

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES POR
INMUNOHISTOQUÍMICA DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
EUGENIO ESPEJO, UNIDAD DE MASTOLOGÍA.**

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

AUTOR: DR. MARCELO ISAIAS CHICO URBINA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANTONIO DOMINGUEZ VIVERO

TUTOR METODOLÓGICO: DRA. MARIA LUCILA CARRASCO

Quito, 2015

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios quien dirigió mis pasos hacia esta especialidad. A toda mi familia, especialmente a mi padre por su gran ejemplo, amor, y por su ayuda económica, a mi madre por su amor y comprensión, a mis hermanas por su cariño y apoyo, y a mi esposa y mis hijos que con su amor y ternura me han ayudado a culminar mis estudios. También agradezco al director de tesis, y tutora metodológica por su ayuda para culminar la presente tesis.

Marcelo

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	2
Lista de tablas	4
Lista de Gráficos.....	5
RESUMEN.....	6
CAPITULO I.....	10
INTRODUCCIÓN.....	10
CAPITULO II.....	13
REVISION BIBLIOGRÁFICA.....	13
Factores de riesgo:.....	14
Factores pronósticos y predictivos de cancer de mama	22
Correlaciones entre los subtipos intrínsecos de cáncer de mama mediante <i>arrays</i> y los subtipos por inmunohistoquímica.....	31
Tratamiento	35
CAPITULO III.....	38
METODOLOGÍA.....	38
OBJETIVOS	41
CAPITULO IV	56
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	56
CAPITULO VI	104
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	104
Conclusiones.....	105
Recomendaciones.....	107
BIBLIOGRAFÍA.....	109
ANEXOS.....	116

Lista de tablas

Tabla No 1 Tamaño del tumor (C1) TNM.....	62
Tabla No 2 Tamaño del tumor (C2).....	62
Tabla No 3 Ganglios. TNM. (C1).....	62
Tabla No 4 Ganglios (C2).....	63
Tabla No 5 Grado histológico (C1).....	63
Tabla No 6 Grado histológico (C2).....	63
Tabla No 7 Método de detección del tumor y subtipos moleculares.....	65
Tabla No 8 Tratamiento de inducción con quimioterapia y subtipos moleculares.....	66
Tabla No 9 Tipos histológicos del tumor y subtipos moleculares.....	67
Tabla No 10 Tamaño del tumor (C1) y subtipos intrínsecos moleculares.....	68
Tabla No 11 Tamaño del tumor (C2) y subtipos intrínsecos moleculares.....	68
Tabla No 12 Ganglios (C1) y subtipos moleculares por inmunohistoquímica.....	69
Tabla No 13 Ganglios (C2) y subtipos moleculares por inmunohistoquímica.....	70
Tabla No 14 Grado histológico (C1) subtipo molecular por inmunohistoquímica.....	70
Tabla No 15 Grado histológico (C2) y subtipo molecular por inmunohistoquímica	71
Tabla No 16 Supervivencia libre de enfermedad según subtipos moleculares.....	76
Tabla No 17 Medias del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según subtipos.....	77
Tabla No 18 Estudio multivariable de la supervivencia libre de enfermedad.....	78
Tabla No 19 Supervivencia global según subtipos moleculares.....	83
Tabla No 20 Medias del tiempo de supervivencia global según subtipos.....	84

Tabla No 21 Estudio multivariable de supervivencia global.....	85
Tabla No 22 Tipos de recaídas según subtipos moleculares.....	86

Lista de Gráficos

Gráfico No 1 Tipos histológicos.....	61
Gráfico No 2 Subtipos moleculares por inmunohistoquímica.....	64
Gráfico No 3 Supervivencia libre de enfermedad grupo completo.....	72
Gráfico No 4 Supervivencia libre de enfermedad según el tamaño del tumor.....	73
Gráfico No 5 Supervivencia libre de enfermedad según la afectación ganglionar.....	74
Gráfico No 6 Supervivencia libre de enfermedad según el grado histológico.....	75
Gráfico No 7 Supervivencia libre de enfermedad según subtipos moleculares.....	77
Gráfico No 8 Supervivencia global grupo completo.....	79
Gráfico No 9 Supervivencia global según el tamaño del tumor.....	80
Gráfico No 10 Supervivencia global según la afectación ganglionar.....	81
Gráfico No 11 Supervivencia global según el grado de diferenciación tumoral.....	82
Gráfico No 12 Supervivencia global según los subtipos moleculares.....	84

RESUMEN

ANTECEDENTES: Según estudios actuales se puede realizar la clasificación molecular de cáncer de mama en subtipos mediante marcadores de inmunohistoquímica que se encuentran al alcance de la mayoría de hospitales. La distribución de estos subtipos moleculares de cáncer de mama y su valor pronóstico ha sido poco estudiado en nuestro medio. **OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo fue correlacionar los subtipos moleculares por inmunohistoquímica con el pronóstico de la enfermedad, en pacientes con cáncer de mama loco – regional bajo un mismo tratamiento, valorado por la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, y el tipo de recaída en un seguimiento de hasta 3 años. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de cohortes históricas en el que comparamos los grupos y su pronóstico según la inmunohistoquímica de un total de 105 pacientes incluidas. Se realizó un análisis univariado para la caracterización de la población y análisis bivariado para determinar la relación entre las dos variables principales. El análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se realizó con el método de Kaplan Meyer y Mantel Haenszel (Long Rank – Chi²). El análisis multivariable de supervivencia se realizó mediante el método de regresión de Cox. Este análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS. Inc., Chicago, IL, EEUU).

RESULTADOS: De 105 pacientes incluidas en el estudio los tumores más frecuentes fueron el luminal A (42,9%), triple negativo (23,8%), luminal B (19%), y her 2 (14,3%). Se encontró menor edad en el subtipo triple negativo (56%) $p=0,42$. Se encontró menor tamaño tumoral al diagnóstico en los subtipos luminal A (62,2%) $p=0,000$; menor frecuencia de afectación ganglionar en el subtipo luminal A (60%) $p=0,085$; mayor frecuencia de tumores pobremente diferenciados en el

subtipo triple negativo $p=0,000$; en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, esta se presentó en mayor porcentaje en los tumores con tamaño menor a 2 cm (82,9%) $p=0,225$, sin afectación ganglionar $p=0,03$, bien y moderadamente diferenciados (84,1%) $p=0,027$, y en el subtipo luminal A (88,9%) $p=0,008$; en cuanto a la supervivencia global, esta se presentó en mayor porcentaje en los tumores con tamaño menor a 2 cm (85,4%) $p=0,399$, sin afectación ganglionar (68,9%) $p=0,037$; bien y moderadamente diferenciados (88,9%) $p=0,028$, y en el subtipo luminal A (91,1%) $p=0,010$. El análisis multivariable de regresión de Cox, en relación a supervivencia libre de enfermedad (HZR 1,5; IC: 1,08 – 2,28; $p=0,016$) y supervivencia global (HZR 1,75; IC: 1,11 – 2,7; $p=0,015$) mostró que solo los subtipos moleculares son factores pronósticos independientes. En cuanto al tipo de recaída según el subtipo molecular se encontró que el subtipo triple negativo en comparación a los otros subtipos presentaron mayor recaída de tipo visceral (28%) $p=0,03$.

CONCLUSIONES: El subtipo luminal A presenta mayor supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y mejor pronóstico seguido del subtipo luminal B, her 2, y triple negativo, con diferencias estadísticas significativas. El análisis multivariable de supervivencia muestra que son factores pronósticos independientes en nuestra población solamente los subtipos moleculares. El subtipo triple negativo presenta mayor recaída de tipo visceral, con diferencias estadísticamente significativas.

SUMMARY

BACKGROUND: According to current studies can be performed molecular classification of breast cancer subtypes using immunohistochemical markers that are available to most hospitals. The distribution of these molecular subtypes of breast cancer and its prognostic value has been little studied in our country. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to correlate the molecular subtypes by immunohistochemistry with the prognosis in patients with breast cancer loco - regional treatment under one valued by the disease-free survival, overall survival, and relapse rate track up to three years. **MATERIALS AND METHODS:** A historical cohort study in which we compare the groups and their prognosis by immunohistochemistry of a total of 105 patients enrolled. Univariate analysis for characterization of the population and bivariate analysis to determine the relationship between the two main variables was performed. The analysis of disease-free survival and overall survival was performed using the Kaplan Meyer and Mantel Haenszel (Long Rank - Chi²). Multivariate survival analysis was performed using Cox regression method. This analysis was conducted in SPSS version 20.0 (SPSS. Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS: Of 105 patients included in the study the most common tumors were the luminal A (42.9%), triple negative (23.8%), luminal B (19%), and her 2 (14.3%). Younger was found in the triple negative subtype (56%) $p = 0.42$. Tumor size lower diagnosis in luminal subtypes A (62.2%) $p = 0.000$ was found; lower frequency of lymph node involvement in the luminal subtype A (60%) $p = 0.085$; more often poorly differentiated tumors in the triple negative subtype $p = 0.000$; in terms of disease-free survival, this was presented at a greater rate in tumors smaller than 2 cm (82.9%) $p = 0.225$, $p =$ node-negative 0.03, well and moderately differentiated (84, 1%) $p = 0.027$, and the

luminal subtype A (88.9%) $p = 0.008$; in terms of overall survival, this was presented at a greater rate in tumors smaller than 2 cm (85.4%) $p = 0.399$, without lymph node metastasis (68.9%) $p = 0.037$; well and moderately differentiated (88.9%) $p = 0.028$, and the luminal subtype A (91.1%) $p = 0.010$. Multivariate Cox regression analysis, with regard to disease-free survival (1.5 HZR CI 1.08 to 2.28; $p = 0.016$) and overall survival (HZR 1.75, CI 1.11 - 2.7; $p = 0.015$) showed that only the molecular subtypes are independent prognostic factors. As for the type of relapse according to molecular subtype it was found that the triple negative subtype compared to other subtypes showed increased visceral relapse rate (28%) $p = 0.03$. CONCLUSIONS: The luminal subtype A has increased disease-free survival, overall survival and better prognosis followed by luminal subtype B, HER2, and triple negative, with statistically significant differences. Multivariate survival analysis shows that are independent prognostic factors in our population only molecular subtypes. The triple negative subtype has increased visceral relapse rate, with statistically significant differences.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama representa un grupo de tumores que muestra un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad clínica. La clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico ni permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. Actualmente se asume que, la diversidad clínica y pronóstica de carcinomas de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos, se establece a nivel molecular, al expresar distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica.¹

Durante los últimos años, el estudio de estos genes ha hecho posible, por un lado, comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento aportando así con una atención más personalizada al identificar de manera más precisa los pacientes con alto riesgo de recurrencia.²

Aunque en el momento actual se considera que el análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama, en la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que son técnicas caras y difíciles de aplicar en material parafinado. Debido a esto en la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ).¹

Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos, se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos moleculares equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica.¹

La ventaja del estudio IHQ es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica y puede aplicarse sobre material archivado del que se puede obtener información clínica y evolutiva.¹

En el Ecuador a nivel del Ministerio de Salud Pública se realiza el manejo clínico quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en Hospitales de tercer nivel de atención en salud, que cuentan con servicios de especialidades y laboratorios de Patología con la tecnología adecuada para realizar el diagnóstico anátomo - patológico definitivo de la enfermedad y realizar un tratamiento y seguimiento adecuado a cada paciente.

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRÁFICA

2.1 DEFINICIÓN

El cáncer de mama (CIE 10 C50 Tumor maligno de mama) es una enfermedad maligna en donde existe proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria y que tienen la capacidad de diseminarse.^{2,3}

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor ginecológico más común en la mujer, con aproximadamente 180,000 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos de América en 2007, de los cuales aproximadamente 41,000 pacientes murieron por esta causa.²

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida de cualquier mujer se estima en un 12.6% (equivalente a una de cada ocho mujeres).²

En América Latina el cáncer de mama es una enfermedad que está consolidándose como un problema prioritario de salud pública. Se estima que en 2020 en el mundo habrá cerca de dos millones de casos nuevos, de los cuales 76% residirán en países de ingresos medios y bajos, y de estos, 20% en América Latina, donde cada año se diagnostican 114 900 casos nuevos y mueren a causa de la enfermedad 37 000 mujeres.³

Según estudios publicados, en la Región de las Américas se ha producido un incremento importante de la incidencia y la mortalidad de este cáncer en los últimos 30 años.³

Según la OMS en el mundo se presentan alrededor de 500.000 nuevos casos de cáncer por año y se producen alrededor de 250.000 muertes por esta causa. En el Ecuador se presentan alrededor de 10.200 nuevos casos por año y mueren alrededor de 4.000 mujeres según los datos tomados del INEC (2011) y de los registros de cáncer publicados por los núcleos de SOLCA.

2.3 FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

2.3.1 BIOLÓGICOS

2.3.1.1 Sexo femenino.

2.3.1.2 Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.

2.3.1.3 Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.

2.3.1.4 Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.

2.3.1.5 Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).

2.3.1.6 Densidad mamaria.

2.3.1.7 Ser portador conocido de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.⁴

2.3.2 IATRÓGENOS O AMBIENTALES:

2.3.2.1 Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in útero*, en la adolescencia).

2.3.2.2 Tratamiento con radioterapia en tórax.⁴

2.3.3 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LOS ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS:

2.3.3.1 Nuliparidad.

2.3.3.2 Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.

2.3.3.3 Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años.⁴

2.3.4 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON ESTILO DE VIDA:

2.3.4.1 Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.

2.3.4.2 Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos *trans*.

2.3.4.3 Obesidad, principalmente en la posmenopausia.

2.3.4.4 Sedentarismo.

2.3.4.5 Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.

2.3.4.6 Tabaquismo.⁴

2.4 MANIFESTACIONES CLINICAS DEL CÁNCER DE MAMA

2.4.1 Nódulo. Generalmente es la primera manifestación, descubierta por exploración física o mamografía de cribado. La probabilidad de que una masa sea maligna es del 50 % si no es móvil y del 14-20 % si lo es. El hallazgo de un nódulo aislado o de múltiples nódulos pero con uno de ellos dominante (por su tamaño o alguna característica: bordes irregulares, adherencia, etc.) es sugestivo de cáncer de mama.

El nódulo maligno de consistencia dura , de superficie irregular , fijo o móvil en conjunto con la glándula , puede adoptar diferentes formas y tamaños , generalmente no doloroso , puede provocar retracciones en la areola , en el pezón o en la piel , la probabilidad de que un nódulo con características clínicas de malignidad sea verdaderamente maligno oscila entre 70 a 92 % a veces hay formas especiales como nódulos duros elásticos de bordes netos, de fácil movilidad y en consecuencia indistinguibles de los fibroadenomas y de los macroquistes .⁵

2.4.2 Dolor de mama. 7 % como síntoma inicial

2.4.3 Aumento del tamaño de la mama con engrosamiento mal delimitado

2.4.4 Telorrea. Menos del 10 %, puede ser hemático, uniporo, unilateral y espontáneo.

2.4.5 Cambios cutáneos.- En la enfermedad De Paget, eritema, formación de costras, escamas y secreción, 50 % tienen masa palpable, por retraso del diagnóstico

2.4.6 El cáncer inflamatorio de mama se caracteriza por inflamación difusa y aumento de tamaño de la mama, con frecuencia sin nódulos y es más agresiva en mujeres jóvenes, de inicio es puesto en el estadio III o IV. Se presenta como una mastitis por tanto no es detectado por ecografía ni mamografía.

2.4.7 Cáncer de mama avanzado se caracteriza por fijación del nódulo a la pared torácica o a la piel, presencia de los satélites o úlceras en la piel, o por exageración de las marcas cutáneas habituales por linfedema (piel de naranja). Puede existir invasión local de inicio a los ganglios linfáticos regionales, al torrente sanguíneo o ambos. Los ganglios linfáticos axilares empastados o fijos indican expansión del tumor al igual que las linfadenopatías supraclaviculares o infraclaviculares.

2.4.8 La afectación ganglionar aislada puede ser causa de la muerte si se produce una afectación masiva de los ganglios del mediastino y un bloqueo linfático que termina en afectación difusa del intersticio pulmonar con derrames en ambas pleuras.

2.4.9 Enfermedad metastásica. Se presenta en algunas pacientes como fracturas patológicas, disfunción pulmonar, aparece años o décadas después de ser diagnosticado y tratado de cáncer de mama, 50% se encuentran en el aparato esquelético, especialmente columna vertebral, costillas y pelvis, cerca del 25% son pulmonares y pleural, 10% abdominales (especialmente hepática y ovárica) y poco frecuente localización cerebral, en órbita, cutánea (mayoría en la región de la

cirugía) y en cuero cabelludo. Sucesivamente las localizaciones son múltiples y pueden comprometer también órganos como el riñón, páncreas, tiroides e intestino.⁵

2.5 DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE MAMA:

Los métodos para la evaluación de una anomalía en la mama, incluyen además del examen clínico, el examen por imagen y la toma de muestra de la lesión por aspiración para un examen histológico o citológico. Estos procedimientos comprenden el triple diagnóstico, y aportan en conjunto la mayor certeza diagnóstica.

Una lesión considerada maligna, identificada en estos estudios requiere confirmación histopatológica antes de realizar cualquier tratamiento quirúrgico.

2.5.1 Anamnesis: Signos y síntomas, investigar factores de riesgo

2.5.2 Exploración física de las mamas: inspección y palpación tiene una especificidad de 96%, sensibilidad de 90,24%.⁶ Explorar asimetrías, tumoraciones, deformidades en piel, en pezones, realizar examen de la axila, región supraclavicular e infra clavicular y surco submamario.

2.5.3 Sistemática de estudio: Generalmente en esta secuencia: mamografía, ecografía, punción citológica, biopsia, anatomía patológica. La mamografía de Screening se realiza a partir de los cuarenta años de edad, la mamografía diagnóstica se realiza a cualquier edad en pacientes con cáncer de mama o alta sospecha del mismo.

