



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE MÉDICO

**Estado de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos en
pacientes con cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja,
periodo 2010 al 2014.**

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Ríos Samaniego, Andrés Fernando

DIRECTOR: Gordillo Gordillo, Ángel Alfonso, Dr

LOJA-ECUADOR

2017



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2017

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Ángel Alfonso Gordillo Gordillo.

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: Estado de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, periodo 2010 al 2014, realizado por Andrés Fernando Ríos Samaniego, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre de 2017

f)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Andrés Fernando Ríos Samaniego, declaro ser autor (a) del presente trabajo de titulación: Estado de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, periodo 2010 al 2014, de la Titulación de Medicina, siendo Ángel Alfonso Gordillo Gordillo, director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f)

Autor: Andrés Fernando Ríos Samaniego.

Cédula: 110435147-1

DEDICATORIA

El presente informe del trabajo de titulación, que representa todos los esfuerzos y sacrificios para cumplirlo, lo dedico a mi querida mamá, Sara, por ser pilar fundamental en mi vida, quien hace de mí mejor persona, a través de sus consejos, enseñanzas, sacrificio y sobre todo amor incondicional; a mis hermanos: Paula, Fernando y Diana, por ser quienes llenan mis días de alegría, y que al igual que mis amadas tías Astrid y Piedad, han sido verdadera inspiración en la formación de esta hermosa carrera. A toda mi familia por el apoyo, amor y comprensión.

Por representar mi fortaleza, este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Andrés.

AGRADECIMIENTO

A DIOS, forjador de cada pensamiento y acción, quien me ha dado la fuerza para llevar a feliz término este sueño.

A las autoridades y a los estimados docentes de la Titulación de Medicina de la Universidad Técnica Particular de Loja, y en especial al Dr. Ángel Alfonso Gordillo, por su valiosa y acertada orientación en la realización y culminación de este trabajo de investigación.

A los profesionales del servicio de estadística del Instituto del cáncer SOLCA Loja, ya que sin su apertura y ayuda incondicional no hubiese sido posible la obtención de tan valiosa información.

Al Instituto del cáncer SOLCA Loja y al personal que contribuyó de alguna manera a la recolección de información.

Andrés.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS	vi
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I: MARCO CONCEPTUAL.....	7
1.1. Cáncer de mama	8
1.1.1. Datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama.....	8
1.1.2. Clasificación histológica del cáncer de mama.....	8
1.1.3. Sistema de gradación del cáncer invasivo de mama	9
1.1.4. Clasificación TNM.....	10
1.1.5. Agrupación por estadio clínico	12
1.2 Receptores hormonales en el cáncer de mama.....	13
1.2.1. Receptores de estrógeno y progesterona (RE y RP).....	13
1.2.2. Receptor HER2	13
1.2.3. Tasas de concordancia en expresión de receptores RE, RP y HER2	14
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA.....	18
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	24
Resultado 1	25
Resultado 2	30
Resultado 3	34
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	39
RECOMENDACIONES	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS.....	44

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo determinar el estado de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos, además de identificar el patrón de expresión hormonal más frecuente y la relación entre éste y el grado histológico de los tumores de 103 pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama por estadios mediante revisión de resultados de análisis de inmunohistoquímica, en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, en el periodo de 2010 al 2014. Se realizó un estudio descriptivo, cuantitativo y retrospectivo, de corte transversal.

Se determinó que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama compartían características epidemiológicas similares a las descritas en la literatura. Entre ellas, el sexo femenino, la edad comprendida de 45 a 49 años de edad en un 20.39% el lugar de residencia urbano en un 75,73%. Se detectó que el tipo histológico más frecuente es el ductal infiltrante con un 82.52%, seguido del lobular infiltrante en 2,91% y papilar también con 2,91%; se detectó que el mayor porcentaje de pacientes con cáncer de mama expresan el patrón Luminal A con un 40.78%, mientras que el patrón triple negativo (Similar al Basal) corresponde a un 19.42% y el patrón triple positivo (Luminal B) corresponde a un 13.59%. Además se logró identificar que la relación entre el grado histológico y el patrón de expresión inmunohistoquímico es el siguiente: Luminal A se relaciona predominantemente con G2 en 22.33%, Luminal B con G2 en una proporción de 7.77%, al igual que HER2+ con G2 en 11.65% y Similar al Basal con G3 en 12.62%.

PALABRAS CLAVES: Cáncer de mama, inmunohistoquímica, receptores hormonales.

ABSTRACT

This research aims to determine the hormone receptors and immunohistochemistry markers status, as well as identify the most frequent expression pattern and the relation between this pattern and the histological grade of the tumors of 103 female patients with breast cancer diagnosis, by reviewing the results of immunohistochemistry analysis, in SOLCA Loja Cancer Institute, in the period of 2010 through 2014. A descriptive, quantitative, cross-sectional and retrospective study was carried out.

It was determined that most patients with breast cancer shared epidemiological characteristics similar to those described in the literature. These include the female gender, aged 45 to 49 years old in 20.39%; urban residence in 75.73%. It was found that the most common histologic type is invasive ductal with 82.52%, followed by infiltrating lobular and papillary each by 2.91%; it was found that the highest percentage of patients with breast cancer express the subtype Luminal A with 40.78%, while the triple negative pattern (basal like) corresponds to a 19.42% and positive triple pattern (Luminal B) corresponds to 13.59%. It was also possible to identify the relation between histological grade and pattern of immunohistochemical expression is as follows: Luminal A predominantly related to G2 in 22.33%, Luminal B with G2 at a rate of 7.77%, as HER2 + with G2 in 11.65% and basal like with G3 at 12.62%.

KEYWORDS: Breast cancer, immunohistochemistry, hormone receptors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo un importante problema de salud responsable de 458.400 muertes en todo el mundo, es el tipo de cáncer más común en las mujeres en mundo, con alrededor de 1, 676 633 nuevos casos diagnosticados en 2012. La proporción mujeres: varones en esta enfermedad es cercana a 150:1. Cuando se realiza una representación gráfica logarítmica de incidencia con respecto a la edad, para neoplasia epitelial maligna de mama, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida, y la pendiente disminuye comenzando en la edad de la menopausia, lo cual sugiere la intensa influencia hormonal sobre esta enfermedad, es así que “las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia de cáncer de mama, son la edad de la menarca, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia”. (Longo, y otros, 2012)

Las cifras del proyecto GLOBOCAN 2012 de la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer (IARC), indican que el cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y, con mucho el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en el año 2012 (25% de todos los cánceres). La incidencia de cáncer de mama es de 32.3 por 100.000 habitantes y la mortalidad de 9.8 por 100.000 habitantes, globalmente. (IARC, 2012)

Desde hace 40 años se reconoce la importancia biológica y la influencia de los receptores hormonales esteroides sobre órganos y tejidos diana, y sobre el cáncer de mama en humanos, que constituye una enfermedad hormono dependiente, desde entonces se ha esclarecido que el cáncer de mama, es dependiente de estrógeno y/o progesterona para su crecimiento y que este efecto es mediado a través de receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP). “No es sorprendente entonces que los RE y los RP se sobre-expresen en el tejido mamario maligno”. (Hammond, 2016)

En un aproximado de 70% de todos los cánceres invasivos de mama, se expresa el receptor de estrógeno (RE), y la mayoría de los cánceres RE positivos expresan también el receptor de progesterona (RP). “Pese a que la presencia de niveles normales de RP, sugiere una vía de transducción intacta de RE en las células malignas mamarias, se pueden observar patrones de expresión discrepantes: RE y RP (RE positivo/RP negativo y RE negativo/RP positivo). En general, los cánceres de mama positivos ER se clasifican como cánceres luminales”. (Vici, y otros, 2015).

El receptor de estrógeno (RE) es un factor de transcripción, principalmente involucrado en el desarrollo de los órganos reproductivos femeninos, pero también tiene un rol esencial en la

integridad ósea y de los tejidos nerviosos en ambos sexos. La razón principal del interés significativo en RE, es que el ligando, estrógeno, juega un papel causal en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. En esta circunstancia ER conduce al crecimiento y proliferación de las células en aproximadamente 70%. Cultivos celulares experimentales in vitro han demostrado que las células tumorales dependen de la activación y funcionalidad de RE, es así que en la mayoría de los tumores RE positivos, este receptor constituye la principal fuerza de crecimiento y proliferación celular, convirtiéndose una diana terapéutica ideal para tratamiento. (Zwart, Vasiliki, & Carroll, 2011)

Es bien conocido que el receptor progesterona (RP) es un receptor regulado por proteínas, cuya expresión indica la funcionalidad de la vía de RE. En el 70 a 80% de los cánceres de mama que son RE positivos, se dice que el análisis de RP tiene utilidad. Sin embargo su rol pronóstico no es claramente definido, se sabe que provee información pronóstica. Los tumores RE positivos y RP negativos, responden menos a terapia endocrina (particularmente tamoxifeno) que los tumores RE y RP positivos en la enfermedad metastásica. (Colozza, Larsimont, & Piccart, 2005)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), pertenece a una familia de cuatro receptores transmembrana, involucrados en la transducción de señales y regulación de vías de diferenciación y crecimiento celular. La sobreexpresión o amplificación de HER2, se asocia a malignidad y pobre pronóstico en el cáncer de mama. El receptor HER2 actúa como un creador de redes que median señales en las células tumorales, ocasionando su proliferación. Los receptores HER2 existen como monómeros pero dimerizan en la unión del ligando. Los ligandos de HER son moléculas de factores de crecimiento bivalentes cuyo sitio de baja afinidad se une a HER2. (Yarden, 2001)

