



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

**“CORRELACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA SUBTIPO LUMINAL CON LAS VARIABLES
HISTOPATOLÓGICAS DE MAL PRONÓSTICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ARTEMIO GIL LEÓN

TUTOR:

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES



MEXICO D.F, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

Dr. Oscar Martínez Rodríguez

Director General

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Victor Alberto Olguín Cruces

Médico Adscrito al Servicio de Patología

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

ÍNDICE.

Resumen.....	04
Antecedentes.....	05
Material y métodos.....	14
Resultados	15
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29
Anexos.....	32

RESÚMEN

TÍTULO: CORRELACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA SUBTIPO LUMINAL CON LAS VARIABLES HISTOPATOLOGICAS DE MAL PRONÓSTICO

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente de la población femenina, y constituye la primera causa de muerte por cáncer. La evaluación histopatológica sigue siendo el elemento crítico más importante para determinar el pronóstico en pacientes con carcinoma mamario.

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo es clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos, correlacionando los subtipos A y B con factores de mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal y descriptivo de enero 2011 a diciembre 2013 con 412 pacientes, llevándose a cabo la revisión de expedientes clínicos, para correlacionar los subtipos luminal A y B con los factores de mal pronóstico.

RESULTADOS: 199 pacientes con Cáncer Luminal A, 52 con luminal B, edad media 58.49 años, grado histológico II más frecuente, tamaño tumoral más frecuente <20 mm, afección ganglionar de 1 a 2 ganglios en ambos, con invasión vascular ausente en la mayoría de las pacientes con luminal A y en la mitad del luminal B, carcinoma in situ se ausente en la mayor parte de las pacientes (119 y 32 pacientes) respectivamente para los subtipos luminal A y B al igual que las metástasis ganglionares.

CONCLUSIONES: Se demostró significancia estadística en la asociación de cánceres de mama tipo luminal A y B con variables de mal pronóstico como tamaño tumoral, grado histológico y metástasis ganglionares, mas no para la edad, invasión vascular y presencia de carcinoma in situ.

ANTECEDENTES.

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo ⁽¹⁾. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. Al respecto, México se ubica en un nivel intermedio con tasas cuatro veces menores, siendo cada vez un problema de salud más importante por la tendencia ascendente de su incidencia y mortalidad, determinadas tanto por el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como por la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías en un 90%. Esto, se ve reflejado en su incidencia, desde 2006 ya ocupaba el primer lugar de mortalidad, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino. Para 2009 el número de defunciones registradas alcanzaba 4 964 con una tasa de mortalidad de 17 por cada 100 mil mujeres de 25 o más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años. En el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por cada 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil ^(2,3).

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, un patrón similar al encontrado en 2002. Ello significa que en 2003, las

instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas.

Con el fin de detectar el cáncer de mama en estadios tempranos, se han implementado múltiples medidas. El tamizaje es una prueba que se utiliza para examinar a las personas que no tienen síntomas de una enfermedad particular, para identificar a las personas que quizá tengan esa enfermedad, y para permitir que la misma sea tratada en un estadio inicial, cuando hay más probabilidades de lograr la curación. Desde hace muchos años se han promovido el autoexamen y el examen clínico de mama como métodos generales de tamizaje para un diagnóstico precoz del cáncer de mama, a fin de disminuir la morbilidad o la mortalidad; pero aún no están claros los posibles beneficios y daños. A estos exámenes se ha agregado un método de gabinete: la mastografía, que utiliza radiografías, para intentar descubrir los cánceres de mama en forma temprana, aun antes de percibir algún nódulo ^(4,5).

La presencia o ausencia de carcinoma ante una sospecha clínica o mastográfica únicamente puede ser revelada a través de una muestra de tejido. La biopsia continúa siendo la técnica estándar para el diagnóstico, tanto en lesiones palpables como en lesiones no palpables, y es el método de evaluación inicial preferido. Estudios han demostrado que la combinación del examen físico, imágenes radiográficas y la confirmación cito/histopatológica, referidos como el “triple test”, pueden producir niveles de exactitud mayores al 90% cuando los tres componentes son concordantes para benignidad o malignidad.

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

Analizado desde el punto de vista de la inmunohistoquímica el cáncer de mama se ha clasificado por las características del tumor en cuatro grupos fundamentales, donde la

presencia o no de receptores de estrógenos son definitivos para la categorización de esta clasificación. Así tenemos:

1. Tumores con receptores de estrógenos positivos
 - a. LUMINAL A: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos o negativos, c-erB-2 negativo.
 - b. LUMINAL B: receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, c-erB-2 positivo.
2. Tumores con receptores de estrógeno negativos
 - a. HER 2 NEU: receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, c-erB-2 positivo.
 - b. *BASAL LIKE*: receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativos, c-erB-2: negativo.

Tabla 1. Subtipos de Cáncer de Mama determinados por perfiles de expresión génica.

Modificada de Schnitt 2009 ⁽¹³⁾

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

La determinación por microarreglo de ADN, ha permitido identificar las características genéticas del tumor, situación de alta complejidad, y de una manera mucho más amplia permite la identificación de mayores o menores alteraciones genéticas en un tumor, proporcionando entonces una diferenciación entre bajo y alto riesgo en relación al comportamiento del mismo ^(6,7,8).

La evaluación histopatológica sigue siendo el elemento crítico más importante para determinar el pronóstico en pacientes con carcinoma mamario. Sin embargo una vez establecido el diagnóstico, existen diversos datos para poder anticipar tanto el comportamiento tumoral (pronóstico) como la posible respuesta al tratamiento (predictivo).