2.5.4 Detección de enfermedad metastásica: En nuestro medio en estadios iniciales se realiza una RX PA de tórax, ecografía de hígado, bías biliares, y gamagrafía osea. Otros estudios solicitados en estadios avanzados según costo beneficio son la tomografía axial computarizada, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones (PET – SCAN). Además hemograma

completo y pruebas de función hepática³, no se recomienda antígeno carcino embrionario (ACE), o antígeno del cáncer porque los resultados no influyen en el tratamiento, ni evolución.⁷⁻¹²

2.6 ETIOPATOGENIA:

La etiología del cáncer de mama es desconocida, pero se han implicado factores de riesgos hormonales, reproductivos y hereditarios. Aunque la mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, los avances de la genética han demostrado la base hereditaria para un subgrupo de formas de cáncer. Actualmente, el cáncer de mama hereditario representa aproximadamente entre 5 y 10% de todos los casos de cáncer de mama. Se han descrito síndromes de cáncer hereditario donde existen mutaciones en la línea germinal, entre las que se encuentran mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer hereditario de mama-ovario. Con el advenimiento de las pruebas genéticas en la práctica oncológica, se logró detectar la susceptibilidad de familias de alto riesgo. En la práctica clínica diaria, sólo los genes BRCA1 y BRCA2 son indicación para solicitar una prueba genética. Se han encontrado otros genes a los que se les ha adjudicado la particularidad de ser predisponentes para el cáncer de mama, pero no son una premisa para realizar una prueba genética.³⁵

En cuanto a los avances de la caracterización del genoma en el pronóstico y comportamiento de las enfermedad una de las áreas de la medicina que más se han beneficiado de esto ha sido la oncología, tanto para entender los mecanismos básicos de los procesos de transformación neoplásica, como para el desarrollo de nuevos servicios que proporcionen una mejor evaluación del riesgo en estos pacientes. Esto ha proporcionado una nueva área de investigación en oncología basada en la caracterización genómica de las neoplasias: la oncogenómica. El cáncer de mama

constituye uno de los primeros ejemplos de la aplicación de la oncogenómica en la práctica clínica. A partir de perfiles moleculares y genéticos se ha conseguido una mejor clasificación de los tumores, comprendiendo la heterogeneidad de esta enfermedad y revolucionando a su vez el enfoque terapéutico personalizado y aumentando con ello la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.³⁵

2.7 CLASIFICACIÓN

2.7.1 CLASIFICACION TNM.

El cáncer de mama se clasifica mediante las siglas TNM cuya interpretación es la siguiente:

T: Tamaño del tumor. **N:** Estado de los ganglios regionales. **M:** Metástasis a distancia

La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010. (Edge S.B. AJCC 2010). En el nuevo documento se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, ultrasonido y RM como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También se hace una clara recomendación para que la medición microscópica sea la utilizada para carcinomas invasores pequeños que pueden ser incluidos en un solo bloque de parafina, además de que la medida macroscópica sea la usada en carcinomas de mayor tamaño que requieren dos o más bloques de parafina.^{7,9}

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias *in situ* (ductales y lobulillares) porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica.⁴

2.7.2 CLASIFICACION HISTOLÓGICA

2.7.2.1 CARCINOMA *IN SITU*.- El carcinoma *in situ* es el carcinoma que no ha roto la capa basal y, por ello, no se ha extendido. El concepto tiene un interés especial ya que se considera que los cánceres *in situ* son susceptibles de ser curados con una simple extirpación tumoral.

***Intralobulillar:** proliferación dentro de los lobulillos, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), es palpable, se descubre por biopsia, raras veces se ve en la mamografía.

El CLIS, no es maligno pero indica aumento de riesgo de carcinoma infiltrante en cualquiera de las 2 mamas 1-2 % presentan cáncer cada año

***Intraductal :** (sólido, comedociano papilar , cribiforme proliferación dentro de los conductos , carcinoma ductal *in situ* (CDIS), se detecta solo mediante mamografía (> 80%), hallazgo frecuente microcalcificaciones 75 a 80%. La enfermedad de Paget es una forma de CDIS.⁹

2.7.2.2 CARCINOMA INFILTRANTE.- El carcinoma infiltrante es el carcinoma que ha roto la capa basal infiltrando el estroma.⁹

2.7.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA EN SUBTIPOS.

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cuatro subtipos: ^{1, 10}

- a) luminal A
- b) luminal B
- c) her 2-enriquecido
- d) basal light.

Carcinomas luminales (luminal A y B)

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, y ser semejantes al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Carcinoma her 2 - enriquecido

El carcinoma de mama her 2 - positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento antimonoclonal, el pronóstico es malo.

Carcinoma basal light.

El subtipo basal light se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, se asocian a la mutación BRCA1, presentando el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. ¹⁰

2.8.- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE CANCER DE MAMA

Podemos definir como factor pronóstico a cualquier medida que se correlaciona de manera independiente con el período libre de enfermedad o supervivencia global, en ausencia de tratamiento y que se puede correlacionar con la historia natural de la enfermedad.

Se ha definido, también, el término factor predictivo como cualquier medida que se asocia a la respuesta o ausencia de la misma a un tratamiento.

Las características de un factor pronóstico útil serían tener un valor predictivo significativo e independiente de que haya sido validado con pruebas clínicas. Su determinación ha de ser fácil, reproducible y ampliamente disponible, con controles de calidad. Debe ser, también, fácilmente interpretable por el clínico y tener implicaciones terapéuticas.

El valor de estos factores pronósticos radica en que, una vez estimado el riesgo, será posible seleccionar a pacientes que se beneficiarán de tratamientos complementarios adyuvantes (después del tratamiento quirúrgico) y excluir a aquellas que no se van a beneficiar, de manera que podamos evitar efectos indeseables sin comprometer la supervivencia; por otra parte servirían para identificar a pacientes con muy mal pronóstico en las que esté justificado utilizar tratamientos más agresivos.¹⁰

Los factores pronósticos histopatológicos son en su mayoría dependientes del tumor. Entre los factores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de mama se encuentran: los ganglios histopatológicamente positivos, la rotura capsular y la extensión extracapsular, el patrón histológico, la invasión vascular y linfática, el grado de diferenciación nuclear, la ploidía nuclear determinada mediante los nuevos estudios de citometría de flujo, la necrosis tumoral, la multicentricidad, el cromatismo nuclear, la elastosis y la desmoplasia.³⁵

En los últimos años se ha descubierto un gran número de biomarcadores importantes en la regulación de los procesos implicados en la carcinogénesis, por lo que en muchos estudios se han aplicado estos avances para la identificación y caracterización de factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama. Así ha nacido en los últimos años lo que actualmente conocemos como investigación traslacional en oncología (equivalente a trasladar los conocimientos adquiridos en el

laboratorio de investigación a una aplicación clínica), haciendo sinergia en la colaboración entre los llamados investigadores básicos y los investigadores clínicos.²

El grado histológico, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos axilares y el estudio de los receptores hormonales en el tumor (receptores de estrógenos y de progesterona) son marcadores pronósticos clásicos utilizados universalmente que en la actualidad, en conjunto con los datos clínicos, establecen el tratamiento empleado de forma general. Afortunadamente, en la actualidad se ha iniciado el desarrollo de marcadores moleculares para clasificar el cáncer de mama en subtipos moleculares y así lograr identificar la mejor o peor respuesta de los tumores mamarios a los posibles tratamientos hormonales, quimio o radioterápicos, así como la predicción de posibles recaídas, esto permite un tratamiento personalizado.²

2.8.1 FACTORES PRONÓSTICOS CLASICOS

2.8.1.1 TIPO HISTOLÓGICO

En general, el subtipo histológico no es un factor pronóstico importante, pero algunos tipos de cánceres de mama aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva.

Los tumores ductales infiltrantes y los lobulillares infiltrantes, son las formas más comunes de cáncer de mama. Las pacientes con tumores ductales infiltrantes, tienen una mayor incidencia de ganglios positivos y peores resultados clínicos que aquellos otros tipos de tumores infiltrantes menos comunes.¹⁰

El pronóstico de los carcinomas infiltrantes ductales y lobulillares es similar, sin embargo los tipos tubular, medular, papilar, coloide y adeno-quístico, presentan un pronóstico considerablemente mejor. Las variedades más agresivas son los inflamatorios y los carcinosarcomas.

Los carcinomas intraductales con un mínimo componente agresivo, también tienen un mejor pronóstico que los infiltrantes puros.¹⁰

2.8.1.1 TAMAÑO TUMORAL EN LA MAMA

El tamaño tumoral del carcinoma mamario es el segundo factor de pronóstico más importante e independiente del estado y de los ganglios linfáticos axilares. Sin embargo, el riesgo de metástasis en ganglios linfáticos axilares aumenta con el tamaño del carcinoma. Las mujeres con carcinomas menores de 1 cm de diámetro sin adenopatías tienen un pronóstico que se aproxima al de las mujeres sin cáncer de mama, por lo que la tasa de supervivencia de estas mujeres a los 10 años sin tratamiento es de aproximadamente el 90%.

Por otro lado, más de la mitad de las mujeres con tumores mamarios > 2 cm de diámetro tienen metástasis ganglionares y muy mal pronóstico para su enfermedad.¹⁰

2.8.1.2 METÁSTASIS GANGLIONAR

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante del cáncer de mama, en ausencia de metástasis a distancia. Sabemos que sin afectación ganglionar la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es aproximadamente del 70-80%; esta cifra disminuye hasta un 35-40% cuando hay una afectación ganglionar, y es peor cuando existen 10 o más adenopatías, bajando la tasa hasta un 10-15%.

Los carcinomas mamarios drenan en uno o dos ganglios, los cuales se llaman ganglios centinelas. El ganglio centinela es predictivo del estado de los ganglios linfáticos siguientes en la cadena, por lo que la biopsia selectiva del ganglio centinela puede ayudar en la mujer a evitar la morbilidad

asociada con la disección axilar completa, especialmente considerando que muchos carcinomas mamarios no presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico (etapa N0).²

2.8.1.3 GRADO HISTOLÓGICO

La correlación entre el grado de diferenciación histológico y el grado de malignidad se remonta a 1925 con Greenhough, que fue el primero en establecer esta relación.

La Organización Mundial de la Salud, distingue tres grados

- Grado I o bien diferenciado
- Grado II o moderadamente diferenciado
- Grado III o pobremente diferenciado

Esta clasificación tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes.

Varios estudios han confirmado que trata de un factor con valor pronóstico independiente del tamaño. En general, en pacientes con axila negativa, la supervivencia libre de enfermedad se sitúa entre el 90-100% para tumores de grado I y en el 69-88% para los de grado III.^{10, 12, 13}

2.8.2 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTOS

2.8.2.1 RECEPTORES DE ESTROGENO Y PROGESTERONA

En la actualidad, la determinación de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) se realiza por inmunohistoquímica. Del 50 al 80% de los carcinomas mamarios expresan receptores de estrógenos (RE), y estos tumores son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas. Estadísticamente, las mujeres con carcinoma de mama con receptores hormonales positivos tienen un pronóstico ligeramente mejor que el de las mujeres con receptores hormonales negativos.

Al detectar estos receptores hormonales se puede administrar tratamiento hormonal como tamoxifeno. Los beneficios del tamoxifeno se incrementan cuando el tratamiento se prolonga durante cinco años, resultando en una reducción anual del 50% en la tasa de recidivas y del 28% en la tasa de mortalidad.²

Según estudios sobre pronóstico de subtipos intrínsecos de cáncer de mama (Bloes et al), en las pacientes del estudio que presentaron tumores con receptores hormonales y que recibieron esta terapia hormonal no se observó que se modifiquen los resultados estadísticos pronósticos intrínsecos propios del tumor.¹⁴

2.8.2.2 EL ONCOGEN her 2 neu

La familia de receptores de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros: c-erbB- 1, c-erbB-2, c-erbB-3, c-erbB-4; de estos c-erbB-2 (her 2-neu) ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama.¹⁰

El gen her 2 codifica para una glucoproteína transmembranal que interviene positivamente en el control del crecimiento celular.²

Distintos estudios afirman que la amplificación o sobreexpresión de her 2 es un marcador de mal pronóstico en cáncer de mama, considerándolo un factor pronóstico independiente, junto con la afectación ganglionar y el estado hormonal.¹⁰

Así, se ha detectado que alrededor de un 20 a un 30% de los cánceres de mama tienen amplificado y/o sobreexpresado el protooncogen c-erbB-2. Su determinación se realiza, bien por el método inmunohistoquímico (IHC) y/o por FISH (Fluorescent in situ Hybridization), con el primero se observa sobreexpresión de la glicoproteína producida por el gen her 2-neu en el tejido tumoral y

con la técnica FISH sí existe o no amplificación del gen. Alrededor del 5% de las pacientes tienen sobreexpresión sin amplificación del gen, sin embargo, generalmente ambas condiciones están altamente correlacionadas.⁴

Al igual que ocurre con los receptores hormonales, la evaluación del oncogén her 2 es muy importante para determinar la respuesta al tratamiento dirigido con el trastuzumab. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido selectivamente contra las células tumorales que expresan en su membrana la proteína her 2/neu y su desarrollo ha supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer de mama.

Al utilizar el trastuzumab en pacientes HER2 + en conjunto con quimioterapia, se pueden obtener mejorías hasta en un 12% en la supervivencia libre de enfermedad, y hasta en un 52% menos de recaídas con una disminución del 33% en la mortalidad.²

2.8.3 NUEVOS MARCADORES MOLECULARES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

La heterogeneidad biológica del cáncer de mama tiene implicaciones para el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas. Una nueva aproximación en la clasificación del cáncer de mama mediante el análisis de expresión de múltiples genes en cada biopsia tumoral tiene como objetivos potenciales: Lograr una mejor clasificación de los tumores; una definición del origen de esta enfermedad; un aumento en la capacidad pronóstica; y ayudar a una mejor elección entre las diferentes opciones terapéuticas.²

2.8.3.1 SUBTIPOS MOLECULARES DE CANCER DE MAMA INFILTRANTE

La heterogeneidad celular y molecular del cáncer de mama y el gran número de genes implicados para controlar el crecimiento celular, la muerte y la diferenciación, ponen de manifiesto la necesidad de estudiar múltiples alteraciones genéticas en conjunto, son los llamados perfiles de expresión génica.⁴

Esto se ha conseguido, mediante microarreglos de cDNA (*microarrays*), o sondas de oligonucleótidos que permiten la medición simultánea de la actividad (expresión) de miles de genes en una célula de cáncer de mama.^{3, 8, 15}

Sin entrar en aspectos técnicos los perfiles *arrays* de expresión génica permiten medir el nivel de expresión de un grupo de genes de forma semicuantitativa, mediante la determinación del nivel de ARN mensajero (ARN), que se compara con el ARNm de un mismo gen en una muestra de referencia. En general, un tejido tumoral es procesado (la mayoría de los estudios de expresión han utilizado tejido congelado) y su ARN o ADNc se marca con una sonda fluorescente y se aplica a una matriz, donde se hibrida y se une a las sondas genéticas específicas de esa matriz. Una vez se identifica un perfil, un número más limitado de genes (generalmente de 10 a 100) se pueden utilizar para clasificar un tumor. Obteniendo 5 subtipos intrínsecos de tumores: luminal A, luminal B, her 2 (c-erbB-2), basal light (triple negativo por IHQ), normal light.^{10, 5}

2.8.3.1.1 CARCINOMAS TIPO LUMINAL:

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios.¹

Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

2.8.3.1.2 CARCINOMA TIPO HER 2 – POSITIVO

El carcinoma de mama her 2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis.¹

Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo.

2.8.3.1.2 CARCINOMA TIPO BASAL LIGHT

El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de her 2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.¹

2.8.3.1.2 CARCINOMA TIPO NORMAL LIGHT

El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales. Debido a su parecido al tejido normal actualmente no se usa como subtipo molecular, por lo que no se utilizará en la presente investigación.^{1, 10}

2.9.- CORRELACIONES ENTRE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA MEDIANTE ARRAYS Y LOS SUBTIPOS POR INMUNOHISTOQUIMICA (IHC)

La clasificación de los cánceres de mama en subgrupos, sobre la base de patrones de expresión génica en el tejido tumoral se consideró a partir de estos trabajos (Perou, et al 2000, Sorlie et al 2001) como el patrón oro, pero el uso generalizado de perfiles de expresión genética en la clínica habitual es restringida, tanto por el costo económico, como por las dificultades técnicas encontradas en la realización de perfiles de expresión genética de alto rendimiento utilizando el material incluido en parafina.^{8, 15} En consecuencia, existe interés en el uso de marcadores de inmunohistoquímica (IHC) para clasificar los tumores en subtipos que tengan las mismas características que los subtipos identificados mediante estudios de expresión génica mediante micro arreglos de ADN.¹⁰

La inmunohistoquímica es una técnica utilizada para determinar la presencia y el nivel específico de proteínas celulares. IHC mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés. El anticuerpo se mezcla con componentes celulares de un tumor. Después de un determinado tiempo, la mezcla se enjuaga y sólo los anticuerpos que se unieron se quedan. La presencia de anticuerpos puede ser detectada utilizando un microscopio porque las áreas que se unieron al anticuerpo se verán diferentes. Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que el cambio de color aumentará. Esto permitirá que la prueba no sólo revele si está presente la proteína sino una cantidad relativa de la proteína. Los resultados de la prueba se basan en la capacidad de las células teñidas o el porcentaje de células teñidas.^{16, 17, 18}

En estos momentos para intentar clasificar mediante inmunohistoquímica los tumores y que se correspondan con los subtipos moleculares intrínsecos de Perou por microarreglos de DNA, se utiliza habitualmente la expresión de receptores hormonales (Receptores de estrógeno y Receptores de progesterona), amplificación del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (her 2), y en algunos estudios citoqueratinas 5 y 6, Ki 67 y EGFR, entre otros.¹⁰

De esta forma se han establecido los siguientes subtipos moleculares según inmunohistoquímica que utilizaremos en la presente investigación:^{4, 19}

Luminal A: Receptores de Estrógeno (RE) + y/o Receptores de Progesterona (RP) +, Receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (her 2)

Luminal B: RE+ y/o RP +, her 2 +.

Her 2: her 2 +, RE-, RP-.

Triple negativo: RE-, RP-, her 2-

2.10.-FRECUENCIA DE SUBTIPOS INTRÍNSECOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA

La frecuencia de los diferentes subtipos depende del tipo de población estudiada, fundamentalmente la etnia o la selección de pacientes dependiendo del tratamiento.¹⁰

El estudio más numeroso, con más de 10,000 pacientes es el de Blows¹¹, en población de América del Norte (EEUU y Canadá). La proporción de subtipos luminales es del 78%, de ellos son luminal A el 92% y luminal B solo el 8%; los subtipos no luminales representan el 22%, de los cuales el 6% son her 2 positivo y el 16% triple negativo.¹⁰

2.11 SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA Y TIPO HISTOLÓGICO

Los tipos anatómicos - patológicos son referidos en los diferentes estudios de forma global. En algunos trabajos que se ha estudiado por subgrupos no se han encontrado diferencias significativas. Arrechea et al, con predominancia del tipo histológico ductal en todos los subtipos moleculares pero sin significancia estadística, datos similares también en Yingaho et al que dividió a los subtipos en ductales, lobulillares, y otros especiales, encontrando también predominancia del subtipo ductal con diferencias estadísticas significativas.^{1, 20}

2.12 SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE MAMA Y TAMAÑO TUMORAL

Parece que en los tumores con el subtipo triple negativo hay una tendencia general a tumores de mayor tamaño cuando se compara con el resto de grupos de forma global; cuando se estudian teniendo en cuenta los 4 subtipos, la diferencia la marcan los tumores con subtipo luminal A, que son más pequeños, mientras que los otros tres subtipos tienen tumores de mayor tamaño.¹⁰

2.13 SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE MAMA Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

En los diferentes estudios no existe unanimidad de resultados, sin embargo en la mayoría de estudios se observa que el subtipo molecular luminal A tiene menor afectación ganglionar.¹⁰ En otros estudios como Hyung et al, Blows et al, encontraron mayor afectación ganglionar en los subtipos her2 y triple negativo, sin significancia estadística.^{14, 29}

2.14 SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

En los diferentes estudios existe unanimidad de resultados, encontrándose que el subtipo luminal A presenta tumores bien diferenciados y los subtipos triple negativos y her 2 en mayor porcentaje tumores pobremente diferenciados.^{1, 10, 20, 22, 28}

2.15 SUBTIPOS INTRÍNSECOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA, SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

El interés en clasificar a los cánceres de mama por subtipos moleculares, fue por la posible correspondencia de estos con la supervivencia libre de recurrencia y por ende con la supervivencia global. A la luz de los diferentes trabajos las pacientes con luminal A son las que menos recaen y mejor pronóstico presentan.^{1, 10, 15, 21, 20, 22, 23}

2.16 SUBTIPOS INTRÍNSECOS Y TIPO DE RECAÍDAS

Hoy día se sabe que los tumores metastatizan en diferentes sitios dependiendo de tipo de tumor, del huésped, de su capacidad de adhesión, capacidad de extravasación, microambiente, etc.; en suma dependiendo de una serie de genes o grupos de genes y de su capacidad de activar distintas vías moleculares que hacen que los tumores de mama puedan tener más capacidad para afectar el pulmón, el hueso u otros órganos.¹⁰ En este sentido es lógico pensar que los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama tengan patrones de recaída diferentes.^{10, 27,}

^{53, 54} Estudios como Dent et al y Haffy et al en los que dividieron a las pacientes en 2 grupos, tumores triple negativos y no triple negativos demostraron que en los subtipos triple negativos existe mayor recaída visceral.^{53, 55} Otros estudios también demuestran que los subtipos basales y her 2 presentan mayor recaída tanto locoregional como a distancia, y de predominio visceral en comparación al subtipo luminales, sobre todo el subtipo luminal A que presenta mayor recaída en huesos, y de forma más tardía, ya que el subtipo luminal B mantiene las características de los otros subtipos.^{10, 27, 53, 54, 55, 56}

2.17 SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El problema de evaluar la respuesta de la quimioterapia neoadyuvante es que esta terapia solo se la realiza en tumores avanzados localmente y excluye a los tumores más pequeños que habitualmente son hormono dependientes y de tipo luminal¹⁰, sin embargo los diferentes estudios demuestran una mayor respuesta a la quimioterapia del tipo triple negativo y her 2, observando que a pesar de esta mejor respuesta presentan mayor recaída y menor supervivencia posterior a la cirugía.^{57, 58, 59} Uribe et al observa la mayor frecuencia de quimioterapia neoadyuvante en el subtipo triple negativo demostrando su mal pronóstico.