Con el hallazgo de la existencia de estos receptores hormonales y una adecuada respuesta terapéutica a tratamientos específicos para las neoplasias que expresan estos receptores, además del descubrimiento de la sobre-expresión de HER2 y el nacimiento de una terapia específica o diana para este subtipo tumoral, “la investigación en el cáncer de mama se ha centrado en la búsqueda de la optimización del tratamiento”. (Panal-Cusati, y otros, 2014)

Los subtipos moleculares más reproducibles identificados entre los cánceres con receptores hormonales positivos son los grupos luminal A y luminal B. Los grupos de tipo basal y HER2 son los principales subtipos moleculares identificados entre los cánceres de mama con receptores hormonales negativos. Otros subtipos moleculares como luminal C, similar a la mama normal también se han identificado en algunos estudios, pero son menos caracterizados que el luminal A, luminal B, HER2, y subtipos moleculares de cáncer de

mama de tipo basal. Estos difieren con respecto a la sus patrones de expresión génica, características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico. (Schnitt, 2010)

Actualmente el manejo clínico de los pacientes con cáncer de mama, requiere de mucha información de pronóstico, necesaria para un abordaje integral, y dentro de estos factores pronósticos destaca el análisis de receptores hormonales que provee apoyo para el diseño y aplicación de una terapia específica y/o personalizada. En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en el año 2012 registró 513 defunciones por cáncer de mama en mujeres, de un total de 28.197 defunciones, ocupando así el tercer lugar como causa de muerte por cáncer en general. Según datos del Anuario de Estadísticas Hospitalarias: Egresos y Camas 2014 del INEC, del total de las neoplasias malignas por sexo en Ecuador el cáncer de mama representa el 9.7% de los casos. (INEC, 2014)

En el Instituto del cáncer SOLCA Loja, se diagnostican 685 casos nuevos de cáncer cada año, de estos el 47% corresponden a hombres y mujeres entre los 50 y 74 años de edad; además el 58% de los casos se diagnostican en mujeres, siendo el cáncer de mama uno de los cánceres más comunes en la ciudad con un 13.3%. De los cánceres más frecuentes en Loja entre 2006 a 2010, se describe el cáncer de mama con una tasa de 31.3 por 100.000 habitantes, y de los cánceres con mayor mortalidad en Loja entre 2006 a 2010, el cáncer de mama tiene una tasa de 8.2 por 100.000 habitantes. (Instituto del Cáncer SOLCA-Loja, 2010)

La importancia del presente estudio en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, radica en que al ser la única institución de salud oncológica en la ciudad, es necesario que se conozca y maneje adecuadamente los factores que determinen el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, y de esta manera ofrecer una terapia individualizada y basada en la evidencia con un enfoque multidisciplinario, teniendo en consideración datos estadísticos reales y actuales que aporten significativamente a la práctica clínica. En base a este contexto se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál el estado de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos, en pacientes con cáncer de mama, en el Instituto del cáncer SOLCA Loja?

En función de estas características, el alcance de los objetivos del presente estudio es determinar el estado de los receptores hormonales y marcadores de inmunohistoquímica, identificar el patrón de expresión hormonal más frecuente y la relación entre éste y el grado histológico de los cánceres de mama, todo esto con la finalidad de aportar información estadística actual sobre este tema de gran importancia pronóstica, para lo cual mediante recolección de datos con instrumentos elaborados específicamente y revisión de historias clínicas, informes histopatológicos, y registros de análisis de inmunohistoquímica; se llevó a

cabo un estudio descriptivo, cuantitativo y retrospectivo, de corte transversal, cuya población de estudio son todas la pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja durante el periodo comprendido entre 2010 y 2014.

CAPÍTULO I
MARCO CONCEPTUAL

1.1. Cáncer de mama

Mundialmente, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, lo que representa más de un millón de casos cada año. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. Una vez que se establece un diagnóstico de cáncer de mama, es importante definir con precisión la extensión inicial de la enfermedad ya que esta información afectará a las recomendaciones de tratamiento. (Esserman & Joe, 2015)

1.1.1. Datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama

De acuerdo con las cifras de la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer (IARC), se calculó en el 2012 un total de 1.671.149 casos nuevos de cáncer de mama en todo el mundo. Esta cifra corresponde al 25,1% de todos los casos de cáncer, excluyendo los casos de cáncer de piel no melanoma, con una mortalidad de 521.907 (14,75%), y para América la incidencia es de 408.281 (28,6%), con una mortalidad de 92.058 (14,9%). (Duarte , 2015)

En Latinoamérica, el cáncer de mama es una enfermedad que está consolidándose como un problema prioritario de salud pública, y se estima que en 2020 en el mundo habrá alrededor 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. (González-Robledo, González-Robledo, & Nigenda, 2013)

En Ecuador se registran aproximadamente 10.200 casos nuevos por año y cerca de 4.000 defunciones de mujeres según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) 2011, y del registro nacional de tumores de la Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA). (INEC, 2011)

Según este registro financiado por SOLCA, entre 2003 y 2007, se registró 1309 casos de cáncer de mama en mujeres de Quito, representando el 19.4% de todos los cánceres de en esta población, con una tasa estandarizada por edad de 38.0 por 100.000 habitantes, y con tasas de incidencia acumulada de 2.89% (0-64 años) y 4.30 (0-74 años). (IARC, 2014)

1.1.2. Clasificación histológica del cáncer de mama

Histológicamente los cánceres de mama, se los puede clasificar en: carcinoma ductal in situ (DCIS), representa un precursor del cáncer invasivo de mama, el cual se caracteriza por una proliferación de células anormales dentro del sistema ductal mamario, por lo común se lo clasifica de acuerdo con las características morfológicas y necrosis celular, como de grado bajo e intermedio (papilar, cribiforme, sólido) y de alto grado (comedo carcinoma). Los

carcinomas de mama invasivo se dividen en varios subtipos histológicos. El carcinoma ductal infiltrante es el tipo más común de cáncer de mama invasivo, que representan el 70 y el 80 por ciento de los cánceres invasivos, el carcinoma lobulillar infiltrante es el segundo cáncer de mama invasivo más común, representando el 5 al 10 por ciento de los cánceres invasivos. En comparación con los carcinomas ductales infiltrantes, los carcinomas lobulares tienden a ser multicéntricos y/o bilaterales, más diferenciados, con receptores hormonales positivos, surgen en las mujeres mayores, metastatizan más tarde, y se extiende a lugares inusuales, como las meninges, peritoneo, o tracto gastrointestinal .Otras histologías de carcinoma de mama invasivos menos comunes incluyen tubular, mucinoso y carcinoma medular (Bleiweiss, 2013)

Los carcinomas de mama, son un grupo de neoplasias malignas que requieren terapias específicas, antes y después del tratamiento quirúrgico, esta estrategia terapéutica está determinada por la identificación de dianas moleculares detectadas por análisis de inmunohistoquímica o por métodos moleculares. “Es así que la quimioterapia es modulada por la presencia en las células tumorales de los receptores de esteroides hormonales (estrógenos, progesterona, andrógenos), de proteínas codificadas por algunos oncogenes, por ejemplo. HER-2neu / CerbB2 (con papel pronóstico y predictivo) y sobre otros marcadores de pronóstico.” (Comănescu, Potecă, Cocosila , & Potecă, 2014)

1.1.3. Sistema de gradación del cáncer invasivo de mama

La Organización Mundial de la Salud, distingue tres grados de diferenciación tumoral en cáncer de mama:

Grado I o bien diferenciado; Grado II o moderadamente diferenciado; Grado III o pobremente diferenciado.

En esta clasificación se consideran los siguientes aspectos: formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes. En general, 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. (González-Del Rio, 2011)

La gradación es más relevante para carcinoma ductal infiltrante, que para los tipos especial, ya que es más difícil de aplicar pero puede aportar información pronóstica adicional. El carcinoma lobular infiltrante tiende a ser dado de grado 2, aunque las variantes clásicas y pleomórficas se las grada 1 y 3, respectivamente. Se utiliza la modificación de Elston-Ellis del sistema Scarff-Bloom-Richardson, que históricamente ha sido el sistema de gradación tumoral más frecuente para cáncer de mama, la misma que consiste en la evaluación de formación ductoglandular, características nucleares de pleomorfismo y el índice mitótico.