Los factores pronósticos más útiles, desde el punto de vista del resultado anatomopatológico en el carcinoma de glándula mamaria incluyen: el tamaño tumoral, el tipo histológico, la presencia o no de metástasis a ganglios linfáticos axilares, la positividad o negatividad de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2/neu ^(9,10).

En general aproximadamente entre 40 y 50% de los pacientes que desarrollan cáncer mamario morirán por su enfermedad. Para tratar de mejorar esta situación, el médico puede decidir la administración de terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico, sin embargo a pesar de que esta es potencialmente benéfica, la mayoría de los medicamentos citotóxicos y hormonales pueden causar toxicidad y reacciones secundarias adversas. Idealmente se deberían restringir estos medicamentos a aquellos pacientes en quienes se pudiera conocer la probabilidad de desarrollar recurrencia, o de morir por la enfermedad, bien la probabilidad de responder al tratamiento. No todos los factores que se dispone hasta el momento son precisos, y en ocasiones se prefiere iniciar terapia adyuvante en la mayoría de los pacientes, lo cual beneficia a aquellos que la requieren, pero que incluso podría perjudicar a los pacientes que no la necesitan.

Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo.

Recientemente, investigaciones genómicas han demostrado que las características moleculares de las neoplasias mamarias tienen implicación importante para el pronóstico y para la decisión terapéutica.

El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos ^(11,12).

Perou y colaboradores estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. Con la utilización de microarreglos de cADN, se apoya la factibilidad y utilidad de este método para estudiar la variación en el patrón de expresión genética del cáncer. Estos autores sugirieron que la diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética que puede capturarse utilizando microarreglos del cADN. Estas investigaciones en el patrón de expresión genética proporcionarían las bases para mejorar la taxonomía molecular del cáncer de mama ⁽¹³⁾.

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos y pérdida de 16q, en cambio los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación del HER2 con cariotipos complejos.

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) o incluso inmunohistoquímica (IHQ).

Se han propuesto varias clasificaciones como un intento para correlacionar estos grupos moleculares en perfiles de expresión IHQ utilizando receptores de estrógeno, progesterona, Her2 y Ki67. Ruíz Martín y colaboradores compararon los tres principales sistemas de clasificación molecular para determinar cuál de estos era el mejor,

concluyendo que aquella clasificación que incluye la expresión del índice de proliferación de Ki67 predice mejor el pronóstico que las otras clasificaciones. El Ki67 está incluido en los tumores luminales, aquellos que presenten una expresión de Ki67 igual o menor del 10% corresponden a los luminales A y aquellos que presenta mayor del 10% de expresión de ki67 corresponden al luminal B, no observando sobreexpresión de Her2.

- Clasificación molecular 1: Luminal A (LA) 1: (RE o RP +, HER2-), Luminal B (LB) 1: (RE o RP+, HER2+), Triple Negativo (TN) (RE-, RP-, HER2-) y HER2 (RE-, RP-, HER2+).

- Clasificación molecular 2: LA2 (RE o RP \geq 75%, HER2-), LB2 (RE <75%, RP <75%, HER2-), TN (RE-, RP-, HER2-), ERBB2 (RE-, RP-, HER2+), LAHH (RE o PR \geq 75%, HER2+), LBHH (RE <75%, RP <75%, HER2+).

- Clasificación molecular 3: LA3 (RE or RP+, HER2-, Ki67 \leq 10%), LB3 (RE o RP+, HER2-, Ki67 >10%), Luminal HER2+ (RE or RP+, HER2+), TN (RE-, RP-, HER2-) and HER2 (RE-, RP-, HER2+).

Como se ha descrito, los estudios que utilizan perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos. 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. 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 de algunos pacientes.

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos: luminal A y B, HER2-positivo, basal y similar a la mama normal. 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. 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 topoisomerasa 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 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 HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. 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 ⁽¹⁴⁾.

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. En la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante HE y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, c-erbB-2, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, P63 y EGFR como marcadores más relevantes), se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica. En conclusión, su uso permite obtener información clínica, evolutiva y pronóstica que permitirá determinar su manejo terapéutico adecuado así como su seguimiento a corto, mediano y largo plazo ⁽¹⁵⁾.

De acuerdo a un estudio realizado en el Hospital de Navarra, en un total de 277 pacientes realizado por el departamento de Cirugía General se encontró que los subtipos de Cáncer

luminal mostraron ser de forma significativa tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz en el momento del diagnóstico, niveles altos de BCL-2 y bajo índice de proliferación con Ki67.

La edad media de presentación en el cáncer de mama en este estudio fue de 59.8 años (rango de 29-94 años), aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad en los 5 subtipos moleculares.

El análisis de esta serie demostró una asociación entre los fenotipos de carcinoma de mama y el tamaño tumoral (0.0004) observándose que en el momento del diagnóstico los carcinomas de mama de tipo luminal presentan un tamaño tumoral más pequeño que los de tipo basal y que los tipo HER-2. El 67.6 y el 59.1 % de los carcinomas de mama de tipo luminal A y B respectivamente tenían un tamaño inferior a 2 cm, mientras que el 22.7 % de los carcinomas de mama de tipo basal tenía menos de 2 cm. El 77.2 % de los carcinomas de mama de tipo basal presentaban un tamaño superior a 2 cm.

Al categorizar los carcinomas de mama según el tipo histológico las diferencias encontradas en los diferentes subgrupos moleculares no fueron estadísticamente significativas ($p= 0.16$), en todos los subtipos moleculares, el carcinoma ductal infiltrante (CDI) fue el subtipo predominante. Los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante (CLI) se observaron sobre todo en los subtipos luminal (14.7 % de casos en el subtipo luminal A, 8.1 % de casos en el subtipo luminal B), en los carcinomas de mama de tipo basal no se observaron CLI, mientras que en el subtipo HER-2, solo un 3.7 % de los casos era CLI.