2.18 TRATAMIENTO

El cáncer de mama loco regional se trata mediante:

2.18.1 Cirugía de mama. El tratamiento quirúrgico solo se enumerará, no se describirá detalladamente por no tener implicación en la presente investigación

- Mastectomía radical
- Tratamiento quirúrgico conservador (tílectomía, cuadrantectomía).
- Cirugía de la axila: biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía axilar, biopsia de la cadena mamaria interna.

2.18.2 Quimioterapia neoadyuvante. (Previo al tratamiento quirúrgico)

La Quimioterapia neo adyuvante se indica en:

a) Tumores Localmente avanzados:

- 3 Tumores de más de 5 cm (T3).

- 4 Tumores de cualquier tamaño con afectación de piel pared costal (T4).
- 5 Tumores con ganglios axilares afectados no móviles (N2).
- 6 Tumores con ganglios infra y supraclaviculares afectados (N3).
- 7 Carcinoma Inflamatorio.

b) Tumores operables:

- 8 Tumores Luminal A (RH + her 2 -) > 2 cm
- 9 Tumores her 2 + y Tumores Triple Negativos > 1,5 cm
- 10 Todos los tumores con ganglios afectados (N +).
- 11 Tumores únicos, hay que descartar multifocalidad y multicentricidad con Ecografía, Mamografía, Resonancia Magnética y Biopsia por Punción. Si existe se puede hacer pero no serán candidatas a tratamiento conservador.

En los tumores que se van a operar posterior a la quimioterapia neoadyuvante se hará un estudio de extensión previo para descartar metástasis con PET - TAC y Gammagrafía Ósea, valorándose la respuesta tras quimioterapia también con PET-TAC, RM, Ecografía y Mamografía.^{4, 19}

2.18.3 Tratamiento sistémico adyuvante (posterior al tratamiento quirúrgico)

Se indica quimioterapia adyuvante en pacientes:

- 12 Con afectación ganglionar.
- 13 Pacientes con un tumor Triple Negativo (RE-, RP-, her 2 -).
- 14 Pacientes con un tumor her 2/NEU Positivo
- 15 Pacientes sin afectación ganglionar pero de alto riesgo.
- 16 Tumor > 2cm con RE / RP positivos.

17 Tumor >1cm con RE y RP negativos y her-2/NEU positivo.

En tumores RH+, her 2-, Ganglios negativos, con un tamaño < 2 cm Grado I, o tumores con un tamaño <1cm Grado 2-3, se solicitará un estudio genómico mediante micro arreglos de DNAC (Mammaprint y/o Oncotype) para valorar el subtipo molecular, el riesgo de recurrencia, y su tratamiento con quimioterapia.⁴

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

Se estudió a las pacientes con cáncer de mama del Hospital Eugenio Espejo del 2008 al 2011, identificando los subtipos moleculares por inmunohistoquímica, para saber sus correlaciones pronósticas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, y tipo de recaída en un seguimiento de hasta 3 años para aportar con un dato estadístico de este tipo de pacientes y mejorar la práctica clínica diaria.

En esta institución se observa una gran afluencia de pacientes con cáncer de mama que ha ido en aumento en los últimos años presentando en el año 2013, 2014 un total de 116 y 170 números de casos según las estadísticas de la institución. A estas pacientes con diagnóstico patológico confirmado de cáncer de mama se les realiza un examen de inmunohistoquímica en el hospital a partir del 2008 con un costo económico, y de forma gratuita a partir del año 2010.

Por lo cual la información obtenida es de gran utilidad, para realizar investigaciones que permitan determinar el pronóstico según subtipos moleculares de cáncer de mama en nuestro medio.

La inmunohistoquímica es una herramienta útil que nos permite realizar una clasificación indirecta de los diferentes tipos moleculares del cáncer de mama que se obtienen mediante estudios de expresión génica que son el patrón de oro en cuanto a implicaciones pronósticas de esta patología. Este examen de inmunohistoquímica se puede realizar a nivel de instituciones hospitalarias públicas por su bajo costo en comparación a estudios de expresión genética mediante *microarrays* (microarreglos) de ADN que por su alto costo no son accesibles y además al momento no se cuenta con este tipo de examen genético en el país.

Al poder identificar los subtipos moleculares de cáncer de mama mediante inmunohistoquímica tenemos una ventaja para las pacientes ya que estos subtipos poseen implicaciones pronósticas y terapéuticas mucho más precisas que los métodos clásicos pronósticos histopatológicos como el tamaño, número de ganglios, grado histológico.²

Esta clasificación molecular en subtipos por inmunohistoquímica se la hace en cuatro subtipos (LUMINAL A, LUMINAL B, HER2 Y TRIPLE NEGATIVO) según la sobreexpresión de receptores hormonales y de factor de crecimiento tipo 2; permitiendo una terapia personalizada adaptada a cada tipo de paciente y no como se viene realizando terapias basadas en factores pronósticos clásicos que no representan la verdadera cualidad del tumor. La clasificación molecular del cáncer de mama, permitiría un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, lo que ocasionaría menor morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, menores costos, pero sobre todo la posibilidad de obtener mayores índices de curación.^{2, 25}

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.2.1 Definición del problema

¿Cuál es la correlación pronóstica según la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, y tipo de recaída entre los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de las pacientes con cáncer de mama de nuestra población en un periodo de seguimiento de hasta 3 años?

3.3. OBJETIVOS

3.3.1 OBJETIVO GENERAL

Correlacionar los subtipos moleculares por inmunohistoquímica con el pronóstico de la enfermedad, en pacientes con cáncer de mama loco – regional bajo un mismo tratamiento, valorado por la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, y el tipo de recaída en un seguimiento de hasta 3 años.

3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar los subtipos moleculares con la edad, y los factores pronósticos clásicos que son el tipo histológico, T: tamaño, N: ganglios, y grado histológico.
- Analizar el pronóstico según supervivencia libre de enfermedad, y supervivencia global de los factores pronósticos clásicos (T: tamaño, N: ganglios y grado histológico), y los subtipos moleculares en el periodo de estudio.
- Correlacionar el pronóstico según la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los factores pronósticos clásicos (T: tamaño, N: ganglios y grado histológico), y los subtipos moleculares por inmunohistoquímica en el periodo de estudio.
- Correlacionar los tipos de recaída según los subtipos moleculares de cáncer de mama

3.4. HIPÓTESIS

La correlación pronóstica es distinta entre los subtipos moleculares por inmunohistoquímica identificados de las pacientes con cáncer de mama de nuestra población y esto nos permite predecir el pronóstico de la enfermedad con mayor certeza y proporcionar una terapia personalizada adaptada a cada tipo de paciente.

3.5. METODOLOGIA

3.5.1 Operacionalización de variables del estudio

TABLA 3. Operacionalización de variables			
VARIABLE	INDICADOR	ESCALA	DEFINICION OPERATIVA
Edad	Edad en años según grupos etarios	0. Menor a 50 años 1. Mayor o igual a 50 años	La edad de la paciente medida en años al momento del diagnóstico de cáncer de mama, se considera de peor pronóstico si es diagnosticado a menor edad.
Tipo histológico	Patrón estructural histológico	0. Ductales 1. Lobulillares 2. Mucinosos 3. Inflamatorio 4. Otros	Clasificación del cáncer de mama según el patrón estructural histológico, el tipo histológico es un factor pronóstico no importante. El pronóstico de los carcinomas ductales infiltrantes y lobulillares es similar, sin embargo los tipos tubular, medular, papilar, coloide y adeno-quístico, presentan un pronóstico considerablemente mejor
Tamaño del tumor	Tumores con menos de 2 cm. (T1) y con más de 2 cm. (T2, T3 y T4).	0. < 2cm 1. > 2cm	Tamaño del tumor medido en centímetros, es considerado como factor pronóstico; a menor tamaño mejor pronóstico
Afectación ganglionar	Sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N1, N2 y N3)	0. Sin afectación Ganglionar 1. Con afectación Ganglionar	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares, considerado como factor pronóstico, en ausencia de

			metástasis a distancia, a menor afectación ganglionar, mejor pronóstico
Grado histológico	Bien y moderadamente diferenciados en un grupo (G1 y G2) y los pobremente diferenciados en otro grupo (G3).	0. Bien y moderadamente diferenciados (G1 y G2) 1. Pobremente diferenciados (G3)	Clasificación que tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes. Considerado como factor pronóstico independiente del tamaño. A menor grado histológico mejor pronóstico
Receptores de estrógenos, por IHC.	Como positivos siempre que fueren positivos los receptores de estrógeno (+, ++ y +++) y negativos si no lo era al menos uno de ellos (-)	1. Positivo 2. Negativo	Determinación de los receptores hormonales de estrógenos por inmunohistoquímica. Estadísticamente, las mujeres con carcinoma de mama con receptores hormonales de estrógeno positivos tienen un pronóstico ligeramente mejor que el de las mujeres con receptores hormonales negativos.
Receptores de progesterona por IHC.	Como positivos siempre que fueren positivos los receptores de progesterona (+, ++ y +++) y negativos si no lo era al menos uno de ellos (-)	1. Positivo 2. Negativo	Determinación de los receptores hormonales de progesterona por inmunohistoquímica. Estadísticamente, las mujeres con carcinoma de mama con receptores hormonales de progesterona positivos tienen un pronóstico ligeramente mejor que el

			de las mujeres con receptores hormonales negativos.
Amplificación de her 2, por Inmunohistoquímica	<p>Para el estudio se dividirá en dos grupos:</p> <p>1. Negativos los que tengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - negativos o una cruz (-, +) - dos cruces (++) que no tuvieran hibridación fluorescente in situ FISH positivo <p>2. Positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - los de tres cruces (+++) por IHC - o los que tengan dos cruces (++) por inmunohistoquímica amplificado por hibridación fluorescente in situ (FISH). 	<p>1. Positivo</p> <p>2. Negativo</p>	<p>El gen her 2 codifica para un receptor que es una glucoproteína transmembranal que interviene positivamente en el control del crecimiento celular. Distintos estudios afirman que la amplificación o sobreexpresión de HER-2 es un marcador de mal pronóstico en cáncer de mama, considerándolo un factor pronóstico independiente Su determinación de amplificación se realiza, bien por el método inmunohistoquímico (IHC) cuando tiene tres cruces (+++) y/o por hibridación fluorescente in situ (FISH) cuando por (IHC) tiene solo dos cruces (++)</p>
SUBTIPO MOLECULAR LUMINAL A	Pacientes	Número de pacientes	Pacientes con cáncer de mama que presenten en la inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica: Receptores de estrógenos y/o de progesterona positiva y HER2 negativo.

SUBTIPO MOLECULAR LUMINAL B	Pacientes	Número de pacientes	Pacientes con cáncer de mama que presenten en la inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica: Receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2 positivo.
SUBTIPO MOLECULAR her 2	Pacientes	Número de pacientes	Inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica: Receptores de estrógenos y progesterona negativos y her 2 positivo.
SUBTIPO MOLECULAR TRIPLE NEGATIVO	Pacientes	Número de pacientes	Inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica: Receptores de estrógenos y progesterona negativos y her 2 positivo.
Supervivencia libre de enfermedad	Meses	Numero de meses	El tiempo que transcurra desde la cirugía hasta la última revisión clínica sin recaída, ni muerte debida al tumor. Si hubo recaída o muerte por causa del tumor, se considera la fecha de esta. En un periodo de seguimiento de 3 años
Supervivencia global	Meses	Numero de meses	El tiempo desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de fallecimiento de la paciente independientemente de la causa. Se considerará que era por la enfermedad, siempre

			que hubiera recaída de la enfermedad y esta no estuviera controlada. En un periodo de seguimiento de 3 años
Recaída.	Tipo de recaídas	0. Sin recaídas 1. Visceral 2. OTRAS (locales, dérmicas, ganglionares y óseas)	Presencia de la enfermedad nuevamente posterior a la intervención quirúrgica. Este tipo de recaídas pueden ser viscerales y otras como recaídas locales, dérmicas, ganglionares y óseas. En un periodo de seguimiento de 3 años

Fuente: Elaborado por el autor

3.5.2 DEFINICION CONCEPTUAL DE VARIABLES

A.- Datos clínicos

Edad: Se consideró la edad según dos grupos etarios, menor a 50 años, y mayor o igual a 50 años.

Método de detección del tumor: Se consideró si el tumor fue detectado mediante un método de diagnóstico temprano por imagen, o tardío clínicamente

Inducción de quimioterapia: Se ha consideró si esa inducción de quimioterapia fue previa al procedimiento quirúrgico (neoadyuvante), o posterior al procedimiento quirúrgico (adyuvante)

B.- Datos del tumor:

Tipo histológico: Se consideró los tipos ductales, lobulillares, mucinosos, inflamatorios, medulares, mucinosos, células escamosas, adeno-quístico, secretorio, cribiforme, indiferenciado.

Tamaño: La clasificación de la T, para el estudio descriptivo se consideró teniendo en cuenta la clasificación TNM de la sexta edición del *Cáncer Staging Manual* de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*)³⁵, pero para el estudio estadístico comparativo, se consideró solo 2 grupos, tumores con menos de 2 cm. (T1) y con más de 2 cm. (T2, T3 y T4).

Afectación Ganglionar: La clasificación de la N, se consideró teniendo en cuenta la clasificación de TNM de la sexta edición del *Cáncer Staging Manual* de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*)³⁵, y de (Greene et al. 2002) (25) para el estudio descriptivo, pero para el estudio comparativo dividimos la afectación ganglionar en dos grupos, sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N1, N2 y N3).

Grado Histológico: En el grado histológico, se siguió los criterios del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Eugenio Espejo, considerando grados, G1, G2 y G3. Para los estudios descriptivos se consideró los 3 tipos, pero para los estudios comparativos los dividimos en dos grupos, los bien y moderadamente diferenciados en un grupo y los pobremente diferenciados en otro grupo.

Receptores de estrógeno y progesterona por inmunohistoquímica: Los datos sobre los receptores de estrógenos y progesterona, se recogieron por la clasificación del servicio de anatomía patológica del Hospital Eugenio Espejo, que los clasifican en -, +, ++ y +++. Para este estudio siguiendo los criterios de Carey (Carey et al. 2006)²⁶, se consideró como positivos (+, ++ y +++)), siempre que fueran positivos los de receptores de estrógenos y/o progesterona y negativos si no lo era al menos uno de ellos (-).

Her 2 amplificado por inmunohistoquímica: La determinación de her 2, se realizó en el servicio de anatomía patológica del HEE, la primera determinación por IHQ, clasificándolos en -, +, ++ y +++. Se consideró her 2 amplificado cuando tenía +++.

Cuando existieron ++, se hizo la determinación por hibridación fluorescente in situ (FISH), si el resultado fue positivo, se consideró que estaba amplificado. Para el estudio se dividió en dos grupos, negativos (los -, + y ++ que no tuvieran FISH positivo) y positivos, los de +++ por IHQ o amplificado por FISH.¹⁰

C.- Subtipos moleculares por inmunohistoquímica:

Se estudió los subtipos intrínsecos descritos por Perou, adaptándolos a los datos de IHC, para ello, agrupamos a las pacientes en los 4 subtipos intrínsecos siguiendo los criterios descritos por Carey, de grupo de Perou: ^{8, 26}

Subtipo molecular luminal A: receptores de estrógenos y/o de progesterona positiva y her 2 negativo.

Subtipo molecular luminal B: receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y her 2 positivo.

Subtipo molecular her 2 enriquecido: receptores de estrógenos y progesterona negativos y her 2 positivo.

Subtipo molecular triple negativo: receptores de estrógenos, receptores de progesterona y her 2 negativos.¹⁰

C.- Datos de seguimiento

La supervivencia libre de enfermedad: El tiempo que transcurrió desde la intervención hasta la última revisión sin recaída, ni muerte de otra causa. Si hubo recaída o muerte por otra causa diferente del tumor, se consideró la fecha de esta. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se midió en días y se transformó en meses para mayor comodidad. En un periodo de seguimiento de hasta 3 años.

La supervivencia global: se tipificó desde la fecha de la intervención hasta la fecha de fallecimiento de la paciente. Se consideró que es por la enfermedad, siempre que hubo recaída de la enfermedad, o si esta no estuvo controlada. Se calculó en días, y se transformó en meses para comodidad. (10). En un periodo de seguimiento de hasta 3 años.

Recaída: Se tuvo en cuenta también el tipo de recaída, considerándose dos grupos, recaídas viscerales y otras, en este último grupo se incluyó, las recaídas locales, dérmicas, ganglionares y óseas. En un periodo de seguimiento de hasta 3 años.

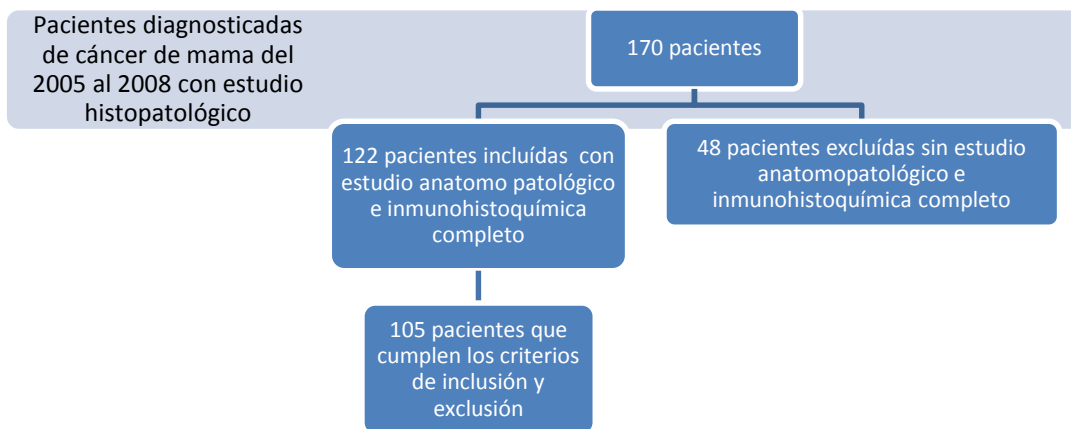
Los diferentes estudios de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, han realizado un seguimiento desde los 3 años (Sorlie et al. 2001) en adelante encontrando diferencias pronósticas entre estos subtipos moleculares de cáncer de mama, con implicaciones clínicas importantes.^{10, 15, 20, 21, 23, 26}

3.5.3 MUESTRA

Se seleccionaron las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama infiltrante local-regional que tuvieron seguimiento posterior en la unidad de Mastología del servicio de Ginecología del H.E.E. en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008, y se realizó una revisión de su evolución al 2014 de hasta 3 años.