Puede existir heterogeneidad del grado tumoral y en la formación de túbulos ya que se evalúa en toda la zona del tumor. Sin embargo, las características nucleares y mitosis son evaluadas sobre la zona menos diferenciada del tumor. (Allen, 2013)

Tabla N°1. Parámetros son evaluados y marcados:

PARÁMETROS	SCORE
1. Formación de túbulos Mayoría del tumor (>75%) Moderada (10-75%) Poco o nada (<10%)	1 2 3
2. Pleomorfismo nuclear Pequeño, regular, uniforme Grande con variación Variación marcada en tamaño y forma (± múltiples nucléolos)	1 2 3
3. Mitosis (Periferia del tumor y áreas más activas, más que el centro paucicelular). El recuento mitótico (número de mitosis por diez campos de alta potencia) está relacionada con el diámetro del campo objetivo:	

Fuente: (Allen, 2013)

Elaboración: Allen, 2013

Tabla N° 2. Score de gradación

SCORE TOTAL	GRADO	DIFERENCIACIÓN
3–5	1	Bien diferenciado
6–7	2	Moderadamente diferenciado
8–9	3	Pobrementemente diferenciado

Fuente: (Allen, 2013)

Elaboración: Allen, 2013

1.1.4. Clasificación TNM

El sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama se basa en el tamaño del tumor (T), si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos (N), y si el tumor se ha metastatizado (M). Los tumores de mayor tamaño, de propagación nodal y metastásica tienen un mayor número de estadiaje y un peor pronóstico. (Allen, 2013)

Tamaño del tumor:

pTis: Carcinoma in situ: ductal o lobular in situ o enfermedad de Paget sin tumor

pT1: Tumor ≤2 cm

T1: mic ≤0.1 cm

T1: a 0.1 cm < tumor ≤0.5 cm

T1: b 0.5 cm < tumor ≤1 cm

T1: c 1 cm < tumor ≤2 cm

pT2: 2 cm < tumor ≤5 cm

pT3: Tumor >5 cm

pT4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica (costillas o músculos intercostales, serrato anterior pero no el músculo pectoral) o piel

(a) Pared torácica

(b) Edema incluyendo piel de naranja, ulceración cutánea o nódulos satélite en la misma mama

(c) (a) and (b)

(d) Carcinoma inflamatorio: clínicamente

Nódulos linfáticos regionales:

pN0 No hay metástasis a nódulos linfáticos regionales

pN1 (a) Metástasis 1–3 a nódulo(s) axilares ipsilaterales

(b) nódulo(s) mamarios internos con metástasis microscópicas por biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no aparente

(c) = a + b

pN2 (a) Metástasis en 4–9 nódulos axilares ipsilaterales

(b) En nódulo(s) mamarios internos clínicamente aparentes, pero sin nódulos axilares

pN3 (a) Metástasis en ≥10 nódulo(s) linfáticos axilares o infra claviculares

(b) Metástasis en nódulo(s) mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes, con nódulos axilares, o, metástasis en >3 nódulos axilares con metástasis microscópicas por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente

(c) Metástasis en nódulo(s) linfáticos supraclaviculares

Metástasis Distantes:

MX No presencia accesible de metástasis distantes

M0 No metástasis distantes

M1 Existencia de metástasis distantes (incluyendo ganglios supraclaviculares ipsilaterales) (Allen, 2013)

1.1.5. Agrupación por estadio clínico

En la estadificación anatómica se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones puntuales: La designación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínica. Si un paciente presenta M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, la etapa se considera en estadio IV y permanece en estadio IV independientemente de la respuesta a la terapia neoadyuvante. La designación de etapa puede ser cambiada si los estudios de imagen posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios se lleven a cabo dentro de los 4 meses de diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad, o siempre que el paciente no ha recibido terapia neoadyuvante. (Esserman & Joe, 2015)

Tabla N° 3. Agrupación por estadificación clínica-anatómica

ESTADIO CLÍNICO	TUMOR	NÓDULOS	METÁSTASIS
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N	M0
	T	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: (Esserman & Joe, 2015)

Elaboración: Esserman & Joe 2015

1.2 Receptores hormonales en el cáncer de mama

Nuevos conocimientos sobre la biología de receptores de hormonas y la creciente gama de proteínas que pueden modificar su función ya han traducido en mejores terapias para el cáncer de mama. A modo de ejemplo, una serie de medicamentos que interactúan con el receptor, incluyendo moduladores selectivos de RE y reguladores RE selectivos, están aprobados para el tratamiento del cáncer de mama.

1.2.1. Receptores de estrógeno y progesterona (RE y RP)

RE y RP son ambos miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares que incluyen los andrógenos y receptores de retinoides. Estos receptores se encuentran en el citosol de las células diana y funcionan como factores de transcripción dependientes de ligando. La unión de una hormona soluble en lípidos a los resultados de dominio de unión a ligando en el desenmascaramiento de los sitios de unión al ADN en el receptor, seguido de la migración en el núcleo, y la unión a elementos específicos sensibles a hormonas cerca de los genes que son responsables de la fisiológico las acciones de la hormona.

La expresión de RE predice los pacientes que se beneficiarán de la terapia endocrina. Aunque los pacientes con tumores RP-positivos también tienen mejores resultados cuando son tratados con terapia endocrina, el estado de RP, depende en gran medida de RE; por lo tanto, no parece que RP tiene un valor predictivo independiente, sobre todo cuando se conoce el estado del RE. (Hammond, 2016)

1.2.2. Receptor HER2

El oncogén del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano codifica un receptor de glicoproteína transmembrana 185 KD con actividad de tirosina quinasa intracelular. El receptor HER2 pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que son críticos en la activación de vías de transducción de señales que controlan el crecimiento subcelular de las células epiteliales, la diferenciación y, posiblemente, la angiogénesis. El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, recibe el nombre de HER2/neu, o erbB-2. La amplificación de HER2 o sobreexpresión de su producto de la proteína se observa en el 18 a 20 por ciento de los cánceres de mama humanos. Los altos niveles de expresión de HER2 identifican a las mujeres que se benefician del tratamiento con agentes dirigidos contra HER2. Por ejemplo, trastuzumab y pertuzumab. El anticuerpo monoclonal trastuzumab, es notablemente eficaz como monoterapia y en combinación con quimioterapia citotóxica en pacientes con carcinomas HER2-positivo metastásico. Por otra parte, varios ensayos aleatorizados indican un beneficio significativo en la supervivencia cuando este fármaco se aplica en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo para HER2. El estado de HER2 parece predecir la resistencia o sensibilidad a los diferentes

tipos de agentes quimioterapéuticos, incluyendo antraciclinas y taxanos. (Yamauchi & Hayes, 2016)

Los estudios de quimioterapia neoadyuvante han podido determinar si existen respuestas diferentes según los distintos subtipos intrínsecos moleculares, el problema es la selección de la muestra que incluye tumores avanzados localmente y excluyen tumores más pequeños que habitualmente son hormono dependientes y de los subtipos luminales. (González-Del Rio, 2011)

1.2.3. Tasas de concordancia en expresión de receptores RE, RP y HER2

En un estudio de 83 casos ,en los que se realizaron cirugías de cáncer de mama y se confirmó las metástasis axilares ganglionares ipsilateral por diagnóstico de patología postoperatoria; se observó que RE exhibió la tasa de concordancia en expresión de 85,5% en las lesiones primarias y metástasis, con diferencia significativa ($P = 0,039$); las tasas de concordancia expresión de PR y HER-2 en lesiones primarias y metástasis fueron 90,4% y 89,2%, respectivamente, sin diferencia significativa ($P = 0,289, 0,180$); entre las lesiones primarias con alta expresión de Ki-67 y las metástasis con baja expresión de Ki-67; las expresiones de ER tanto en la lesiones primarias como en las metástasis, exhibieron una significancia estadística, con un p valor de 0.031. . (Liu Q, 2015)

1.3 Patrones de expresión inmunohistoquímica

Aunque se han desarrollado varias clasificaciones de subtipos; “las diferentes clasificaciones generalmente están de acuerdo en una taxonomía de cáncer de mama por lo general abarca cuatro subtipos (luminal A, luminal B, HER2 positivo y similar al basal)” (Staaf & Ringnér, 2015)

Los cuatro principales tipos moleculares de cáncer de mama se han distinguido por perfiles de expresión genética. La clasificación "intrínseca" de Perou et al. propone que estas cuatro clases serán llamados **cánceres de mama de tipo basal**, que corresponden esencialmente a RE-negativo, receptor de progesterona PR-negativo, y los tumores HER2-negativo (por lo tanto, "triple negativos"); **cánceres luminal-A**, que son en su mayoría ER-positivo e histológicamente de bajo grado; **cánceres luminal-B**, que son también en su mayoría ER-positivo, pero pueden expresar bajos niveles de receptores para hormonas y son a menudo de alto grado; y los **cánceres HER2-positivo**, que muestran, amplificación y la alta expresión del gen ErbB2 y varios otros genes de la amplificación ErbB2. “Estos subgrupos se corresponden razonablemente bien a la caracterización clínica sobre la base de ER y el

estado de HER2, así como marcadores de proliferación o el grado histológico”. (Sotiriou & Puszta, 2009)

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. 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. (Puertas & Naranjo, 2014)

El carcinoma de mama HER2-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 Toposimerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo. El subtipo basal caracterizado 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, sobre expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados así como de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. (Blows, y otros, 2010)

Tabla Nº 4. Subtipos moleculares de cáncer de mama según patrón de expresión inmunohistoquímico

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

Fuente: (Schnitt, 2010)

Elaboración: Schnitt, 2010

El subtipo Luminal A es el más común (50-60% del total). Los tumores luminales pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares. Su inmunohistoquímica se caracteriza, además, por la expresión de algunos genes, como *bcl2* y *PGR*, y citoqueratinas 8 y 18. Su grado histológico es bajo. Presentan receptores hormonales positivos y *HER2/neu* negativo. Las recaídas son predominantemente a nivel óseo, aunque también en el sistema nervioso central, hígado y pulmón, con una supervivencia tras la recaída larga (mediana en torno a los 3 años). Un tratamiento particularmente útil en estas pacientes son los inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas, y los moduladores del ER como tamoxifeno en premenopáusicas. El subtipo Luminal B supone el 10-20% de todos los tumores mamarios. Tienen un fenotipo más agresivo que los A, con grado histológico más alto. El patrón de recidiva es algo diferente, pero el hueso sigue siendo la localización más frecuente, seguido por el hígado. La supervivencia tras la recaída es menor (1,6 años). Se está realizando un esfuerzo por encontrar otros biomarcadores que los distingan del A. (Álvarez Hernández, y otros, 2014)