El grado histológico se asoció de forma significativa al subtipo molecular ($p=0.0004$), los carcinomas de mama bien diferenciados se observaron con mayor frecuencia en los carcinomas de tipo luminal A, el 43 % de los carcinomas de mama de tipo luminal A era grado I, el 41 % grado II y el 16 % era grado III.

No se observó asociación estadísticamente significativa entre los fenotipos tumorales y el cuadrante afecto, la localización tumoral y la afección del ganglio centinela. En cambio las diferencias en los distintos subtipos moleculares fueron estadísticamente significativas en cuanto al compromiso de ganglios axilares, el subtipo basal y el subtipo HER-2 presentaron un compromiso ganglionar significativamente mayor que el resto de subtipos

($p= 0.0004$). la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico en los carcinomas de mama de tipo luminal A fue del 27.6 %; en los carcinomas de mama de tipo luminal B del 42.8 %; en los carcinomas de mama de tipo HER-2 del 51.8 % y en los del tipo basal del 54.5 %.

En los diferentes subtipos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estadio tumoral en el momento del diagnóstico. La mayor parte de los carcinomas de mama de tipo luminal A (54.1 %) se encontraban en estadio tumoral I mientras que, tan solo el 18.2 % y el 26 % de los carcinomas de mama subtipo basal y HER-2 respectivamente, se encontraban en estadio I. El 50 % de los carcinomas de mama de tipo basal fue catalogado en estadio II y el 31.8 % en estadio III.¹⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo para determinar la correlación del cáncer de mama subtipos A y B con sus variantes de mal pronóstico, llevado a cabo en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Ginecoobstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala” en el periodo comprendido entre el mes de enero del año 2011 a diciembre del 2013. Este proyecto fue autorizado por el comité de investigación y ética de dicho hospital con número de registro R-2014-3606-25.

Se llevó a cabo con un total de 412 pacientes de los cuales se recabo nombre y número de afiliación y con diagnóstico de carcinoma mamario. Se realizó búsqueda y revisión de expedientes clínicos así como de los reportes de histopatología y de inmunohistoquímica de las 412 pacientes, clasificándolas inicialmente con los diagnósticos de carcinoma de mama subtipos luminal A y B, posteriormente estas pacientes se agruparon de acuerdo a la edad, clasificación molecular, tipo histológico, variante morfológica, grado histológico, tamaño tumoral, invasión vascular, carcinoma in situ y metástasis ganglionar.

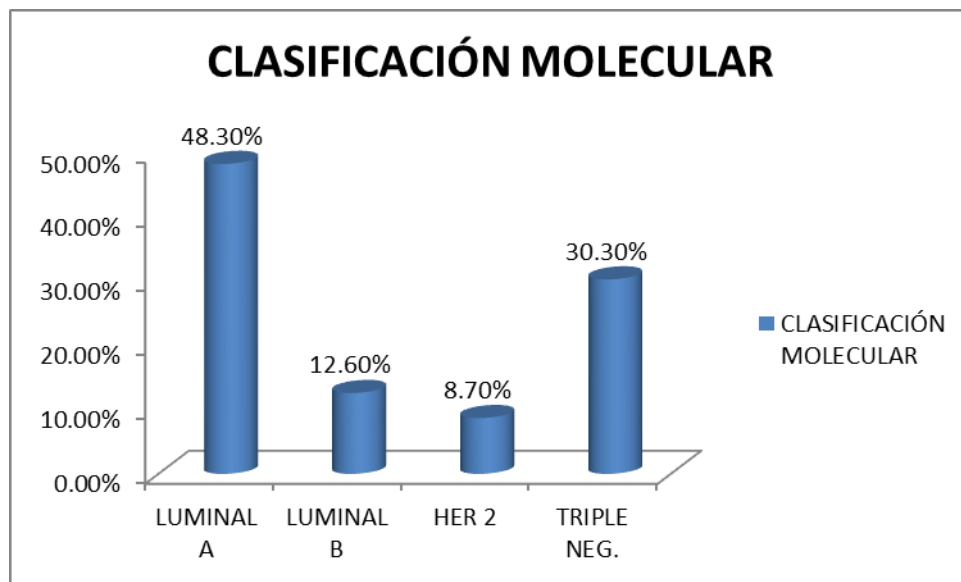
Se anotaron los datos referidos en una hoja de recolección de datos y se captaron en tabla de cálculo Excel, posteriormente utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics se realizó análisis estadístico descriptivo y bivariado (χ^2).

RESULTADOS.

Se estudiaron 412 carcinomas de mama que fueron catalogadas según la clasificación molecular de Perou y col, siendo los más frecuentes los de mama de tipo luminal A con 199 casos (48.3 %), seguido de los carcinomas triple negativo con 125 casos (30.3%), los carcinomas de tipo luminal B con 52 casos (12.6%) y por último los carcinomas tipo HER 2 que mostraron 36 casos (8.7%). Ver tabla y gráfica 1

CANCER DE MAMA CLASIFICACIÓN MOLECULAR.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Her 2	36	8.7 %
Ca luminal A	199	48.3%
Ca. Luminal B	52	12.6%
Triple negativo	125	30.3%
TOTAL	412	100%

Tabla 1. Frecuencia de cáncer de mama (clasificación molecular).



Gráfica 1. Porcentaje de cáncer de mama de acuerdo a la clasificación molecular.

La edad media de presentación del carcinoma de mama en nuestro estudio fue 57.24 años, mediana de 56 años y desviación estándar de 13.95. Ver tabla 2.