Según la información obtenida a través de los libros del laboratorio del servicio de Patología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo, el número de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con estudio histopatológico del 1 de Enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2008 fueron 170, de las cuales 122 pacientes tuvieron estudio anátomo patológico e inmunohistoquímico completo, y 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Gráfico 3. Flujograma de pacientes



Fuente: Tomado de libros del laboratorio de Patología del Hospital Eugenio Espejo

3.5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a.- Pacientes de cualquier edad con cáncer de mama infiltrante, local, regional, sin metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.
- b.- Pacientes con diagnóstico anátomo - patológico confirmado por biopsia o pieza anatómica.
- c.- Pacientes con estudio de inmunohistoquímica para determinar los subtipos moleculares
- d.- TNM clínico o patológico y grado histológico completo y correcto.

e.- Las pacientes deben ser tratadas en el año 2006 al 2008 en la Unidad de Mastología del Hospital Eugenio Espejo y con seguimiento realizado en el mismo al 2014 de hasta 3 años

3.5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a.- Pacientes varones.
- b.- Pacientes con tumores metastásicos de mama a distancia.
- c.- Pacientes con tumores “in situ” de mama.
- d.- Pacientes con patología tumoral previa diferente de la mama
- e.- Pacientes sin seguimiento.
- f.- Pacientes a las que no se les realizó seguimiento por pérdida.
- g.- Cualquier paciente que no cumpliera los criterios de inclusión.

3.5.6 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de cohortes históricas de seguimiento retrospectivo en el que se comparó los grupos y su pronóstico según la inmunohistoquímica de las pacientes diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de cáncer de mama infiltrante local - regional, en la unidad de Mastología del servicio de Ginecología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo, desde el año 2006 al 2008 con seguimiento al 2014, de hasta 3 años. En donde:

- Se identificaron los subtipos moleculares de cáncer de mama según la inmunohistoquímica de estudio patológico realizado.
- Se correlacionó los subtipos moleculares con la edad, el método de detección, la inducción de quimioterapia, el tipo histológico, tamaño, número de ganglios y grado histológico

- Se determinó la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, según los datos anatómo clínicos, y los subtipos moleculares identificados por inmunohistoquímica
- Se correlacionó el pronóstico, en relación a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de los subtipos moleculares con factores pronósticos clásicos tamaño, número de ganglios y grado histológico
- Se determinó el tipo de recaídas y se correlacionó con los subtipos moleculares.
- En el análisis de los resultados, no se tomó en cuenta los datos relativos al tratamiento para no fraccionar más los subgrupos, todas las pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento quimioterápico neo adyuvante (previo a la cirugía) o adyuvante (posterior a la cirugía),y además hormonoterapia si presentaron receptores hormonales tumorales, lo que no modificó el pronóstico ya que existe evidencia (Blows. et al, 2010) de que esta terapia hormonal no modifica los resultados pronósticos intrínsecos de los subtipos tumorales.¹¹ Todas las pacientes fueron tratadas según los protocolos del Servicio de Oncología Médica del HEE.

3.5.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

Se tomó como instrumento de recolección de los datos las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, de donde se recolectó los datos de la siguiente manera:

A.- Se tomó de las historias clínicas la edad, método de detección del tumor, quimioterapia, tipo de recaída y las características patológicas del tumor:

- Tipo histológico,

- Tamaño (T), primero por T1, T2, T3 y T4, posteriormente se divide solo en dos grupos T1 y el resto.

- Ganglios afectados (N), se describe primero como N0, N1, N2 y N3 y posteriormente como afectación ganglionar negativa o positiva.

- Grado histológico en el que se tiene en cuenta los tres tipos grado 1, grado 2 y grado 3, y posteriormente se agrupan los grados 1 y 2 versus el grado 3.

B.- Se clasificó las pacientes por subtipos moleculares de cáncer de mama siguiendo los criterios de inmunohistoquímica:

- Luminal A (RE y/o RP positivos y her 2 negativo),

- Luminal B (RE y/o RP positivos y her 2 positivo),

- Her 2 (RE y/o RP negativos y her 2 positivo) y Triple negativo (RE, RP y her 2 negativos).

C.- Se relacionó los subtipos moleculares por inmunohistoquímica con la edad, el método de detección del tumor, inducción de quimioterapia, el tipo histológico, el tamaño (T), ganglios afectados (N), el Grado de diferenciación tumoral.

D.- Se estudió y correlacionó la supervivencia libre de enfermedad (S.L.E.) del grupo completo y según los factores pronósticos clásicos: tamaño (T), ganglios afectados (N) grado histológico, en el periodo de seguimiento de hasta 3 años.

E.- Se estudió y correlacionó la supervivencia libre de enfermedad según los subtipos moleculares por inmunohistoquímica, en el periodo de seguimiento de hasta 3 años.

G.- Se realizó un estudio multivariable de los subtipos intrínsecos y los factores pronósticos clásicos en relación a la supervivencia libre de enfermedad, en el periodo de seguimiento de hasta 3 años.

F.- Se estudió y correlacionó la supervivencia global (SG) del grupo completo y según los factores pronósticos clásicos: tamaño (T), ganglios afectados (N) y el Grado histológico, en el periodo de seguimiento de hasta 3 años

G.- Se estudió y correlacionó la supervivencia global según los subtipos moleculares por inmunohistoquímica en el periodo de seguimiento de hasta 3 años.

H.- Se realizó un estudio multivariable de los subtipos intrínsecos y los factores pronósticos clásicos en relación a la supervivencia global, en el periodo de seguimiento de hasta 3 años.

I.- Se estudió el tipo de recaída y se relacionó según los subtipos moleculares de cáncer de mama

3.5.8 PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Los datos obtenidos a través de las historias clínicas fueron ingresados en una base computarizada de datos mediante el software Microsoft Excel.

Se realizó un análisis univariado para la caracterización de la población y análisis bivariado mediante el cálculo de χ^2 con corrección de Yates para determinar la relación entre las dos variables principales. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan Meyer y la relación entre las variables y la supervivencia por el método de Mantel Haenszel (Long Rank – χ^2). El análisis multivariable de supervivencia se realizó mediante el método de regresión de Cox, expresando la magnitud de la asociación en este análisis mediante la razón de riesgo (Hazard Ratio) y la precisión mediante el intervalo de confianza de la HR. En todos los casos se consideró que existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se obtuvieron valores de $p < 0,05$. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS. Inc., Chicago, IL, EEUU).

3.5.9 ASPECTOS BIOETICOS

En la realización de este estudio se tomó en consideración la declaración de Helsinki en 1964, cuya revisión más reciente tuvo lugar en 1989 (en la 41ª Asamblea, realizada en Hong Kong) que definió pautas éticas para la investigación en seres humanos.

En la presente investigación no existieron riesgos conocidos para el universo involucrado, ya que no se realizó ningún tipo de intervenciones o modificaciones intencionadas de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales.

El instrumento de recolección de datos fue mediante una revisión de las historias clínicas. Previo a la recolección de datos se solicitó la autorización al departamento de docencia y el comité de Bioética del Hospital Eugenio Espejo exponiendo el protocolo de tesis y notificando que la información fue utilizada exclusivamente con fines investigativos y docentes.

CAPITULO IV

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

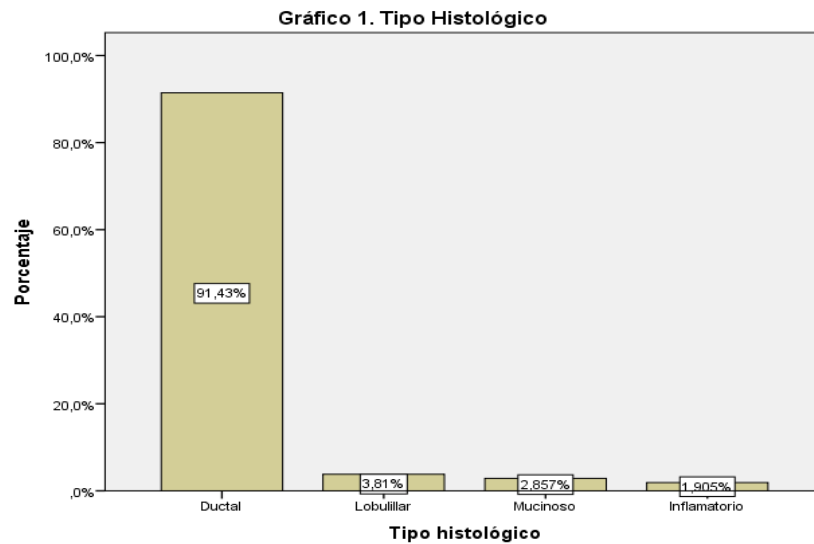
Las pacientes que cumplieron con los criterios de exclusión e inclusión fueron 105, estas pacientes fueron tratadas por cáncer de mama loco regional, sin metástasis a distancia, desde el 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2011 con un seguimiento al 31 de Diciembre del 2014 de hasta 3 años. Todas las pacientes presentaron datos completos de edad, método de detección del tumor, inducción de quimioterapia, tipo histológico, clasificación TNM, determinación de receptores de estrógenos y progesterona, determinación de her 2 y seguimiento estricto, donde consta la fecha y tipo recaída y si han fallecido, fecha y causa. Se encontró una mayor incidencia de pacientes con cáncer de mama de la reportada por el servicio de estadística.

4.1 Edad.

La edad media de las pacientes fue de 52,3 años con una mediana de 52 años, desviación estándar de 12,5 años, rango de 68, edad mínima de 24 años y edad máxima de 86 años. En el grupo etario menor a 50 años se encuentran 35 pacientes con un porcentaje de 33%, y en el grupo etario mayor o igual a 50 años se encuentran 70 pacientes con un porcentaje de 66,7%.

4.2 Tipos histológicos:

Los tipos histológicos de un total de 105 paciente en orden de frecuencia fueron tipo Ductal con una frecuencia de 96 pacientes que representa el 91,4%, tipo lobulillar con 4 pacientes que representa el 3,8%, el tipo mucinoso con 3 pacientes que representa el 2,9%, el tipo inflamatorio que representa el 1,9%, no se encontraron otros tipos histológicos.



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.3 Características del tamaño (T)

Se realizó una clasificación 1 (C1) del tamaño por el TNM de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*), las características se describen en la tabla 1. ³⁶

Tabla 1. Tamaño del tumor. TNM (C1)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
T1	40	38,1	38,1
T2	36	34,3	72,4
T3	11	10,5	82,9
T4	18	17,1	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación (C2), en dos grupos, con tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm, las características se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Tamaño del tumor (C2)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos < a 2 cm	41	39,0	39,0
> o = a 2 cm	64	61,0	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.4 Características del número de ganglios (N)

Se realizó una clasificación 1 (C1) de los ganglios por el TNM de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*)³⁶, las características se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Ganglios. TNM (C1)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos N0	52	49,5	49,5
N1	33	31,4	81,0
N2	17	16,2	97,1
N3	3	2,9	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación (C2), en dos grupos, ganglios afectados, y ganglios no afectados, las características se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Ganglios (C2)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Sin ganglionar afectación	51	48,6	48,6
Con ganglionar afectación	54	51,4	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.5 Características del grado histológico.

Se realizó una primera clasificación (C1) del grado histológico en grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), y grado 3 (pobremente diferenciado), según la OMS. Las características se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Grado Histológico (C1)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos			
G1	13	12,4	12,4
G2	50	47,6	60,0
G3	42	40,0	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación (C2), en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3), las características se describen en la tabla 6.

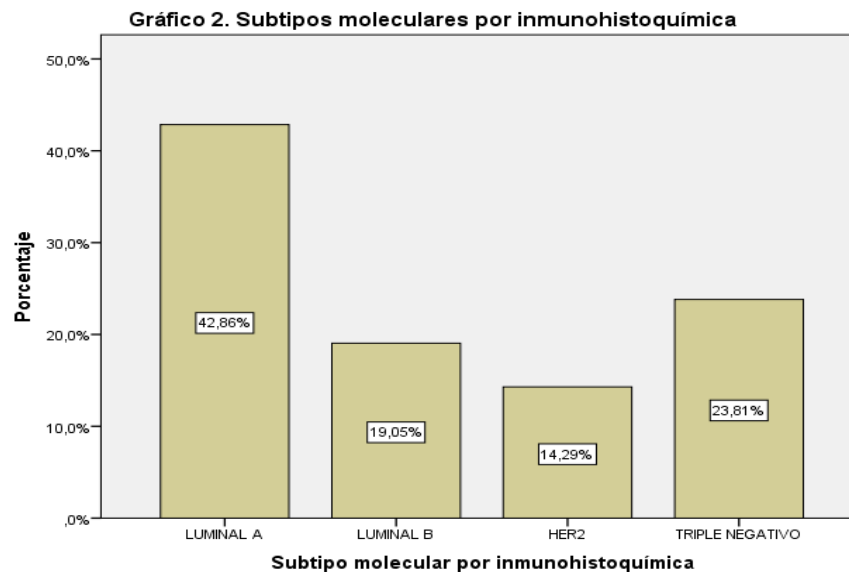
Tabla 6. Grado Histológico (C2)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos			
Grado 1 y Grado 2	63	60,0	60,0
Grado 3	42	40,0	100,0
Total	105	100,0	

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.6.- Subtipos intrínsecos moleculares por inmunohistoquímica.

La frecuencia de los subtipos moleculares fue de 45 pacientes (42,9%) en el luminal A; 20 pacientes (19%) en el luminal B; 15 pacientes (14,3%) en el HER 2; y 25 pacientes (23,8%) en el triple negativo, como se observa en el gráfico 2.



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.7.- Estudio de la edad según grupo etario con los subtipos moleculares intrínsecos de cáncer de mama

El estudio de la edad al momento del diagnóstico según los subtipos moleculares fue la siguiente:

Luminal A: menor a 50 años, 18 paciente (40%), mayor o igual a 50 años, 27 pacientes (60%)

Luminal B: menor a 50 años, 5 pacientes (25%), mayor o igual a 50 años, 15 pacientes (75%)

HER 2: menor a 50 años, 7 pacientes (44%), mayor o igual a 50 años, 8 pacientes (53%)

Triple negativo: menor a 50 años, 14 paciente (56%), mayor o igual a 50 años, 11 pacientes (44%)

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, no muestra diferencias significativas de los métodos de los grupos etarios en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, $p= 0.42$

4.8.- Estudio de los tipos histológicos con los subtipos moleculares intrínsecos de cáncer de mama.

El estudio de la relación de los tipos histológicos con los subtipos moleculares de cáncer de mama se muestra en la tabla 9.

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, no muestra diferencias significativas de los diferentes tipos histológicos en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, $p= 0.090$

Tabla 9. Tipos histológicos del tumor y subtipos moleculares

		Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Tipo histológico	Ductal	41 91,1%	16 80,0%	14 93,3%	25 100,0%	96 91,4%
	Lobulillar	2 4,4%	2 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 3,8%
	Mucinoso	2 4,4%	0 0,0%	1 6,7%	0 0,0%	3 2,9%
	Inflamatorio	0 0,0%	2 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 1,9%
Total		45 100,0%	20 100,0%	15 100,0%	25 100,0%	105 100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.9.- Estudio del tamaño del tumor con los subtipos moleculares intrínsecos de cáncer de mama

El estudio de la relación del tamaño mediante su clasificación TNM (C1) con los subtipos moleculares se muestra en la tabla 8.³⁶

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas del tamaño en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, $p= 0,025$

Tabla 10: Tamaño del tumor y subtipos intrínsecos moleculares

	Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Tamaño del tumor T1 (C1)	27	8	4	4	43
	60,0%	40,0%	26,7%	16,0%	41,0%
T2	9	6	8	10	33
	20,0%	30,0%	53,3%	40,0%	31,4%
T3	5	2	1	3	11
	11,1%	10,0%	6,7%	12,0%	10,5%
T4	4	4	2	8	18
	8,9%	20,0%	13,3%	32,0%	17,1%
Total	45	20	15	25	105
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del tamaño, en dos grupos, en tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm, la relación con los subtipos moleculares intrínsecos se describen en la tabla 11.

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, entre los tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, mostró diferencias estadísticamente significativas $p= 0,000$.

Tabla 11. Tamaño del tumor (C2) y subtipos intrínsecos moleculares

	Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Tamaño del tumor (C2)					
< a 2 cm	28	8	4	4	44
> o = a 2 cm	62,2%	40,0%	26,7%	16,0%	41,9%
Total	17	12	11	21	61
	37,8%	60,0%	73,3%	84,0%	58,1%
	45	20	15	25	105
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.10.- Estudio de los ganglios con los subtipos moleculares intrínsecos de cáncer de mama

El estudio de la relación de los ganglios mediante la clasificación TNM (C1) con los subtipos moleculares se muestra en la tabla 12.³⁶

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi cuadrado, muestra diferencias significativas de la afectación ganglionar mediante la clasificación TNM en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, $p= 0,011$

Tabla 12. Ganglios (C1) y Subtipo molecular por inmunohistoquímica

		Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Ganglios (C1)	N0	29	9	7	7	52
		64,4%	45,0%	46,7%	28,0%	49,5%
	N1	15	5	4	9	33
		33,3%	25,0%	26,7%	36,0%	31,4%
	N2	1	5	3	8	17
		2,2%	25,0%	20,0%	32,0%	16,2%
	N3	0	1	1	1	3
		0,0%	5,0%	6,7%	4,0%	2,9%
Total		45	20	15	25	105
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio estadístico más preciso se realizó una segunda clasificación (C2) de los ganglios, en dos grupos, sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar, la relación con los subtipos moleculares intrínsecos se describe en la tabla 13.

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi cuadrado, entre los tumores con afectación ganglionar, y sin afectación ganglionar en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, no mostró diferencias estadísticamente significativas $p= 0,085$

Tabla 13. Ganglios (C2) y Subtipo molecular por inmunohistoquímica

		Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Ganglios (C2)	Sin afectación ganglionar	27 60,0%	10 50,0%	7 46,7%	7 28,0%	51 48,6%
	Con afectación ganglionar	18 40,0%	10 50,0%	8 53,3%	18 72,0%	54 51,4%
Total		45 100,0%	20 100,0%	15 100,0%	25 100,0%	105 100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.11.- Estudio del grado histológico con los subtipos moleculares intrínsecos de cáncer de mama

El estudio de la relación del grado histológico en grado 1, grado 2 y grado 3 (C1) con los subtipos moleculares se muestra en la tabla 14.³⁶

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas de los grados histológicos (C1) con los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, $p= 0,001$

Tabla 14. Grado histológico (C1) y Subtipo molecular por inmunohistoquímica

		Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Grado Histológico (C1)	G1	11 24,4%	3 15,0%	2 13,3%	1 4,0%	13 12,4%
	G2	27 60%	8 40,0%	4 26,7%	7 28,0%	50 47,6%
	G3	7 15,6%	9 45,0%	9 60,0%	17 68,0%	42 40,0%
Total		45 100,0%	20 100,0%	15 100,0%	25 100,0%	105 100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Para facilitar el estudio estadístico más preciso se realizó una segunda clasificación (C2) de los ganglios, en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3), la relación con los subtipos moleculares intrínsecos se describe en la tabla 15.