Aunque también expresan receptores hormonales (ER y PR), se diferencian del anterior en un mayor índice proliferativo y posibilidad de *HER2/neu* positivo. Tienen peor respuesta a tamoxifeno, pero responden mejor a quimioterapia. Aún quedan muchas preguntas sin contestar para este subtipo. El subtipo *HER2-enriched* supone un 15-20% de los tumores mamarios. No expresa receptores hormonales. El 75% tiene un grado histológico alto y más del 40% tienen mutación en *p53*. Su perfil genético y el inmunohistoquímico pueden no coincidir. Desde el punto de vista clínico, tradicionalmente el *HER2* tenía peor pronóstico, aunque en la última década los tratamientos anti-*HER2* han mejorado sustancialmente la supervivencia. Tienen alta quimiosensibilidad y mejores respuestas que el Luminal B. El subtipo Basal-like o Triple negativo representa el 10-20% de los cánceres de mama. La ausencia de los 2 receptores hormonales y de *HER2/neu*, caracterizan este subtipo. Expresan genes normales de las células epiteliales, incluyendo citoqueratinas de alto peso molecular (*CK5*, *CK17*, *P-cadherin* y *EGFR*) y genes característicos del epitelio luminal (*CK8/18* y *Kit*), pero con niveles más bajos que los luminales. Suelen aparecer en edades tempranas, son de gran tamaño al diagnóstico, con frecuente afectación linfática y alto grado histológico. Generalmente son ductales infiltrantes, con necrosis tumoral y respuesta linfática estromal. Son tumores quimiosensibles. El patrón de recaída es diferente al de los tumores con receptores hormonales, presentando mayor riesgo en los 3 primeros años. Predominan las metástasis viscerales y cerebrales. (Álvarez Hernández, y otros, 2014)

Habitualmente se equiparan los términos *Basal-like* y Triple negativo, pero existen discordancias. Cinco marcadores (ER, PR, *HER2*, *EGFR* y *CK5/6*) definen el Triple negativo por inmunohistoquímica, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 76%. La

mutación de la p53 es frecuente y explica la agresividad y el peor pronóstico. La mayoría de los cánceres de mama en mujeres portadoras de BRCA1 son de este subtipo.

El subtipo *Normal breast* podría representar el 5-10% de los tumores mamarios. Está mal caracterizado. Existen dudas sobre la existencia de este subtipo, considerando algunos investigadores que se trata de un artefacto o contaminación con tejido sano. (Álvarez Hernández, y otros, 2014)

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo general:

Determinar el estado de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama por estadios mediante revisión de resultados de análisis de inmunohistoquímica para conocer los patrones de expresión más frecuentes.

1.1.2. Objetivos específicos:

Caracterizar a las pacientes con cáncer de mama por estadios y grado histológico mediante revisión de historias clínicas.

Identificar el patrón de expresión de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos mediante revisión de resultados de inmunohistoquímica.

Identificar la relación entre grado histológico del tumor y el patrón de expresión de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos.

1.2. Tipo de estudio

Según el tipo de análisis fue un estudio descriptivo, según tiempo de recolección de datos fue retrospectivo, según el diseño fue cuantitativo y según el enfoque para la recolección de datos fue transversal.

1.3. Universo

El universo de la presente investigación correspondió a las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, durante el periodo 2010-2014.

1.4. Muestra

1.4.1. Tamaño de la muestra

La muestra del presente proyecto investigativo, estuvo conformada por el universo de la investigación (103 mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el Instituto del cáncer SOLCA Loja, durante el periodo 2010-2014).

1.4.2. Tipo de muestreo

El tipo de muestreo fue aleatorio simple, y cumplió con los siguientes criterios:

1.4.2.1. Criterios de inclusión

Historias clínicas y resultados de histopatología, de mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, quienes además contaron con estadificación clínica y análisis inmunohistoquímicos.

1.4.2.2. Criterios de exclusión

Historias clínicas incompletas y/o que no contaron con resultados de análisis inmunohistoquímicos.

1.5. Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	MEDICIÓN															
Características de las pacientes	Cualidades que identifican y determinan los rasgos de una paciente y las distinguen de las demás.	Edad: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupos de edad:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>18 años</td></tr> <tr><td>20-24 años</td></tr> <tr><td>25-29 años</td></tr> <tr><td>30-34 años</td></tr> <tr><td>35-39 años</td></tr> <tr><td>40-44 años</td></tr> <tr><td>45-49 años</td></tr> <tr><td>50-54 años</td></tr> <tr><td>55-59 años</td></tr> <tr><td>60-64 años</td></tr> <tr><td>65-69 años</td></tr> <tr><td>70-74 años</td></tr> <tr><td>75-79 años</td></tr> <tr><td>80 y más años</td></tr> </tbody> </table> Fuente: INEC Lugar de residencia: - Urbano - Rural. Estadio clínico: - Estadio 0 - Estadio IA - Estadio IB - Estadio IIA - Estadio IIB - Estadio IIIA - Estadio IIIB - Estadio IIIC - Estadio IV. Tipo histopatológico de cáncer de mama: - Ductal in situ - Ductal infiltrante - Lobular infiltrante - Mucinoso (coloide) - Tubular - Medular - Papilar. Grado histológico: - G1 (bajo) - G2 (intermedio) - G3 (alto).	Grupos de edad:	18 años	20-24 años	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años	45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	65-69 años	70-74 años	75-79 años	80 y más años	Frecuencia y porcentaje de los grupos de edad, estadio clínico y grado histológico que presenten.
Grupos de edad:																		
18 años																		
20-24 años																		
25-29 años																		
30-34 años																		
35-39 años																		
40-44 años																		
45-49 años																		
50-54 años																		
55-59 años																		
60-64 años																		
65-69 años																		
70-74 años																		
75-79 años																		
80 y más años																		
Receptores hormonales y marcadores inmuno-histoquímicos	Receptores Hormonales: Glicoproteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias peptídicas (hormonas) con los mecanismos del metabolismo celular, los cuales activan o inhiben una función de la célula.	RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.	- Nivel de Expresión. - Patrón de Expresión. - Frecuencia															
	Marcadores inmunohistoquímicos: anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar (anticuerpo primario), que se utilizan para identificar células que secretan una proteína determinada.	HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2.	- Nivel de Expresión. - Patrón de Expresión. - Frecuencia.															

1.6. Métodos e instrumentos de recolección de datos

1.6.1. Métodos

Según los objetivos planteados el método que se utilizó para la recolección de datos fue la observación.

1.6.2. Instrumentos

El instrumento para la recolección de datos que se utilizó fue la ficha de observación con ítems elaborados específicamente para cumplir los objetivos.

1.6.3. Procedimiento

Para planificar el proyecto de investigación y cumplir con los objetivos fue necesario la revisión bibliográfica específica del tema en bases de datos virtuales y recursos bibliográficos físicos, con fines de redacción y elaboración de instrumentos. Una vez aprobado el proyecto se procedió de la siguiente manera:

- Se solicitó autorización para la recolección de datos a autoridades y servicio de estadística de Instituto del cáncer SOLCA Loja.
- Se ingresó la información obtenida de las historias clínicas en fichas de observación elaboradas de manera específica.
- Para cumplir el primer objetivo: Caracterizar a las pacientes con cáncer de mama por estadios y grado histológico mediante revisión de historias clínicas; la información fue obtenida de la hoja de epicrisis.
- Para cumplir el segundo objetivo: Identificar el patrón de expresión de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos se revisó el informe y diagnóstico histopatológico en las historias clínicas; y
- Para cumplir el tercer objetivo: Identificar la relación entre grado histológico del tumor y el patrón de expresión de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos, se revisó la información también en el informe histopatológico de la historia clínica.
- Se vigiló y aseguró la privacidad de los datos obtenidos.
- Una vez recolectada la información se procedió a elaborar una base de datos en Microsoft Excel.

1.6.4. Plan de tabulación y análisis

Para la construcción de la base de datos se utilizó el software Microsoft Office Excel 2010, poniendo en las columnas cada uno de los indicadores de las variables y las filas correspondieron a cada historia clínica, se procedió luego a la tabulación con estadística descriptiva, utilizando frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas, y mediante medidas de tendencia central para las variables cuantitativas (media, mediana, moda, percentiles) y de dispersión (rango, desviación estándar).