Variables	Frecuencia
TOTAL	412
MEDIA DE LA EDAD	57.24
MEDIANA	56.00
DESVIACION ESTANDAR	13.955

Tabla 2. Media, mediana y desviación estándar de la edad de carcinoma molecular.

El grupo de edad más frecuente fue de 46 a 50 años con 62 casos (15%) seguidos de 51 a 55 años con un promedio de 13.6% y el de menor frecuencia fue el de menos de 35 años con 18 casos (4.4%).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <= 35	18	4,4	4,4	4,4
36 - 40	27	6,6	6,6	10,9
41 - 45	38	9,2	9,2	20,1
46 - 50	62	15,0	15,0	35,2
51 - 55	56	13,6	13,6	48,8
56 - 60	47	11,4	11,4	60,2
61 - 65	46	11,2	11,2	71,4
66 - 70	40	9,7	9,7	81,1
71 - 75	30	7,3	7,3	88,3
76+	48	11,7	11,7	100,0
Total	412	100,0	100,0	

Tabla 3. Frecuencia de edad del cáncer de mama.

En cuanto a tipo histológico del cáncer de mama se observó el tipo ductal con un número de casos de 248 (60.2 %) siguiendo el mixto con 56 casos (13.6 %) y el lobulillar 50 casos (12.1 %). Ver tabla 4

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	43	10,4	10,4	10,4
	Ductal	248	60,2	60,2	70,6
	Lobulillar	50	12,1	12,1	82,8
	Medular	1	,2	,2	83,0
	Metaplasico	1	,2	,2	83,3
	Mixto	56	13,6	13,6	96,8
	Mucinoso	6	1,5	1,5	98,3
	Papilar	2	,5	,5	98,8
	Tubulolobulillar	5	1,2	1,2	100,0
	Total	412	100,0	100,0	

Tabla 4. Distribución de acuerdo al tipo histológico del cáncer de mama.

En cuanto al tamaño tumoral se encontró que en la mayor parte 98 casos (23.8 %) no se presentó tumoración, seguido por 60 casos con tumoración de 16-20 mm (14.6 %) y 11-15 mm en 54 casos (13.1 %). Ver tabla 5.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	98	23,8	23,8	23,8
	1 - 5	17	4,1	4,1	27,9
	6 - 10	48	11,7	11,7	39,6
	11 - 15	54	13,1	13,1	52,7
	16 - 20	60	14,6	14,6	67,2
	21 - 25	42	10,2	10,2	77,4
	26 - 30	36	8,7	8,7	86,2
	31 +	57	13,8	13,8	100,0
	Total	412	100,0	100,0	

Tabla 5. Distribución del tamaño tumoral del cáncer de mama.

La variante morfológica más encontrada en el cáncer de mama fue la del tipo carcinoma Ductal Invasor (NOS) con un total de 224 casos (54.1%), seguida por el clásico con frecuencia de 25 casos (6.1%).

El grado histológico más frecuente fue el grado 2 con un total de 139 pacientes (33.7%), en segundo lugar el grado 3 con un total de 112 pacientes (27.2%), y en menor frecuencia el grado I con 65 pacientes (15.8 %). Ver tabla 6.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	96	23,3	23,3	23,3
	1	65	15,8	15,8	39,1
	2	139	33,7	33,7	72,8
	3	112	27,2	27,2	100,0
	Total	412	100,0	100,0	

Tabla 6. Distribución del grado histológico en el cáncer de mama.

La invasión vascular se encontró ausente en un total de 331 pacientes (80.3%) y presente en solo 81 casos (19.7 %). Ver tabla 7.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	331	80,3	80,3	80,3
	PRESENTE	81	19,7	19,7	100,0
	Total	412	100,0	100,0	

Tabla 7. Presencia de invasión vascular en el cáncer de mama.

El carcinoma in situ estuvo ausente en 284 pacientes con cáncer de mama (68.9%) y presente en 128 pacientes (31.1%). Ver tabla 8.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	284	68,9	68,9	68,9
	PRESENTE	128	31,1	31,1	100,0
	Total	412	100,0	100,0	

Tabla 8. Presencia de carcinoma in situ en pacientes con cáncer de mama.

De las pacientes con cáncer de mama (412 pacientes), 263 pacientes no presentaron metástasis ganglionar (63.8%), 56 pacientes presentaron metástasis en solo un ganglio (13.6%) y 22 pacientes en 2 ganglios (5.3%).

De acuerdo a la clasificación molecular de Perou, de las 412 pacientes con cáncer de mama, 251 pacientes se ubicaron dentro de los subtipos luminal A y B, de estos 199 se catalogaron como subtipo luminal A y 52 como luminal B, encontrando como media de edad 58.48 años, mediana de 56 y desviación estándar de 12.9. Ver tabla 9.

