar escapar un cáncer si no se toma la muestra en células tumorales, y si se determina un cáncer que no se sepa el grado de invasión que tenga el mismo además de no tener muestra suficiente para realizar otros estudios necesarios como lo es la inmunohistoquímica. (25)

Figura 3. Biopsia con Aguja Fina

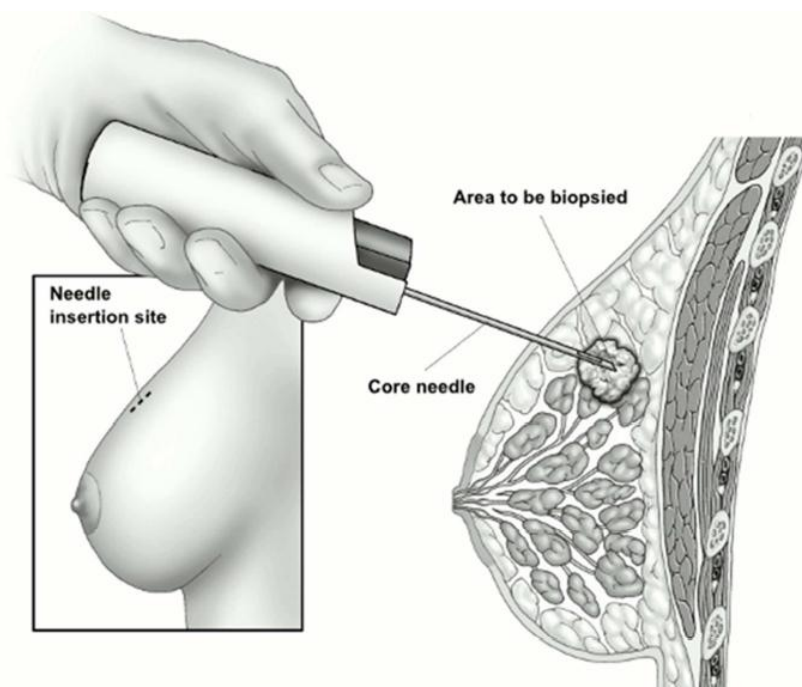


Fuente: Cancer B, 2015

Biopsia con aguja gruesa (Biopsia Core)

Procedimiento parecido al antes descrito pero con una aguja mucho más gruesa y el soporte de anestesia local. Puede ser tomada al vacío, donde se realiza con un dispositivo que toma la muestra al vacío conjuntamente con una cuchilla en la sonda previo una pequeña incisión en la piel (1/4 de pulgada); o sin este dispositivo. Se precisa de la ayuda del ultrasonido para su realización o de las imágenes de mamografía a lo cual se le denomina toma de muestra estereostática o por estereotaxia. Se toman cilindros de tejido de aproximadamente 1/16 a 1/8 pulgadas de diámetro y 1/2 pulgada de largo. A pesar de que se tiene mayor cantidad de tejido todavía existe un margen para no detectar cáncer de mama. (25)

Figura 4. Biopsia Core



Fuente: Cancer B, 2015

Biopsia quirúrgica o abierta

También denominada biopsia por escisión, caracterizada por extraer toda la masa conjuntamente con tejido mamario aparentemente normal circundante para analizarlo en el microscopio. Se recomienda su realización con sedación intravenosa o con anestesia general. Cuando el nódulo no es palpable se puede utilizar previamente la ayuda de un arpón localizando el lugar donde se debe resear el tejido. (25)

Todas las biopsias corren el riesgo de desarrollar hematomas los cuales con compresión suelen resolverse espontáneamente. (25)

2.7.- Inmunohistoquímica para cáncer

La Inmunohistoquímica es una técnica mediante la cual se detecta la presencia de un péptido o proteína en una célula o tejido, utilizando un anticuerpo (monoclonal ó policlonal, IgG o IgM) específico contra él. La técnica está basada en la reacción antígeno–anticuerpo y por ello el anticuerpo primario que se utilice debe haber sido generado en una especie diferente a la que se está estudiando.(28)

2.7.1.- Sensibilidad y especificidad de la prueba de inmunohistoquímica

La Inmunohistoquímica (IHQ) es un componente imprescindible de la evaluación patológica de muchos especímenes y proporciona cada vez más la información clave que ayuda a determinar el tratamiento para los pacientes. Como con cualquier prueba, es necesario tener certeza de que sus resultados sean exactos y reproducibles y que la prueba se realice como se pretende. (29)

Es necesario recalcar que este tipo de pruebas IHQ fue aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration), posterior a la realización de valoraciones donde demostraron características de rendimiento para la exactitud, precisión y rango reportable de resultados de la prueba que son comparables a los establecidos por la fabricante. (29)

Se ha identificado la sensibilidad de la IHQ en la clasificación de tumores con el 76% y la especificidad de un 100%. (3)

2.7.2.- Como se realiza la prueba de inmunohistoquímica

La IHQ es comúnmente utilizada porque no es cara, no requiere equipos especiales y generalmente es precisa; se puede realizar en tejidos de biopsia y de autopsia, generalmente fijados en formol e incluidos en parafina, así como en material de citología. La fase de fijación del material para inmunohistoquímica es esencial. Una fijación inadecuada impide cualquier resultado fiable.(30) .

Dentro de los procedimientos inmunológicos, los más útiles y prácticos son aquellos que se basan en la especificidad de la unión antígeno-anticuerpo. La propiedad que tienen las inmunoglobulinas de unirse a un antígeno, la especificidad de esta unión y el hecho de que pueda ser visualizable por los fenómenos de precipitación, aglutinación y otros mecanismos indirectos (marcaje con fluoresceína, con radioisótopos o con enzimas) hacen que estos métodos se empleen ampliamente. (30)

El método de recuperación antigénica se realiza fundamentalmente mediante incubación con calor, en torno a los 100 °C, en búferes de citrato o EDTA. (30)

En lo que se refiere a la interpretación de los resultados se basa:

- Negativo (-): total negatividad o menos del 50% de las células “diana” con menor intensidad que el control.
- Positividad débil (+/-): más del 50% de las células “diana” con menor intensidad que el control.
- Positivo (+): más del 50% de las células “diana” con igual o mayor intensidad que el control. (30)

2.7.3.- Parámetros que valora la prueba de inmunohistoquímica y valores de referencia de la prueba de inmunohistoquímica en cáncer de mama.

La prueba de inmunohistoquímica valora los siguientes parámetros:

- Receptor de estrógeno (RE)
- Receptor de progesterona (RP)
- Factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)
- Índice de proliferación Ki-67

Es recomendado por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que deben medirse los biomarcadores de forma rutinaria en el diagnóstico de cáncer de mama, ya que

constituyen una guía en sus respuestas terapéuticas y son un importante pronóstico y predictor de dicha patología (26)(31)

2.7.3.1.- Receptores de estrógenos (RE)

La proteína RE es un factor de crecimiento. El RE se adhiere a la hormona femenina, el estrógeno, y juega un papel importante en estimular la división celular en el tejido mamario. (32)

2.7.3.2.- Receptores de progesterona (RP)

La proteína RP es el receptor de la hormona progesterona. La presencia o ausencia de este receptor en las células cancerosas es un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad. (32)

Sus diversas funciones están mediadas a través de dos receptores específicos intracelulares estrógeno alfa y beta receptor-(RE-alfa y RE-beta), que son producidos por diferentes genes y funcionan como factores de transcripción activado ligando. (21)

2.7.3.3.- Índice de proliferación celular Ki67

En 1983 describieron un anticuerpo monoclonal de ratón, Ki-67, que reaccionaba con un antígeno nuclear de células en proliferación activa. Sus estudios experimentales en células estimuladas con mitógenos demostraron que el anticuerpo reconocía un antígeno presente en todas las fases del ciclo de división celular (G1, S, G2, M). Sin

embargo, no reaccionaba con células quiescentes ni con células en la fase G1 precoz (G1T, G1A) que habían sido estimuladas por primera vez con mitógenos. La inmunotinción con Ki-67 revelaba una reactividad en los núcleos de varias líneas de células humanas en división celular activa (células corticales del timo, células germinales del centro de folículos corticales, células de la región del cuello de la mucosa gástrica, espermatogonias indiferenciadas) y por el contrario, carecía de efecto en células bien diferenciadas (linfocitos, monocitos, hepatocitos, células renales, células parietales de la mucosa gástrica y células cerebrales). (31)

Ki-67, se conoce como un marcador nuclear de la proliferación celular, siendo la misma identificada como pronóstico en el cáncer de mama.(31)

2.7.3.4.- Receptor HER2/neu

La proteína Her2 es un factor de crecimiento localizado en la superficie de las células de la mama. Cerca del 30% de los pacientes con cáncer de mama tienen tumores y expresan un exceso de Her2. (33)

La IHQ es el análisis que se usa con más frecuencia para determinar si un tumor presenta una gran cantidad de proteínas receptoras Her2 en la superficie de las células cancerosas. Si tienen una cantidad excesiva de receptores, las células reciben demasiadas señales de crecimiento. (33)

El análisis de IHQ proporciona un resultado de 0 a 3+ que revela la cantidad de proteínas receptoras Her2 en las células de una muestra de tejido con cáncer de

mama. Si el tumor presenta un resultado de 0 a 1+, se lo denomina “Her2 negativo”. Si presenta un resultado de 2+ a 3+, se lo denomina “Her2 positivo”. Si presenta un resultado de entre 1 y 2, se lo considera ambiguo. (33)

El Her-2 / neu Antígeno es una proteína de factor de crecimiento que se ha expresado en diferentes tipos de cánceres humanos, incluyendo de mama, ovario, pulmón, gástrico, entre otros. En 1987, el proto-oncogen Her-2 fue revelado y amplificado, además fue expresado en el 20-30% de los cánceres de mama invasivos, y también demostrado que se asocia con un peor pronóstico y supervivencia.

Además, se cree que Her-2 / neu-positivo, predice la probabilidad de resistencia o sensibilidad a algunas terapias hormonales convencionales como el tamoxifeno. Herceptin (trastuzumab), un anticuerpo humanizado recombinante monoclonal anti-HER-2 / neu ha demostrado mejorar los resultados para las mujeres con cáncer de mama metastásico, ya sea solo o en combinación con quimioterapia (21).

2.8.- Clasificación del cáncer de mama según su expresión génica.

Las características clínicas, histológicas del cáncer de mama, han sido utilizadas y lo siguen siendo, como elementos importantes para la definición de los diferentes factores pronóstico y de tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, la identificación de las características inmunohistoquímicas del tumor nos permiten diferenciar alteraciones genéticas que proporcionan la posibilidad de clasificar el

cáncer de mama de una manera más adecuada en lo que se refiere a pronóstico y efectividad en el tratamiento. (34) (18)

Analizado desde el punto de vista de la inmunohistoquímica el cáncer de mama se ha clasificado por las características del tumor en cuatro grupos fundamentales, donde la presencia o no de receptores de estrógenos son definitivos para la categorización de esta clasificación. (3) Así tenemos:

1. Tumores con receptores de estrógenos positivos (23)(3)

a. LUMINAL A: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos o negativos, c-erB-2 negativo.

b. LUMINAL B: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos, c-erB-2 positivo.

2. Tumores con receptores de estrógeno negativos (23) (3)

a. HER 2 NEU: receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, c-erB-2 positivo.

b. BASAL LIKE: receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativos, c-erB-2: negativo.