CAPÍTULO III
RESULTADOS Y ANÁLISIS

Resultado 1

Tabla N° 1. Distribución por edad de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

GRUPOS DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
30-34 años	2	1,94
35-39 años	6	5,83
40-44 años	7	6,80
45-49 años	21	20,39
50-54 años	12	11,65
55-59 años	14	13,59
60-64 años	15	14,56
65-69 años	9	8,74
70-74 años	8	7,77
75-79 años	2	1,94
80 y más años	7	6,80
TOTAL:	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Media ± DS 56.95 ± 13.01
Min 32
Max 90

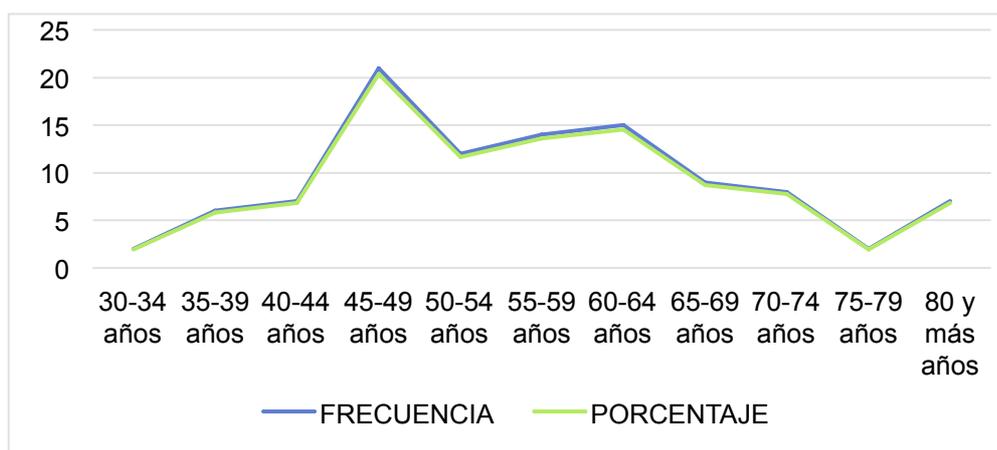


Figura N° 1. Distribución por edad de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Del total de la muestra se observa los siguientes resultados: en el grupo de 45 a 49 años de edad se encuentra la mayor cantidad de pacientes (20.39%), seguido del grupo de 60 a 64 años con un 14.56%. El menor porcentaje, se observa en el grupo etario de 30 a 34 años de edad.

Tabla N° 2. Distribución por lugar de residencia de las pacientes con cáncer de mama.

LUGAR DE RESIDENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
URBANO	78	75,73
RURAL	25	24,27
TOTAL:	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

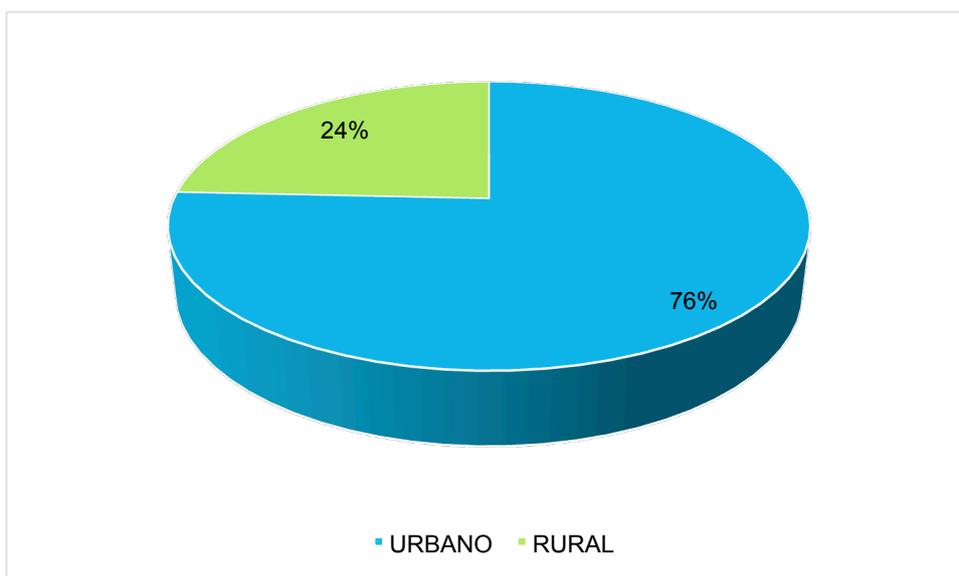


Figura N° 2. Distribución por lugar de residencia de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Se observa que el 24,27% de casos corresponden a pacientes que residen en el sector rural y el resto con el mayor porcentaje equivalente al 75,73% constituyen mujeres residentes en el área urbana.

Tabla N° 3. Distribución por estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama.

ESTADIO CLINICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	7	6,80
IA	5	4,85
IB	2	1,94
IIA	16	15,53
IIB	18	17,48
IIIA	16	15,53
IIIB	10	9,71
IIIC	10	9,71
IV	19	18,45
TOTAL	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Elaboración: El autor.

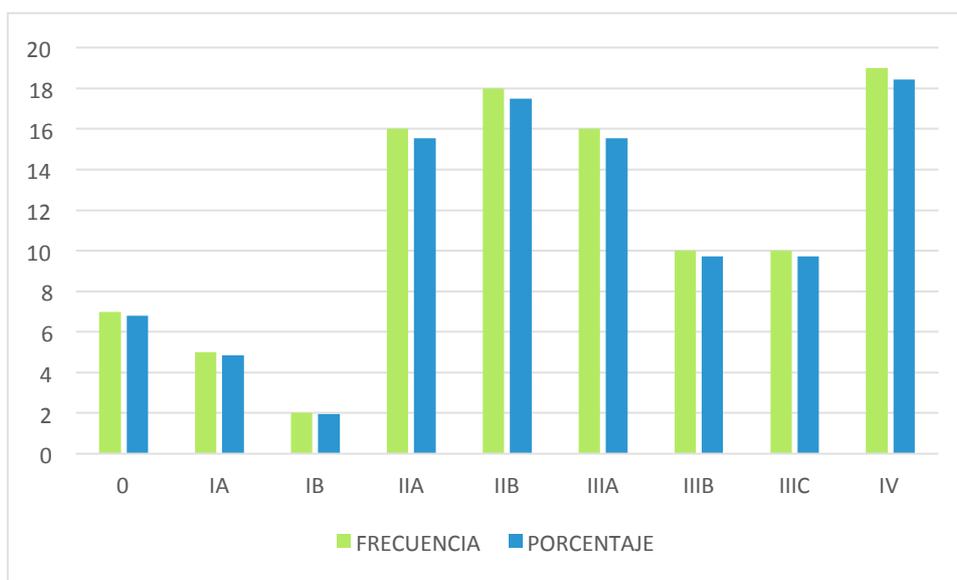


Figura N° 3. Distribución por estadio clínico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Elaboración: El autor.

Se observa que los estadios IIB y IV son los que corresponden a un mayor porcentaje de casos (18.45%), así mismo se observa un 15.53% que corresponde a los estadios IIA y IIIA. En menor porcentaje se ubica el estadio IB con 1.94%.

Tabla N° 4. Distribución por tipo histológico de las pacientes con cáncer de mama.

TIPO HISTOLOGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ductal in situ	6	5,83
Ductal infiltrante	85	82,52
Lobular infiltrante	3	2,91
Mucinoso	2	1,94
Tubular	3	2,91
Medular	1	0,97
Papilar	3	2,91
TOTAL:	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

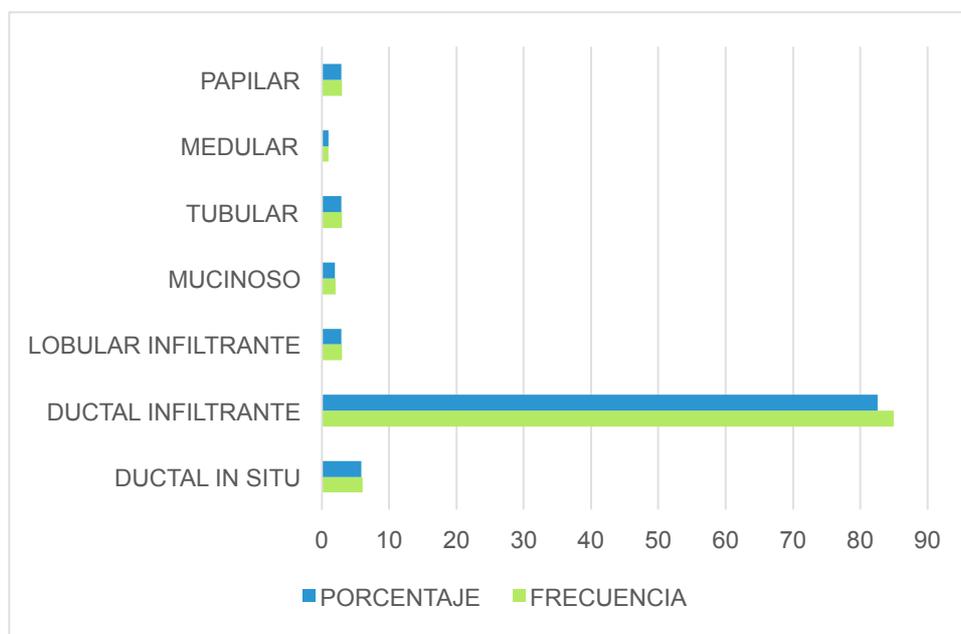


Figura N° 4. Distribución por tipo histológico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Resalta que el carcinoma ductal infiltrante de mama es el tipo histológico más común en esta población con un 82.52%, mientras que la variante medular del carcinoma de mama es la de menor porcentaje con un 0.97%.

Tabla N° 5. Distribución por grado histológico de las pacientes con cáncer de mama.