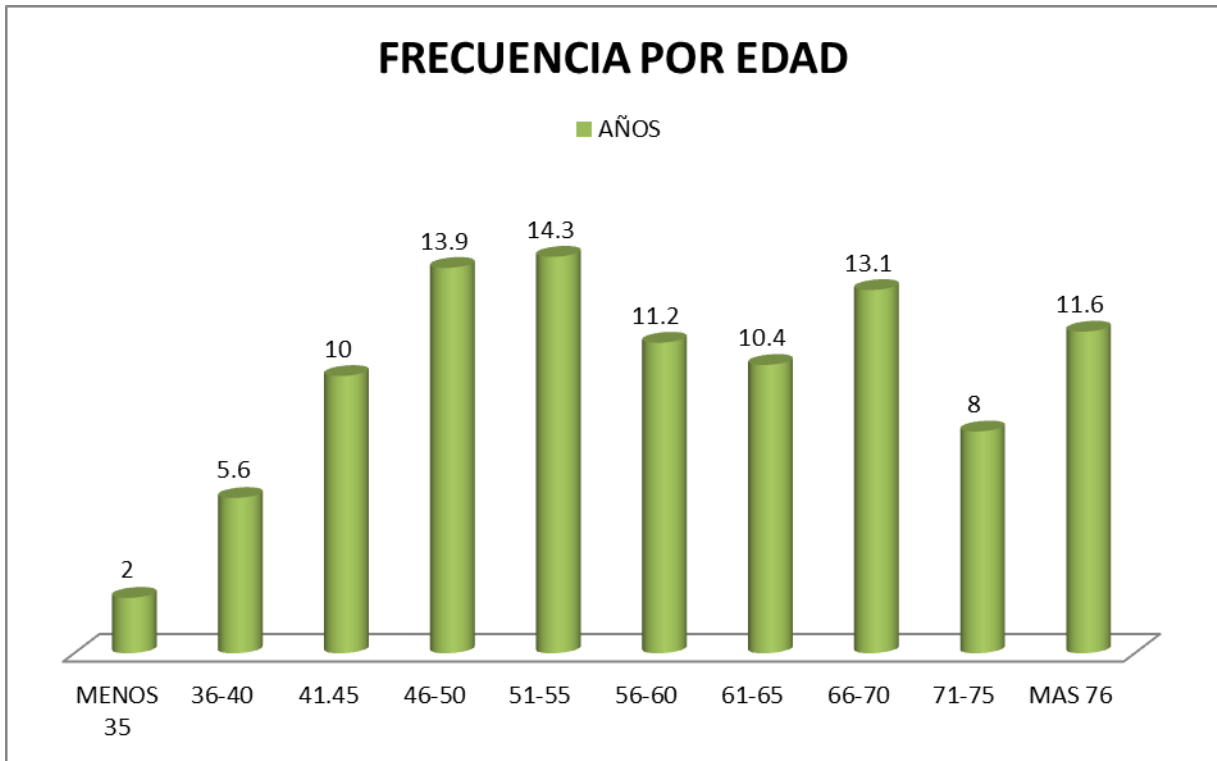
N	Válidos	251
	Perdidos	0
Media		58,49
Mediana		56,00
Desv. típ.		12,970

Tabla 9. Media moda y mediana del cáncer de mama luminal A y B.

La edad mas frecuente entre los cánceres de mama luminales A y B fue de los 51-55 años con 36 casos (14.3 %), seguido del rango entre los 46-50 años con 35 casos (13.9 %), y en menor frecuencia en mujeres menores de 35 años con 5 casos (2 %). Ver tabla 10 y gráfica 2.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <= 35	5	2,0	2,0	2,0
36 - 40	14	5,6	5,6	7,6
41 - 45	25	10,0	10,0	17,5
46 - 50	35	13,9	13,9	31,5
51 - 55	36	14,3	14,3	45,8
56 - 60	28	11,2	11,2	57,0
61 - 65	26	10,4	10,4	67,3
66 - 70	33	13,1	13,1	80,5
71 - 75	20	8,0	8,0	88,4
76+	29	11,6	11,6	100,0
Total	251	100,0	100,0	

Tabla 10. Distribucion de edad en cancer de mama luminal A y B.



Gráfica 2. Frecuencia de cáncer de mama luminal A y B por quinquenios.

El grado histológico más frecuente en los cánceres de mama luminal A fue el grado II con 81 casos seguido en frecuencia el grado I, igualmente para el cáncer de mama luminal B el grado II fue el más frecuente siguiendo en frecuencia para este, el grado III. Ver tabla 11 y gráfica 3.

		GRADOHIST				Total
		0	1	2	3	
LUMINALAB	Luminal A	40	56	81	22	199
	Luminal B	7	5	22	18	52
Total		47	61	103	40	251

Tabla 11. Frecuencia del grado histológico en el cáncer luminal A y B.

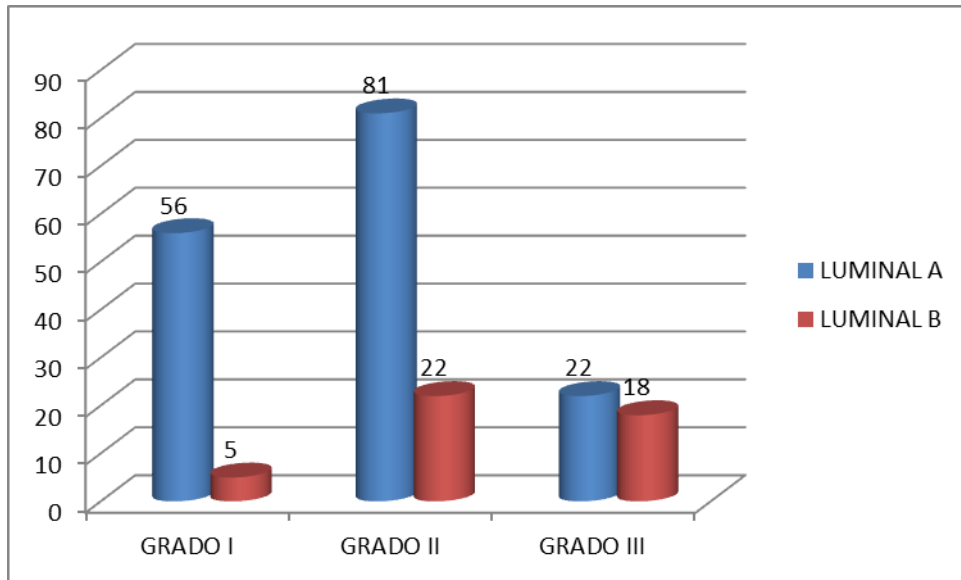


Gráfico 3. Distribución por frecuencia del grado histológico en el cáncer de mama luminal A y B.