El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi cuadrado, entre los tumores grado 1, grado 2 con el grado 3 en los distintos subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama, mostró diferencias estadísticamente significativas $p=0,000$

Tabla 15. Grado histológico (C2) y Subtipo molecular por inmunohistoquímica

		Subtipo molecular por inmunohistoquímica				Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Grado Histológico (C2)	Grado 1 y Grado 2	38	11	6	8	63
		84,4%	55,0%	40,0%	32,0%	60,0%
	Grado 3	7	9	9	17	42
		15,6%	45,0%	60,0%	68,0%	40,0%
	Total	45	20	15	25	105
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

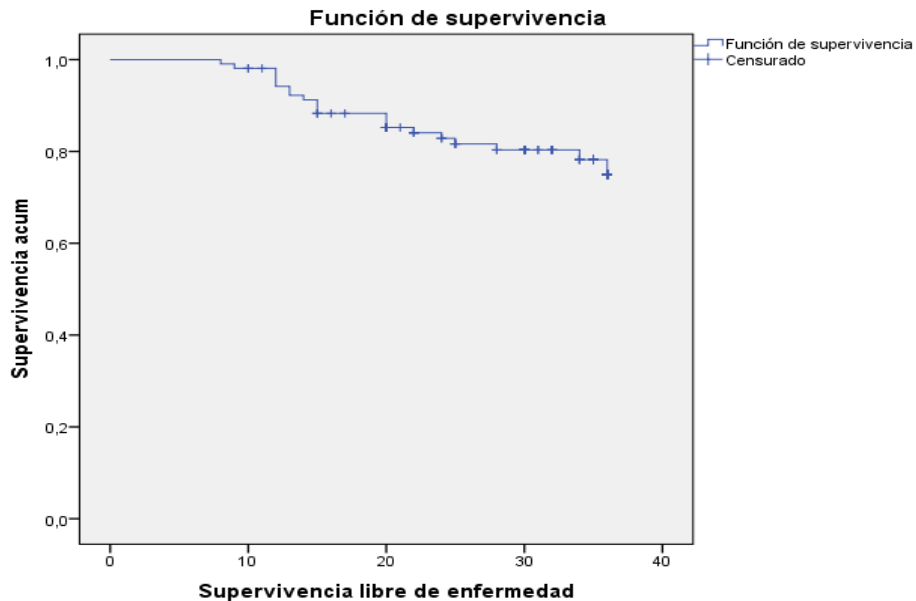
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.12 Supervivencia libre de enfermedad grupo completo

En el periodo de seguimiento de hasta 36 meses (3 años), con una mediana de 28 meses, de un total de 105 pacientes aparecen 21 recaídas, presentando una supervivencia libre de enfermedad el 80 % de las pacientes. (Gráfico 3)

La supervivencia libre de enfermedad media del grupo completo se estima en 32,17 meses.

Gráfico 3. Supervivencia libre de enfermedad grupo completo



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

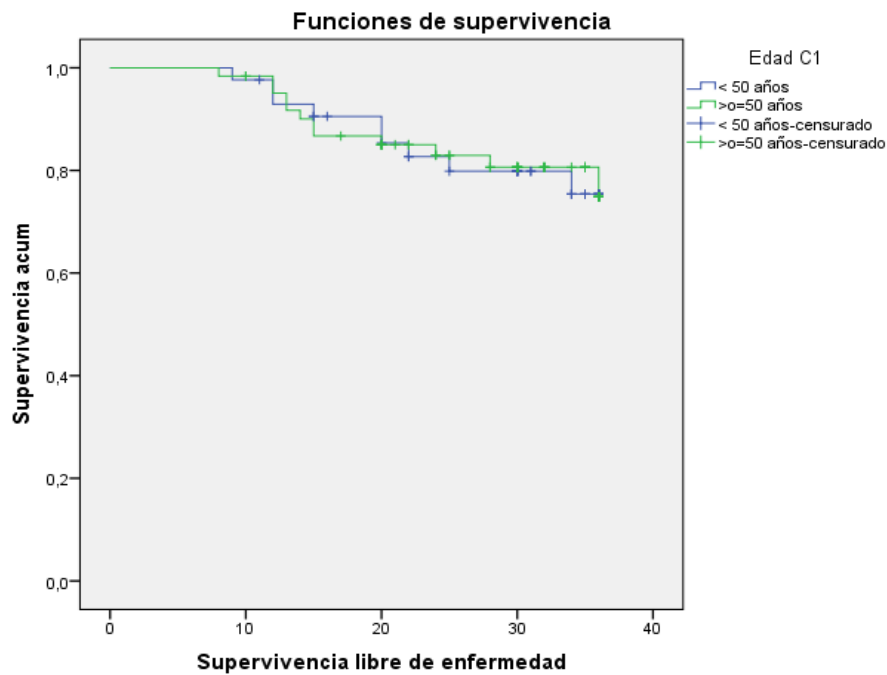
4.13 Supervivencia libre de enfermedad según edad

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una clasificación de la edad en dos grupos, menores de 50 años, y mayores o iguales a 50 años.

Los pacientes con edad menor a 50 años, fueron 43 pacientes y han recaído 5 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 89,1 %. Las pacientes con edad mayor o igual a 50 años fueron 62 y han recaído 9 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 80,6 %. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo de pacientes con edad menor a 50 años con 32,12 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con edad mayor o igual a 50 años con 32,2 meses. El estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, no

muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, $p= 0,916$ (gráfico 4)

Gráfico 4. Supervivencia libre de enfermedad según la edad



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

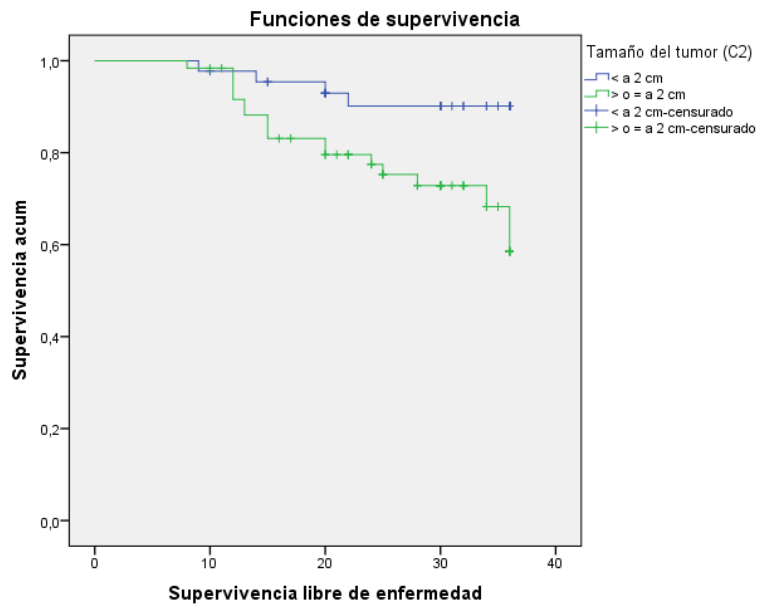
4.14 Supervivencia libre de enfermedad según tamaño del tumor

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del tamaño, en dos grupos, en tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm.

Los pacientes con tumores menores a 2 cm., fueron 44 pacientes y han recaído 4 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 90,9%. Las pacientes con tumores iguales o mayores de 2 cm., fueron 61 y han recaído 17 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 72,1%. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con tumores menores de 2 cm con 34,0

meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con tumores mayores o iguales a 2 cm con 30,7 meses. El estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, $p= 0,011$ (gráfico 4)

Gráfico 5. Supervivencia libre de enfermedad según el tamaño del tumor



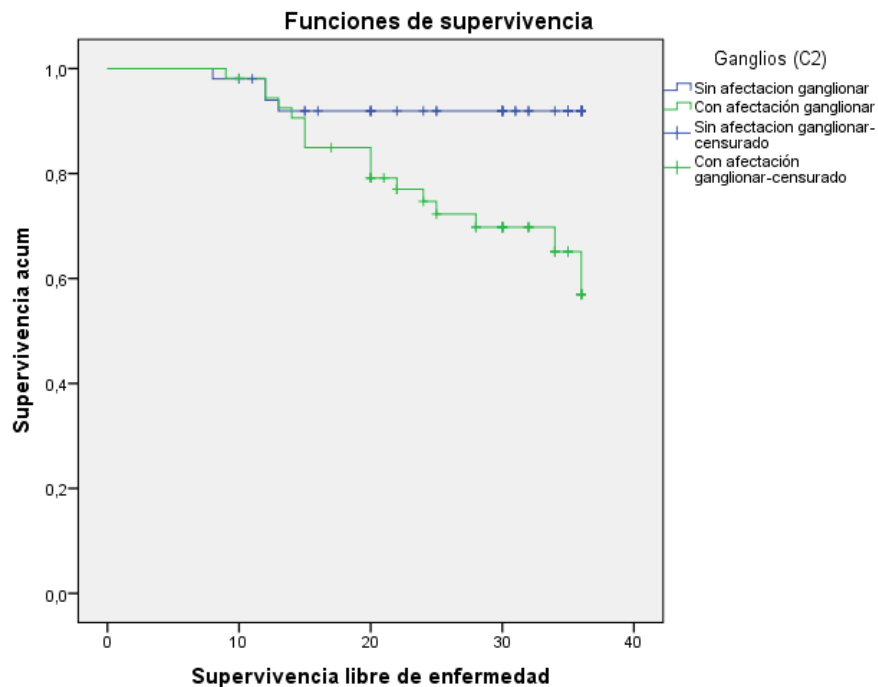
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.15 Supervivencia libre de enfermedad según la afectación ganglionar

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del estado ganglionar, en dos grupos, sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar. Los pacientes sin afectación ganglionar, fueron 51 pacientes y han recaído 4 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 92,2%. Las pacientes con afectación ganglionar, fueron 54 y han recaído 17 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 68,5%. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el

grupo sin afectación ganglionar con 34 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con afectación ganglionar con 30,4 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad en favor del grupo de pacientes sin afectación ganglionar, $p=0,003$ (gráfico 5).

Gráfico 6. Supervivencia libre de enfermedad según la afectación ganglionar



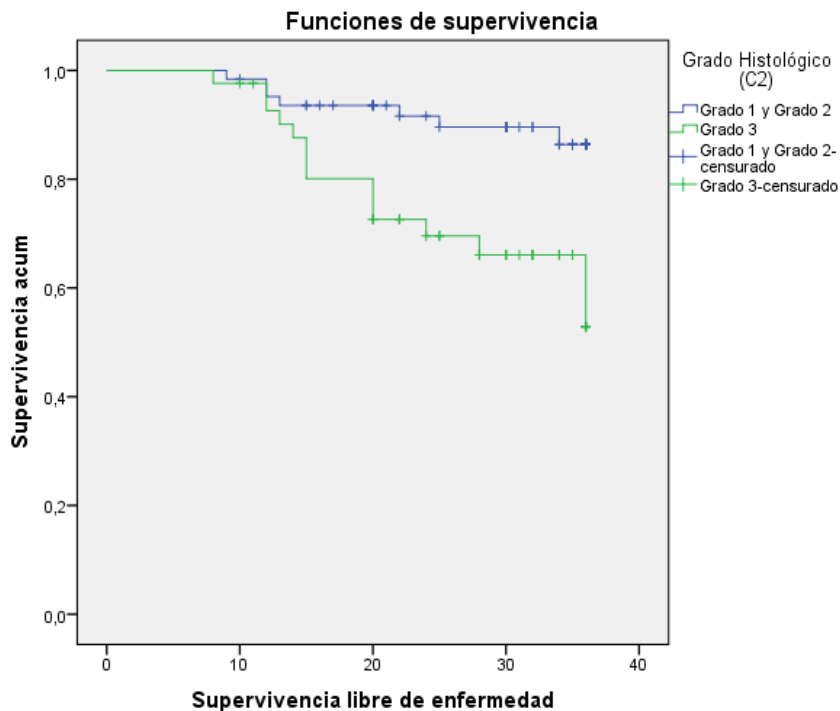
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.16 Supervivencia libre de enfermedad según el grado de diferenciación tumoral

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del grado de diferenciación tumoral en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3)

Los pacientes con tumores grado 1 y grado 2, fueron 63 pacientes y han recaído 7 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 93,7 %. Las pacientes con tumores grado 3, fueron 42 y han recaído 14 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 66,7 %. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con tumores grado 1 y grado 2 con 33,8 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con tumores grado 3 con 29,5 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad en favor del grupo de pacientes con tumores grado histológico 1 y 2, $p=0,003$ (gráfico 6).

Gráfico 7. Supervivencia libre de enfermedad según el grado de diferenciación tumoral



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.16 Supervivencia libre de enfermedad según los subtipos moleculares

La supervivencia libre de enfermedad según los subtipos moleculares con una mediana de seguimiento de 28 meses se muestra en la tabla 13, tabla 14, y gráfico 8. Teniendo mejor supervivencia libre de enfermedad, el subtipo luminal A con un porcentaje de sobrevida del 93,3 % y las pacientes con peor supervivencia libre de enfermedad fueron las del subtipo triple negativo con un porcentaje de sobrevida del 56 %.

El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el subtipo luminal A con 35,2 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el subtipo triple negativo con 26,5 meses.

El estudio estadístico, Log Rank (Mantel-Cox), chi-cuadrado, muestra diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes subtipos $p= 0,001$

Tabla 16. Supervivencia libre de enfermedad según subtipos moleculares por inmunohistoquímica

Subtipo molecular por inmunohistoquímica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
LUMINAL A	45	3	42	93,3%
LUMINAL B	20	3	17	85,0%
HER2	15	4	11	73,3%
TRIPLE NEGATIVO	25	11	14	56,0%
Global	105	21	84	80,0%

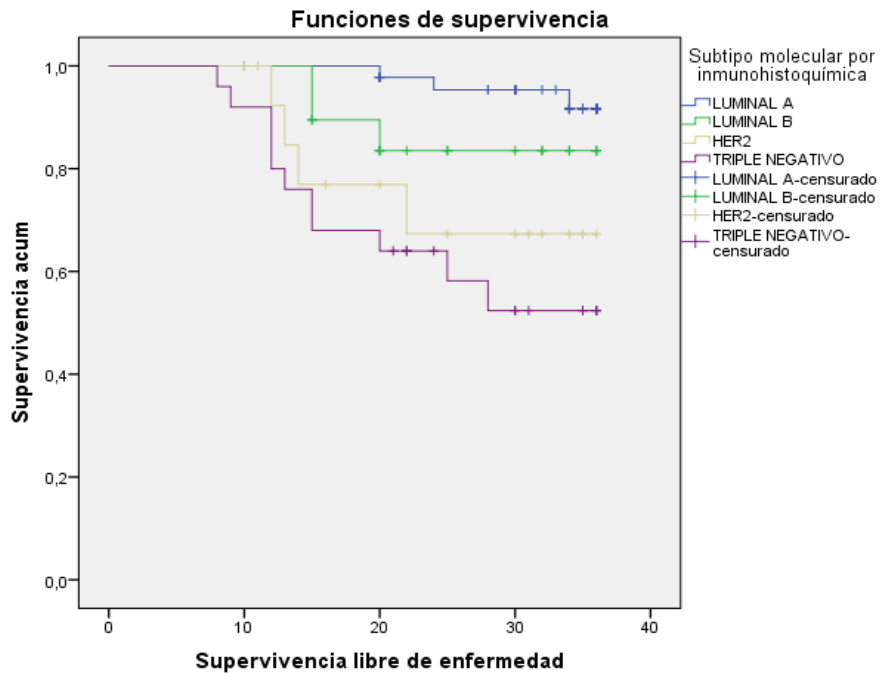
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Tabla 17. Medias del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según subtipos moleculares por inmunohistoquímica

Subtipo molecular por inmunohistoquímica	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
LUMINAL A	35,278	,454	34,388	36,167
LUMINAL B	32,835	1,679	29,544	36,126
HER2	29,346	2,786	23,885	34,807
TRIPLE NEGATIVO	26,575	2,212	22,240	30,909
Global	31,976	,821	30,367	33,584

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Gráfico 8. Supervivencia libre de enfermedad según los subtipos moleculares por inmunohistoquímica



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.17 Supervivencia libre de enfermedad estudio multivariable

Se ha realizado un análisis multivariable según el método regresión logística de Cox, de la edad, los factores pronósticos clásicos en cáncer de mama tamaño, afectación ganglionar y grado de diferenciación, junto a los subtipos moleculares intrínsecos. La edad en dos grupos etarios menor a 50 años y mayor o igual a 50 años. En el tamaño de la T hemos considerado solo 2 grupos, los tumores iguales o mayores de 2 cm y los tumores menores de este tamaño, en relación a los ganglios hemos considerado también solo 2 grupos, según tuvieran o no afectación axilar, así mismo hicimos con el grado tumoral, agrupamos a las pacientes según tuvieran tumores moderadamente o bien diferenciados (grado 1 y 2) y los pobremente diferenciados (grado 3) en otro grupo. Sin embargo mantuvimos los 4 subtipos intrínsecos de forma independiente. Sus resultados se muestran en la tabla 15. Solamente los subtipos moleculares intrínsecos son factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad independientes, con significancia estadística de $p= 0,010$

Tabla 18. Estudio multivariable de la supervivencia libre de enfermedad

Variables en la ecuación						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B) Haze Ratio
E1	-,238	,488	,237	1	,627	,789
TC2	,383	,640	,359	1	,549	1,467
NC2	,877	,622	1,986	1	,159	2,403
GrHC2	,328	,512	,411	1	,522	1,389
SM	,532	,207	6,590	1	,010	1,702

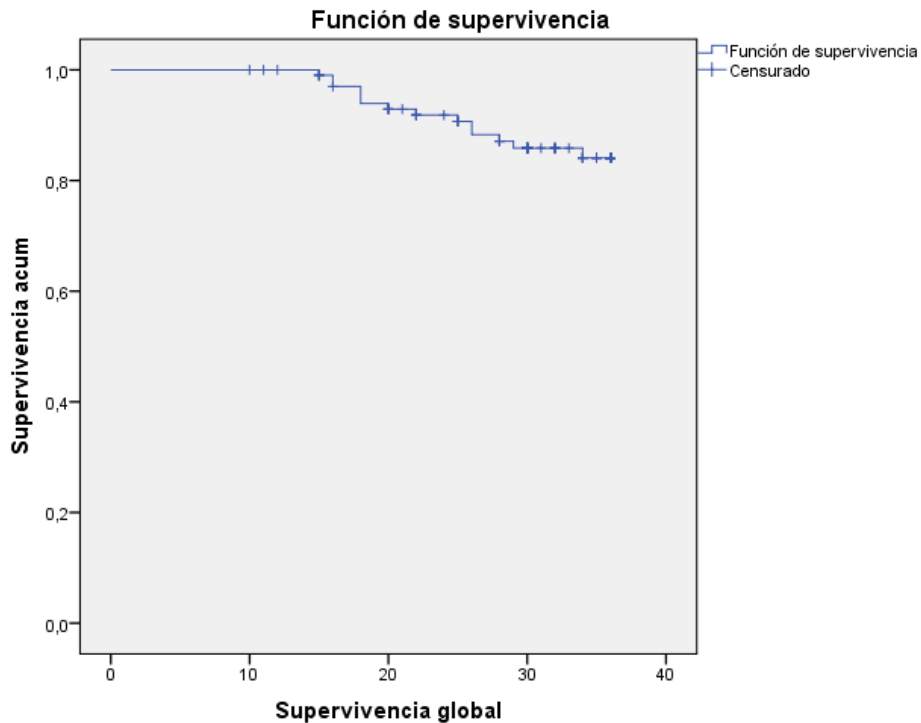
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.18 Supervivencia global grupo completo

En el periodo de seguimiento de hasta 36 meses (3 años), con una mediana de 28 meses, aparecen 14 muertes por cáncer de mama, siguen vivas el 86,7 % de las pacientes. (Gráfico 8)

La supervivencia global media del grupo completo se estima en 33,9 meses.