GRADO HISTOLOGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
G1	15	14,56
G2	49	47,57
G3	39	37,86
TOTAL:	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

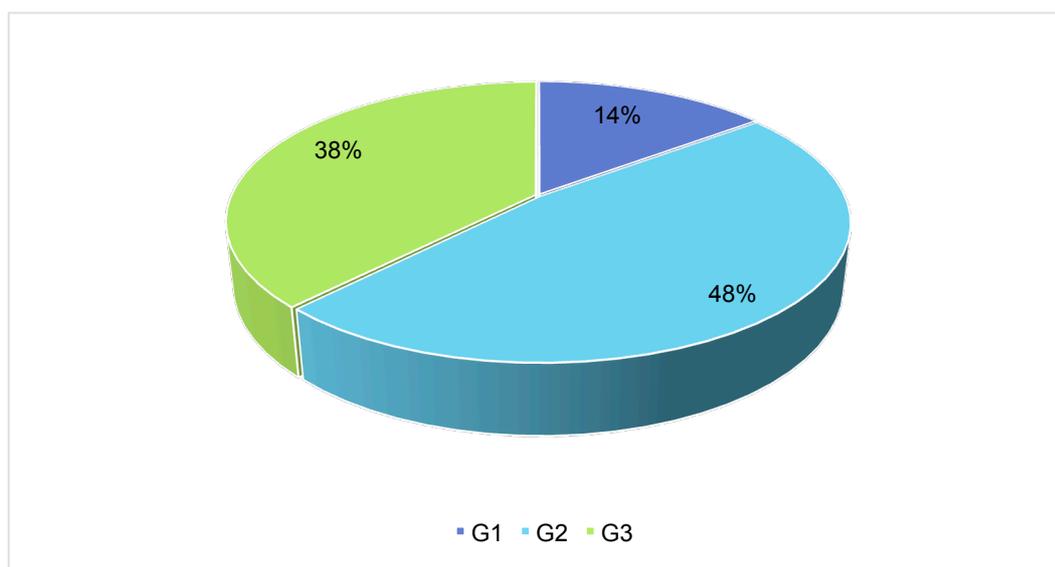


Figura N° 5. Distribución por grado histológico de las pacientes con cáncer de mama
Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

De los datos obtenidos el grado histológico G2 (intermedio) es el de mayor porcentaje con un 47.57%, seguido por el grado histológico G3 (alto) con un 37.86% y finalmente se ubica el grado histológico G1 (bajo) cuyo porcentaje es de 14.56%.

Resultado 2

Tabla N° 6. Distribución por expresión del receptor de estrógeno en pacientes con cáncer de mama

RECEPTOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RE+	53	51,46
RE-	50	48,54
TOTAL:	103	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

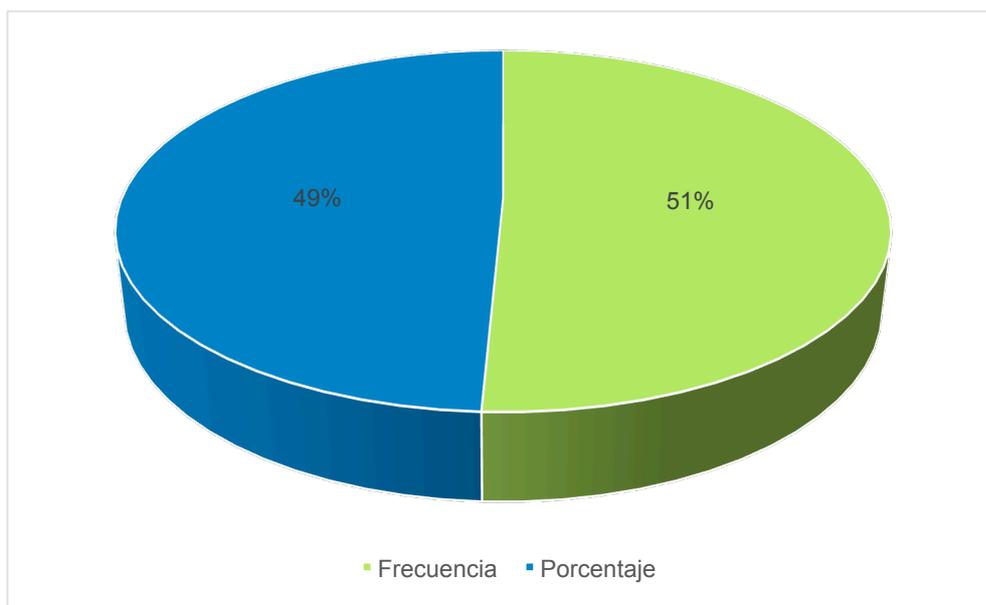


Figura N° 6. Distribución por expresión de receptor de estrógeno en pacientes con cáncer de mama

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Con los datos sobre expresión inmunohistoquímica del receptor hormonal de estrógeno en células neoplásicas se puede observar que en un 51.46% esta expresión fue positiva, mientras que en un 48.54% esta expresión fue negativa.

Tabla N° 7. Distribución por expresión del receptor progesterona en pacientes con cáncer de mama.

RECEPTOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RP+	39	37,86
RP-	64	62,14
TOTAL:	103	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

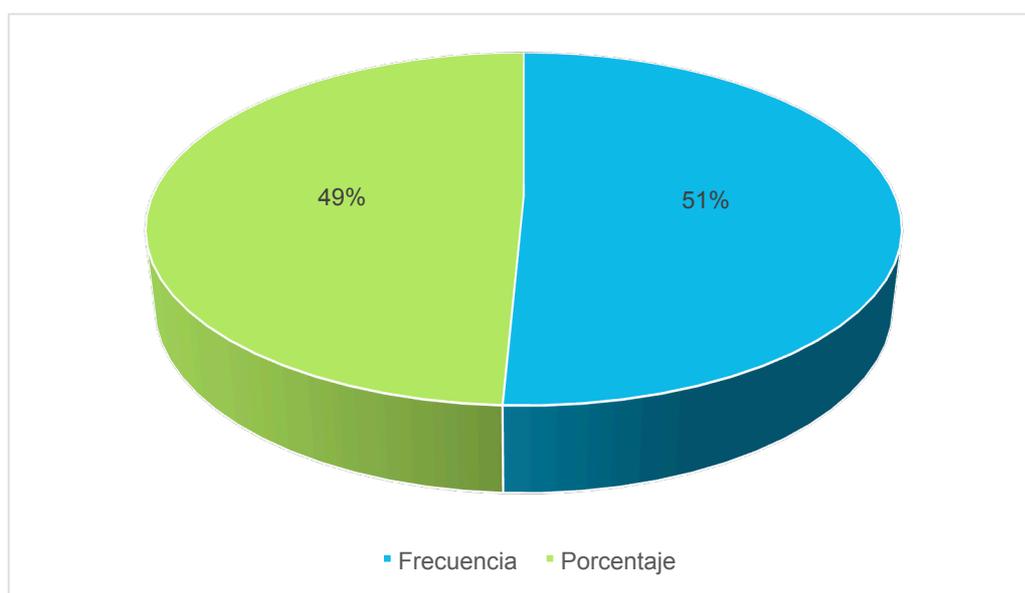


Figura N° 7. Distribución por expresión del receptor progesterona en pacientes con cáncer de mama.

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

Se puede observar que de acuerdo a la expresión inmunohistoquímica del receptor progesterona en células neoplásicas malignas, en un 62.14% la expresión de dicho receptor fue negativa, mientras que con un 37.86% se ubica la expresión positiva del receptor progesterona en células neoplásicas.

Tabla N° 8. Distribución por expresión del marcador HER2 en pacientes con cáncer de mama.

RECEPTOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HER2 +	41	39,81
HER2 -	62	60,19
TOTAL:	103	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

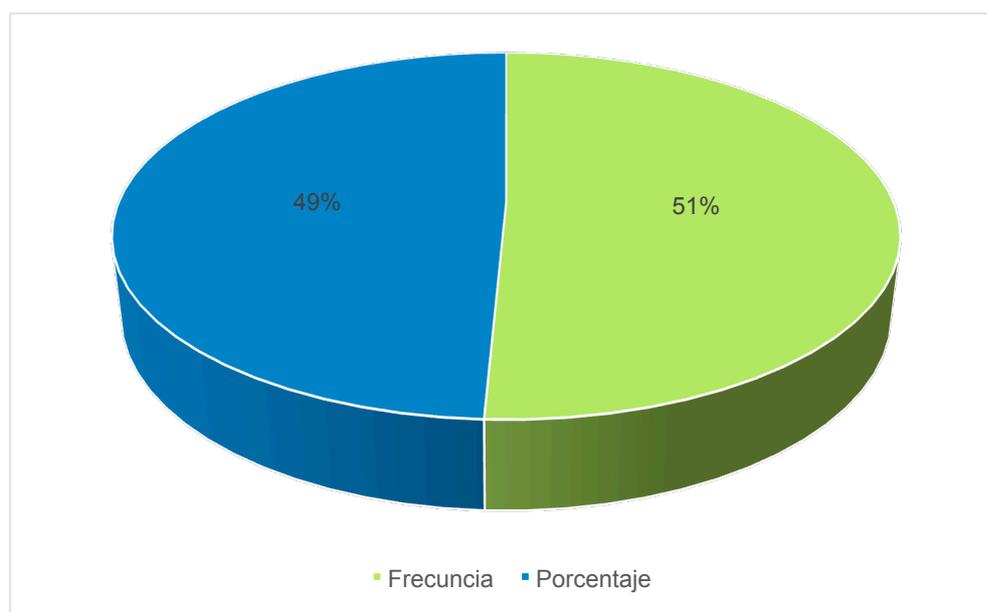


Figura N° 8. Distribución por expresión del marcador HER2 en pacientes con cáncer de mama.

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

De los datos obtenidos, la expresión positiva en células neoplásicas del marcador HER2 es de 39.81%, mientras que esta expresión fue negativa en un 60.19% siendo este el mayor porcentaje del total de la muestra.

Tabla N° 9. Distribución por patrón de expresión de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama.

PATRÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Luminal A	42	40,78
Luminal B	14	13,59
Similar al Basal	20	19,42
HER2 +	27	26,21
TOTAL:	103	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

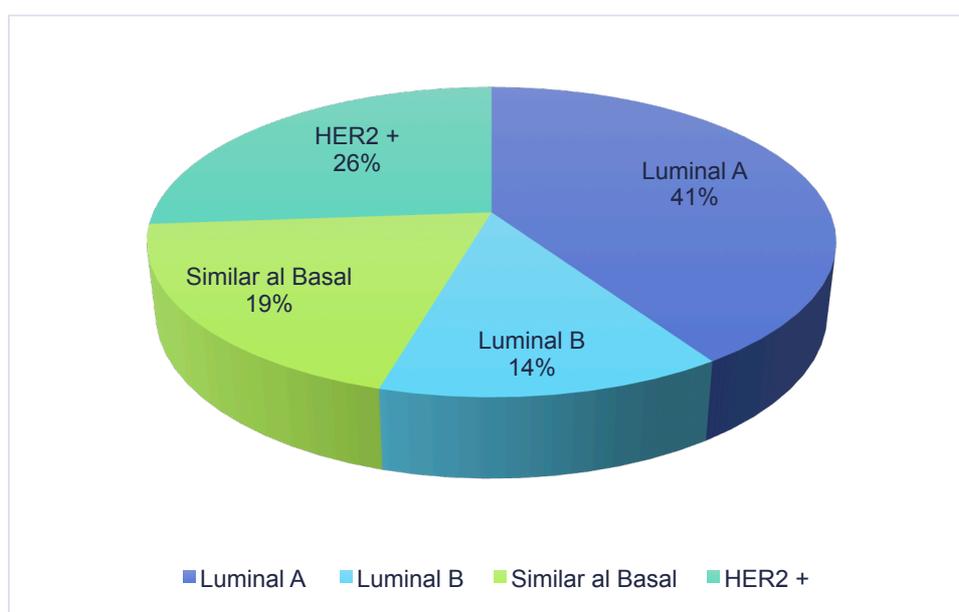


Figura N° 9. Distribución por patrón de expresión de los receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama.

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

De los datos obtenidos, se puede observar que el patrón de expresión de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos más frecuente es el de tipo Luminal A con un 40.78%, seguido del patrón HER2+ con 26.21%, mientras que el patrón triple negativo (Similar al Basal) corresponde a un 19.42% y el patrón triple positivo (Luminal B) corresponde a un 13.59%.

Resultado 3

Tabla N° 10. Distribución por relación entre patrón de expresión y grado histológico de las pacientes con cáncer de mama.

PATRON	GRADO HISTOLOGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Luminal A	G1	8	7,77
	G2	23	22,33
	G3	11	10,68
Luminal B	G1	2	1,94
	G2	8	7,77
	G3	4	3,88
Similar al Basal	G1	1	0,97
	G2	6	5,83
	G3	13	12,62
HER2 +	G1	4	3,88
	G2	12	11,65
	G3	11	10,68
TOTAL:		103	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

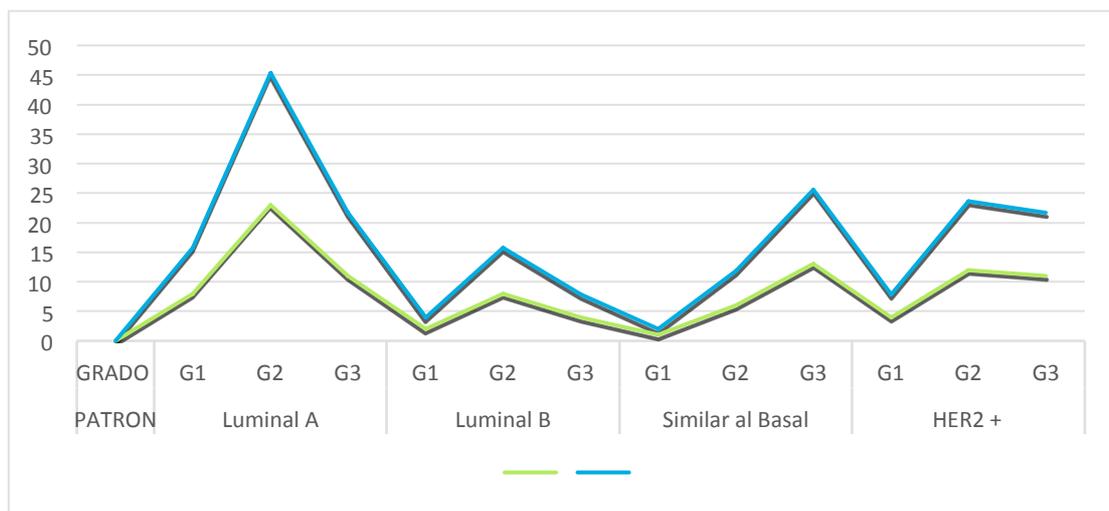


Figura N° 10. Distribución por relación entre patrón de expresión y grado histológico de las pacientes con cáncer de mama.
Fuente: Ficha de recolección de datos.
Elaboración: El autor.

De los datos obtenidos, el patrón de expresión Luminal A se relaciona predominantemente con un grado histológico G2 (intermedio) en un 22.33%, al igual que los patrones Luminal B con 7.77% y HER2+ con 11.65%; mientras que el patrón de expresión inmunohistoquímico Similar al Basal se relaciona con un grado más alto (G3) en un 12.62%.

DISCUSIÓN

El objetivo general de esta investigación fue determinar el estado de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama por estadios mediante revisión de resultados de análisis de inmunohistoquímica para conocer los patrones de expresión más frecuentes.

En la presente investigación se analizó un total de 103 pacientes femeninas de las cuales se encontró que en el grupo de edad de 45 a 49 años, se encuentra el porcentaje más alto de pacientes con un 20.39%; seguido del grupo de 60 a 64 años con un 14.56% y el de 55 a 59 años con un 13,59%; el promedio de edad fue de 56.95 años con una desviación estándar de 13.01, datos comparables con los resultados obtenidos del estudio de González-Müller (2005), en los que el promedio de edad fue de 56,8 años con desviación estándar [DE] 13,1 años, trabajo en el cual se analizaron características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo en el que se realizó una evaluación de 274 casos de carcinoma infiltrante de mama primario diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú; esto a su vez concuerda con resultados de diferentes estudios que sugieren que la edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama es de 59.5 años de edad. (IARC, 2014)

Los tipos histológicos infiltrantes más comunes fueron, en primer lugar el ductal infiltrante con un 82.52%, seguido del lobular infiltrante en 2,91% y papilar también con 2,91%; Gonzales-Müller (2005) obtuvo como tipo histológico más prevalente el ductal infiltrante (77%), seguido del lobulillar infiltrante (9,9%); Puertas & Naranjo, (2014) en un estudio sobre Determinación de concordancia de expresividad de HER2 entre inmunohistoquímica e hibridación in situ fluorescente (FISH) y su relación con expresión de Topoisomerasa $\alpha 2$ en carcinoma invasor de mama en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito reportaron el 95% fueron ductal infiltrante (n=57), seguido de un 3.3% de casos de lobular infiltrante (n=2) y un solo caso (1.7%) de papilar infiltrante. Datos similares se reportan por Bilous, y otros (2003) estudio en el que el carcinoma ductal infiltrante no especificado correspondía al el 81,5% y 10% al tipo lobular infiltrante.

Puertas & Naranjo, (2014) en su estudio determinaron en cuanto al estadiaje tumoral, que los estadios IA y IIA fueron los más frecuentes, seguido de IIB, en la presente investigación se encontró que los estadios IIB y IV son los que corresponden a un mayor porcentaje de casos 18.45% cada uno, así mismo se observa un 15.53% que corresponde a los estadios IIA y IIIA.

En cuanto al grado histológico G2 (intermedio) es el de mayor porcentaje con un 47.57%, seguido por el grado histológico G3 (alto) con un 37.86% y finalmente se ubica el grado histológico G1 (bajo) cuyo porcentaje es de 14.56%, datos similares a los encontrados en el

estudio de Chico-Urbina (2015) sobre implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, unidad de mastología de la ciudad de Quito, en el que el grado de diferenciación tumoral 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 que también guardan relación con el estudio de Blows et al 2010 que encuentra un mayor porcentaje en el grado 2 (42%) y grado 3 (42%) en comparación al grado 1 (16%).

En lo que se refiere a la expresión de receptores RE, RP, se determinó que la expresión inmunohistoquímica del receptor hormonal de estrógeno en un 51.46% fue positiva, mientras que en un 48.54% fue negativa, además la expresión del receptor progesterona en células neoplásicas malignas, fue negativa en un 62.14%, mientras que con un 37.86% se ubica la expresión positiva del mismo; la expresión positiva en células neoplásicas del marcador HER2 fue de 39.81%, mientras que esta expresión fue negativa en un 60.19% siendo este el mayor porcentaje del total de la muestra, datos que se pueden comparar con el estudio de González-Müller (2005) en el que hubo sobreexpresión 3+ del HER-2 en 23,4%, 2+ en 3,3%, mientras en los casos negativos se la observó en 73,4%; se halló expresión de receptores de estrógenos en 161 de 274 (58,8%) casos, mientras la de receptor de progesterona en 192 de 273 (70,3%)

Chico-Urbina (2015) también determina que en cuanto a los subtipos moleculares, el de 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 el presente estudio el patrón de expresión de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos más frecuente es el de tipo Luminal A con un 40.78%, mientras que el patrón triple negativo (Similar al Basal) corresponde a un 19.42% y el patrón triple positivo (Luminal B) corresponde a un 13.59%. Al analizar el subtipo molecular por Inmunohistoquímica de los tumores, Puertas & Naranjo, (2014) obtuvieron que el 30%(n=18) fueron Luminal A y en igual porcentaje se clasificaron como Luminal B.