El tamaño tumoral más frecuente en el cáncer de mama luminal A fue de 11-15 mm (40 casos), seguido por 16 a 20 mm (35 casos) a diferencia del carcinoma luminal B en el que se presentó tamaño tumoral menor a 1 mm (13 casos), seguido por 16 a 20 mm (11 casos).

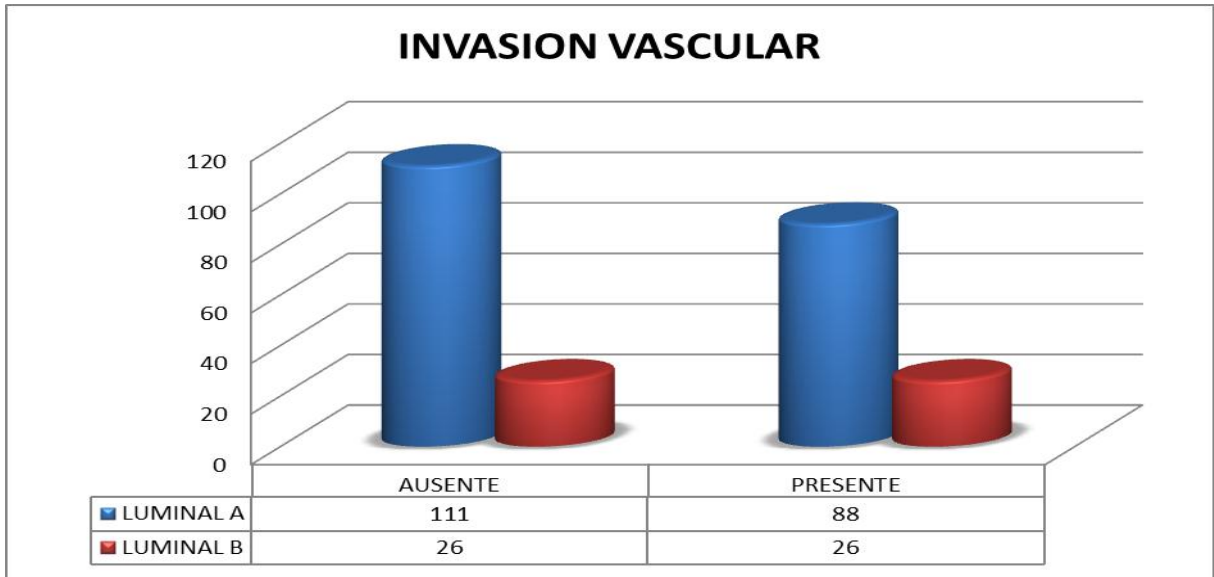
		TAMAÑO (agrupado)							
		<= 0	1 - 5	6 - 10	11 - 15	16 - 20	21 - 25	26 - 30	31+
LUMINALAB	Luminal A	23	6	23	40	35	24	21	27
	Luminal B	13	5	7	4	11	3	2	7
Total		36	11	30	44	46	27	23	34

Tabla 12. Frecuencia de tamaño tumoral en el cáncer de mama luminal A y luminal B.

En cuanto a la invasión vascular se encontró presente en 88 casos para el luminal A y 26 pacientes para el luminal B, y ausente en 111 pacientes para el A y 26 para el B. Ver tabla 13 y gráfica 4.

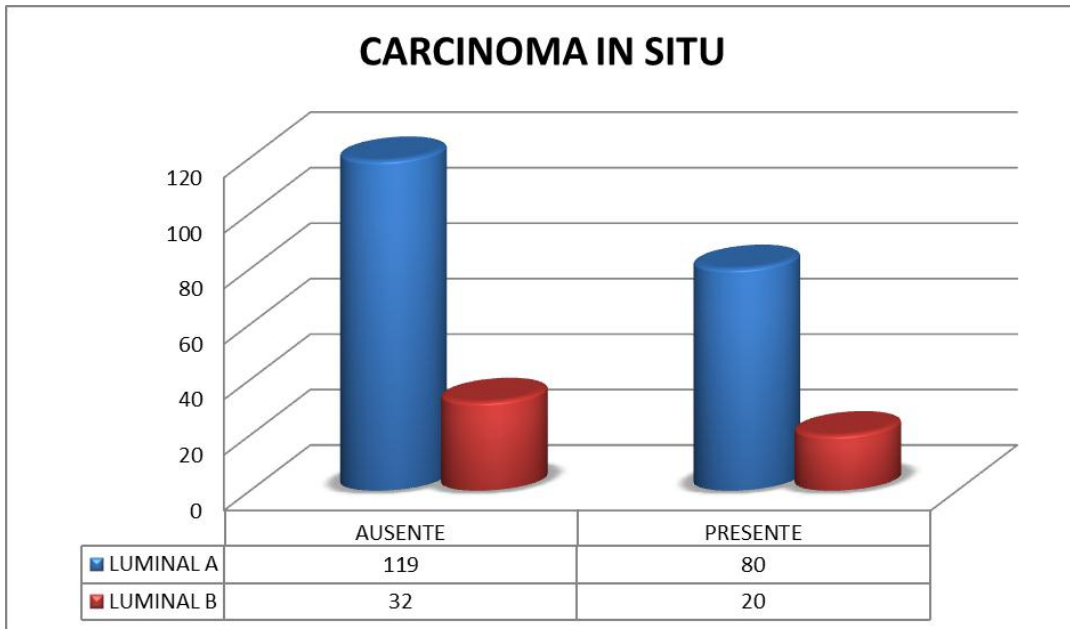
		INVASC		Total
		AUSENTE	PRESENTE	
LUMINALAB	Luminal A	111	88	199
	Luminal B	26	26	52
Total		137	114	251

Tabla 13. Invasión vascular en los cánceres de mama luminal A y B.