Gráfico 9. Supervivencia global grupo completo



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

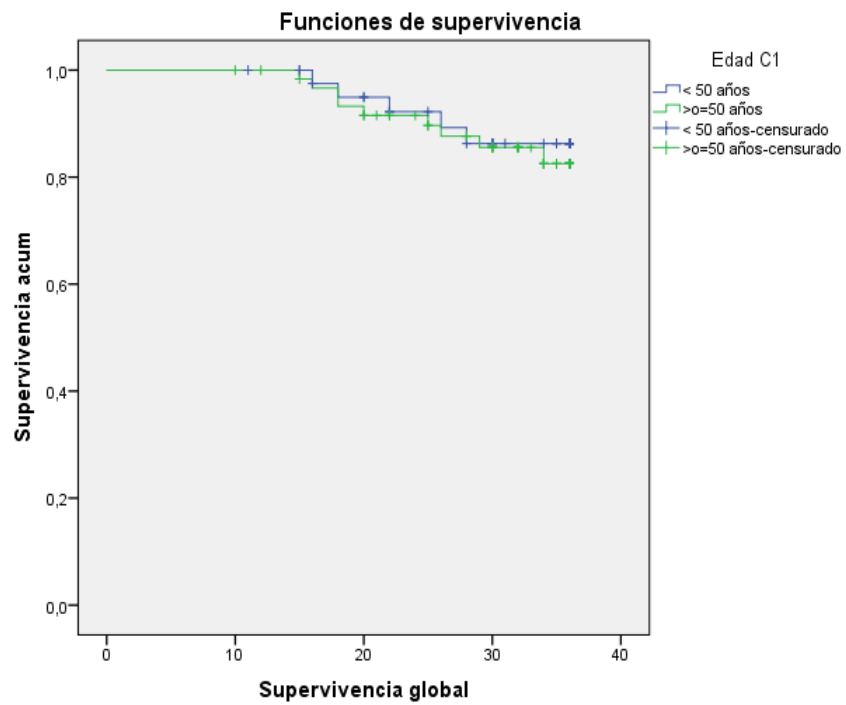
4.19 Supervivencia global según la edad

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una clasificación de la edad en dos grupos, menores de 50 años y mayores o iguales a 50 años. Los pacientes con edad menor a 50 años fueron 43 pacientes y han fallecido 5 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 88,4 %. Las pacientes

con edad mayor o igual a 50 años fueron 62 y han fallecido 9 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 85,5 %.

El mejor tiempo medio estimado de sobrevida global presentó el grupo con edad menor a 50 años con 34,12 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con edad mayor o igual a 50 años con 33,8 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, no muestran diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, $p= 0,712$

Gráfico 10. Supervivencia global según la edad

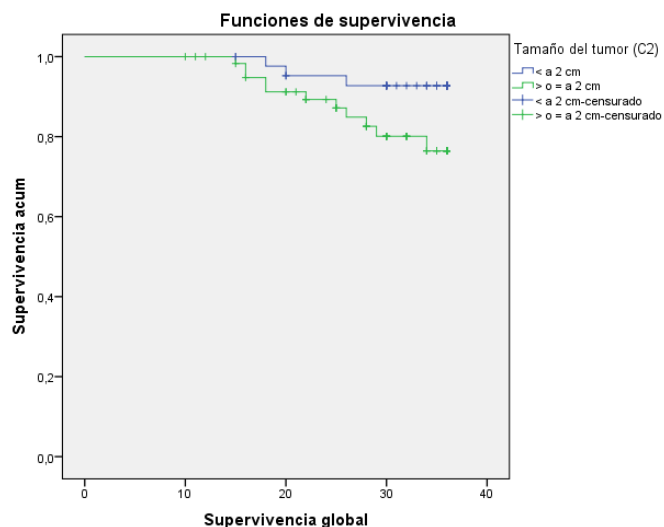


Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.20 Supervivencia global según tamaño del tumor

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del tamaño, en dos grupos, en tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm. Los pacientes con tumores menores a 2 cm., fueron 44 pacientes y han fallecido 3 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 93,2 %. Las pacientes con tumores iguales o mayores de 2 cm., fueron 61 y han fallecido 11 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 82 %. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida global presentó el grupo con tumores menores de 2 cm con 34,9 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con tumores mayores o iguales a 2 cm con 33,13 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, no muestran diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos, $p= 0,056$ (gráfico 9)

Gráfico 11. Supervivencia global según el tamaño

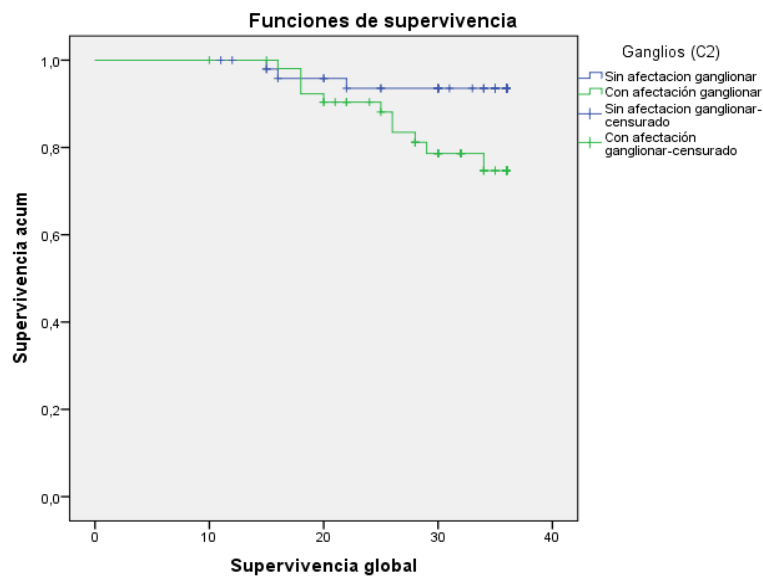


Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.20 Supervivencia global según la afectación ganglionar

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del estado ganglionar, en dos grupos, sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar. Los pacientes sin afectación ganglionar, fueron 51 pacientes y han muerto por cáncer 3 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 94,1%. Las pacientes con afectación ganglionar, fueron 54 y han muerto 11 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 79,6 %. El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo sin afectación ganglionar con 34,8 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el grupo con afectación ganglionar con 33.1 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global en favor del grupo de pacientes sin afectación ganglionar, $p= 0,035$.

Gráfico 10. Supervivencia global según afectación ganglionar

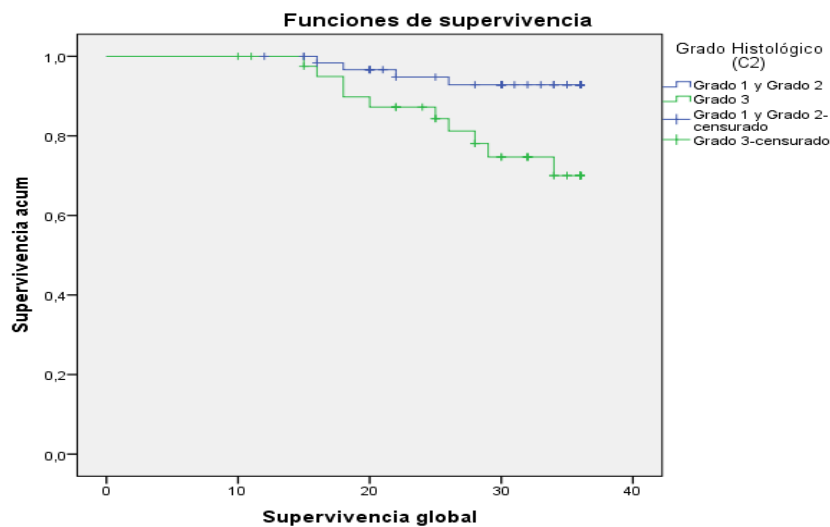


Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.21 Supervivencia global según grado de diferenciación tumoral

Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación (C2) del grado de diferenciación tumoral en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3). Los pacientes con tumores grado 1 y grado 2, fueron 63 pacientes y han muerto por cáncer 4 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 93,7 %. Las pacientes con tumores grado 3, fueron 42 y han muerto 10 pacientes, por tanto están vivas sin enfermedad el 76,2%. El mejor tiempo medio estimado de supervivencia presentó el grupo con tumores grado 1 y grado 2 con 34,9 meses, y el peor tiempo medio estimado de supervivencia presentó el grupo con tumores grado 3 con 32,4 meses. Estudio estadístico comparativo, Log Rank (Mantel-Cox), chi cuadrado, muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad en favor del grupo de pacientes con tumores grado histológico 1 y 2, $p=0,008$.

Gráfico 11. Supervivencia global según grado de diferenciación tumoral



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.22 Supervivencia global según los subtipos moleculares

La supervivencia global según los subtipos moleculares con una mediana de seguimiento de 28 meses se muestra en la tabla 13, tabla 14, y gráfico 7. Teniendo mejor supervivencia global, el subtipo luminal A con un porcentaje de sobrevida del 95,6% y las pacientes con peor supervivencia global fueron las del subtipo triple negativo con un porcentaje de sobrevida del 72%.

El mejor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el subtipo luminal A con 35,7 meses, y el peor tiempo medio estimado de sobrevida presentó el subtipo triple negativo con 31, 1 meses.

El estudio estadístico, Log Rank (Mantel-Cox), chi-cuadrado, muestra diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes subtipos $p=0,014$

Tabla 19. Supervivencia global según subtipos moleculares por inmunohistoquímica

Resumen del procesamiento de los casos

Subtipo molecular por inmunohistoquímica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
LUMINAL A	45	2	43	95,6%
LUMINAL B	20	2	18	90,0%
HER2	15	3	12	80,0%
TRIPLE NEGATIVO	25	7	18	72,0%
Global	105	14	91	86,7%

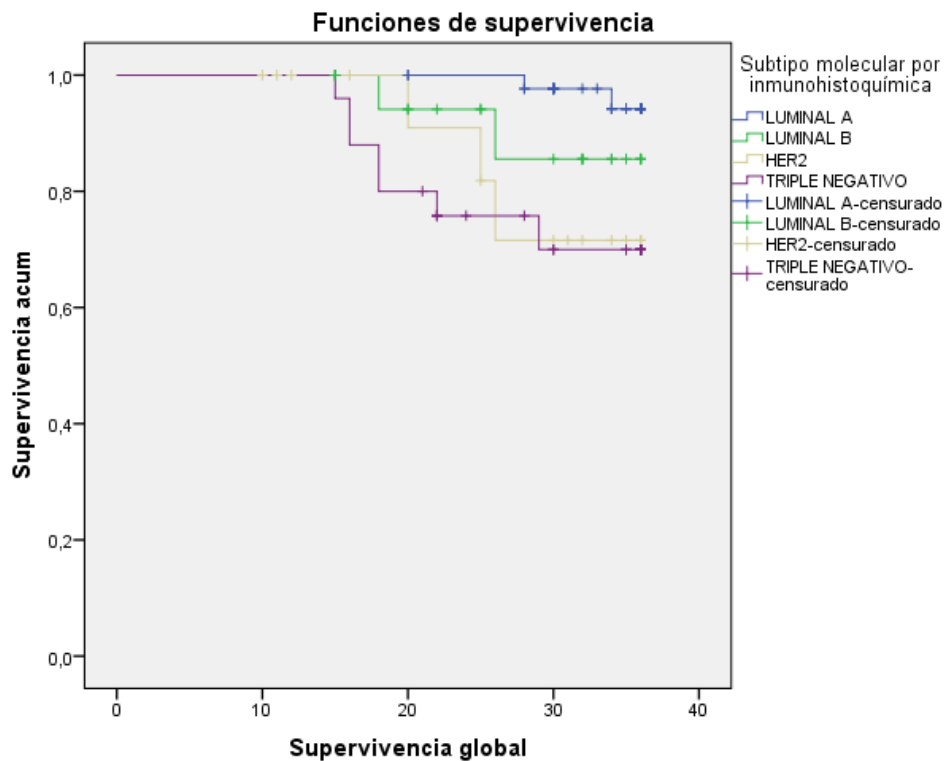
Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Tabla 20. Medias del tiempo de supervivencia global según subtipos moleculares por inmunohistoquímica

Subtipo molecular por inmunohistoquímica	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
LUMINAL A	35,744	,195	35,363	36,126
LUMINAL B	34,086	1,272	31,593	36,578
HER2	32,523	1,746	29,101	35,945
TRIPLE NEGATIVO	31,122	1,606	27,975	34,270
Global	33,941	,542	32,878	35,003

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

Gráfico 12. Supervivencia global según subtipo molecular



Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.23 Supervivencia global estudio multivariable

Se ha realizado un análisis multivariable según el método regresión logística de Cox, de los factores pronósticos clásicos en cáncer de mama, tamaño, afectación ganglionar y grado de diferenciación, junto a los subtipos moleculares intrínsecos. En el tamaño de la T hemos considerado solo 2 grupos, los tumores iguales o mayores de 2 cm y los tumores menores de este tamaño, en relación a los ganglios hemos considerado también solo 2 grupos, según tuvieran o no afectación axilar, así mismo hicimos con el grado tumoral, agrupamos a las pacientes según tuvieran tumores bien o moderadamente diferenciados (grado 1 y 2) y los pobremente diferenciados (grado 3) en otro grupo. Sin embargo mantuvimos los 4 subtipos intrínsecos de forma independiente. Sus resultados se muestran en la tabla 18. Solamente los subtipos moleculares intrínsecos son factores pronósticos de supervivencia global independientes, con una significación estadística de $p=0,026$

Tabla 21. Estudio multivariable. Supervivencia global

	Variables en la ecuación							
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B) Haze Ratio	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
E1	,190	,618	,095	1	,758	1,209	,360	4,059
TC2	,197	,763	,067	1	,796	1,218	,273	5,431
NC2	,506	,749	,457	1	,499	1,659	,382	7,196
GrHC2	,533	,688	,601	1	,438	1,704	,443	6,562
SM	,512	,260	3,871	1	,049	1,669	1,002	2,781

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

4.24. Tipos de recaídas según subtipos moleculares de cáncer de mama

De forma global los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama, presentaron distintos patrones de recaída, presentando menor recaída visceral y de otro tipo el subtipo molecular luminal A, y presentando mayor recaída visceral y de otro tipo el subtipo molecular triple negativo como se observa en la tabla 22

El estudio estadístico mediante chi cuadrado de todos los subtipos moleculares entre sí, teniendo en cuenta el tipo de recaída, encontró diferencias estadísticamente significativas $p=0,038$.

Tabla 22. Tipos de recaídas según subtipos moleculares de cáncer de mama

		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEGATIVO	
Tipo de recaída	Ninguna	39	16	11	14	80
		86,7%	80,0%	73,3%	56,0%	76,2%
	Recaída visceral	1	1	2	7	11
		2,2%	5,0%	13,3%	28,0%	10,5%
	Otro tipo de recaída	5	3	2	4	14
		11,1%	15,0%	13,3%	16,0%	13,3%
Total		45	20	15	25	105
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Chico M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, 2015

CAPITULO V

DISCUSIÓN

Desde hace mucho tiempo se conoce la complejidad de la enfermedad maligna de la glándula mamaria y en muchas oportunidades las decisiones terapéuticas se han estado tomando en base a factores pronósticos que no representan la verdadera cualidad del tumor. La necesidad de identificar factores pronósticos que orienten de manera más precisa hacia tratamientos más efectivos y que mejoren los índices de curación de la enfermedad, son cada vez más necesarios, dado el significativo incremento de este tipo de cáncer, considerándose el tumor ginecológico más frecuente en la mujer.^{2, 3 25}

Hasta hace poco tiempo el cáncer de mama se clasificaba únicamente en función de parámetros anátomo-clínicos, como el tamaño tumoral, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. En base a estos datos, se obtenían grupos con implicaciones pronosticas y terapéuticas; si bien se observaba que pacientes incluidas dentro del mismo grupo y tratadas de igual modo, presentaban distinta evolución, sin que pudieran establecerse los motivos de tan diferente comportamiento.¹⁰

Los estudios de Perou et al 2000 ⁸, utilizando *microarrays* de ADN concluyeron que existía una gran diferencia de expresión génica entre tumores de mama, dividiéndolos en 4 subtipos moleculares.

Posteriormente Vant Veer et al 2002 ³⁵, Sorlie et al 2003 ³⁶, mediante estudios más amplios del mismo grupo los modifican levemente y establecen los 4 tipos moleculares de cáncer de mama que se conocen actualmente y se denominan como luminales A y B, grupo her 2 enriquecido y Basal Like, reflejando que estos distintos tipos presentaban diferentes implicaciones pronósticas.

Los distintas extrapolaciones de la expresión génica a los datos de inmunohistoquímica disponibles en la clínica habitual, han hecho que los diferentes subtipos moleculares de Perou et al 2000 o subtipos intrínsecos de cáncer de mama, sean muy heterogéneos y que los datos sean dispares según las formas de agruparlos (Carey et al 2006 ²⁶, Callagy et al 2007 ³⁷, Nielsen et al 2004 ³⁸, Cheang et al 2009 ³⁹). La mayor experiencia relacionando la clasificación molecular con el comportamiento clínico se ha realizado con los luminales A y B, el tipo basal y el her 2.^{1, 10, 14, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32}. Para comprobar la relación entre los factores pronósticos habituales de estas pacientes y los subtipos moleculares identificados por inmunohistoquímica del presente estudio se ha seguido un procedimiento fácilmente reproducible en todos los hospitales, el propuesto por Carey et al 2006 ²⁶, y posteriormente por otros autores.¹⁰

Cabe mencionar que los términos basal light fenotipo obtenido por *microarrays de ADN*, y triple-negativo por inmunohistoquímica se utilizan en ocasiones como sinónimos pero, aunque comparten características clínicas y pronósticas, representan grupos poblacionales y técnicas de diagnóstico diferentes. No todos los carcinomas de mama definidos mediante IHQ como triple-negativos son de tipo basal cuando se analizan a través de pruebas de ADN. En el estudio de Rakha et al 2007 ⁴⁶ sólo el 55,7% de los casos considerados como triple-negativo por IHQ (157 de los 282) fue de fenotipo basal cuando se agregó la expresión de CK5, CK6 o CK14.

En el presente trabajo se estudió a las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama loco – regional del Hospital de especialidades Eugenio Espejo del año 2008 al 2011, con un seguimiento de hasta 36 meses.