Finalmente, el patrón de expresión Luminal A se relaciona predominantemente con un grado histológico G2 (intermedio) en un 22.33% y G3 (alto) en 10.68%, mientras que el tipo Luminal B se relaciona con un grado G2 en un 7.77% y el tipo HER2+ se relaciona más frecuentemente con un grado G2 en un 11.65%; mientras que el patrón de expresión inmunohistoquímico Similar al Basal se relaciona con un grado más alto (G3) en un 12.62% y con un grado G2 en 5.83%, datos que se pueden contrastar con las observaciones de

Chico-Urbina (2015) en el que el estudio de la relación del grado de diferenciación tumoral en grado 1, grado 2 y grado 3 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.

CONCLUSIONES

- Los estadios clínicos IIB y IV son los que corresponden a un mayor porcentaje de casos 18.45% cada uno, de los cánceres invasores, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, en un 82.52%, en cuanto al grado histológico G2 fue el de mayor porcentaje en un 47.57%, seguido por el grado histológico G3 en un 37.86% y finalmente el grado histológico G1 en un 14.56%.
- El 51.3% de la población estudiada presentó positividad para receptores de estrógeno, mientras que el 62.14%, presentó negatividad para el receptor progesterona, la expresión del marcador HER2 fue negativa en un 60.19% y positiva en 39.81, respecto al patrón de expresión inmunohistoquímica, el subtipo molecular más frecuente fue el subtipo Luminal A en un 40.78%, seguido del subtipo Triple Negativo (Similar al Basal) en un 19.42%, el HER 2+ en un 26.21% y finalmente el Luminal B en 13.59%.
- Se identificó que la relación entre el grado histológico y el patrón de expresión inmunohistoquímico es el siguiente: Luminal A se relaciona predominantemente con G2 en 22.33%, Luminal B con G2 en una proporción de 7.77%, al igual que HER2+ con G2 en 11.65% y Similar al Basal con G3 en 12.62%.

RECOMENDACIONES

Se puede recomendar:

- Tomar en consideración y con la importancia que ameritan a los subtipos moleculares de cáncer de mama, por parte del personal de médicos especialistas del Instituto del Cáncer SOLCA Loja, dadas sus implicaciones pronósticas, con el objetivo de brindar una terapia individualizada adaptada a cada paciente.
- Al personal médico del Instituto del Cáncer SOLCA Loja, vigilar de manera objetiva la correcta elaboración de la historia clínica de cada paciente, asegurando que los datos sobre interpretación de exámenes y resultados de patología sean precisos, para la obtención de información completa y veraz.
- Fomentar la correcta redacción de los datos de historia clínica de cada paciente, en el sistema informático del Instituto del Cáncer SOLCA Loja, puesto que es la herramienta de mayor utilidad para obtener información de una manera ordenada y rápida.
- A los estudiantes de la titulación de medicina Universidad Técnica Particular de Loja, considerar al presente trabajo, en futuros proyectos de investigación acerca del estado de receptores hormonales y marcadores inmunohistoquímicos, para ampliarse en relación a otras variables sobre todo de seguimiento clínico de las pacientes, especialmente recabar sobre información de carácter pronóstico y supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, D. C. (2013). *Histopathology Reporting Guidelines for Surgical Cancer* (Tercera ed.). London, UK: Springer.
2. Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García, N., & Robles Díaz, L. (18 de Junio de 2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria. *Semergen*, 8(40), 460-472. doi:10.1016/j.semerng.2014.04.006
3. Bilous, M., Ades, C., Armes, J., Bishop, J., Brown, R., Cooke, B., . . . Tan, L. (Abril de 2003). Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast*, 12(2), 92-98. doi:10.1016/S0960-9776(02)00273-4
4. Bleiweiss, I. (19 de Diciembre de 2013). *UpToDate*. Recuperado el 19 de Julio de 2015, de Pathology of breast cancer: <http://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer>
5. Blows, F. M., Driver, K. E., Schmidt, M. K., Broeks, A., Van Leeuwen, F. E., & Wesseling, J. (Mayo de 2010). 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*, 7(5), e1000279. doi:10.1371/journal.pmed.1000279.
6. Chico-Urbina, M. I. (2015). *Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugino Espejo, Unidad de Mastología*. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR, FACULTAD DE MEDICINA. Quito-Ecuador: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR.
7. Colozza, M., Larsimont, D., & Piccart, M. J. (01 de Junio de 2005). Progesterone Receptor Testing: Not the Right Time to Be Buried. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16), 3867-3868. doi:10.1200/JCO.2005.05.167
8. Comănescu, M., Potecă, A., Cocosila, C., & Potecă, T. (Julio de 2014). The many faces of triple negative breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 109(4), 471-479.
9. Curado, M. P. (2011). Breast cancer in the world: Incidence and mortality. *Salud Publica Mex*, 53(5), 372-384.
10. Duarte, C. A. (Marzo de 2015). El cáncer de mama, desafío mundial. *Revista colombiana de cancerología*, 19(1), 1-2. doi:10.1016/j.rccan.2015.02.001

11. Esserman, L. J., & Joe, B. N. (24 de Agosto de 2015). *UpToDate*. Obtenido de Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer>
12. González-Del Rio, R. (2011). *Implicaciones pronósticas en los subtipos moleculares del cáncer de mama*. Medicina. Salamanca: Universidad de Salamanca. Obtenido de http://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/83228/1/DME_Gonz%C3%A1lezDelRio_Rosa_Implicaciones.pdf
13. González-Müller , C. (2005). Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. *An Fac Med Lima*, 2(66), 89-99.
14. González-Robledo, M. C., González-Robledo, L. M., & Nigenda, G. (2013). Formulación de políticas públicas sobre el cáncer de mama en América Latina. *Rev Panam Salud Publica*, 33(3), 183–9.
15. Hammond, E. M. (4 de Enero de 2016). *Hormone receptors in breast cancer: Clinical utility and guideline recommendations to improve test accuracy*. (D. F. Hayes, Editor) Recuperado el 12 de Abril de 2016, de UpToDate: <http://www.uptodate.com/contents/hormone-receptors-in-breast-cancer-clinical-utility-and-guideline-recommendations-to-improve-test-accuracy>
16. IARC. (10 de Diciembre de 2012). *International Agency for Research on Cancer*. Obtenido de Globocan 2012: Estimated incidence, Mortality and Prevalence World Wide in 2012: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
17. IARC. (2014). *Cancer Incidence in Five Continents* (Vol. X). Lyon, Francia: IARC Scientific Publications; 164 . Recuperado el 25 de Febrero de 2016
18. INEC. (2011). *Anuario de Egresos Hospitalarios*. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2011.pdf
19. INEC. (2014). *Anuario de Estadísticas Hospitalarias: Egresos y Camas*. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2014.pdf

20. Instituto del Cáncer SOLCA-Loja. (2010). *Registro de Tumores SOLCA Loja*. Loja.
21. Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. (2012). *HARRISON Principios de Medicina Interna*. México: McGraw Hill Interamericana S.A.
22. Panal-Cusati, M., Herrera de la Muela, M., Hardisson-Hernaez, D., Choqueneira-Dionisio, M., Román-Guindo, A., & de Santiago-García, F. J. (Octubre de 2014). Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 27(4), 163-169. doi:10.1016/j.senol.2014.07.005
23. Puertas, M. E., & Naranjo, W. A. (2014). *Determinación de concordancia de expresividad de HER-2 entre inmunohistoquímica e hibridación in situ fluorescente (FISH) y su relación con expresión de Topoisomerasa A2 en carcinoma invasor de mama en el Hospital Carlos Andrade Marín 2012-2013*. Universidad Central del Ecuador, Posgrado de Anatomía Patológica. Quito: Facultad de Ciencias Médicas.
24. Schnitt, S. J. (2010). Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology*(23), S60–S64. doi:10.1038/modpathol.2010.33
25. Sotiriou, C., & Puzsta, L. (19 de Febrero de 2009). Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*(360), 790-800. doi:10.1056/NEJMra0801289
26. Vici, P., Pizzuti, L., Natoli, C., Gamucci, T., Di Lauro, L., Barba, M., . . . Marchetti, P. (Febrero de 2015). Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer Treatment Reviews*, 41(2), 69–76. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.005
27. Yamauchi, H., & Hayes, D. F. (11 de Enero de 2016). *UpToDate*. Obtenido de HER2 and predicting response to therapy in breast cancer: <http://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast-cancer>
28. Yarden, Y. (2001). Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology*, 61(2), 1-13. doi:10.1159/000055396
29. Zwart, W., Vasiliki, T., & Carroll, J. S. (Abril de 2011). Estrogen receptor-positive breast cancer: a multidisciplinary challenge. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 3(2), 216-230. doi:10.1002/wsbm.109

ANEXOS