Gráfica 4. Frecuencia de invasión vascular en el cáncer de mama luminal A y B.

El carcinoma in situ se encontró ausente en 119 casos y presente en 80 casos para el cáncer luminal A, mientras que para el luminal B se encontró ausente en 32 casos y presente en 20 casos. Ver Gráfica 5.



Gráfica 5. Frecuencia de carcinoma in situ en el cáncer de mama luminal A y B.

Se realizó análisis bivariado con Xi-cuadrada para ver significancia estadística entre los cánceres de mama Luminal A y B con las variables histopatológicas de mal pronóstico encontrando significancia estadística en tamaño tumoral con una $p < 0.01$ (ver tablas 14 y 15), así como para el grado histológico que mostro $P < 0.01$ (tablas 16 y 17), y en las metástasis ganglionares con $p < 0.01$. Ver tablas 18 y 19.

		TAMAÑO (agrupado)							
		<= 0	1 - 5	6 - 10	11 - 15	16 - 20	21 - 25	26 - 30	31+
LUMINALAB	Luminal A	23	6	23	40	35	24	21	27
	Luminal B	13	5	7	4	11	3	2	7
Total		36	11	30	44	46	27	23	34

Tabla 14. Frecuencia de tamaño tumoral en cáncer de mama luminal A y B.

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	16,865 ^a	7	,018
Razón de verosimilitudes	16,850	7	,018
N de casos válidos	251		

Tabla 15. Análisis bivariado con Xi – cuadrada, evidenciando significancia estadística para el tamaño tumoral en el cáncer de mama luminal A y B.

		GRADOHIST				Total
		0	1	2	3	
LUMINALAB	Luminal A	40	56	81	22	199
	Luminal B	7	5	22	18	52
Total		47	61	103	40	251

Tabla 16. Frecuencia del grado histológico en el cáncer de mama luminal A y B.

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	21,178 ^a	3	,000
Razón de verosimilitudes	20,060	3	,000
N de casos válidos	251		

Tabla 17. Tabla de contingencia y Xi-cuadrada para el grado histológico en el cáncer de mama luminal A y B.

		METS							
		8	9	10	11	12	14	15	16
LUMINALAB	Luminal A	1	2	2	2	1	0	0	1
	Luminal B	1	0	0	0	0	1	2	0
Total		2	2	2	2	1	1	2	1

Tabla 18. Frecuencia de metastasis ganglionar por numero de ganglios afectados en el cáncer de Mama luminal A y B.

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	34,537 ^a	16	,005
Razón de verosimilitudes	36,739	16	,002
N de casos válidos	251		

Tabla 19. Tabla de contingencia y Xi-cuadrada con significancia estadística para metastasis ganglionares.

Al revisar las tablas de contingencia entre de carcinoma in situ, edad e invasión vascular en los subtipos A y B no se encontró significancia estadística.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se observó que el fenotipo molecular predominante numéricamente fue el luminal A. La información recogida por Blows y cols⁽¹⁷⁾ de 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes, reveló que el 78% del total de casos (7.243 casos) correspondía a carcinomas de mama de tipo luminal. De ellos, el 92% era de tipo luminal A (7.882 casos) y el 8% era de tipo luminal B (639 casos). Nuestra serie muestra un porcentaje menor, el 60,5% de los casos era de tipo luminal (251 casos), con una distribución ligeramente diferente, siendo el 79,2% de tipo luminal A (199 casos) y el 20,8% de tipo luminal B (52 casos). El 8,7% de los pacientes de nuestro estudio (36 casos) corresponde a carcinomas de mama de tipo HER2, porcentaje inferior al observado en la literatura internacional, donde se ha mostrado que 20-30% de los carcinomas de mama expresa HER2^(18, 19). Sin embargo, en el estudio de Blows y col⁽¹⁷⁾ tan sólo el 6,2% (632 casos) corresponde a carcinomas de fenotipo HER2.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran un porcentaje regular de los carcinomas de mama de tipo luminal (tanto los de tipo A como los de tipo B) evidenciando de forma significativa características favorables como tamaño tumoral pequeño (de menos de 2 cm), tumores diferenciados con bajo a moderado grado histológico, ganglios axilares negativos y estadio precoz en el momento del diagnóstico. Tanto el subtipo luminal A como el B expresaban niveles altos de BCL-2 y bajos índices de proliferación con Ki-67, todo ello de manera altamente significativa. Los carcinomas de mama de tipo luminal fueron los subtipos con mejor pronóstico y dentro de los carcinomas de tipo luminal, los carcinomas de mama de tipo luminal A mostraron mayor supervivencia y menor riesgo de recaída que los que los carcinomas de mama de tipo luminal B.