Tabla 2. Subtipos de Cáncer de Mama Determinados por Perfiles de Expresión Génica, Modificada por Schnitt

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

Fuente: Imigo, 2011

La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica. Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como HER2 presentan características histopatológicas e IHQ más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída mientras que los carcinomas de mama de tipo luminal manifiestan características más benignas y mejor pronóstico. (3)

El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. (18)

Estas clasificaciones predicen significativamente el pronóstico y la eficacia de la quimioterapia neo adyuvante, mediante la identificación de los probables no respondedores a la quimioterapia. Sin embargo, a veces podría causar sub o sobre tratamiento. (31)

Tabla 3. Definición de Subtipos Intrínsecos Basados en Inmunohistoquímica del Cáncer de Mama

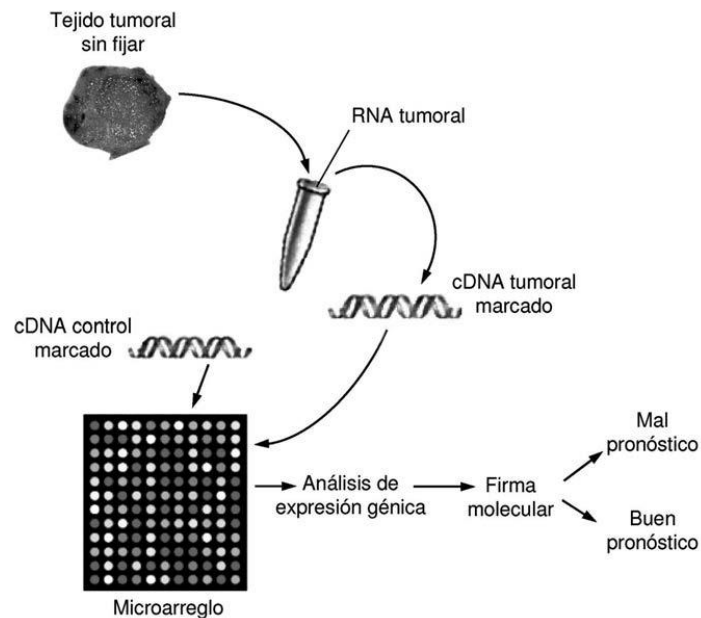
| Intrinsic subtype | IHC-based definitions | | | | | |
|-------------------|-----------------------|----------|------|-------|--------|------|
| | ER | PgR | HER2 | Ki-67 | CK 5/6 | EGFR |
| Luminal A | + | + | - | Low | | |
| Luminal B | + | - or low | +/- | High | | |
| HER2-enriched | - | - | + | Any | | |
| Luminal/HER2 | + | + | + | Any | | |
| Basal-like | - | - | - | Any | + | + |
| Non basal-like | - | - | - | Any | - | - |

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CK 5/6, cytokeratin 5/6; EGFR, epidermal growth factor receptor; +, Positive; -, Negative.

Fuente: Matsumoto, 2015

La contribución fundamental de los micro arreglos de cadenas de DNA 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.(35)

Figura 5. Base Molecular del Cáncer de Mama



Fuente: Imigo, 2011

Esta taxonomía molecular se basa en la identificación de una lista de genes y la posterior agrupación jerárquica de los mismos. Este procedimiento identifica subgrupos de tumores más homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos. Sin embargo, hay variabilidad de respuesta terapéutica entre los tumores de un mismo grupo, por lo cual se ha planteado que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por diferentes genes, lo cual ha dirigido la investigación hacia diversos oncogenes en busca de dianas terapéuticas específicas. (35)

2.9.- Comportamiento de la expresión génica del cáncer de mama

Como se ha descrito, los estudios que utilizan perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos. La enorme cantidad de datos que generan estos estudios deben ser evaluados con modelos matemáticos y estadísticos, para determinar aquellos grupos de genes que discriminan entre los diversos parámetros que se requiere medir. (35)

2.9.1.- Pacientes pre menopáusicas

El cáncer de mama que se presenta a edades tempranas es relativamente infrecuente, sobre todo en los países desarrollados. En varios estudios se ha demostrado que los pacientes más jóvenes experimentan un desarrollo de la enfermedad más agresiva y tienen peor resultado en comparación con las mujeres mayores. (23)(18).

La expresión de biomarcadores, incluyendo receptores endocrinos, HER2 y marcadores de proliferación, parece ser distinto en los pacientes más jóvenes y las mujeres jóvenes son más propensas a albergar una predisposición genética. (23)

El cáncer de mama es predominantemente una enfermedad de envejecimiento, con sólo el 5 a 7% de los pacientes diagnosticados por debajo de la edad de 40 años en el mundo desarrollado. En las regiones menos desarrolladas donde el screening poblacional no es de rutina y las poblaciones son mucho más jóvenes en promedio,

como en África y el Oriente Medio, una mayor proporción de pacientes son diagnosticados por debajo de la edad de 40 años, llegando tan alto como 20% (23)

Sin embargo, el diagnóstico de cáncer de mama a edad temprana, ha surgido en todo el mundo como un factor independiente asociado con un mayor riesgo de recaída y muerte en varios grandes estudios, incluso cuando se administran las terapias más agresivas. (10)

La acumulación de evidencia sugiere las diferencias en el estroma de mama en los pacientes más jóvenes y los cambios que se producen con embarazo y lactancia, son factores que podrían contribuir a la diferente biología de estos tumores. La reproducción parece afectar a la biología de los tumores, en el caso de los que surgen luego de un embarazo, presenta una única característica biológica. (23)

Los estudios basados en poblaciones demuestran que el subtipo basal se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas y en la premenopausia. La hormonoterapia no tienen aplicación en estos tumores y además, la utilidad de la quimioterapia no está del todo clara. (35)

2.9.2.- Pacientes post menopáusicas

En el cáncer de mama la positividad del receptor de estrógeno y progesterona varía según el estado hormonal. Las premenopáusicas presentan niveles inferiores del receptor de estrógeno en comparación con las postmenopáusicas. En cambio, los niveles de progesterona suelen ser hasta 3 veces superiores en las premenopáusicas

con RE- si se comparan con las pacientes postmenopáusicas. Este hecho ha sido atribuido a los elevados niveles de estrógeno circulante de las mujeres premenopáusicas que producen un enmascaramiento de los receptores de estrógeno y un aumento de la actividad estrogénica. (11)

Las mujeres que comienzan a menstruar a temprana edad tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres que tienen una menopausia natural después de los 55 años tienen el doble de probabilidades de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que experimentan la menopausia antes de la edad de 45. En mujeres extremas que se someten a ooforectomía bilateral antes la edad de 35 tiene sólo el 40% del riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que tienen una menopausia natural. (11)

2.10.- Conducta terapéutica ante la respuesta hormonal y molecular

Para una conducta terapéutica las variables que predicen de mejor manera el comportamiento y los resultados lo constituyen: el subtipo intrínseco del tumor, el tamaño y la presencia o no de ganglios. (36)

En el caso de los tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativo para los subtipos Luminal A la respuesta a agentes cito tóxicos para el tratamiento no son tan beneficiosos como para los subtipos Luminal B; mientras que la terapia con inhibidores de aromatasa reportan un beneficio a la inversa pero los resultados no son concluyentes. Para la subclasificación de los HER 2 enriquecidos y los tumores Basal

like (también conocidos como tumores no Luminales) no se tienen datos concluyentes en lo que respecta al beneficio de terapias hormonales. (36)

Para los tumores HER 2 positivos el uso de trastuzumab añadiendo un anti HER 2 resulta ser más beneficioso en cualquier subtipo de cáncer de mama (Luminal A, luminal B, HER 2 enriquecido y Basal like). (36).

Para los cánceres de mama triple negativo se ha demostrado que la poliquimioterapia conjuntamente con carboplatino tiene mejores resultados que la poliquimioterapia sola, además en algunos tipos histológicos donde exista expresión de receptores de andrógenos los anti androgénicos pueden resultar en un beneficio extra. (36)

CAPITULO III

METODOLOGIA

Tipo de estudio

Estudio analítico, de corte transversal.

Muestra

Para la realización de este trabajo se ha considerado todas las pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, cuya información puede ser verificada en las Historias Clínicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo donde recibieron atención en el periodo comprendido entre 2013 y 2015.

Para este estudio se realizó el cálculo de la muestra de acuerdo a los criterios estadísticos del tipo de estudio. Con la siguiente muestra donde:

Z. Corresponde al nivel de confianza con una sigma o error típico del 1,96. Entonces Z es igual a 2 sigmas que corresponden a un 95% de intervalo de confianza.

Prevalencia (pq). Como la prevalencia de la población la desconocemos, colocamos la prevalencia mayor posible, porque a mayor prevalencia hará falta una muestra mayor.

p = Prevalencia supuesta.

q = Uno menos prevalencia.

e2 = Error muestral que es el margen de error que aceptamos.

$$N = \alpha Z^2 \frac{p \times q}{e^2}$$

$$N = (1,96)^2 \frac{0,5 \times 0,5}{(0,06)^2}$$

$$N = 3,8416 \times 69,44$$

$$N = 267$$

Criterios de inclusión

Para establecer el tamaño muestral se ha considerado los siguientes parámetros, conforme lo establecen los objetivos del estudio:

- Información completa.
- Ser paciente del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
- Diagnóstico de cáncer de mama independientemente de la estirpe tumoral.

Criterios de exclusión

Para establecer el tamaño maestral se ha considerado los siguientes criterios de exclusión, conforme lo establecen los objetivos del estudio:

- Masculino.
- Información incompleta, ilegible o con información ambigua.
- Tratamiento oncológico o quirúrgico previo.
- Pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico.

Fuente e Instrumentos

Para la recolección de la información se analizarán las historias clínicas de cada paciente que haya sido atendida en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en la Consulta Externa y Hospitalización en el periodo comprendido entre 2013 y 2015.

Los datos serán registrados en un formulario específico diseñado y validado para el efecto. (Ver Anexo)

Procedimiento de recolección de información

Una vez obtenida la información en los formularios diseñados para el efecto (ver anexo), se procederá a construir una base de datos, la información del formulario será ingresada en esta base, el control de calidad de ingreso de la información estará a cargo de los tesistas.

Plan de análisis

Se procederá a analizar la información en el programa estadístico SPSSv22.0. Para el análisis de los resultados obtenidos de variables cuantitativas se realizarán análisis descriptivos como media, mediana, moda, desvío estándar, cuartiles y rango intercuartílico para comparación de medias se utilizará la prueba de T de Student, con IC 95% y valor $p > 0.05$ para establecer significación estadística. Para las variables cualitativas se presentarán frecuencia y porcentajes. Para medidas de asociación se calcularán diferencia con pruebas de χ^2 , con IC 95% y valor $p > 0.05$ para establecer significación estadística, si los resultados obtenidos lo permiten se calcularán riesgo relativo con IC 95% y valor $p > 0.05$.

Para el análisis de correlación de variables, se calcularán Odds Ratio, con un valor p para significancia estadística menor de 0.05 y un intervalo de confianza al 95%, en caso de hallarse valores con significancia estadística.

Los resultados se presentarán en un informe que será parte de la tesis, en tablas y cuando se considere adecuado en gráficos tipo barras y pasteles.

Aspectos bioéticos

Siendo el presente un trabajo de tipo analítico a partir de información documental, se solicitarán los permisos respetivos a la Institución (Hospital de Especialidades Eugenio Espejo), comprometiéndose el equipo investigativo a devolver los resultados de la sistematización de la información al hospital participante, tanto en forma verbal como escrita, manteniendo en todo momento la confidencialidad de la paciente.

Operacionalización de variables

Edad (Variable Independiente)

Se definirá como el número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio. La edad promedio de menopausia en Ecuador es de 46,4 años. Para el estudio tomamos 47 años como edad promedio y dividimos a la población de estudio en 2 grupos (16):

1. Menores de 47 años (46 años con 11 meses y 30 días): En este rango se encuentran las pacientes pre menopáusicas. (16)

2. Mayores o iguales a 47 años: En este rango se encuentran las pacientes post menopáusicas. (16)

Caracterización molecular del Cáncer de mama (Variable Independiente).

La inmunohistoquímica se definirá como la Técnica de laboratorio que utiliza anticuerpos marcados para la detección de antígenos, para determinar origen y funcionamiento celular. Este panel se dividirá en receptores hormonales y moleculares cuya medida será la positividad o negatividad de los mismos. (30)

Severidad del Cáncer de mama (Variable Dependiente)

Se definirá como la clasificación de la expresión de los receptores del panel de inmunohistoquímica. Se dividirá en 5 grupos: (31)(35)

1. Luminal A: En este rango se encuentran las pacientes que tienen receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, Her 2 negativo y Ki 67 bajo. (31)(35)

2. Luminal B: En este rango se encuentran las pacientes que tienen receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona negativos o positivos, Her 2 positivo o negativo y Ki 67 alto. (31)(35)

3. Basal like: En este rango se encuentran las pacientes que tienen receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, Her 2 negativo y Ki 67 alto o bajo. (31)(35)

4. Luminal Her 2: En este rango se encuentran las pacientes que tienen receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, Her 2 positivo y Ki 67 alto o bajo. (31)(35)

5. Her2 Enriquecido: En este rango se encuentran las pacientes que tienen receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, Her 2 negativo y Ki 67 alto o bajo. (31)(35)

Menarquia (Variable de Confusión)

Se definirá como edad de aparición de la primera menstruación. (37)

Paridad (Variable de Confusión)

Se definirá como clasificación de una mujer por el número de niños nacidos vivos que ha dado a luz. Se dividirá en 4 grupos: (38)

1. Nulípara: En este rango se encuentran las pacientes que no han parido nunca. (38)
2. Primípara: En este rango se encuentran las pacientes que han parido una solo vez. (38)
3. Multípara: En este rango se encuentran las pacientes que han parido de 2 a 5 veces. (38)
4. Gran Multípara: En este rango se encuentran las pacientes que han parido 6 o más veces. (38)

Fumar (Variable de Confusión)

Se definirá como aspirar y espirar el humo del tabaco. Se dividirá en 2 grupos cuya medida será la afirmación o negación. (39)

Índice de Masa Corporal (IMC) (Variable de Confusión)

Se definirá como el peso en kilogramos dividido para el cuadrado de la talla en metros. Se dividirá en 5 grupos: (40)

1. Peso normal: En este rango se encuentran las pacientes que tienen un IMC de 18,5 a 24,9. (40)
2. Sobrepeso: En este rango se encuentran las pacientes que tienen un IMC de 25 a 29,9. (40)
3. Obesidad Grado I: En este rango se encuentran las pacientes que tienen un IMC de 30 a 34,9. (40)
4. Obesidad Grado II: En este rango se encuentran las pacientes que tienen un IMC de 35 a 39,9. (40)
5. Obesidad Grado III: En este rango se encuentran las pacientes que tienen un IMC mayor o igual a 40. (40)

Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama (Variable de Confusión)

Se definirá como tener familiares de primer grado de consanguinidad con diagnóstico de cáncer de mama. Se dividirá en 2 grupos cuya medida será la afirmación o negación.(41)

Tabla 4. Cuadro de Operacionalización de Variables

| Variable Especifica | | Definición Operativa | Categoría/ Escala | Indicador estadístico | Tipo |
|--|-------------------------|--|---|-----------------------|---------------|
| Edad | | Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio | Post menopáusica: mayor o igual a 47 años Pre menopáusica menor de 47 años | Proporción | Independiente |
| CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA | RECEPOTORES ESTROGENOS | Técnica de laboratorio que utiliza anticuerpos marcados para la detección de antígenos, para determinar origen y funcionamiento celular. | Positivo | Frecuencia de reporta | Independiente |
| | RECEPTORES PROGESTERONA | | Negativo | | |
| | Ki67 | | Positivo | | |
| | HER 2/NEU | | Negativo | | |
| SEVERIDAD DEL CÁNCER DE MAMA | LUMINAL A | La clasificación de la expresión de los receptores del panel de inmunohistoquímica. | Positivo Negativo | Frecuencia de reporta | Dependiente |
| | LUMINAL B | | | | |
| | BASAL LIKE | | | | |
| | LUMINAL HER2 | | | | |
| | HER 2 ENRIQUECIDO | | | | |

| Variable Especifica | Definición Operativa | Categoría/ Escala | Indicador estadístico | Tipo |
|--|--|---|---|-------------|
| Menarquia | Edad de aparición de la primera menstruación. | Años | Promedio | Confusión |
| Paridad | Clasificación de una mujer por el número de niños nacidos vivos que ha parido | Nulípara Primípara Multípara Gran multípara | Frecuencia de reporte | Confusión |
| Fumar | Aspirar y espirar el humo del tabaco. | Si No | Frecuencia de reporte | Confusión |
| IMC | Peso en kilogramos dividido para el cuadrado de la talla en metros | Peso normal Sobrepeso Obesidad grado I Obesidad grado II Obesidad grado III | Mínimo Máximo Promedio Dispersión. | Confusión |
| Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama | Tener familiares de primer grado consanguineidad con diagnóstico de cáncer de mama | Si No | Frecuencia de reporte | Confusión |

Fuente: López C, Pazmiño M, 2016

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Descripción de la población estudiada

Para el estudio se revisaron las historias clínicas de las pacientes que acudieron a Consulta Externa y Hospitalización del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre 2013 y 2015, que contaban con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio. Del cálculo muestral se obtuvo como resultado el número de pacientes que deberían ser incluidas que fue de 267.

4.1.1. Edad

4.1.1.1. Edad de la población.

Tabla 5. Distribución de la Población Según Edad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

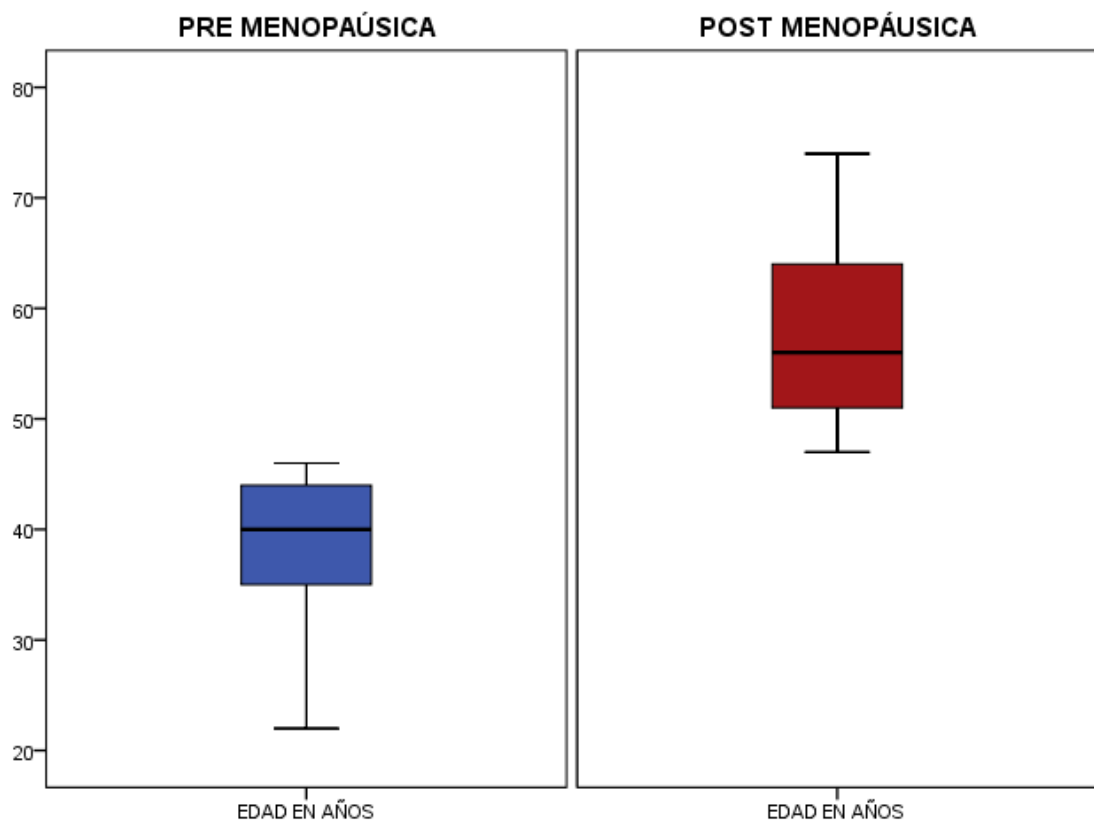
| Clasificación de Edad | Medidas Estadísticas | | | |
|-----------------------|----------------------|--------|-------|-----------------|
| | Mínimo | Máximo | Media | Desvío Estándar |
| Pre menopáusica | 22 | 46 | 39,02 | 5,89 |
| Post menopáusica | 47 | 60,3 | 57,6 | 7,74 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C,

Pazmiño M

La edad mínima de las participantes en el estudio fue de 22 años, la máxima edad fue de 74 años, en el grupo de pre menopáusicas se encontró una media de edad de 39,02 años, mientras que en el grupo de post menopáusicas fue de 57,6 años. Además la desviación estándar para la edad en las pacientes pre menopáusicas fue de 5,89 años mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 7,74 años.

Gráfico 7. Distribución en Cuartiles de la Población Según Edad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C,

Pazmiño M.

Se obtuvo valores de cuartiles para la edad en pacientes pre menopáusicas cuya distribución fue de 24,10 para el primer cuartil, 26,87 para el segundo cuartil y 30,19 para el tercer cuartil; mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 25,80 para el primer cuartil, 28,96 para el segundo cuartil y 32,40 para el tercer cuartil.

4.1.1.2. Clasificación de edad de la población según promedio de edad de menopausia en Ecuador.

Tabla 6. Distribución de la Población Según Clasificación de Edad Según Promedio de Edad de Menopausia en Ecuador., Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Medida Estadística | |
|-----------------------|--------------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Pre menopáusica | 106 | 39,7 |
| Post menopáusica | 161 | 60,3 |
| Total | 267 | 100,0 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se obtuvo que el grupo de pre menopáusicas, que constituyen las mujeres menores de 47 años, corresponde a 39,7% (n = 106 sujetos) de la población estudiada,

mientras que el grupo de post menopáusicas, que constituyen las mujeres iguales o mayores a 47 años, corresponde a 60,3% (n = 161 sujetos). Reflejando que la mayoría de sujetos corresponde a pacientes post menopáusicas.

4.1.2. Menarquia

Tabla 7. Distribución de la Población Según Menarquia, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

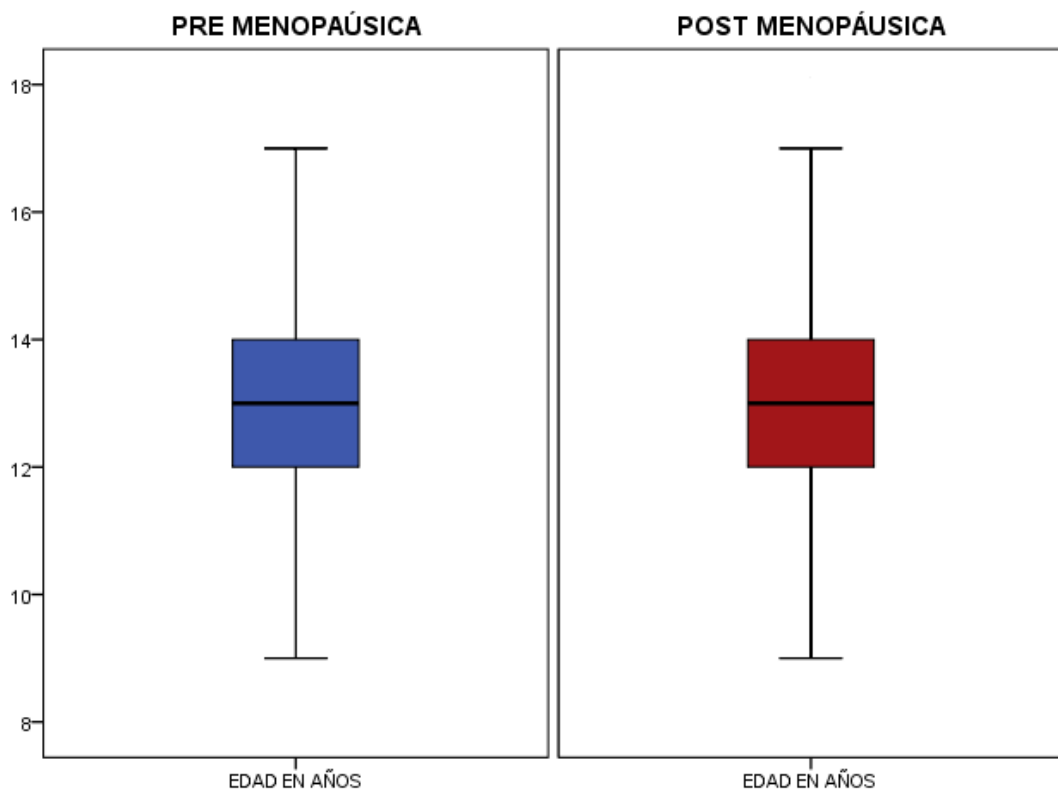
| Clasificación de Edad | Medida Estadística | | | |
|-----------------------|--------------------|--------|-------|-----------------|
| | Mínimo | Máximo | Media | Desvío Estándar |
| Pre menopáusica | 9 | 17 | 12,8 | 1,46 |
| Post menopáusica | 9 | 18 | 13,01 | 1,52 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

La edad mínima de menarquia de las participantes en el estudio fue de 9 años, la máxima edad fue de 18 años, en el grupo de pre menopáusicas se encontró una edad mínima de menarquia de 9 años y una edad máxima de menarquia de 17 años, con una media de edad de 12,8 años, mientras que en el grupo de post menopáusicas se obtuvo una edad mínima de menarquia de 9 años y una edad máxima de menarquia de 18 años, con una media de 13,01 años. Además la desviación estándar para la

menarquia en las pacientes pre menopáusicas fue de 1,46 años mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 1,52 años.

Gráfico 8. Distribución en Cuartiles de la Población Según Edad de Menarquia, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se obtuvo valores de cuartiles para la edad de menarquía en pacientes pre menopáusicas cuya distribución fue de 12 años para el primer cuartil, 13 años para el segundo cuartil y 14 años para el tercer cuartil; mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 12 años para el primer cuartil, 13 años para el segundo cuartil y 14 años para el tercer cuartil de igual manera.

4.1.3. Índice de Masa Corporal (IMC)

Tabla 8. Distribución de la Población Según el IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

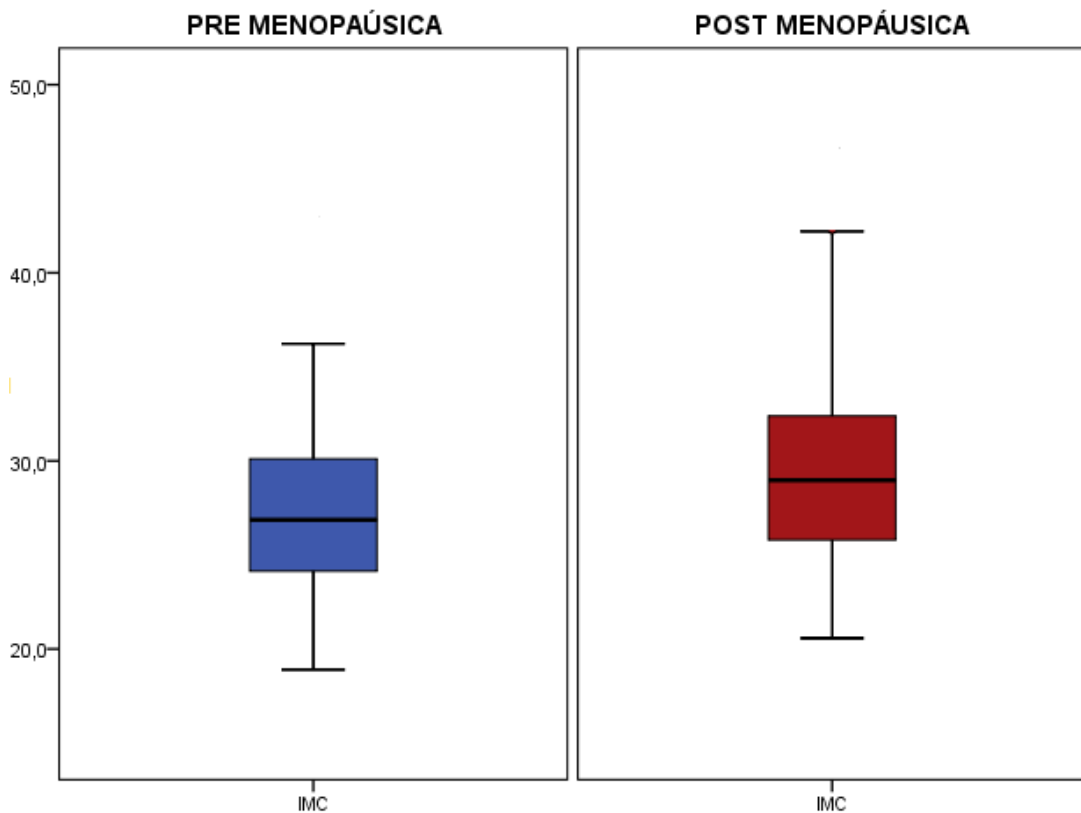
| Clasificación de Edad | Medidas Estadísticas | | | |
|-----------------------|----------------------|--------|-------|-----------------|
| | Mínimo | Máximo | Media | Desvío Estándar |
| Pre menopáusica | 18,9 | 41,6 | 27,4 | 4,36 |
| Post menopáusica | 20,6 | 45,3 | 29,3 | 4,78 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

En el grupo de pre menopáusicas se encontró un IMC mínimo de 18,9 y un IMC máximo de 41,6, con una media de IMC de 27,4, mientras que en el grupo de post menopáusicas se obtuvo un IMC mínimo de 20,6 y un IMC máximo de 45,3, con una media de 29,3 años. Además la desviación estándar para el IMC en las pacientes pre

menopáusicas fue de 4,36 mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 4,78.

Gráfico 9. Distribución en Cuartiles de la Población Según IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se obtuvo valores de cuartiles para el IMC en pacientes pre menopáusicas cuya distribución fue de 24,10 para el primer cuartil, 26,87 para el segundo cuartil y 30,19

para el tercer cuartil; mientras que para las pacientes post menopáusicas fue de 25,80 para el primer cuartil, 28,96 para el segundo cuartil y 32,40 para el tercer cuartil.

4.2. Severidad del cáncer de mama

4.2.1. Rangos de severidad del cáncer de mama en la población.

Tabla 9. Distribución de la Población Según Rangos de Severidad de Cáncer de Mama, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

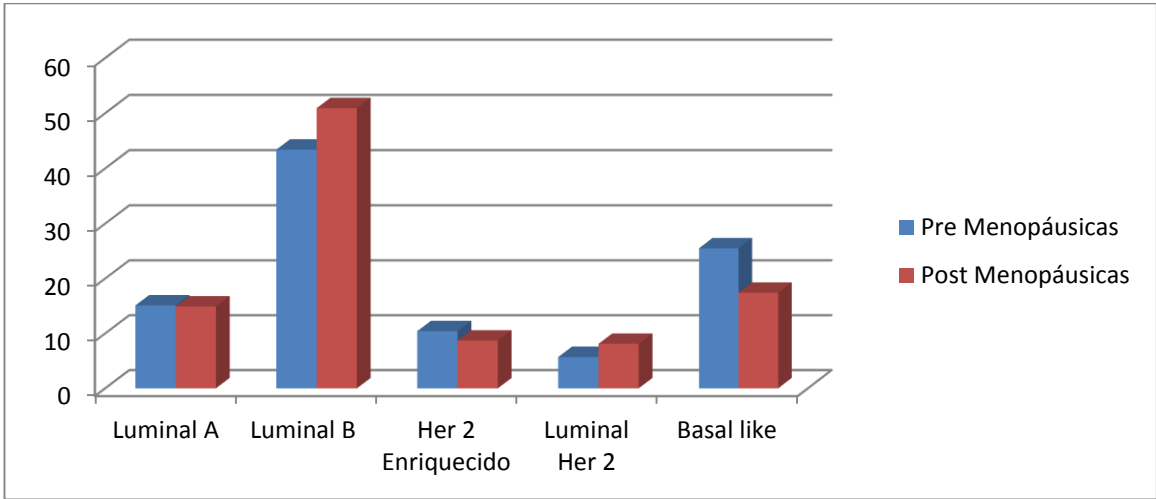
| Severidad del Cáncer de Mama | Clasificación de Edad | | | | Valor p | Valor OR |
|------------------------------|-----------------------|------------|------------------|------------|---------|-------------|
| | Pre menopáusica | | Post menopáusica | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Luminal A | 16 | 15,1 | 24 | 14,9 | | |
| Luminal B | 46 | 43,4 | 82 | 50,9 | | 0,63 |
| Her 2 Enriquecido | 11 | 10,4 | 14 | 8,7 | 0,102 | (0,37-1,07) |
| Luminal Her 2 | 6 | 5,7 | 13 | 8,1 | | |
| Basal like | 27 | 25,5 | 28 | 17,4 | | |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre la severidad del cáncer de mama y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que

en el grupo de pre menopáusicas las pacientes con cáncer de mama Luminal A corresponde a 15,1% (n = 16 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Luminal B son 43,4% (n = 46 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Basal like son 25,5% (n = 27 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Luminal Her 2 son 5,7% (n = 6) de la población estudiada, y las pacientes con cáncer de mama Her 2 Enriquecido son 10,4% (n = 11 sujetos) de la población estudiada; mientras que en el grupo de post menopáusicas las pacientes con cáncer de mama Luminal A corresponde a 14,9% (n = 24 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Luminal B son 50,9% (n = 82 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Basal like son 17,4% (n = 28 sujetos) de la población estudiada, las pacientes con cáncer de mama Luminal Her 2 son 8,1% (n = 13) de la población estudiada, y las pacientes con cáncer de mama Her 2 Enriquecido son 8,7% (n = 14 sujetos) de la población estudiada Reflejando que la mayoría de sujetos corresponde a pacientes con cáncer de mama Luminal B en ambos grupos. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.102 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,63 (0,37 – 1,07) con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 10. Distribución de la Población Según Rangos de Severidad de Cáncer de Mama (Porcentaje) , Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.3. Receptores de estrógenos.

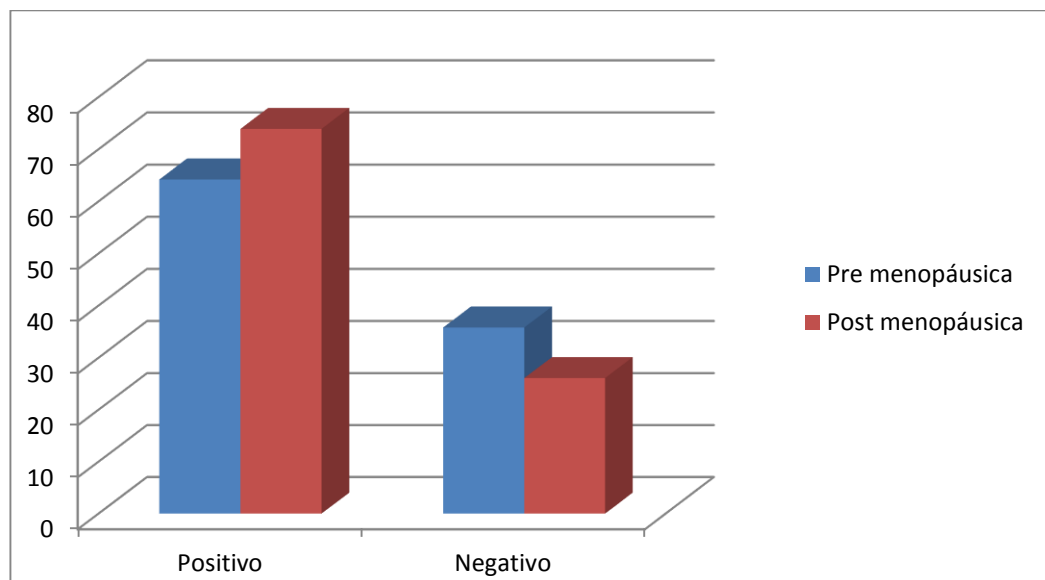
Tabla 10. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Estrógenos, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Receptores de Estrógenos | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------|---------|------------------|
| | Positivo | | Negativo | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 68 | 64,2 | 38 | 35,8 | 0,102 | 0,63 (0,37-1,07) |
| Post menopáusica | 119 | 73,9 | 42 | 26,1 | | |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre la presentación de receptores de estrógenos y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas la positividad de receptores de estrógenos corresponde a 64,2% (n = 68 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores de estrógenos es de 35,8% (n = 38 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas la positividad de receptores de estrógenos corresponde a 73,9% (n = 119 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores de estrógenos es de 26,1% (n = 42 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.102 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,63 (0,37 – 1,07) con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 11. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Estrógenos. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.4. Receptores de progesterona.

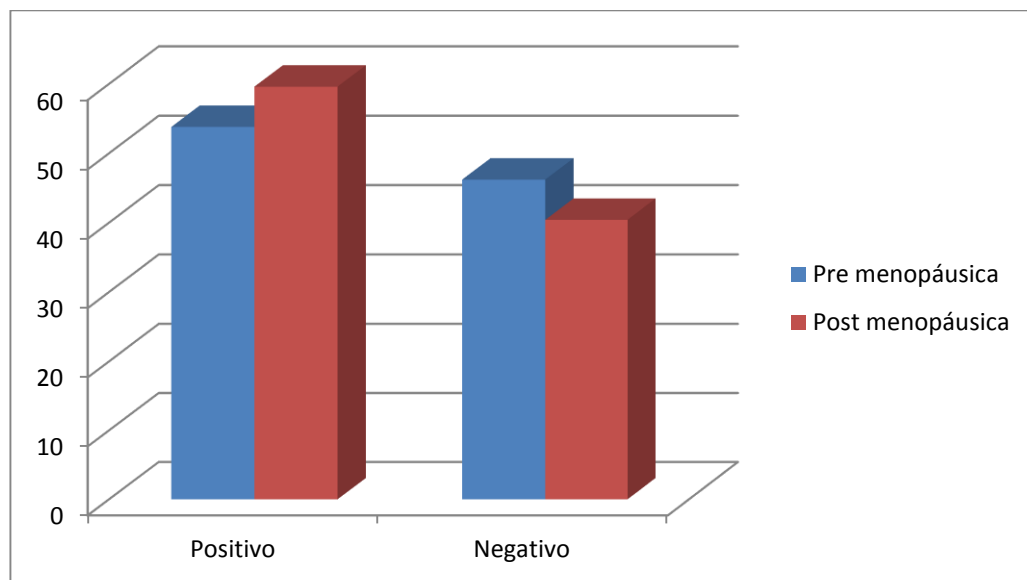
Tabla 11. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Progesterona, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Receptores de Progesterona | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|----------------------------|------------|------------|------------|---------|-------------|
| | Positivo | | Negativo | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 57 | 53,8 | 49 | 46,2 | 0,377 | 0,78 |
| Post menopáusica | 96 | 59,6 | 65 | 40,4 | | (0,48-1,29) |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre la presentación de receptores de progesterona y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas la positividad de receptores de progesterona corresponde a 53,8% (n = 57 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores de progesterona es de 46,2% (n = 49 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas la positividad de receptores de progesterona corresponde a 59,6% (n = 96 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores de progesterona es de 40,4% (n = 65 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.377 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,78 (0,48 – 1,29) con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 12. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores de Progesterona. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.5. Índice de proliferación celular Ki 67.

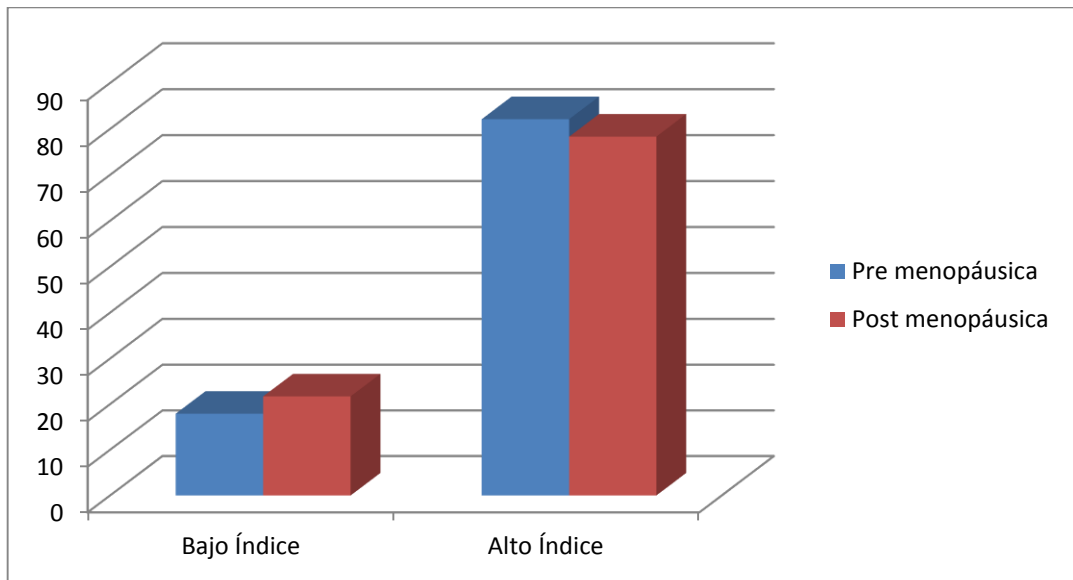
Tabla 12. Distribución de la Población Según Bajo o Alto Índice de Proliferación Celular Ki 67, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Índice de Proliferación Celular Ki 67 | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|---------------------------------------|------------|-------------|------------|---------|------------------|
| | Bajo índice | | Alto índice | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 19 | 17,9 | 87 | 82,1 | 0,534 | 0,78 (0,42-1,46) |
| Post menopáusica | 35 | 21,7 | 126 | 78,3 | | |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre el índice de proliferación Ki 67 y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas el bajo índice de proliferación celular Ki 67 corresponde a 17,9% (n = 19 sujetos) de la población estudiada, y el alto índice de proliferación celular Ki 67 corresponde a 82,1% (n = 87 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas el bajo índice de proliferación celular Ki 67 corresponde a 21,7% (n = 35 sujetos) de la población estudiada, y el alto índice de proliferación celular Ki 67 corresponde a 78,3% (n = 126 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.534 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,78 (0,42 – 1,46) con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 13. Distribución de la Población Según Bajo o Alto Índice de Proliferación Celular Ki 67. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.6. Receptor Her 2.

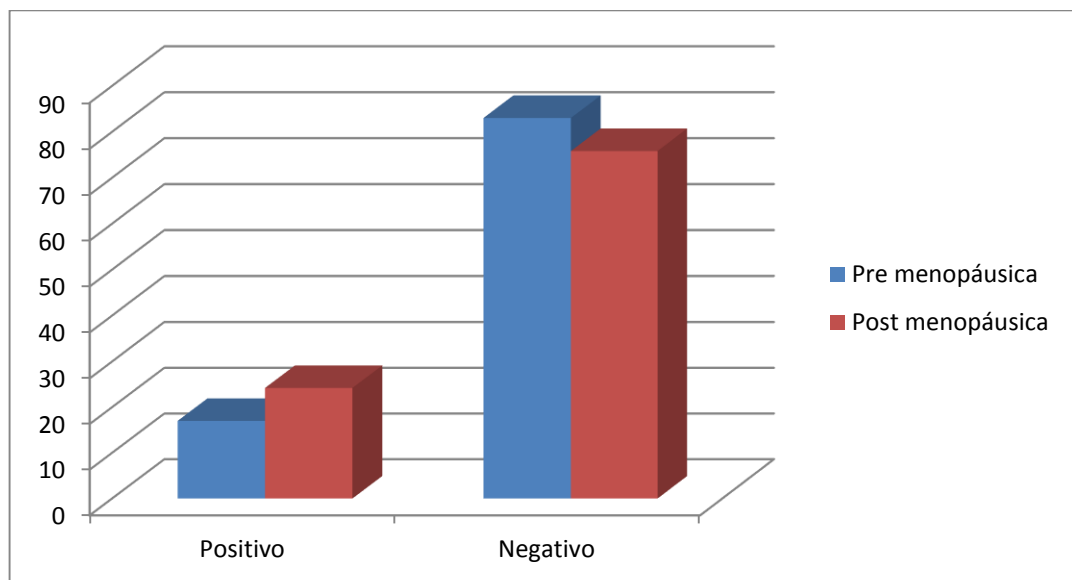
Tabla 13. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores Her 2, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Receptor Her 2 | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|----------------|------------|------------|------------|---------|----------|
| | Positivo | | Negativo | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 18 | 17 | 88 | 83 | 0,172 | 0,64 |
| Post menopáusica | 39 | 24,2 | 122 | 75,8 | | 1,19 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre la presentación de receptores Her 2 y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas la positividad de receptores Her 2 corresponde a 17% (n = 18 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores Her 2 es de 83% (n = 88 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas la positividad de receptores Her 2 corresponde a 24,2% (n = 39 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad de receptores Her 2 es de 75,8% (n = 122 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.172 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,64 (0,34 – 1,19) con in intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 14. Distribución de la Población Según Positividad o Negatividad en Receptores Her 2. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.7. Paridad

4.7.1. Rangos de paridad de la población.

Tabla 14. Distribución de la Población Según Rangos de Paridad, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

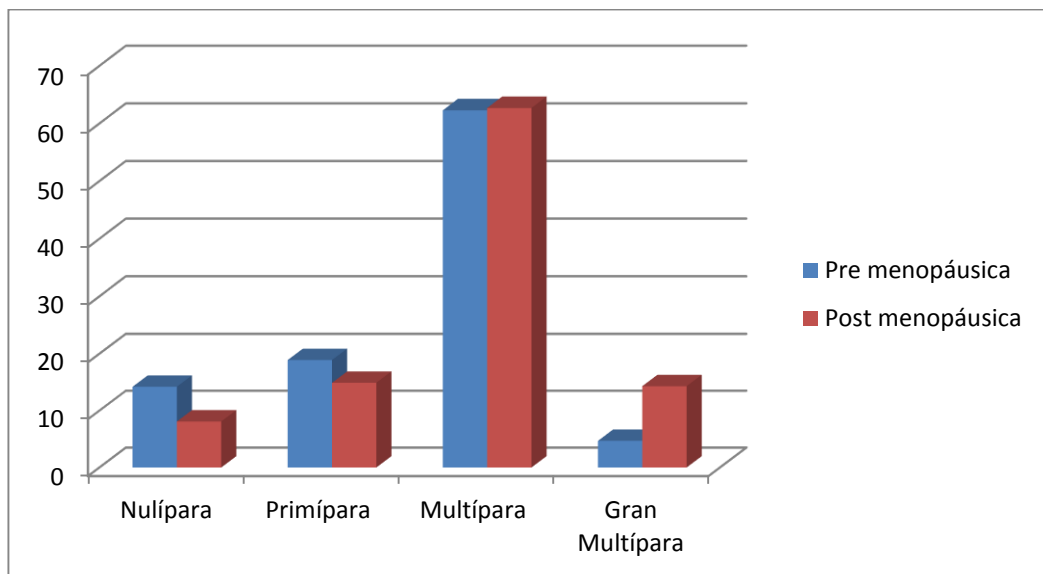
| Rangos de Paridad | Clasificación de Edad | | | | Valor p | Valor OR |
|-------------------|-----------------------|------------|------------------|------------|---------|------------------|
| | Pre menopáusica | | Post menopáusica | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Nulípara | 15 | 14,2 | 13 | 8,1 | 0,152 | 0,53 (0,24-1,17) |
| Primípara | 20 | 18,9 | 24 | 14,9 | | |
| Múltipara | 66 | 62,3 | 101 | 62,7 | | |
| Gran Múltipara | 5 | 4,7 | 23 | 14,3 | | |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre la paridad y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con los cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas las nulíparas corresponde a 14,2% (n = 15 sujetos) de la población estudiada, las primíparas son 18,9% (n = 20 sujetos) de la población estudiada, las múltiparas son 62,3% (n = 66 sujetos) de la población estudiada, y las gran múltiparas son 4,7% (n = 5 sujetos) de la población estudiada; mientras que en el grupo de post menopáusicas las nulíparas corresponde a 8,1% (n = 13 sujetos) de la población estudiada, las primíparas son 14,9% (n = 24 sujetos) de la población estudiada, las múltiparas son 62,7% (n = 101 sujetos) de la población estudiada, y las gran múltiparas son 14,3% (n = 23 sujetos) de la población estudiada. Reflejando que

la mayoría de sujetos corresponde a pacientes multíparas en ambos grupos. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.152 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,53 (0,24 – 1,17) con un intervalo de confianza del 95%.

**Gráfico 15. Distribución de la Población Según Rangos de Paridad (Porcentaje),
Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades
Eugenio Espejo, Período 2013-2015.**



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C,
Pazmiño M.

4.8. Fumar.

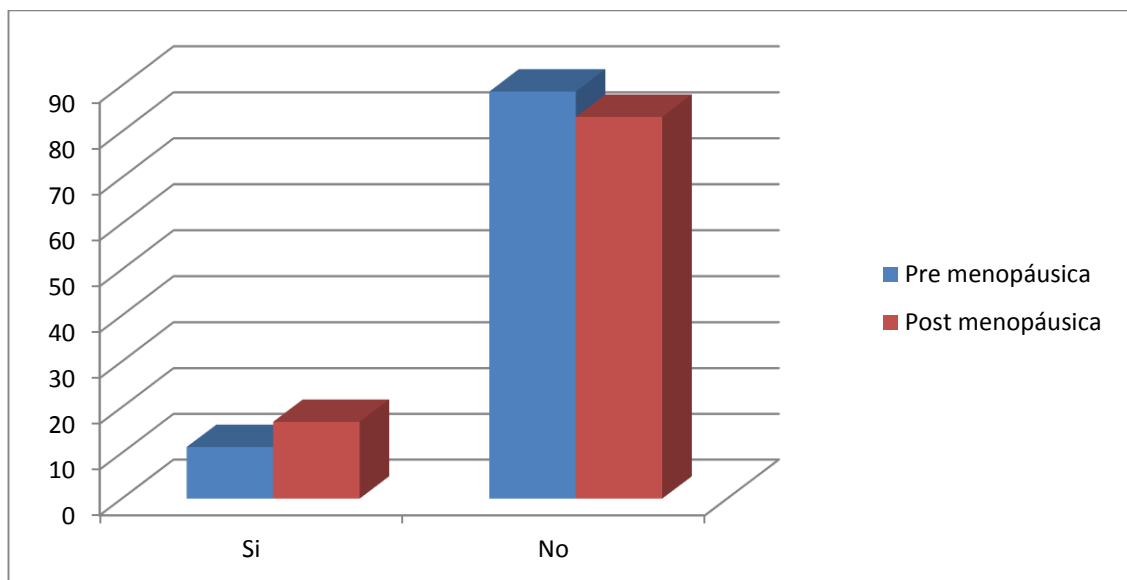
Tabla 15. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación para Fumar, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Clasificación de Edad | Fumar | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|---------|----------|
| | Si | | No | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 12 | 11,3 | 94 | 88,7 | 0,288 | 0,63 |
| Post menopáusica | 27 | 16,8 | 134 | 83,2 | | 1,31 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre el antecedente de fumar y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas la positividad para fumar corresponde a 11,3% (n = 12 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad para fumar es de 88,7% (n = 94 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas la positividad para fumar corresponde a 16,8% (n = 27 sujetos) de la población estudiada, y la negatividad para fumar es de 83,2% (n = 134 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.288 lo cual reporta que no es estadísticamente significativo y un OR de 0,63 (0,30 – 1,31) con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 16. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación para Fumar. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

4.9. Rangos de IMC de la población.

Tabla 16. Distribución de la Población Según Rangos de IMC, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Rangos de IMC | Clasificación de Edad | | | | Valor p | Valor OR |
|---------------|-----------------------|------------|------------------|------------|---------|-------------|
| | Pre menopáusica | | Post menopáusica | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Peso normal | 33 | 31,1 | 27 | 16,8 | | |
| Sobrepeso | 45 | 42,5 | 68 | 42,2 | | 1,93 |
| Obesidad I | 22 | 20,8 | 44 | 27,3 | 0,018 | (1,13-3,30) |
| Obesidad II | 4 | 3,8 | 16 | 9,9 | | |
| Obesidad III | 2 | 1,9 | 2 | 3,7 | | |

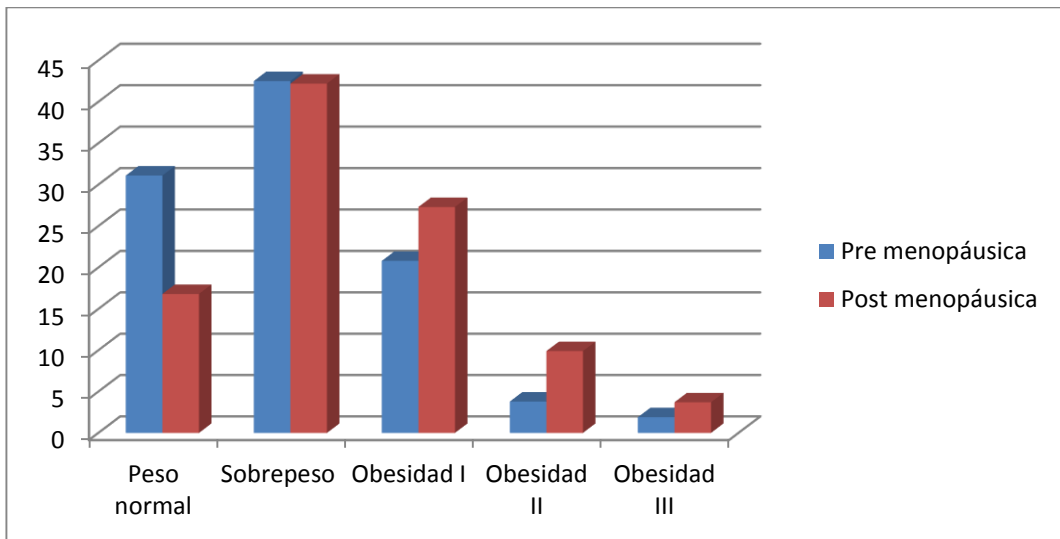
Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre el IMC y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas las pacientes de peso normal corresponde a 31,1% (n = 33 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de sobrepeso son 42,5% (n = 45 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de obesidad grado I son 20,8% (n = 22 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de obesidad grado II son 3,8% (n = 4) de la población estudiada, y las pacientes de obesidad grado III son 1,9% (n = 2 sujetos) de

la población estudiada; mientras que en el grupo de post menopáusicas las pacientes de peso normal corresponde a 16,8% (n = 27 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de sobrepeso son 42,2% (n = 68 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de obesidad grado I son 27,3% (n = 44 sujetos) de la población estudiada, las pacientes de obesidad grado II son 9,9% (n = 16) de la población estudiada, y las pacientes de obesidad grado III son 3,7% (n = 6 sujetos) de la población estudiada.

Reflejando que la mayoría de sujetos corresponde a pacientes con sobrepeso en ambos grupos. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.018 lo cual reporta que es estadísticamente significativo y un OR de 1,93 (1,13 – 3,30) con un intervalo de confianza del 95%.

**Gráfico 17. Distribución de la Población Según Rangos de IMC (Porcentaje) ,
Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades
Eugenio Espejo, Período 2013-2015.**



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C,
Pazmiño M.

4.10. Antecedentes familiares de cáncer de mama.

Tabla 17. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación de Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

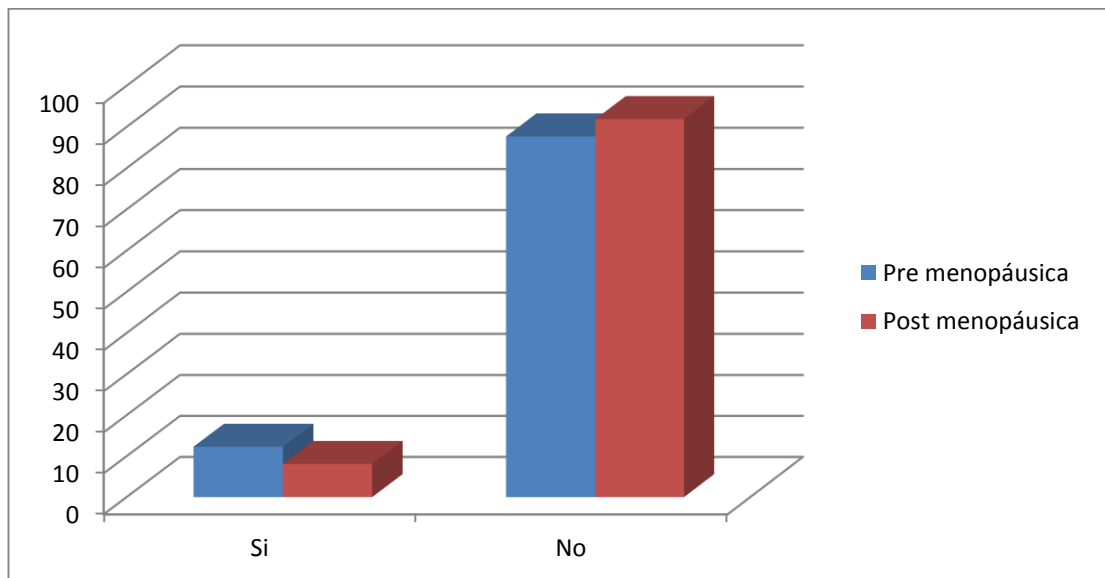
| Clasificación de Edad | Antecedentes Familiares | | | | Valor p | Valor OR |
|-----------------------|-------------------------|------------|------------|------------|---------|------------------|
| | Si | | No | | | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Pre menopáusica | 13 | 12,3 | 93 | 87,7 | 0,294 | 1,59 (0,70-3,58) |
| Post menopáusica | 13 | 8,1 | 148 | 91,9 | | |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Se realizó la comparación entre el antecedente de familiares con cáncer de mama y los rangos de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con lo cual se obtuvo que en el grupo de pre menopáusicas la afirmación de antecedentes familiares de cáncer de mama corresponde a 12,3% (n = 13 sujetos) de la población estudiada, y la negación de antecedentes familiares de cáncer de mama que es de 87,7% (n = 93 sujetos) de la población estudiada; mientras que el grupo de post menopáusicas la afirmación de antecedentes familiares de cáncer de mama corresponde a 8,1% (n = 13 sujetos) de la población estudiada, y la negación de antecedentes familiares de cáncer de mama que es de 91,9% (n = 148 sujetos) de la población estudiada. El valor de p calculado mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado es de 0.294 lo cual reporta que no es

estadísticamente significativo y un OR de 1.59 (0,70 – 3.58) con in intervalo de confianza del 95%.

Gráfico 18. Distribución de la Población Según Afirmación o Negación de Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama. (Porcentaje), Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Tabla 18. Matriz de Resultados, Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Período 2013-2015.

| Relación de Variables | Valor p | Valor OR | IC 95% |
|---|----------------|-----------------|---------------|
| Severidad del Cáncer de Mama y Clasificación de Edad | 0,102 | 0,63 | 0,37-1,07 |
| Receptores de Estrógenos y Clasificación de Edad | 0,102 | 0,63 | 0,37-1,07 |
| Receptores de Progesterona y Clasificación de Edad | 0,377 | 0,78 | 0,48-1,29 |
| Índice de Proliferación Celular Ki 67 y Clasificación de Edad | 0,534 | 0,78 | 0,42-1,46 |
| Receptores Her 2 y Clasificación de Edad | 0,172 | 0,64 | 0,34-1,19 |

Fuente y elaboración: Datos de la investigación, Historias Clínicas. López C, Pazmiño M.

Por los resultados antes presentados se decide rechazar la hipótesis nula que se planteó y por ende aceptar la hipótesis alterna.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una patología de gran importancia en nuestro país, el uso del panel de inmunohistoquímica durante su diagnóstico nos permite identificar el tratamiento más pertinente para cada paciente; constituyendo un tema de gran interés entre las especialidades de ginecología, oncología, patología e imagenología, debido a las diversas implicaciones clínicas y económicas que conlleva. Prueba de ello, es el importante volumen de artículos incluidos en las revisiones de la bibliografía en los que se valora la incidencia, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas. (Autores)

En la bibliografía consultada, los autores parecen coincidir en la necesidad básica del panel de inmunohistoquímica como herramienta indispensable en la identificación del tipo de cáncer y severidad del mismo; el desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas, a su vez, ha permitido develar caracteres tumorales que son factores pronósticos y predictivos para el tratamiento de cada paciente. (34)

Severidad cáncer de mama

En nuestro estudio se encontró que tanto en las pacientes pre menopáusicas como en las post menopáusicas el subtipo más frecuente en presentación fue el Luminal B (con 43,4% y 50,9% respetivamente), lo cual contrasta con otros estudios como el de Pérez – Rodríguez y el de Irianiwati y cols. donde pacientes para rangos de edad menores de 50 años el más prevalente fue el subtipo Her 2; mientras que para pacientes mayores de 50 años se presentó con mayor frecuencia el subtipo Luminal. Aunque en otra publicación de Pérez – Rodríguez realizado en 1326 mujeres mexicanas, donde se compara pacientes pre menopáusicas y post menopáusicas el subtipo más prevalente es el Luminal A para ambos grupos ($p = 0,104$) y comparando con los valores encontrados en nuestro estudio ($p = 0,102$; OR: 0,63 (0,37-1,07) IC 95%); interpretamos con el resultado del OR que aparentemente el ser una mujer pre menopáusica, constituiría un factor de protección, pero con el IC que incluye al 1 dicha asociación no es estadísticamente significativa, por tanto ser pre menopáusica o post menopáusica no influye en la severidad del cáncer de mama. Lo cual se puede también corroborar en el estudio realizado por Chukwuemeka y cols. y Arrechea y cols. quienes encontraron que no existe diferencia entre los subtipos y el estado menopáusico de las pacientes. (42)(43)(44)(34).

Otra cosa a ser tomada en cuenta en lo referente al estado menopáusico y los subtipos de cáncer de mama es que la presencia de cánceres mucho más agresivos, como lo son el subtipo Basal like y Her 2 enriquecido, se encuentran presentes en mayor

cantidad en el grupo de pacientes pre menopáusicas; mientras tanto que los menos agresivos, como los subtipos Luminal A, luminal B y Luminal Her 2, presentan mayor prevalencia en pacientes post menopáusicas (43)(44)(45), con lo cual corrobora la revisión bibliográfica donde se expresa que en las pacientes pre menopáusicas existe mayor cantidad de cánceres de mama agresivos y viceversa en relación con las mujeres con esta patología que se encuentran en la post menopausia. (18)(23)

Receptores panel de inmunohistoquímica de cáncer de mama

En lo referente a los receptores del panel de inmunohistoquímica, podemos observar en nuestros resultados que tanto los receptores de estrógenos, progesterona y Her 2, son mucho más prevalentes la positividad en pre menopáusicas y post menopáusicas para los dos primeros y la negatividad del último, sin que esto sea estadísticamente significativo; podemos tomar como ejemplo acerca del receptor de estrógenos donde encontramos como resultados $p = 0,102$; OR: 0,63 (0,37-1,07) IC 95%, al interpretar pensamos que tener receptores de estrógenos positivos aparentemente constituiría un factor de protección, pero asociando un OR menor a 1 con el IC inferior menor a 1 y superior mayor a 1 resumimos que la asociación no es estadísticamente significativa.

Igual cabe recalcar lo que nos llama la atención es que la negatividad de todos los receptores antes nombrados es mucho más prevalente en las pacientes pre

menopáusicas que las post menopáusicas, lo cual se sustenta en la revisión sistemática realizada por Eng y cols. quienes encontraron que a mayor edad la positividad de los receptores se hacía presente lo cual a su vez daba mejor pronóstico tanto para severidad como para tratamiento de las pacientes. (46)

Paridad y su relación con cáncer de mama

Los datos encontrados en nuestro estudio en lo referente a la paridad (relación entre haber o no tenido partos en relación al cáncer de mama) presentaron una $p = 0,152$; OR de 1.59 (0,70 – 3.58) con un IC del 95%, demostrándonos aparentemente que si existe una asociación positiva entre la paridad y el cáncer de mama, pero al presentar un IC que incluye al 1 esta relación no es estadísticamente significativa. Tomamos en cuenta estudios como los de Afsaneh Veisy donde se reportan que el hecho de tener una alta paridad se relaciona con tener un factor protector para el cáncer de mama no se relaciona con la realidad de nuestra población. (50)

Antecedentes de tabaquismo

En el presente estudio encontramos como resultados el valor de $p = 0,288$; OR: 0,63 (0,30 – 1,31) con un IC del 95%, indicándonos que aparentemente el consumo de tabaco constituiría un factor de protección ante la presencia del cáncer de mama pero con el resultado del intervalo de confianza donde incluye el 1, demostramos que no hay influencia estadísticamente significativa el presentar o no antecedentes de

tabaquismo en pacientes pre menopáusicas y post menopáusicas; lo que si podemos observar es que existe mayor porcentaje de positividad para fumar en pacientes post menopáusicas que en las pre menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama (16,8% y 11,3% respectivamente) lo cual se asemeja a los encontrados en el estudio de Xue y cols. quienes no identificaron una diferencia estadísticamente significativa entre el estado hormonal de la paciente y el consumo de cigarrillo para cáncer de mama ($p = 0,81$, OR: 1.01(0.97-1.06) IC 95%) e igualmente el mayor número de fumadoras se encontró en el grupo de postmenopáusicas. (47)

Índice de masa corporal y su relación con cáncer de mama

En estudios como los de Chen y Haio Tao Li encuentran una fuerte relación entre el hecho de tener un índice de masa corporal que se encuentre en los rangos de sobrepeso y obesidad, con todas sus subcategorías, y ser post menopáusicas (principalmente mayores de 60 años) para tener cáncer de mama (OR: 1,65). En nuestro estudio reportamos unos resultados de: $p = 0,018$; OR de 1,93 (1,13 – 3,30) con un IC del 95%, demostrándonos una asociación positiva y estadísticamente significativa del sobrepeso y obesidad con mujeres post menopáusicas que tienen cáncer de mama. (48)(49).

Antecedentes familiares y su relación con cáncer de mama

Existen escasos estudios en lo referente a la relación de antecedentes familiares de cáncer de mama con el estado hormonal de las pacientes, el que más se acerca a esto lo constituye el estudio realizado por Melvin y cols. quienes no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes pre menopáusicas y post menopáusicas y tener antecedentes familiares de cáncer de mama dividiendo los grupos según severidad de la patología ($p = 0,57$ OR: 1.00 (0.85 - 1.17) IC 95%), lo cual se podría de cierta manera correlacionar con los resultados encontrados en nuestro estudio ($p = 0,294$; OR de 1.59 (0,70 - 3.58) con IC del 95%), presentándonos una aparente asociación positiva que es descartada por el IC que en su numeral inferior es menor a 1 y en el superior mayor a 1, dándonos como aseveración que no existe asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares de mujeres pre y postmenopáusicas y el cáncer de mama.

(51)

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. Las pruebas de inmunohistoquímica que revelan el comportamiento molecular de receptores y genes sobre expresados son por si mismas capaces de establecer una nueva clasificación independiente de la anatomo-patológica clásica.
2. En mujeres pre menopáusicas la frecuencia de cánceres mamarios guarda el siguiente orden: Luminal B en primer lugar, seguido por Basal like, Luminal A en tercer lugar, le sigue Her 2 enriquecido y finalmente Luminal Her. Esta secuencia es idéntica en mujeres post menopáusicas.
3. Cánceres de mama más severos y de peor pronóstico se presentan en las mujeres más jóvenes aunque no cambie su secuencia de presentación en relación a las post menopáusicas.
4. Los receptores estrógeno positivo se presentan en menor proporción en las pre menopáusicas comparado con las mujeres post menopáusicas. Así mismo receptores de estrógeno negativos se presentan en mayor cantidad en las más jóvenes con su consecuente mayor severidad.
5. Los receptores progesterona positivo se presentan en menor proporción en las pre menopáusicas comparado con las mujeres post menopáusicas. Así mismo

receptores de progesterona negativos se presentan en mayor cantidad en las más jóvenes con su consecuente mayor severidad.

6. El índice de proliferación Ki 67 de bajo índice es menor en las premenopáusicas y a su vez los de alto índice predominan en las mujeres premenopáusicas lo que se traduce consecuentemente en mayor severidad en las mujeres jóvenes.

7. En premenopáusicas el Her 2 es positivo en menor proporción que en las postmenopáusicas, así mismo este Her 2 negativo es mayor que en las postmenopáusicas, dando como consecuencia la imposibilidad de utilizar monoclonales de células diana (trastuzumab)

8. El cáncer mamario sigue siendo prevalente en mujeres postmenopáusicas comparado con la premenopáusica en una relación de 1,51 a 1.

9. La nuliparidad o la gran multiparidad no constituyen en sí mismo promotores ni protectores del cáncer de mama en ninguna de las etapas de la vida.

10. El sobrepeso y la obesidad, más frecuente en las postmenopáusicas aumenta de forma estadísticamente significativa la posibilidad de padecer cáncer mamario.

RECOMENDACIONES

1. Los programas de screening que son los únicos realmente efectivos deben ser normados y realizados por las autoridades rectoras de salud pública en campañas permanentes y estructuradas. No se debería dar paso a campañas desestructuradas que promuevan el auto examen.
2. Todo hospital que cuente con un servicio de patología para atender casos de cáncer de mama, deberían contar forzosamente con paneles de inmunohistoquímica. Esto aplicaría también a laboratorios de patología privados.
3. La confección de historias clínicas enfocada a patología mamaria deben ser confeccionadas con absoluto rigor porque la falta de datos consignados es el mayor limitante para la investigación científica de estos y otros investigadores.
4. El ginecólogo, como médico integral de mujeres, debe ser el pilar en el que se fundamente el consejo sanitario, la prevención, diagnóstico y tratamiento de toda la patología mamaria.
5. Las autoridades sanitarias deberían encaminar sus políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento en base a estudios locales que reflejan la realidad de este país y promover muchos más estudios similares que apunten a ese objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa , Perú. 2015;31–4.
2. Radiológicos LOSH, Resultados YP. Cancer De Mama En Mujeres Menores De 35 Años . Correlacion De. 2009;
3. Zepeda-castilla EJ, Recinos-money E, Cuéllar-hubbe M, Robles-vidal CD, Maafs-molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama Clasificación molecular del cáncer de mama. 2008;(1):87–93.
4. Universidad complutense de madrid. 2002.
5. Angarita F, Acuña S. Cáncer de seno : de la epidemiología al tratamiento. Univ Méd Bogotá. 2008;49(3):344–73.
6. Breast I, Quality I, Sharyl S, Ball J, Mammography I, Standards Q, et al. Copyright © National Academy of Sciences. All rights reserved. Unless otherwise indicated, all materials in this PDF File are copyrighted by the National Academy of Sciences. Distribution, posting, or copying is strictly prohibited without written permiss. 2005.
7. Name L, Name F, Training O, Training P, Darin C, Training RO, et al. No Title No Title. Igarss 2014. 2014. 1-5 p.
8. Domínguez E, Santana F, Seuc AH, Galán Y. Años de vida ajustados por discapacidad por cáncer de mama y del sistema reproductor en mujeres cubanas en edad fértil. 2012;

9. Cient G, Autora S, Irene R, Tutor G, Rengifo E, Asesora C, et al. "Evaluación de factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama en Cuba. Su papel en la terapia personalizada." 2011;
10. Salud OM de la. Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html>
11. Culver JB, Hutchinson F, Hull J, Sloan M, Cancer K, Levy-lahad E, et al. Breast Cancer Genetics - An Overview. 2000;1–12.
12. Network NCC. Breast Cancer, Version 2.2015. NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel [Internet]. 2015;(October):184. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. Salud Publica Mex [Internet]. 2009;51(3):s147–56. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s2/v51s2a04.pdf>
14. Alvarez E LA. Estudio Bioquimico de la Menopausia y la Perimenopausia. Ed Cont Lab Clin. 2010;V13:76–93.
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001;76(5):874–8.
16. Calle A, Aguirre W, Alarcon E, Bucheli R, Chedrawi P et al. Menopausia climaterio y osteoporosis en el Ecuador. Rev Iberoam Educ médica Contin Ecuador. 2007;V 26 (2):99–107.

17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(4):843–51. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3340904&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Escobar AJ. Climaterio y Menopausia [Internet]. 2009. Available from:
<http://es.slideshare.net/adolfoje/climaterio-y-menopausia-5209898>
19. Richie RC, Swanson JO. Breast cancer: a review of the literature. *J Insur Med* [Internet]. 2003;35(2):85–101. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733031>
20. Schlichting JA, Soliman AS, Schairer C, Harford JB, Hablas A, Ramadan M, et al. Breast Cancer by Age at Diagnosis in the Gharbiah, Egypt, Population-Based Registry Compared to the United States Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2004–2008. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–9. Available from:
<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/381574/>
21. Ih A. A Review on Aetio-Pathogenesis of Breast Cancer. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2013;4(5):1–4.
22. Malik A, Jeyaraj PA, Shankar A, Kishore G, Mukhopadhyay S, Kamal VK. Passive Smoking and Breast Cancer - a Suspicious Link. 2015;16:5715–9.
23. Azim Jr. HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast*

- Cancer Res. 2014;16:1–9.
24. Azim HA, Nguyen B, Brohée S, Zoppoli G, Sotiriou C. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. BMC Med [Internet]. BMC Medicine; 2015;13(1):266. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/13/266>
 25. Cancer B. What is breast cancer ? What causes breast cancer ? 2015;1–13.
 26. Reserved AR. Breast Cancer Review. 2013;
 27. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. Jama [Internet]. 2015;314(15):1615. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.13183>
 28. 1. fundamentos biológicos de inmunohistoquímica. 5:17–44.
 29. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Joel E, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. 2010;109–16.
 30. Manual de Calidad de Inmunohistoquímica en Anatomía Patológica.
 31. Matsumoto A, Jinno H, Ando T, Fujii T, Nakamura T, Saito J, et al. Biological markers of invasive breast cancer. 2015;(4):1–7.
 32. Zafrani B1, Aubriot MH, Mouret E, De Crémoux P, De Rycke Y, Nicolas A, Boudou E, Vincent-Salomon A, Magdelénat H S-GX. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. Histopathology. 37(6):536–45.

33. BREASTCANCER.ORG. Análisis de Inmunohistoquímica (IHQ) [Internet]. 2014. Available from:
<http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq>
34. Irigoyen MAA. Subtipos moleculares del cáncer de mama : implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas Molecular subtypes of breast cancer : prognostic implications. 2011;219–33.
35. G FI, S EM, G ID, S MTP, Z CF. Clasificación molecular del cáncer de mama. 2011;67–74.
36. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast [Internet]. 2015;24:26–35. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977615001460>
37. Berek J. Ginecología de Novak. 13 Edición. México: Mc Graw Hill; 2005. 657 p.
38. Gutarra F. Conceptos Básicos de Obstetricia [Internet]. 2011. Available from:
<http://es.slideshare.net/vigutaunt2011/conceptos-bsicos-de-obstetricia>
39. Gispert C. Diccionario de Medicina Océano Mosby [Internet]. Barcelona - España: Editorial Océano; 2005. 582 p. Available from: www.oceano.com
40. SRI. Definición y clasificación de sociedades. 2016;23(2):124–8. Available from: <http://www.sri.gob.ec/de/135>
41. Guarderas C. El Exámen Médico. Cuarta Edi. Guayaquil; 1995. 42 p.
42. Pérez-rodríguez G. CIRUGÍA y CIRUJANOS Prevalencia de subtipos por

inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72 , Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir [Internet]. Academia Mexicana de Cirugía A.C.; 2015;83(3):193–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.003>

43. Pérez-rodríguez G, Aranda-moreno C. The association of subtypes of breast cancer with tumour characteristics and reproductive factors in 1326 Mexican women. 2013;2(72).
44. Ihemelandu CU, Leffall LD, Dewitty RL. Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women : Age-Specific Prevalence and Survival. 2007;118:109–18.
45. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T. Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with Different Molecular Subtypes. 2014;15:6109–13.
46. Eng A, McCormack V. Receptor-Defined Subtypes of Breast Cancer in Indigenous Populations in Africa : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;11(9).
47. Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of Breast Cancer. 2012;171(2):125–33.
48. Chen M, Wu W, Yen A, Fann J, Chen S, Chiu S, et al. Body mass index and breast cancer : analysis of a nation-wide population-based prospective cohort study on 1 393 985 Taiwanese women. 2015;(155):1–7.
49. Li H, Han X, Liu Y, Leng K, Dong G. Relationship between body mass index

and incidence of breast cancer. 2015;8(7):11549–53.

50. Veisy A, Lotfinejad S, Salehi K, Zhian F. Risk of Breast Cancer in Relation to Reproductive Factors in. 2015;16:2013–4.
51. Melvin JC, Wulaningsih W, Hana Z, Purushotham AD, Pinder SE, Fentiman I, et al. disease severity and mortality. 2016;1–8.

ANEXOS

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad De Ciencias Médicas
Escuela de Medicina
Postgrado de Ginecología y Obstetricia

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA (día/mes/año) / /

HISTORIA CLINICA.....

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE

1. Fecha de Nacimiento (día/mes/año)..... / /

II. ANTECEDENTES PERSONALES

2. Menarquia (Años).....

3. Paridad

4. Uso de Anticonceptivos Orales (1=Si, 2=No)

5. Tiempo de uso de Anticonceptivos Orales (Años).....

6. Terapia Hormonal de la Menopausia (1=Si, 2=No, 3= No corresponde)

7. Tabaco (1=Si, 2=No)

8. Peso (Kilogramos) ,

9. Talla (Metros) ,

III. ANTECEDENTES FAMILIARES

10. Cáncer de mama (1=Si, 2=No)

III. PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA (Reporte de resultado emitido por el laboratorio de Patología que se encuentra en la historia clínica)

11. Diagnóstico histopatológico del cáncer de mama (1=Invasor, 2=No invasor).....

12. Score de Bloom Richardson (1=Grado I, 2=Grado II, 3=Grado III).....

13. Receptores de Estrógenos (1=Positivo, 2=Negativo).....

14. Receptores de Progesterona (1=Positivo, 2=Negativo).....

15. Ki-67 (Índice de Proliferación Celular) (1=<14%, 2= >14%).....

16. HER2/Neu (Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2) (1=Positivo, 2=Negativo).....

Nombre de los Investigadores:

María F. Pazmiño

Carlos López S.