En cuanto a los datos anátomo clínicos y los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama de las pacientes incluidas en el periodo de estudio, un total de 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, cabe mencionar que el número de casos de cáncer de mama recabados en los registros del laboratorio de Patología fueron mayores a los presentados en estadística del hospital.

La edad media de las pacientes fue de 52, 3 años con una mediana de 52 años, desviación estándar de 12,5 años, rango de 68, edad mínima de 24 años y edad máxima de 86 años, datos un poco menores a los encontrados en Arrechea et al 2011 ¹ con una edad media de 59,8 años (rango de 29 – 94 años) y Gonzalez et al 2013 ¹⁰ con una edad media de 58,9 años (rango de 26 – 95 años). Al clasificar en grupos etarios menor a 50 años y mayor o igual a 50 años se encontró mayor frecuencia en el segundo grupo con el 33% y 66,7% respectivamente, datos que coinciden con otros autores como Arrechea et al 2011 ¹, Yinghao et al 2011 ²⁰ Dawood et al 2011 ²⁸, no así en Hugh et al 2009 ²² que encontraron mayor frecuencia en el grupo etario menor a 50 años.

El tipo histológico más frecuente fue el ductal en el 91,43%, seguido por el lobulillar (3,8%), mucinoso (2,85%), e inflamatorio (1,9%), no encontrándose otros tipos histológicos, datos similares a los encontrados a Arrechea et al 2011 ¹, Hugh et al 2009 ²² en el que se encontró mayor porcentaje de tipo ductal en todos los subtipos, y Yinghao et al 2011 ²⁰ en el que se encontró el tipo ductal en 68,9%, lobulillar en el 7,70%, tipos especiales y otros 19,92%.

El tamaño histológico más frecuente según la clasificación por el TNM de la AJCC fue el T1 con un porcentaje del 38,1%, seguido del T2 (34,3%), T3 (10,5%), T4 (17,1%), estos datos coinciden con Guo Sheng et al 2012 ³², Arrechea et al 2011 ¹, Suebwong et al 2012 ³¹, Yinghao et al 2011 ²⁰,

Liedtke et al 2008 ²¹ en los que se encontró mayor porcentaje de T1, T2, y menor porcentaje de T3 Y T4. Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación, en dos grupos, en tumores menores a 2 cm, y tumores iguales o mayores a 2 cm, con un porcentaje de 39% y 61% respectivamente, encontrándose mayor frecuencia en el segundo grupo, en concordancia con otros estudios como Dawood et al 2011 ²⁸, Blows et al 2010 ¹⁴, Voduc et al 2010 ²⁷, solo en Hugh et al 2009 ²², y Ribelles et al 2013 ³⁰ se encontró mayor porcentaje de tumores mayores a 2 cm.

En cuanto a las características del número de ganglios se realizó una primera clasificación (C1) de los ganglios por el TNM de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*) ³⁶, encontrándose un mayor porcentaje de N0 con el 49,5%, seguidos por el N1 (31,4%), N2 (16,2%), N3 (2,9%), datos similares encontrados en Guo Sheng et al 2012 ³², Arrechea et al 2011 ¹, Ribelles et al 2013 ³⁰, Liedtke et al 2008 ²¹ (N0 33,7%, N1 43,9%), Suebwong et al 2012 ³¹ (N0 53,4%, N1 23,8%). Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación (C2), en dos grupos, pacientes con ganglios afectados (51,4%), y ganglios no afectados (48,6%), encontrándose mayor porcentaje en el primer grupo, esta frecuencia coincide con otros estudios aunque en mayor proporción como Guo Sheng et al 2012 ³² que presenta mayor porcentaje de ganglios afectados (97,9%) y menor porcentaje de ganglios no afectados (85,2%), en contraste a Hyung et al 2012 ²⁹ que encontró mayor porcentaje de ganglios no afectados, y menor de ganglios afectados., al igual que Blows et al 2010 ¹⁴ con mayor porcentaje de ganglios no afectados (56%) y menor porcentaje con ganglios afectados (44%).

En cuanto al grado de diferenciación tumoral el más frecuente fue el grado 2 con un 47,6%, seguido del grado 3 con el 40%, y el grado 1 con el 12,4%, datos similares encontrados en el estudio de

Blows et al 2010 ¹⁴, que también encuentra un mayor porcentaje en el grado 2 (42%) y grado 3 (42%) en comparación al grado 1 (16%), y Yinghao et al 2011 ²⁰ con un porcentaje de 47% en el grado 2, un 28% en el grado 3, y un 15% en el grado 1.

Para facilitar el estudio se realizó una segunda clasificación (C2), en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3), encontrándose mayor porcentaje en el primer grupo con un 60% y menor porcentaje en el segundo grupo con un 40%, contrario a lo mostrado en el estudio de Carey et al que hizo una clasificación similar encontrando mayor frecuencia en los tumores pobremente diferenciados con el (65%), frente a los bien y moderadamente diferenciados (35%).

En cuanto a los subtipos moleculares en el presente estudio se encontró mayor frecuencia en el subtipo luminal A con un 42,9%, seguido del triple negativo con un 23,81%, el luminal B con un 19%, y el Her 2 con un 14,29%. En los diferentes estudios como Voduc et al 2010 ²⁷, Dawood et al 2011 ²⁸, Guo Sheng et al 2012 ³², Arrechea et al 2011 ¹, Hugh et al 2009 ²², Ribelles et al 2013 ³⁰, Yinghao et al 2011 ²⁰ los subtipos moleculares más frecuentes fueron el luminal A, y el luminal B y menos frecuentes los subtipos triple negativos y her 2, estos datos coinciden con la mayor frecuencia de tumores tipo luminal A encontrada en nuestro estudio; sin embargo en el presente trabajo encontramos mayor porcentaje de tumores con subtipo triple negativo (23,81%) que lo presentado en los estudios mencionados, en donde se observaron un menor porcentaje de este subtipo que van del 4% al 16%. En contraste los resultados del presente estudio coinciden con otras investigaciones como el estudio de Carey et al 2006 ¹¹ en el que la población mayoritaria es afroamericana y en donde se observa una mayor prevalencia del subtipo triple negativo (39% en

las afroamericanas premenopáusicas, 14% en las afroamericanas posmenopáusicas y 16% en las mujeres no afroamericanas de todas las edades). Telli et al 2011 que estudio mujeres negras no hispánicas presentó una prevalencia de triple negativos de 26,2%, en comparación a mujeres blancas no hispánicas que presentaron 11,7%, además en este estudio se presenta la distribución en pacientes hispánicas con una distribución similar a la nuestra con el mayor porcentaje de tumores con subtipo luminal A de 56,2%, seguido de el triple negativo 17%, luminal B 16,5%, y her 2 con el 9,7%.

Al relacionar los grupos etarios con los subtipos moleculares se encontró mayor frecuencia en el grupo etario mayor o igual a 50 años en los diferentes subtipos moleculares, excepto en el subtipo triple negativo en el que se encontró mayor frecuencia en el grupo etario de menor edad (56%), lo que le asociaría a este subtipo con una presentación a más temprana edad y por tanto de peor pronóstico, aunque no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,42$), datos similar a Yinghao et al 2011 ²⁰, Hugh et al 2009 ²², Uribe et al en el que también se encontró mayor frecuencia de pacientes de menor edad en el subtipo triple negativo con una asociación estadística significativa en el estudio de Yinghao et al 2011 ²⁰ ($p= 0,02$) en el que se clasificó a las edades por décadas.

Al relacionar los tipos histológicos del tumor con los subtipos moleculares, el tipo histológico predominante fue el ductal en todos los subtipos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,09$), hallazgos similares fueron encontrados en Arrechea et al 2011 ¹, con predominancia del tipo histológico ductal en todos los subtipos moleculares pero sin significancia estadística ($p=0,016$), datos similares también en Yingaho et al 2011 ²⁰ que dividió a los subtipos

en ductales, lobulillares, y otros especiales, encontrando también predominancia del subtipo ductal con diferencias estadísticas significativas ($p=0,01$). Diversos estudios han demostrado que dentro de los subtipos histológicos existe importante variación pronóstica, de forma que ciertos tipos como el tubular, mucinoso, medular y adenoide quístico tienen buen pronóstico mientras que otros como los carcinosarcomas, carcinomas de mama en anillo de sello o los carcinomas inflamatorios muestran mal pronóstico^{1, 41}; sin embargo, estos últimos subtipos constituyen un porcentaje muy pequeño del total de carcinomas de mama y, de hecho, a pesar de esta diversidad en el comportamiento, el 70-80% de los tumores se clasifican como carcinomas ductales, lo que explicaría la predominancia de este tipo histológico ductal en todos los subtipos moleculares encontrados en nuestro estudio.¹

El estudio de la relación del tamaño mediante su clasificación TNM (C1) con los subtipos moleculares fue estadísticamente significativo $p=0,025$, encontrándose T1 y T2 en mayor porcentaje en los tipos luminales, y T3 y T4 en el her 2 y triple negativo, datos similares encontrados en Arrechea et al 2011¹ ($p=0,004$), y Guo sheng et al 2012³² ($p=0,000$). Al clasificar a los tumores en menores a 2 cm y mayores o iguales a 2 cm, se encontró mayor frecuencia del primer grupo en los tipos luminal A (68%), luminal B (40%) y mayor frecuencia del segundo grupo en el her2 (73,3%) y triple negativo (84%), con una asociación estadísticamente significativa $p=0,000$, mostrando la tendencia a ser diagnosticados estos últimos con un mayor tamaño y por tanto su mal pronóstico, estas datos son observado en otros estudios con similares resultados como Dawood et al 2011²⁸ (0,0001), Hugh et al 2009²² ($p=0,0001$).

El estudio de la relación de los ganglios mediante la clasificación TNM (C1) con los subtipos moleculares el subtipo luminal A, mostró mayor porcentaje de N0 (64,4%), seguido de N1 (33,3%), y menor porcentaje de N2 (2,2%), y N3 (0%), en contraste a los otros subtipos moleculares que presentaron mayor frecuencia de tumores con afectación ganglionar de N2, N3, con asociación estadísticamente significativa ($p= 0,011$), otros estudios que analizaron la afectación ganglionar con la misma clasificación encontraron al igual que nuestro estudio, un mayor compromiso ganglionar en los subtipos her2 y triple negativo, como Arrechea et al 2011 ¹ ($p=0,004$), y Guo Sheng et al 2012 ³² ($p= 0,28$).

Para facilitar el estudio estadístico más preciso se realizó una segunda clasificación (C2) de los ganglios, en dos grupos, sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar, la relación con los subtipos moleculares intrínsecos mostró mayor porcentaje en el grupo de afectación ganglionar, y en todos los subtipos moleculares, con predominancia en el subtipo triple negativo que presentó una afectación ganglionar del 72% de los tumores, sin embargo los resultados no fueron estadísticamente significativos $p= 0,085$, datos similares a los encontrados en Hyung et al 2012 ²⁹, Blows et al 2010 ¹⁴, que encontraron mayor afectación ganglionar en los subtipos her2 y triple negativo, sin significancia estadística.

El estudio de la relación del grado de diferenciación tumoral en grado 1, grado 2 y grado 3 (C1) con los subtipos moleculares, evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), observando en el subtipo luminal A mayor frecuencia de carcinomas bien diferenciados (grado 1: 24,4%), moderadamente diferenciados (grado 2: 60%), y menor frecuencia de carcinomas pobremente diferenciados (grado 3: 15,6%). Los carcinomas de mama de tipo basal y los de tipo

her 2 presentaron con mayor frecuencia tumores peor diferenciados. En cuanto a los carcinomas de mama tipo her 2, el 26,7% fueron grado 2, y el 66,6% grado 3. El 25 % de los carcinomas de mama subtipo basal fueron grado 2 y el 68% grado 3. Para facilitar el estudio estadístico se realizó una segunda clasificación de los ganglios, en dos grupos, el primer grupo en bien diferenciado (grado 1), y moderadamente diferenciado (grado 2); y el segundo grupo en pobremente diferenciado (grado 3), la relación con los subtipos moleculares intrínsecos mostró diferencias estadísticamente significativas $p= 0,000$, observándose mayor porcentaje de tumores en el primer grupo de tipo luminales, y mayor porcentaje en el segundo grupo de tipo her 2 y triple negativo, . Estos datos demuestran la pobre diferenciación que muestran los subtipos her 2 y triple negativo, en concordancia con otros estudios como Dawood et al 2011 ²⁸ ($p < 0,001$), Arrechea et al 2011 ¹ ($p=0,0004$), Yinghao et al 2011 ²⁰ ($p < 0,01$), Hugh et al 2009 ²² ($p < 0,001$).

En cuanto a correlacionar el pronóstico según supervivencia libre de enfermedad de los factores pronósticos clásicos (T: tamaño, N: ganglios y grado histológico), y los subtipos moleculares en el periodo de seguimiento de hasta 36 meses (3 años), con una mediana de 28 meses aparecen 21 recaídas, presentando una sobrevida libre de enfermedad el 80% de las pacientes. La supervivencia libre de enfermedad media mediante el método de Kaplan Meyer del grupo completo se estima en 32,17 meses.

Estudiamos la supervivencia libre de enfermedad en relación a la edad presentando mayor supervivencia las pacientes con edad menor a 50 años con el 89.1% y menor sobrevida las pacientes con edad mayor o igual a 50 años, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, esto contrario a la mayoría de estudios que presentan peor

supervivencia a menor edad, esto probablemente porque estos estudios realizaron mayor seguimiento.^{48, 49}

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en relación al tamaño, presentando mayor sobrevida las pacientes con tumores menores a 2 cm con el 90,9%, y menor sobrevida las pacientes con tumores mayores a 2 cm con el 72,1%, con diferencias estadísticamente significativas $p= 0,011$, esto en concordancia a Carter et al 1989 ⁴⁴ que también encuentra diferencias significativas observando mayor supervivencia libre de enfermedad en los tumores menores a 2 cm (95%) en comparación a los mayores a 5cm (45,5%) en un seguimiento de 5 años.

En relación a la afectación ganglionar presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad las pacientes sin afectación ganglionar (92,2%), en comparación con las pacientes con afectación ganglionar que presentaron menor supervivencia libre de enfermedad (68,5%), mostrando diferencias estadísticamente significativas, $p=0,003$, similares resultados se encontraron en Shen et al 1991 ⁴⁵, que observaron mayor supervivencia en pacientes sin afectación ganglionar observando además una relación lineal con el tamaño del tumor, y Fisher et al 1993 ⁴⁴, que en un seguimiento de 10 años encontraron mayor supervivencia libre de enfermedad en pacientes sin afectación ganglionar $p<0,01$.

En relación al grado de diferenciación tumoral presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad las pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados con un 93,7%, y menor supervivencia libre de enfermedad las pacientes con tumores pobremente diferenciados con un 66,7%, $p= 0,003$, resultados también encontrados en el estudio de Hugh et al 2009 ²² donde

encontró una menor supervivencia libre de enfermedad en los tumores pobremente diferenciados $p < 0,0001$.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad según los subtipos moleculares de cáncer de mama presentaron una mayor sobrevida el subtipo luminal A (93,3%), seguido del luminal B (85%), Her 2 (73,3%), y triple negativo (56%), con una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes subtipos Log Rank (Mantel-Cox), chi-cuadrado $p = 0,001$. Estos datos concuerdan con la mayoría de los autores que, cuando estudian los cuatro subtipos por separado encuentran mejor SLE en las pacientes con tumores de subtipos luminales dentro de estos el luminal A, y de peor pronóstico el tipo her 2 y triple negativo (Yinghao et al 2011 ²⁰, Dawoo et al 2011 ²⁸, Cheang et al 2009 ³⁹, Hugh et al 2009 ²², Voduc et al 2010 ²⁷, Gonzalez et al 2011 ³) y cuando los dividen solo en Basal Like respecto al resto de grupos, estos tienen peor supervivencia libre de enfermedad que los otros tres grupos en conjunto, (Liedtke et al 2008 y O'Brien et al 2010 ⁴⁶). Se realizó un análisis multivariable de la supervivencia libre de enfermedad según el método regresión logística de Cox, encontrándose en nuestro estudio que solamente los subtipos moleculares intrínsecos son factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad independientes, con una significación estadística de $p = 0,010$, hallazgo similar a Gonzalez et al 2010 ³ sin embargo en este estudio se encontró como factores independientes pronósticos también al tamaño y afectación ganglionar.

En cuanto a la menor recurrencia y por tanto mayor supervivencia libre de enfermedad del subtipo molecular luminal A se ha presentado como justificación al tratamiento hormonal que estas pacientes reciben, sin embargo existe evidencia de gran validez como el estudio de Blows et al 2010 ¹⁴, 2010 en el que no se encuentra diferencias entre el patrón de recaída en las pacientes

tratadas y sin tratar, lo mismo que en el exhaustivo y pormenorizado estudio, respecto a tratamientos y diferentes factores pronósticos de Cheang et al 2009 ³⁹. Además en pacientes con carcinomas de subtipo her2 existe evidencia que se disminuye la recaída y por tanto la supervivencia libre de enfermedad con el tratamiento monoclonal anti her2, sin embargo las pacientes incluidas en este estudio corresponden a la época en que no se usaba este tipo de tratamiento. Debido a esta evidencia y para no subdividir más los grupos en el análisis de los resultados, no se tomó en cuenta los datos relativos a estos tipos de tratamientos para no fraccionar más los subgrupos.

En cuanto a correlacionar el pronóstico según supervivencia global de los factores pronósticos clásicos (T: tamaño, N: ganglios y grado histológico), y los subtipos moleculares en el presente estudio, con un seguimiento de hasta 36 meses y una mediana de 28 meses, aparecen 14 muertes por cáncer de mama, siguen vivas el 86,7% de las pacientes. La supervivencia global media del grupo completo se estima en 33,9 meses, esta supervivencia concuerda con Holeczek et al 2012 ⁴⁸, en un estudio de las pacientes diagnosticadas y con seguimiento del año 1988 al 2008, que compararon la supervivencia de las pacientes de cáncer de mama loco regional (igual a las pacientes incluidas en el presente estudio) en Alemania y Estados Unidos, encontrando una supervivencia de 79% y 83% respectivamente. Otro estudio como Gonzalez et al 2011 ¹⁰, con una mediana de seguimiento de 44 meses encuentra una supervivencia global estimada a los 5 años del 85%, dato un poco mayor a nuestro resultado. En el estudio de Allemani et al 2002 ⁴⁹, estimaron la supervivencia relativa en 1, 5, y 10 años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama del año 2000 a 2002 en 14 países Europeos. La supervivencia de diez años para las mujeres que

sobrevivieron al menos 5 años fue del 88% en general, con la cifra más baja en Europa del Este (79%) y la más alta en el Reino Unido (91%). Por tanto observamos que nuestro resultado de supervivencia se encuentra dentro de los intervalos obtenidos en otros estudios a nivel mundial.^{10, 48, 49}

En cuanto a la supervivencia global según grupo etario presentaron mayor supervivencia el grupo etario menor a 50 años que el grupo mayor a 50 años, sin diferencia estadística significativa, estos datos contrarios a la mayoría de estudios que encuentran peor supervivencia a menor edad, esto probablemente debido a que estos estudios tienen mayor seguimiento.^{48, 49}

Al estudiar la supervivencia global según el tamaño tumoral obtuvimos mayor supervivencia en el grupo de tumores menores a dos centímetros (93,2%), y menor supervivencia los tumores mayores o iguales a 2 cm (82%), diferencia que no fue estadísticamente significativa $p= 0,056$, sin embargo este resultado si fue estadísticamente significativo en Holeczek et al 2012 ⁴⁸, un estudio que compara los resultados de Estados Unidos y Alemania, descrito anteriormente en el que encuentran mayor supervivencia global en tumores de menor tamaño en ambos países con diferencias estadísticamente significativas $p<0,001$. En cuanto a la pacientes que no presentaron afectación ganglionar tuvieron mayor supervivencia (94,1%), en comparación a las pacientes que no tuvieron afectación ganglionar (79,6%); esta diferencia fue estadísticamente significativa $p= 0,035$. En cuanto al grado de diferenciación tumoral en el grupo que presentaron tumores bien y moderadamente diferenciados (grado 1 y grado 2) presentaron mayor supervivencia (93,7%), en relación al grupo con tumores pobremente diferenciados que tuvieron menor supervivencia global (76,2%); esta diferencia fue estadísticamente significativa $p=0,028$. Estos datos de supervivencia

global obtenidos según los factores pronósticos clásicos concuerdan con otros estudios (Carter et al 1989 ⁴⁴, Grazio et al 2002 ⁵², Elston et al 1991 ⁵¹, Chen et al 2009 ⁵⁰, Fisher et al 1993 ⁴³, Gonzalez et al 2011 ¹⁰).

En cuanto a la supervivencia global según los subtipos moleculares con una mediana de 28 meses se observó, al realizar el estudio de Kaplan Meyer, y Long Rank Chi 2, que los subtipos luminales presentaron mayor supervivencia global, dentro de estos el que mayor supervivencia global presentó fue el tipo luminal A con el 95,6%, seguido estrechamente del luminal B con el 90%, y los subtipos que presentaron peor supervivencia fueron el subtipo her 2 (80%) y triple negativo (72%), con una diferencia estadísticamente significativa, $p= 0,010$. Estos datos concuerdan con varios estudios en los que encuentran al subtipo luminal A con mayor supervivencia al compararlo con los demás subtipos, además de encontrar también al subtipo her 2 y triple negativo como los de menor supervivencia. (Blows et al 2010 ¹⁴, Arrechea et al 2011 ¹, Dawood et al 2011 ²⁸, Voduc et al 2010 ²⁷, Yinghao et al 2011 ²⁰, Guo Sheng et al 2012 ³², Del Casar et al 2008 ²³, Hugh et al 2009 ²², Cheang et al 2009 ³⁹, Carey et al 2006 ²⁶, O'Brien et al 2010 ⁴⁷, Millar et al 2009 ⁵⁶).

Cabe mencionar que en la mayoría de estudios, al igual que en nuestro estudio el subtipo luminal B, presenta una supervivencia intermedia entre el Luminal A de buen pronóstico y los de peor pronóstico Her 2 y triple negativo, en donde su comportamiento es más similar al luminal A, sin embargo en otros estudios de gran validez estadística como Blows et al 2010 ¹⁴, en el que realizaron una metodología para diagnosticar el subtipo luminal B igual a nuestro trabajo, observaron un pronóstico a corto plazo similar al subtipo hormonal luminal A, pero a los 15 años de seguimiento la supervivencia de este subtipo luminal B se observa que se convierte en el de

peor pronóstico, por lo que pensamos sería conveniente realizar posteriores estudios con mayor tiempo de seguimiento en nuestro medio, para observar si este comportamiento a largo plazo es similar en nuestra población.

Se ha realizado un análisis multivariable de la supervivencia global según el método regresión logística de Cox, encontrándose en nuestro estudio que solamente los subtipos moleculares intrínsecos son factores pronósticos de supervivencia global independientes, con una significación estadística de $p= 0,026$ hallazgo similar a Gonzalez et al 2011 ¹⁰ sin embargo en este estudio se encontró como factores independientes pronósticos también al tamaño tumoral, y Guo sheng et al 2012 ³² que encontró a más de los subtipos moleculares la afectación ganglionar también como factor independiente pronóstico.

Podemos concluir que en un seguimiento de hasta 6 años con un total de 105 pacientes con cáncer de mama loco-regional, que cumplieron los criterios de ingreso y egreso, con una edad media de 50 años se observó que el subtipo molecular más frecuente fue el luminal A, lo que concuerda con la mayoría de estudios a nivel mundial, sin embargo encontramos en nuestro estudio una frecuencia un poco más elevada del subtipo triple negativo en relación a la mayoría de estudios, lo que concuerda con estudios donde ingresaron pacientes afro americanas, e hispanas (Carey et al 2006 ²⁶ , Telli et al 2011 ⁴²). Al correlacionar los subtipos moleculares de cáncer de mama, con los datos anátomo-clínicos encontramos que todos los subtipos se presentan en edades mayores o iguales a 50 años, con excepción del subtipo triple negativo que se presenta a menor edad, lo que le denotaría como de mal pronóstico, los tipos luminales se detectan en su mayoría mediante método de imagen por tanto más temprano, y los tipos her 2 y triple negativo clínicamente, de

forma más tardía lo que los relacionaría con menor pronóstico, todos los subtipos moleculares reciben menor quimioterapia neoadyuvante (previo a la cirugía) con excepción del subtipo triple negativo, por tanto los tumores en este subtipo se diagnostican en etapas más avanzadas clínicamente, en su mayoría son de tipo ductal en todos los subtipos, al momento del diagnóstico son de menor tamaño los de subtipo molecular luminal A, y de mayor tamaño los demás subtipos, sin afectación ganglionar los subtipos luminal A, y con afectación ganglionar los demás subtipos, observándose las mejores características patológicas de tamaño y ganglionar que presenta el subtipo luminal A, en cuanto al grado tumoral se presentaron bien y moderadamente diferenciados los subtipos luminales y pobremente diferenciados los subtipos her 2 y triple negativos lo que los cataloga como de peor pronóstico estos últimos.

En cuanto al pronóstico según la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y tipo de recaída, los subtipos luminales presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad y global, dentro de estos el de mayor supervivencia fue el tipo luminal A. También observamos que los subtipos her 2 y triple negativo presentaron menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, dentro de estos el de menor supervivencia y por tanto peor pronóstico en nuestro estudio fue el subtipo triple negativo. La mayoría de estudios concuerdan con estos hallazgos donde el subtipo de mejor supervivencia libre de enfermedad y global es el luminal A y los de peor pronóstico son los subtipos her 2 y triple negativo. En cuanto al subtipo luminal B cabe mencionar que nuestro estudio al igual que Blows et al 2010 ¹⁴. Se encontró a corto plazo un comportamiento similar al subtipo luminal A pero a partir de los 60 meses presenta una caída de sus curva de supervivencia global lo que requiere posteriores investigaciones para analizar su

comportamiento a mayor seguimiento. Al realizar el estudio multivariable de Cox para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global los subtipos moleculares se presentan como factores pronósticos independientes, lo que concuerda con la mayoría de estudios.^{10, 32}

En cuanto al tipo de recaída que presentan en su mayoría es no visceral, presentando el subtipo luminal A menor recaída visceral (2,2%), que de otro tipo (11,1%), el subtipo molecular luminal B de manera similar menor recaída visceral (5%), que de otro tipo de recaída (15%), el subtipo her 2 presentó igual porcentaje de recaída visceral (13,3%), y de otro tipo (13,3%), con excepción del subtipo triple negativo que en su mayoría la recaída es de tipo visceral (56%), que de otro tipo de recaída (16%), lo que denotaría a este subtipo molecular como de peor pronóstico en comparación a los demás, con diferencias estadísticamente significativas, estos resultados son similares al estudio Hyung et al 2012²⁹ que incluye 313 mujeres en un seguimiento de 6 años, pero la diferencia en este estudio fue estadísticamente significativa $p=0,04$. Otros estudios demuestran también mayor recaída de tipo visceral en los subtipos triple negativos (Smid et al 2008⁵⁴, Dent et al 2007⁵³, Voduc et al 2010²⁷)

Nuestro estudio demuestra diferencias pronósticas similares a la mayoría de estudios nombrados anteriormente realizados a nivel mundial, lo que demuestra las importantes implicaciones pronósticas que tiene el estudio de los subtipos moleculares de cáncer de mama. Los resultados indican que la aplicación de estos marcadores de inmunohistoquímica en el ámbito clínico en lugares donde no se realizan estudios genómicos mediante *micro arrays* de ADN como nuestro país, permite obtener una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y diseñar los tratamientos de forma individualizada para evaluar el riesgo de cada paciente e identificar a

aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral, que pueden recibir tratamiento en una fase temprana del diagnóstico, así como nos proporcionaría un dato aproximado de aquellas pacientes con tumores de menor patogenicidad que no requieren someterse a los riesgos y efectos secundarios que implican los tratamientos citotóxicos, por tanto ayudaría a la elección adecuada del paciente que requiere atención prioritaria en los diferentes servicios de salud.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- 1.- El subtipo molecular intrínseco por inmunohistoquímica más frecuente en nuestra población es el subtipo luminal A, seguido del subtipo triple negativo, luminal B, y her 2.
- 2.- Se encontró menor edad al diagnóstico en el subtipo triple negativo, aunque no es estadísticamente significativo.
- 3.- El tipo histológico más frecuente en todos los subtipos moleculares fue el ductal, sin encontrarse diferencias significativas
- 4.- Se determinó que existe menor tamaño tumoral al diagnóstico en el subtipo luminal A, y mayor tamaño en los subtipos luminal B, her2 y triple negativo.
- 5.- El subtipo luminal A presentó menor frecuencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, en comparación a los otros subtipos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.
- 6.- Los subtipos moleculares luminales presentaron tumores bien y moderadamente diferenciados, y los subtipos her 2 y triple negativos pobremente diferenciados.
- 7.- Las pacientes con edad menor a 50 años presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que las pacientes con edades mayores sin diferencias estadísticas significativas

8.- Los tumores con tamaño menor a 2 cm, sin afectación ganglionar, bien y moderadamente diferenciados presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, con diferencias estadísticas significativas

9.- El subtipo luminal A presentó mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global seguido del subtipo luminal B, her2, y triple negativo, con diferencias estadísticas significativas

10.- El análisis multivariable de la edad, tamaño, ganglios, grado de diferenciación tumoral, y subtipos moleculares en relación a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global muestra que son factores pronósticos independientes en nuestra población solamente los subtipos moleculares.

11.- El subtipo triple negativo presenta mayor recaída de tipo visceral que los otros subtipos con diferencias estadísticamente significativas.

RECOMENDACIONES

1.- Los subtipos moleculares de cáncer de mama presentan distinta correlación de supervivencia y recaída, por tanto implicaciones pronósticas propias de la biología de cada tumor que deben ser tomadas en cuenta para una terapia personalizada adaptada a cada tipo de paciente.

2.- En el periodo de seguimiento de nuestro estudio encontramos que el subtipo luminal A presenta mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad por tanto mejor pronóstico, en tanto que los subtipos her 2 y triple negativo presentan menor supervivencia y por tanto peor pronóstico, el subtipo luminal B presenta un comportamiento intermedio entre el luminal A y los otros subtipos semejándose más al subtipo luminal A, sin embargo debido a que otros estudios con mayor seguimiento observaron una caída de sus curvas de supervivencia, se recomienda posteriores estudios con mayor seguimiento para definir su comportamiento posterior.

3.- En nuestro estudio encontramos una mayor frecuencia del subtipo triple negativo que en la mayoría de trabajos publicados, esto probablemente debido al carácter hispánico de nuestra población ya que en estudios como Carey et al 2006, Telli et al 2011, donde participaron pacientes afro – americanas e hispanas respectivamente, al igual que en nuestro estudio encontraron también una mayor frecuencia de subtipos triple negativos.

4.- La importancia de recomendar el uso de marcadores de inmunohistoquímica (IHC) en nuestro medio para clasificar los tumores en subtipos que tengan similares características que los subtipos identificados mediante estudios de expresión génica mediante micro arreglos de ADN, es proporcionar un dato importante para evaluar el riesgo individual de cada paciente e identificar a

aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral y que pueden recibir tratamiento en una fase temprana del diagnóstico. Así como aquellas pacientes con tumores de menor patogenicidad que no requieren someterse a los riesgos y efectos secundarios que implican los tratamientos citotóxicos; todo esto sumado al bajo costo y la accesibilidad del examen de inmunohistoquímica en los hospitales de especialidad. Este método podría ser muy útil debido a que por el momento no contamos con pruebas genómicas para realizar esta clasificación molecular del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Arrechea IM, Vicente GF, Córdoba IA, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímica. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34(2):219-233. URL disponible en:

<http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v34n2/original7.pdf>

2.- Astudillo HV, Ruiz GE, González MD, et al. Biomarcadores del cáncer de mama vs firmas genómicas: hacia la búsqueda de una terapia personalizada. *Revista Mexicana de Mastología.* Enero-Abril, 2014; 4(1):9-17. URL disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2014/ma141c.pdf>

3.- González MC, González LM, Nigenda G, et al. Formulación de políticas públicas sobre el cáncer de mama en América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(3):183–9. URL disponible en:

<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v33n3/a04v33n3>

4.- Cardenas SJ, Bargalló RE, Erazo VA. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. ELSEVIER. 2013; 5(5): 5-101. URL disponible en:

http://www.consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_5aRev2013.PDF

5.- Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(2):23. URL disponible en:

<http://breast-cancer-research.com/content/8/2/r23>

6.- Paredes LA, Agüero BJ. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo del examen físico y de la mamografía en el diagnóstico preoperatorio de cáncer de mama, *Rev Inst Nal Cancerol Méx.*1995; 41(2):89-92. URL disponible en:

http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=28271&id_seccion=1410&id_ejemplar=2895&id_revista=27

7.- Elias S, Contreras A, Lanque c, et al. Cancer o carcinoma de mama. *Rev Paceaña Med Fam* 2008; 5(7):14. URL disponible en:

http://www.mflapaz.com/Revista_7_pdf/4%20CANCER%20DE%20MAMA.pdf

8.- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797):747-52. URL disponible en:

<http://www.nature.com/nature/journal/v406/n6797/full/406747a0.html>

9.- Quintanilla R. Compendio de Patología mamaria, Hidalgo M., editor. México: ISBN; 2012

10.- Gonzalez DR. Implicaciones pronósticas en los subtipos moleculares de cáncer de mama [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca. Departamento de Medicina; 2011. URL disponible en:

http://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/83228/1/DME_Gonz%C3%A1lezDelRio_Rosa_Implicaciones.pdf

11.- Perez SV, Vela CT, Tiscareño MA, et al. Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Rev. De Cancerología.*2008; 40(2): 7-17. URL disponible en:

<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1215565831.pdf>

12. – National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines.genetic/Familiar high-risk cancer screening. NCCN. 1999; 13:161-83. URL disponible en:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

13. - Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. ASCO. 1996. *J Clin Oncol* 1996; 14(5):1730-6. URL disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622094>

14. - Blows FM, Kristy ED, Marjanka k, et al. Schmidt Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies, *PLoS Med.* 2010;7(5):1-12. URL disponible en:

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000279>

15.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(19):10869-74. URL disponible en:

<http://www.pnas.org/content/98/19/10869.long>

16. - Theodosiou Z, Kasampalidis IN, Livanos G, et al. Automated analysis of FISH and immunohistochemistry images: a review. *Cytometry Part A.* 2007. 71; 7:439-50. URL disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.a.20409/full>

17. - Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, et al. 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*. 2000; 37(6):536-45. URL disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2559.2000.01006.x/abstract>

18. - Bilous M, Dowsett M, Hanna w, et al. Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines. *Modern Pathology*. 2003; 16(2):173-182. URL disponible en:

<http://www.nature.com/modpathol/journal/v16/n2/full/3880738a.html>

19.- Izquiero S. Actitud ante signos, síntomas y diagnósticos en patología mamaria. Sociedad Española de Patología Mamaria, editor. España: SESPM; 2011:11-64. URL disponible en:

<http://datos.bne.es/edicion/a5441333.html>

20. - Yinghao S, Ying Z, Wei Z, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study, Su et al. *BMC Cancer* 2011,120(11):292. URL disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/292>

21.- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1275-81. URL disponible en:

<http://jco.ascopubs.org/content/26/8/1275.full.pdf>

22. - Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in nodepositive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8):1168-76. URL disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667821/pdf/zlj1168.pdf>

23. - Del Casar JM, Martin A, Garcia C, et al. Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2):147-52. URL disponible en:

[http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(08\)00284-4/fulltext](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(08)00284-4/fulltext)

24. - Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575. URL disponible en:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=645514>

25.- Uribe J, Hernández C. Menolascino F, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica, *Rev Venez Oncol* 2010; 22(2): 113. URL disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822010000200005&script=sci_arttext

26. - Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study, *JAMA*. 2006 Jun7; 295(21):2492-502. URL disponible en:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=202952>

27. – Voduc KD, Chean MC, Scott T, et al. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(10):1:10. URL disponible en:

<http://hwmain.jco.ascopubs.org/cgi/reprint/28/10/1684>

28. – Dawood S, Hu R, Homes DM, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 February; 126(1): 185–192. URL disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026074/pdf/nihms233158.pdf>

29. - Hyung SP, Sinhyuk K, Kiho K, et al. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2012; 100(10):4. URL disponible en:

<http://www.wjso.com/content/10/1/4>

30. – Ribelles N, Perez VL, Jerez JM, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index, *Breast Cancer Research* 2013, 15(2):100-140. URL disponible en:

<http://breast-cancer-research.com/content/pdf/bcr3559.pdf>

31.- Suebwong Ch, Watthanasak P, Malee W, et al. Breast Cancer Subtypes Identified by the ER, PR and HER-2 Status in Thai Women, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*.2012;13(2): 10:90. URL disponible en:

http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume13_No2/459-62%201.5%20Suebwong.pdf

32. - Guo-Sheng W, Hong Z, Shie Jie BI, et al. Pathological features and prognosis of different molecular subtypes of breast cancer. *Molecular medicine reports*, 2012; 120(6): 779-782. URL disponible en:

<http://www.spandidos-publications.com/mmr/6/4/779>

33. - Fernández AG, Cabrea C, Font MG, et al. Differential survival and recurrence patterns of patients operated for breast cancer according to the new immunohistochemical classification: analytical survey from 1997 to 2012, *Tumor Biol*, 2013;34:2349–2355. URL disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-013-0782-3>

34. - Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th Ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76. URL disponible en:

<http://www.springer.com/la/book/9780387884400>

35.- Benítez MA, Perez HE, Plataformas genómicas del cancer de mama: avances hacia una medicina personalizada. *SEGO Hospital Universitario virgin de las Mercedes*, 2014:1-15. URL disponible en:

www.scielosp.org/pdf/spm/v51s2/v51s2a10.pdf

ANEXOS

ANEXO 1

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTADO DE FALLECIMIENTO SUPERVIVENCIA GLOBAL									
TIPO DE RECAÍDA									
ESTADO DE RECAÍDA									
SUPERVIVENCIA LIBRE DE									
SUBTIPO MOLECULAR POR									
GRADO HISTOLÓGICO (C2)									
GRADO HISTOLÓGICO (C1)									
GANGLIOS (C2)									
GANGLIOS (C1)									
TAMAÑO TUMOR (C2)									
TAMAÑO TUMOR (C1)									
TIPO HISTOLÓGICO									
EDAD (C 1)									
EDAD									