Nuestro estudio coincide con hallazgos de Blows y cols⁽¹⁷⁾ en que los carcinomas de mama de tipo basal y los de tipo HER2 tienen peores características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas que los carcinomas de mama de tipo luminal A y B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La ausencia de asociación estadísticamente significativa observada en nuestro estudio entre los fenotipos HER2 y basal y la afectación

de ganglio centinela se debe a que en estos pacientes con tumores más agresivos se llegó al diagnóstico de afectación ganglionar de manera preoperatoria y se realizó directamente linfadenectomía, sin necesidad de efectuar la técnica de ganglio centinela. Observamos asociación estadísticamente significativa entre los fenotipos moleculares y el estadio ganglionar. Los carcinomas de mama de tipo HER2 representan el segundo subtipo con mayor afectación ganglionar y tienen, después de los carcinomas de mama de tipo basal, la incidencia más alta en tumores indiferenciados. La mayor parte de los carcinomas de mama de tipo HER2 presentaba estadios avanzados en el momento del diagnóstico, de manera que el 51,8% se encontraba en estadio II y el 22,2% en estadio III. El índice de proliferación con Ki-67 en la mayor parte de los carcinomas de mama de tipo HER2 era, de forma significativa, moderado o alto (63%) y un porcentaje alto de este subtipo de tumores expresaba p53 (66,6%), pero sin diferencias estadísticamente significativas. HER2 es un importante marcador predictivo de respuesta a trastuzumab y lapatinib en cáncer de mama. Múltiples estudios han probado la eficacia y seguridad de trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, adyuvante y en la enfermedad metastásica de pacientes con cáncer de mama de tipo HER2.

Diversos estudios realizados por Ellis y cols.⁽²⁰⁾ 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. Sin embargo, estos subtipos constituyen un porcentaje 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 infiltrantes. Resulta evidente que bajo esa misma denominación se están clasificando tumores con un comportamiento clínico diferente. De hecho, cuando en nuestro estudio analizamos las diferencias pronósticas en los tres grandes subgrupos histológicos (CDI, CLI y otros) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de recaída ni de supervivencia. Sin embargo, cuando utilizamos la clasificación molecular del cáncer de mama, los resultados revelaron diferencias

pronósticas estadísticamente significativas, observándose un mayor riesgo de recaída y peor supervivencia en los subtipos basal y HER2.

Nuestros resultados indican que la aplicación de estos marcadores IHQ en el ámbito clínico permite obtener una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y diseñar los tratamientos de forma individualizada para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible. Es indudable la importancia de evaluar el riesgo individual de cada paciente y de identificar a aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral, 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. Conocer el pronóstico de un paciente con carcinoma de mama permite, por una parte, informar al paciente y/o a sus familiares sobre la posible evolución de la enfermedad y, por otra, permite elegir el tratamiento más apropiado para cada paciente.

CONCLUSIONES:

- El carcinoma de mama luminales A y B tienen mejores características clinicopatológicas que los carcinomas de mama Her 2 y triple negativo.
- La clasificación de cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (luminal A y B) tienen correlación con variables de mal pronóstico, ya que presentan significancia estadística para tamaño tumoral, grado histológico y metástasis ganglionares.
- Los carcinomas de mama luminales presentan una frecuencia para el subtipo A de 48.3 %, seguido por el subtipo luminal B con 12.6 %.
- Los carcinomas de mama subtipos luminales A y B se presentan con mayor frecuencia en rangos de edad de 51 a 55 años con edad media de 58.49 años.
- Los carcinomas luminales muestran un tamaño tumoral menores de 20 mm.
- Este trabajo es una propuesta auxiliada en la clasificación molecular del cáncer de mama para manejar a las pacientes con dicha patología ya que es un método económico, fácil y reproducible, aunque faltan más casos y más recursos por estudiar, este es un pilar para investigaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guiu S, Michiels S, Andres F, Cortes J, Denkert A, Di Leo B, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology*. 2012; 23: 2997–3006.
2. Arrechea Irigoyen MA, Vicente Garcia F, Cordoba A, Ibañez Beroiz B, Santamaria M, Guillen Grima F, et al. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *Bioanalysis*. 2012: 8-16.
3. Tran B, Bedard P. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. Tran and Bedard *Breast Cancer Research*. 2011; 13: 2-10.
4. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K et al. Breast molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-85.
5. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:2817-26.
6. Zepeda E; Recinos E; Cuéllar M; Robles D; Maafs E. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama. *Cir Ciruj* 2008; 76:87-93.
7. Soutiriou C. and Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:790-800.
8. Foulkes WD; Stefansson IM; Chappuis PO; Begin LR; Goffin JR; Wong N et al. Germ line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19):1482-5.
9. Parker JS; Mullins M; Cheang MC; Leung S; Voduc D; Vickery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
10. Holm K., Hegardt C, Staaf J, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Olsson H et al. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns. *Breast Cancer Research* 2010, 12:R36.

11. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: Challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Prac* 2006;3 (10):540-51.
12. Moyano L, Carreño L, Cornejo V, Espinoza A, Matamala P. Actualizaciones en el diagnóstico patológico en cáncer de mama. *Consenso de mama Preinforme final* 2009, 24.
13. Schnitt S. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy, Breast Long Course. *USCAP* 2009, 261.
14. McCafferty M; Healy N; Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology* 2009; 15(10):485-9.
15. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. O estrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 91:2012-7.
16. Arrechea I. MA, García FV, Cordova IA, Ibañez B, Santamaria MM, Guillen GF; Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas; *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34 (2): 219-233.
17. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J et al. 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: e1000279.
18. Tsakountakis N, Sanidas E, Stathopoulos E. Correlation of breast cancer risk factors with HER 2/NEU protein overexpression according to menopausal and estrogen receptor status. *BMC Women Health* 2005; 5: 1-9.
19. Huang W, Newman B, Millikan R. Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogen amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 65-71.

20. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.

ANEXOS:



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **08/04/2014**

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CORRELACION DEL CARCINOMA DE MAMA SUBTIPO LUMINAL CON LAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS DE MAL PRONÓSTICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3606-25

ATENTAMENTE

DR. (A). OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL