



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA CON MF NO. 1
PACHUCA HIDALGO**

**“PERFIL DE INMUNOHISTOQUIMICA DE CANCER DE MAMA EN MUJERES
DE 25 A 90 AÑOS EN EL HGZMF No. 1, PACHUCA HIDALGO EN EL AÑO
2016 Y 2017”**

NÚMERO DE REGISTRO SIRELCIS R-2018-1201-025

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

DR.JULIO CESAR LICONA CARPIO

ASESOR CLINICO:

**DR. FRANCISCO JAVIER DE LA ROSA BAYON
DRA. IRMA YADIRA DRAGUSTINOVIS VALDEZ
DRA.ELIZABETH HERNANDEZ MERCHAND**

ASESOR METODOLOGICO:

DR. JESUS MARTINEZ ANGELES

PACHUCA, HIDALGO.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“PERFIL DE INMUNOHISTOQUIMICA DE CANCER DE MAMA EN MUJERES
DE 25 A 90 AÑOS EN EL HGZMF No. 1, PACHUCA HIDALGO EN EL AÑO
2016 Y 2017”**

**TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

DR. JULIO CESAR LICONA CARPIO

A U T O R I Z A C I O N E S:

DRA. GRESS MARISELL GÓMEZ ARTEAGA.

COORD. DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL

DRA. MARÍA GEORGINA ARTEAGA ALCARAZ.

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. ELBA TORRES FLORES.

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD.

DRA. ESTRELLA ELIZABETH PASTÉN LÓPEZ

COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. ROSA ELVIA GUERRERO HERNÁNDEZ.

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
FAMILIAR**

ASESORES DE TESIS

**DR. FRANCISCO JAVIER DE LA ROSA BAYON
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO**

**DRA. IRMA YADIRA DRAGUSTINOVIS VALDEZ
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA E HISTOPATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO**

**DRA. ELIZABETH HERNANDEZ MERCHAND
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA
ASESOR CLÍNICO**

**DR. JESUS MARTINEZ ANGELES
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
ASESOR METODOLÓGICO**

PACHUCA, HIDALGO

2019

**“PERFIL DE INMUNOHISTOQUIMICA DE CANCER DE MAMA EN MUJERES
DE 25 A 90 AÑOS EN EL HGZMF No. 1, PACHUCA HIDALGO EN EL AÑO
2016 Y 2017”**

**TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

DR. JULIO CESAR LICONA CARPIO

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ

JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

DR. GEOVANI LOPEZ ORTIZ

COORDINADOR DE INVESTIGACION

SUBDIVISIÒN DE MEDICINA FAMILIAR

DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES

COORDINADOR DE DOCENCIA

SUBDIVISIÒN DE MEDICINA FAMILIAR

DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

**“PERFIL DE INMUNOHISTOQUIMICA DE CANCER DE MAMA EN MUJERES
DE 25 A 90 AÑOS EN EL HGZMF No. 1, PACHUCA HIDALGO EN EL AÑO
2016 Y 2017”**

**TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR
PRESENTA:**

**DR. JULIO CESAR LICONA CARPIO
RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR**

**PRESIDENTE DEL JURADO
DRA. ROSA ELVIA GUERRERO HERNÁNDEZ.
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
FAMILIAR**

**SECRETARIO DEL JURADO
DRA. ALICIA CEJA ALADRO.
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
FAMILIAR**

**VOCAL DEL JURADO
DR. FRANCISCO CESAR NAVA MARTINEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
FAMILIAR**

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de tesis a Dios todo poderoso fuente de mi vida y quien permitió que comprendiera la importancia del cuidado de sus hijos y culminar la residencia médica, etapa tan importante en mi formación y en mi vida.

A mis padres Genoveva y Hernán porque me dieron el amor y fortaleza para lograr seguir el camino y alcanzar la meta de tan hermosa profesión.

A mi familia. Ma Concepción, Harym Zuryel y Yely Estrellita por su invaluable apoyo, comprensión y por todo el sacrificio en estos años de estudio, gracias por el tiempo que me brindaron para alcanzar este logro compartido.

A mis hermanos Guadalupe, Alejandro, Jesús, Martín, Javier, Leticia, Consuelo y Ana por sus cuidados y enseñanzas y compañía desde la infancia.

A todos mis sobrinos compañeros de juego.

A mis grandes maestros fuentes de inspiración.

A mis amigos y compañeros de estudio en la carrera y la especialidad con quien juntos vivimos esta extraordinaria experiencia en este camino de luz y conocimiento.

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a mis mentores por todas sus enseñanzas, por su paciencia y confianza plena. A mis asesores de tesis los patólogos Dr. Francisco Javier e Irma Yadira, la oncóloga Elizabeth por sus conocimientos compartidos y por las experiencias clínicas vividas con cada uno de los pacientes atendidos en las áreas hospitalarias. Al Dr. Jesús asesor metodológico, con quien aprendí el arte de la metodología de la investigación. A mis profesores en las diversas especialidades como la medicina interna, urgencias médicas quirúrgicas, psiquiatría, bases del conocimiento de la medicina familiar y al personal de enfermería que son pilares en la atención de los pacientes, gracias por sus conocimientos en cada pase de visita junto cada paciente. A los pacientes quienes con su vivencia nos nutren de sí, para dar vida a otros seres humanos. A mis profesores en la sala de urgencias donde a base de presión y supervisión en la atención de pacientes graves aprendí a sensibilizarme sobre los cuidados del enfermo crítico quien tiene una antesala en el consultorio de medicina familiar y donde es posible modificar ese destino.

INDICE

I.	PORTADA	1
II.	FICHA DE IDENTIFICACION	9
III.	RESUMEN	11
IV.	MARCO TEORICO	13
V.	JUSTIFICACION	22
VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
VII.	OBJETIVOS	25
VIII.	HIPOTESIS	25
IX.	MATERIAL Y METODOS	25
X.	ASPECTOS ETICOS	30
XI.	RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	32
XII.	ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	33
XIII.	RESULTADOS	34
XIV.	ANALISIS ESTADISTICO DISCUSIÓN	34
XV.	DISCUSION	44
XVI.	CONCLUSIONES	45
XVII.	CRONOGRAMA	46
XVIII.	BIBLIOGRAFÍA	47
XIX.	ANEXOS	50

II. FICHA DE IDENTIFICACION
ASESOR CLINICO
FRANCISCO JAVIER DE LA ROSA BAYON

Especialista en patología

Adscrita al HGZMF No. 1

Pachuca, Hidalgo

**Domicilio, prolongación avenida Madero No. 405, colonia Nueva Francisco I
Madero**

Teléfono 7717762720

Correo electrónico: francisco.delarosab@imss.gob.mx

ASESOR CLINICO

IRMA YADIRA DRAGUSTINOVIS VALDEZ

Especialista en anatomía patológica e histopatología

Adscrita al HGZMF No. 1

Pachuca, Hidalgo

**Domicilio, prolongación avenida Madero No. 405, colonia Nueva Francisco I
Madero**

Teléfono 7711292155

Correo electrónico: dragus37@hotmail.com

ASESOR CLINICO

ELIZABETH HERNANDEZ MERCHAND

Especialista en oncología médica

Adscrita al HGZMF No. 1

Pachuca, Hidalgo

**Domicilio, prolongación avenida Madero No. 405, colonia Nueva Francisco I
Madero**

Teléfono 5529061972

Correo electrónico: elimerchand@gmail.com

ASESORES METODOLOGICO

JESUS MARTINEZ ANGELES

Especialista en Medicina Familiar

Adscrita al UMF No.32

Pachuca, Hidalgo

**Domicilio, prolongación avenida Madero No. 405, colonia Nueva Francisco I
Madero**

Teléfono 7711895486

Correo electrónico: drjma13@gmail.com

TESISTA

Dr. Julio Cesar Licono Carpio

Residente de la Especialidad de medicina familiar

Adscrita al HGZMF No. 1

Pachuca, hidalgo

**Domicilio, prolongación avenida Madero No. 405, colonia Nueva Francisco I
Madero**

Teléfono: 7711256189

Correo electrónico: zurestclinica1974@outlook.e

III. RESUMEN

TITULO:

PERFIL DE INMUNOHISTOQUIMICA DEL CARCINOMA DE MAMA EN

MUJERES DE 25 A 90 AÑOS EN EL HGZMF No. 1, PACHUCA HIDALGO EN EL AÑO 2016 -2017.

ANTECEDENTES

El carcinoma de mama es el más frecuente en las mujeres y primera causa de muerte en México. Es el cáncer más común en las regiones desarrolladas y en vías de desarrollo a nivel internacional. En población mexicana la frecuencia de subgrupos es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4%, y triples negativos 23.1%. Actualmente mediante la Inmunohistoquímica (IHQ), la determinación de receptores de estrógeno, progesterona y sobreexpresión de HER2/neu, son empleados como factor pronóstico de respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS

El objetivo fue determinar el perfil de inmunohistoquímica del cáncer de mama en mujeres de 25 a 90 años en el HGZMF No. 1, Pachuca Hidalgo en el año 2016 - 2017

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal retrolectivo, se utilizó el registro de biopsias del servicio de Anatomía Patológica, HGZ Y MF No 1 Pachuca. Se seleccionaron las muestras de los pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama con edad de 25 a 90 años, de enero del 2016 a diciembre del 2017.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: se contó con los registros del servicio de patología, expedientes clínicos y cédulas de recolección, material de oficina, equipo de cómputo, impresora, reportes de inmunohistoquímica, los gastos generados por la presente investigación fueron cubiertos por los investigadores que participaron en la misma

EXPERIENCIA DE GRUPO: Se contó con tres asesores clínicos (uno especialista en oncología médica, dos en patología), un metodológico (especialista en medicina familiar) y un tesista médico residente en medicina familiar, todos con amplia experiencia.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Se desarrolló en un periodo de tiempo de 2 meses posteriores a su autorización por los Comités de ética y de investigación.

RESULTADOS

El carcinoma de mama aparece con mayor frecuencia en el grupo de 45 a 49 años (3) No se observa desplazamiento del padecimiento a edades más avanzadas de los 70 a 74 años nuestra incidencia se presenta en los grupos de 45 a 64 años. (4) En comparación de la población mexicana la frecuencia de subgrupos es la siguiente: receptores hormonales positivos en la población mexicana 60%; receptores hormonales positivos en nuestra población 72.6%; en la población mexicana HER-2 positivo 20.4%; en nuestra población HER-2 positivo 4.2 %; en la población mexicana triples negativos 23.1%; en nuestra población triples negativos 22.8 % (23); en nuestro grupo poblacional en relación a los subtipos determinados por inmunohistoquímica le corresponde a el luminal A: 95 (36.8 %), luminal B: 93(35.9 %), HER-2: 11 (4.2%), triple negativo 59 (22.8%) y en relación a la literatura le corresponde al subtipo luminal coincide con un (33.66%) en relación a los otros subtipos(21)(23).

CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron en HGZ No1 Pachuca Hidalgo son coincidentes con los estudios realizados en la población mexicana. con una mayor incidencia en el grupo de 45 a 49 años en el cual hay que poner más atención en su diagnóstico y medidas de prevención.

El subtipo luminal A es el más frecuente y en especial en el grupo de 44 a 49 años edad al cual propone diseñar estrategias de detección tempranas.

IV. MARCO TEORICO

Epidemiología del cáncer de mama en México

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y causa de muerte más común en mujeres por neoplasias malignas. En los países en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% al 45%, y en los países desarrollados es de 80%, estos depende de la detección oportuna de cáncer (DOC) y tratamiento óptimo. La IARC (International Agency for Research on Cancer) indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes por carcinoma de mama. ⁽¹⁾ El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el 2014 reporto que es la principal causa de morbilidad en mujeres de 20 años y la segunda causa de mortalidad en mujeres de este grupo de edad.⁽²⁾ El cáncer de mama representa 14% de la mortalidad y se espera que al 2030 la tendencia incremente y 24,386 mujeres serán diagnosticadas y 9,778 morirán por esta patología.⁽³⁾ En los últimos años Se observar el desplazamiento de la edad; notándose a edades muy avanzadas, con las mayores tasas de incidencia de 70-74 años, se ha trasladado a los 80 años, y presenta un incremento en el grupo de edad de 40-44 años.⁽⁴⁾

Cáncer de mama en mujeres jóvenes

El grupo de pacientes jóvenes merece especial atención por su posible asociación a alteraciones a nivel genético. ⁽⁵⁾ Casi el 2% de las pacientes con cáncer de mama son menores de 35 años al momento del diagnóstico. Su pronóstico es malo y peor a mayores a su edad. ⁽⁶⁾ Por ello es importante identificar los grupos de alto riesgo que pueden llegar a padecer cáncer de mama antes de cuarenta años de edad, y lograr un diagnóstico temprano e intervención oportuna. ⁽⁷⁾

Para este propósito es de importancia el conocer los mecanismos y transmisión genética como lo es la del gen BRC1 que se encuentra en brazo corto del cromosoma 17 q 21, regula el crecimiento celular al inhibir la proliferación de células epiteliales a nivel de la mama donde Su expresión es regulada por los estrógenos, tejidos neuroendocrinos cerebro, hipófisis, suprarrenales y la tiroides. Y las mutaciones se asocian con cerca del 50 % de los canceres hereditarios de la mama. ⁽⁸⁾

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama:

Factores de riesgo en cáncer de mama	Aspectos relevantes
A) Biológicos.	<p>-Sexo femenino</p> <p>-Envejecimiento: A mayor edad aumenta riesgo. El riesgo entre los 20 y 40 años de edad es de 0.49%, llegando a 5,5% entre los 65 y 85 años.</p> <p>-Antecedente familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas. El 29% de los cánceres de mama diagnosticados es de tipo familiar (parientes de primero o segundo grado).</p> <p>-Cáncer hereditario. Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2. Los oncogenes supresores (BRCA1 y BRCA2), relacionados con la proliferación, expresión génica y reparación del daño del DNA. Herencia autosómica dominante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente personal de cáncer de mama. <p>Ser tratada anteriormente de cáncer de mama aumenta el riesgo en seno tratado o mama contralateral.</p> <p>-Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar in situ por biopsia. Estudio de histológico positivo, el riesgo relativo a futuro es de 4.4 si no hay antecedentes familiares.</p> <p>-Vida menstrual (menarca antes de 12 años y menopausia después de 55 años).</p> <p>La Menarca precoz, (Riesgo relativo de cáncer de mama de 1,8 comparado con la menarca después de los 13 años). La Menopausia tardía, posterior a los 55 tiene riesgo relativo de 2 relacionado a con menopausia antes de los 45 años.</p> <p>-Densidad mamaria.</p>
B) Iatrógenos o ambientales.	<p>- Exposición a radiaciones ionizantes en tórax.</p> <p>La energía por radiación produce radicales libres y alteran el ADN.</p>
C) antecedentes reproductivos.	<p>-Nuligesta (Más frecuente en nulíparas, el embarazo tiene efecto protector antes de los 20 años).</p> <p>-Primer embarazo a término después de 30 años de edad, incrementa cinco veces más el riesgo de cáncer de seno comparado con primera gesta antes de los 20 años. ⁽⁹⁾</p> <p>-Terapia hormonal de sustitución en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.</p>

<p>D) Estilo de vida:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra. - Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans de origen animal. -Obesidad, principalmente en la posmenopausia. <p>La obesidad y vida sedentaria. El tejido adiposo principal fuente de producción de estrógenos y el parénquima de la mama es sensible a los estrógenos y generando un estímulo mayor.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sedentarismo. -Tres veces más frecuente en las mujeres sedentarias con poca actividad física comparado con delgadas y dieta equilibrada (hipocalórica y escasa de grasas saturadas).⁽¹⁰⁾ • Consumo de alcohol mayor a 15 g/día. <p>El haber ingerido alcohol aumenta el riesgo comparado con las que nunca han ingerido (OR=1.25, 95% IC 0.99-1.58), el consumo de alcohol disminuye los folatos ⁽¹¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tabaquismo. <p>Los hallazgos anatomopatológicos (correlación con el antecedente del hábito tabáquico en las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama). ⁽¹²⁾</p> <p>Las toxinas del tabaco se concentran en las zonas grasas del seno, a más tiempo de exposición se incrementa el daño del tejido, amenaza a quienes fuman antes de los 20 años e iniciaron 5 años antes de su primer embarazo.⁽¹³⁾</p>
----------------------------------	---

Es de importancia comentar que cuando se presentan dos factores de riesgo relacionados son considerados los más importantes: por ejemplo en relación a los factores hormonales: todo fenómeno que altere el perfil hormonal a lo largo de la vida como (edad de la menarquia, menopausia, número y edad de los embarazos, la lactancia, el índice de masa corporal y biopsias por enfermedades benignas de la mama); y si a esto agregamos iatrogenos ambientales como la alimentación (consumo de grasas) ingestión de fitoestrógenos, alcohol, sedentarismo, ambiente laboral como exposición a radiaciones ionizantes el riesgo se incrementara.⁽¹⁴⁾

Clasificación del carcinoma de mama

Tipos de cáncer de mama

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay dos tipos de cáncer de mama: El carcinoma ductal (el más frecuente) comienza en los ductos que

llevan leche desde la mama hacia el pezón y el carcinoma lobulillar que inicia en los lobulillos que producen la leche en la mujer. ⁽¹⁵⁾El carcinoma ductal invasor y ductal in situ constituyen el 85% de los cánceres de mama, el restante 15% corresponde a otras neoplasias malignas. ⁽¹⁶⁾

Recomendaciones para biología molecular

Amplificación de HER-2

En la actualidad existen técnicas para lograr identificar la amplificación del gen HER-2; la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se considera como el estándar de oro; para el diagnóstico; sin embargo este no se realiza en forma rutinaria a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el HGZ MF No 1 Pachuca Hidalgo, este se reserva por su alto costo; para los casos donde por medio del SISH es indeterminado el HER2). ⁽¹⁷⁾

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es la técnica que combina la histología y la inmunología, está basada en la determinación de antígenos en las células, a través del reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo). ⁽¹⁸⁾

La IHQ es una alternativa factible ya que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos es recomendable por lo económico y fácil de reproducir. ⁽¹⁹⁾

Definición de subtipos intrínsecos:

Se clasificaron según el resultado de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, de progesterona y HER2/neu.

- luminal A tiene receptores de estrógeno positivos o receptores de progesterona positivos, o ambos y HER2/neu.
- El subtipo luminal B es un receptor de estrógeno positivo o receptor de progesterona y HER2/neu positivos.
- El subtipo HER2/neu tiene receptores de estrógeno y de progesterona negativos y HER2/neu positivo.

- El subtipo mixto se consideró cuando coincidieron receptores de estrógeno y de progesterona positivos y HER2/neu positivo.
- El subtipo triple negativo a la negatividad a cualquiera de los marcadores mencionados (RE, RP, HER2/neu negativos).

Frecuencias de presentación de subtipos de cáncer de mama

- luminal A el más común (33.66%)
- triple negativo (28.47%)
- HER2/neu (18.09%)
- El mixto (12.89%)
- luminal B (6.7%)⁽²⁰⁾

Cuadro de subtipos de cáncer de mama y aproximación por IHQ. ⁽²¹⁾

SUBTIPO	APROXIMACIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA
Luminal A	RE+ >90%, RP > 20%, GH 1 o 2, y HER2 – ki67 <5%
Luminal B	RE +, RP < 20%, GH 3 y HER2 + o -
HER-2	HER2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER2 -

Expresión de marcadores

De acuerdo a la expresión de los marcadores se consideraron tumores RE (+), RP (+) a aquellos con tinción nuclear mínima de 1% de células tumorales; HER2 (+) cuando expresaban 3 cruces (+++) y se confirmó con FISH si fueron dos cruces (++).

Los subtipos se clasifican en 4 grupos:

- Luminal A, RE (+) y/o RP (+), HER2 (-), Ki67<14%;
- Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67>14%;
- Triple negativo RE (-), RP (-), HER2 (-);
- Subtipo HER 2, si solo era positivo para HER2 (+++). ⁽²²⁾

En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente:

Receptores hormonales positivos 60%,

HER-2 positivos 20.4%,

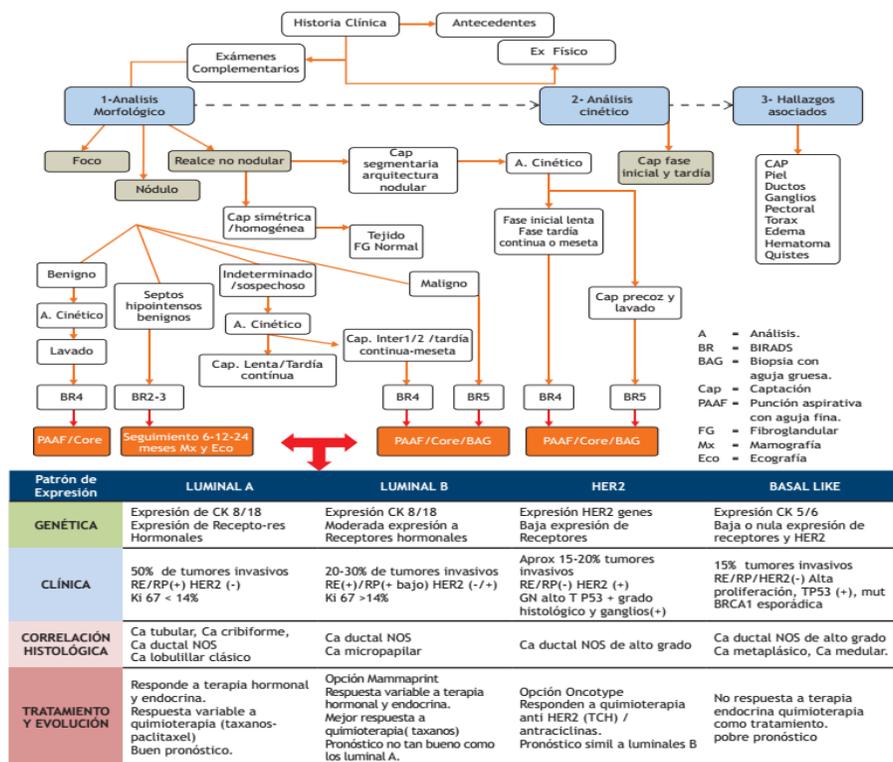
Triples negativos 23.1%.

El subtipo luminal A es el más frecuente, superando la mitad de los casos;

Los subtipos luminal A y luminal B representan más de 3/4 partes. (23)

Orientación diagnóstica, seguimiento y tratamiento

Para el diagnóstico, estadificación y tratamiento, es necesario la anamnesis, examen físico (nódulos, secreciones, retracciones, ulceraciones y adenopatías), solicitud de pruebas imagenológicas y toma de muestras (Punción aspirativa con aguja fina o biopsia core) y la caracterización inmunogenética. Después de la caracterización se busca el patrón inmunohistoquímico correspondiente a cada tumor y poder plantear una terapéutica, definir el pronóstico y seguimiento individualizado del paciente. (Algoritmo). (24)



Factores pronósticos en cáncer de glándula mamaria.

El consenso de 1999 del Colegio Americano de Patólogos, clasificaron los factores pronósticos en tres categorías, categoría I incluye factores que dan información en el manejo del paciente la categoría II son factores biológicos y clínicos, la categoría III factores que no han sido totalmente estudiados.

CATEGORÍA 1	CATEGORÍA2	CATEGORÍA 3
<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño del Tumor • Estatus Ganglionar • Grado Histológico • Tipo Histológico • Expresión de RH 	<ul style="list-style-type: none"> • HER-2-neu • p53 • Permeación Vasculor o Linfática • Marcadores de Proliferación Celular (Ki-67,MIB-1) • Análisis de DNA (Fracción de Fase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de Ploidía de DNA • Angiogénesis EGF • TGFα • bcl-2 • pS2 • Catepsina D

(25)

Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial

La decisión de administrar un tratamiento adyuvante del cáncer mamario en estadio inicial se basa en la evaluación de los factores pronósticos como son el estado de los ganglios axilares, el tamaño tumoral y el grado de diferenciación histológica variables clásicas, que se complementan con el estado de los receptores hormonales y la expresión de HER2.⁽²⁶⁾

Tipos de marcadores:

Los de pronóstico identifican a pacientes con un buen pronóstico y altas probabilidades de curación con terapias locorregionales (cirugía y radioterapia).

Los de predicción son pruebas que detectar individuos que pueden beneficiarse con un esquema de tratamiento.⁽²⁷⁾

Receptores celulares y pronóstico

Los tumores con receptores positivos de estrógeno y progesterona; son los mejor diferenciados, con un mejor pronóstico; los tumores con receptores negativos son más indiferenciados de peor comportamiento o pronóstico en la clínica y tienen mayor frecuencia de expresión del gen c-erB-2 (HER2).

Los subtipos de peor pronóstico son los que presentan sobreexpresión de receptores Her2/neu y los de tipo basal que a su vez tiene elevada frecuencia de

mutaciones del gen BRCA-1 y TP53.3,5. Que llegan a recurrir en los pulmones y cerebro, de los subtipos luminales, el tipo A tiene el de mejor pronóstico y los subtipo B + C el peor con mayor recurrencia en hueso. (28)

Cuadro de subtipos de cáncer de mama y pronóstico según terapia. (29)

subtipo de cáncer mamario	pronostico	terapia
luminal A	mejor pronostico	terapia hormonal
luminal B	mejor pronostico	terapia hormonal
Her 2	peor pronostico	radioterapia
Triple negativo	peor pronostico	radioterapia

Tratamiento del cáncer de mama

Estrategias Clínicas y Desarrollo de las Bases Científicas en el Empleo de Hormonoterapia para Cáncer de Mama

Globalmente, la literatura afirma que cerca del 75% de todas las pacientes con cáncer de mama tendrán receptores hormonales y la sensibilidad de los tumores malignos de la mama a los receptores de estrógeno se incrementa con la edad, donde el bloqueo del estímulo hormonal es el objetivo terapéutico.

Hormonoterapia

La hormonoterapia es un excelente recurso terapéutico, hoy en día se dispone de nuevos fármacos que permiten un bloqueo con mayor eficacia y menor morbilidad, y puede emplearse en los escenarios neoadyuvante, adyuvante, en enfermedad metastásica, para el manejo paliativo, y como quimioprevención. Para la mejor selección del fármaco se debe precisar el estado menopáusico de la mujer, así como determinar la expresión de los receptores hormonales.

El Tamoxifén (TAM) agente hormonal más empleado, actualmente hay nuevos agentes, que han mostrado actividad equivalente y mejor tolerabilidad. Los agentes antiestrogénicos: SERMs (moduladores selectivos de los RE) se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción.

BLOQUEO DE LA ACCIÓN ESTROGÉNICA

- Tamoxifén, Toremifeno y otros.

BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE ESTRÓGENOS

- Ablación ovárica: quirúrgica, médica (análogos LH-RH, Goserelín, Leuprolide).

INHIBICIÓN O INACTIVACIÓN DE AROMATASA

- Anastrozol, Letrozol y Exemestane.

OTROS MECANISMOS:

- Progestinas/Andrógenos.
- Estrógenos.

(30)

La respuesta al tratamiento con TAM con expresión de ER positivos/PR negativos, comparada con pacientes con expresión de receptores se denominan ER + y PR + los cuales tienen un mejor pronóstico que los negativos y mayores posibilidades de responder a la terapia hormonal. Her-2/neu o cerbB2. Una mínima o nula expresión de la proteína Her-2/neu y no responden a la terapia con trastuzumab; la expresión baja a intermedia y niveles altos de la expresión de la proteína, mostraron buena respuesta a trastuzumab. La sobreexpresión un peor pronóstico.

(17)

Cuadro de subgrupos de cáncer de mama y tipo de terapia. ⁽³¹⁾

Subtipo de cáncer	Terapia
ER positivos/PR positivos.	TAM Mejor respuesta al tratamiento hormonal
ER positivos/PR negativos	TAM Menor respuesta al tratamiento hormonal
mínima o nula expresión de la proteína Her-2/neu	no responden trastuzumab
Baja, intermedia y alta de la proteína Her-2/neu	Buena respuesta a trastuzumab.

Los tumores con sobreexpresión o amplificación de HER2/neu (receptor de membrana, que tiene un papel fundamental en el crecimiento y diferenciación celular), responden a terapias dirigidas al anti-HER2 (anticuerpos monoclonales como el trastuzumab o pequeñas moléculas como lapatinib, etc.).⁽³²⁾

Direcciones futuras

El perfil molecular se usa para mejorar los blancos terapéuticos del cáncer de mama, predecir los casos con riesgo de progresión y permitiría catalogar e identificar los subtipos de alto riesgo, del mismo modo es posible determinar la progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento y determinar la toxicidad por el metabolismo del fármaco así como la resistencia a los citotóxicos convencionales y estas ser incluidas en ensayos de nuevos agentes terapéuticos.

(33)

V. JUSTIFICACION

Se clasifico y determine el subtipo de cáncer de mama más frecuente en la población adscrita al HGZ MF No1 con fines estadísticos y pronósticos además se definió el tratamiento más adecuado.

Se conoció el subtipo molecular por IHQ más frecuente en la población de adscrita al HGZMF No1 Pachuca Hidalgo.

Se determinó el subtipo molecular por IHQ y la respuesta al tratamiento en la población derechohabiente del HGZMF No1 Pachuca Hidalgo.

Se conocieron los subtipos moleculares de cáncer de mama más frecuentes en la población adscrita al HGZMF No1 Pachuca Hidalgo.

En el año 2000 se publicó por primera vez una clasificación del cáncer de mama en subtipos con base en la expresión genética, a partir de esto ha cambiado la manera de entender, clasificar y estudiar el cáncer de mama; México es un país multicultural y con diversidad ambiental, por lo que la expresión genética es variable en cada población y está influenciada por la localidad, la herencia y los factores ambientales.

La literatura nos refiere al subtipo Luminal A, como el más común (50-60%), el subtipo Luminal B que corresponde al 10-20% de todos los tumores de mama, el subtipo HER 2 que comprende 15-20% y por último el subtipo basaloide o triple negativo que representa el 10-20% del cáncer de mama, estos perfiles nos permiten orientar el tratamiento médico de la paciente y predecir la evolución, el riesgo de recidiva y la necesidad de tratamientos más intensos.

Este estudio nos permitió conocer el subtipo molecular por IHQ más frecuente en la población adscrita al HGZMF No1 Pachuca Hidalgo y se correlaciono con los estándares establecidos en la literatura.

MAGNITUD:

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres. La clasificación de subtipos moleculares por la IHQ fue de utilidad para determinación de receptores de estrógeno, progesterona y sobreexpresión de HER2/neu, fue considerado como factor pronóstico de respuesta al tratamiento.

TRACENDENCIA:

El presente proyecto de estudio trato una de las principales patologías en el IMSS y a nivel nacional. En nuestro hospital no se realizó un estudio ha cerca de la clasificación por medio de inmunohistoquímica en la población derechohabiente con Cáncer de mama. El estudio no permitió conocer los subtipos de cáncer más frecuenté en la población de mujeres jóvenes y tomado como base para realizar estudios similares en las siguientes décadas.

FACTIBILIDAD:

El presente estudio fue factible su de realización ya que se en el HGZMF No1 se contó con la infraestructura de los servicios de oncología clínica, patología así como el archivo clínico y registros exámenes de histopatológicos.

En el HGZ MF No1 no existían estudios que relacionen ER, PR y Her-2/neu en carcinoma de mama con el pronóstico en mujeres con edad entre 20 a 90 años.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama como principal causa de muerte en la mujer mexicana representa 14% de las muertes y su tendencia para el año 2030: 24,386 pacientes serán diagnosticadas con cáncer de mama y 9,778 morirán por esta causa y convirtiéndose en un problema de salud pública (3). El análisis de mortalidad por área geográfica demuestra diferencias notorias por entidad federativa, con tasas más altas en los estados centro y norte. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en el 2010: Distrito federal (13.4%), Estado de México (12.4%) Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%) (1). Gran porcentaje de los cánceres de mama en México se diagnostican en etapas avanzadas y muchos de ellos en pacientes jóvenes con bajas probabilidades de curación. El carcinoma de mama es una neoplasia heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunohistoquímico y molecular se han identificado diversos genes potencialmente involucrados en el control del crecimiento, muerte y diferenciación celular. Este aspecto ha permitido comprender el comportamiento biológico de muchas neoplasias y a través de la cuantificación de su expresión ha sido posible individualizar el pronóstico y tratamiento de los pacientes.

Derivado de lo anterior:

¿Cuál es el perfil de inmunohistoquímica de cáncer de mama en mujeres de 25 a 90 años en el HGZMF No. 1, Pachuca Hidalgo en el año 2016 y 2017¿.

VII. OBJETIVOS

GENERAL:

se determinó el perfil de inmunohistoquímica del cáncer de mama en mujeres de 25 a 90 años en el HGZMF No. 1, Pachuca Hidalgo en el periodo en el año 2016 y 2017?.

ESPECÍFICOS

1. Se determinó el subtipo inmunohistoquímica de cáncer de mama más frecuente en nuestro hospital
2. se determinó el subtipo inmunohistoquímica de cáncer de mama por grupo de edad

VIII. HIPOTESIS DE TRABAJO

ALTERNA

El subtipo molecular luminal A de cáncer de mama es el subtipo más frecuente en mujeres de 25 a 90 años en HGZMF No1.

NULA

El subtipo molecular luminal A de cáncer de mama no es el subtipo más frecuente en mujeres de 25 a 90 años en HGZMF No1.

IX. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

- **TRANSVERSAL:** La recolección de los datos en una población dada y en un punto específico de tiempo.

- **DESCRIPTIVO:** los datos solo permiten la descripción o identificación de algún fenómeno.
- **RETROLECTIVO:** La información será de fuente secundaria, se recurrirá a fuentes de información existentes (registros de patología).

UNIVERSO DE TRABAJO

Resultados de inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama entre 25 y 90 años del servicio de patología del HGZ MF No1 Pachuca. Comprendido del 1º de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017, los cuales comprenden un total de 310.

Características del lugar donde se llevará acabo el estudio: Se realizó en el HGZ MF No1 Pachuca Hidalgo en el departamento de patología y departamento de oncológica clínica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Registros de patología de pacientes con diagnóstico de mama
2. A los que se le realizó estudio de inmunohistoquímica,
3. De edad entre 25 a 90 años
4. En el periodo comprendido del 1º de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017 adscritos al HGZ MF No 1

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Registros incompletos o ilegibles.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

2. Registros incompletos o ilegibles.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Cáncer de mama

VARIABLE DEPENDIENTE:

Perfil de inmunohistoquímica

Cuadro operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Cáncer de mama	El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado e células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios que tienen la capacidad de diseminarse	Resultados de casos de carcinoma de mama registrados y sometidos a estudio de histopatología La cual : Carcinoma ductal: comienza en los ductos que llevan leche desde la mama al pezón. Carcinoma Lobulillar: comienza en los lobulillos que producen la leche en la mujer	Cualitativa Nominal	Ductal Lobulillar
Determinación inmunohistoquímica	La inmunohistoquímica es la técnica que combina la histología y la inmunología, está basada en la determinación de antígenos en las células (su presencia y localización microanatómica) a través del reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo).	Receptores de Estrógeno: receptor celular identificado por un clona de anticuerpos específicos. Receptores de Progestágenos: receptor celular identificado por una clona de anticuerpos específicos. Her-2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano identificado por clona de anticuerpos específicos.	Cualitativa nominal	Estrógeno Progestágenos Her-2
Subtipo Luminal A	Subtipo más común y menos agresivo. Bajo grado histológico.	RE+ >90%, RP > 20%, GH 1 o 2, y HER2 – ki67 <5%	Cualitativa nominal	Luminal A

	Tumores bien diferenciados y con buen pronóstico. Poco beneficio de QT.			
Luminal B	Tumores moderado o poco diferenciados. Pronóstico intermedio o malo. Beneficio intermedio de QT	RE +, RP < 20%, GH 3 y HER2 + o -		Luminal B
HER-2	Subtipo agresivo. Tumores de alto grado. Mal pronóstico con buena respuesta a tratamiento específico contra el receptor HER-2. Riesgo en mujeres menores de 40 años.	HER2 +, RE y RP -		HER-2
Triple negativo	Tumores de alto grado y mal pronóstico. Alta respuesta a QT.	RE -, RP - y HER2 -		Triple negativo
Edad	Es el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	25-29 30-34 35-39 40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79 80-84 85-89 90

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del Comité de Investigación en Salud, se identificaron los registros del servicio de patología de los pacientes con cáncer de mama en el HGZMF No1 Pachuca Hidalgo. Se determinó la frecuencia de los subtipos moleculares de cáncer de mama atendidos en el servicio de oncología médica y clasificados por inmunohistoquímica, en el servicio de patología en el periodo comprendido del 1º de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

Para ello se realizó una lista de casos de cáncer de mama confirmados por

histopatología, los cuales se clasificaron en subtipos por medio del estudio de inmunohistoquímica, se registraron los resultados obtenidos en una tabla de frecuencias anotando cada subtipo obtenido. Las fuentes de esta información son los expedientes clínicos y de los registros de biopsias que se sometieron a prueba de IHQ. Se emplearon todos los resultados con diagnóstico de cáncer de mama de todos los casos de las pacientes con edades de 25 a 90 años. Los datos recabados fueron anotados en la cédula de recolección de datos del programa de SPSS 23 y se realizó cálculo de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y se graficará los resultados obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis estadístico con programa estadístico SPSS versión 23. Se analizaron las variables cualitativas con frecuencias, porcentajes y las variables cuantitativas con promedio y desviaciones estándar. Se realizó la tabla de frecuencias para variables nominales.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula para el cálculo de nuestra en poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Dónde:

- N = Total de la población (310)
- Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 10% = 0.10)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.10 = 0.90)
- d = precisión (5%).

$$n = \frac{310 \times 1.96^2 \times 0.10 \times 0.90}{0.03^2 \times (310-1) + 1.96^2 \times 0.10 \times 0.90} = \underline{\underline{172}}$$

$$n = \frac{310 \times 3.8416 \times 0.10 \times 0.90}{0.0009 \times 309 + 3.8416 \times 0.10 \times 0.90} = \underline{\underline{172}}$$

$$n = \frac{107.18064}{0.2781 + 0.345744} = \underline{\underline{172}}$$

$$n = \frac{107.18064}{0.623844} = \underline{\underline{171.8 \text{ redondea a } 172}}$$

Muestra total de 172 casos

MUESTREO

El muestreo fue no probabilístico, por casos consecutivos, ya que incluyó la revisión de 172 muestras de patología y expedientes de los derechohabientes diagnosticados con cáncer de mama durante el periodo del 1º de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

Universo o población de estudio:

Pacientes con cáncer de mama y resultados de estudio de IHQ de pacientes con cáncer de mama entre 20 y 90 años del servicio de patología del HGZ MF No1 Pachuca. Comprendido del 1º de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

X. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos así como la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos" con modificaciones en congreso de Tokio, Japón en 1983. Se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, no requirió carta de consentimiento informado ya que se trabajó con información documental y resultados de estudios de laboratorio.

El estudio correspondió a la categoría 1 de la Ley General de Salud en materia Investigación para la salud en el título segundo, capítulo uno, artículo 17. Además con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio del 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Mundial Hong Kong en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Seúl en octubre del 2008.

La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser con la finalidad de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos en el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

No se incluyó carta de consentimiento de cada uno de los individuos ya que es un estudio que se realizaban con los resultados de muestras de laboratorio y expedientes clínicos de los pacientes en quienes se realiza las pruebas de IHQ.

Clasificación de la investigación según el riesgo que contemple:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no

invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml, en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de la Ley General de Salud en materia de Investigación.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de la Ley General de Salud en materia de Investigación, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos.

Con base en lo anterior la investigación se clasifico como

Investigación sin riesgo.

Este estudio no requirió de consentimiento informado ya que sólo se revisarán los registros de patología de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

XI. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El proyecto fue factible ya que el IMSS cuenta con los recursos necesarios y el equipo médico como lo es el especialista en patología y el especialista en oncología clínica, así como médico residente en medicina familiar. La infraestructura del laboratorio de patología y área de ontología clínica.

RECURSOS HUMANOS: se contó con dos asesores clínicos uno especialista en oncología médica y el otro especialista en patología, con amplia experiencia en el tema, un asesor metodológico especialista en oncología médica y patología, y un tesista médico residente de medicina familiar con experiencia en el tema

RECURSOS MATERIALES: laptop, impresora, hojas, lápices, bolígrafos, gomas, cedula de recolección de datos, paquete estadístico

RECURSOS FISICOS: Infraestructura del HGZMF No. 1

RECURSOS FINANCIEROS: Los gastos generados de la presente investigación fueron cubiertos por los investigadores que en ella participan

FACTIBILIDAD: se sustentó por la accesibilidad a la información, para el llenado de la cedula de recolección de datos, se ocuparon espacios libres para realizarlo para no interferir con las actividades docentes y asistenciales.

El trabajo de investigación es fue factible ya que el IMSS conto con los recursos de infraestructura áreas clínicas y de laboratorio adeudas así como, el personal médico especializado para desarrollar la metodología de investigación. Fue posible cumplir con los objetivos del proyecto planteado.

Financiamiento: se realizó con recursos propios del investigador.

XII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No aplica.

RESULTADOS

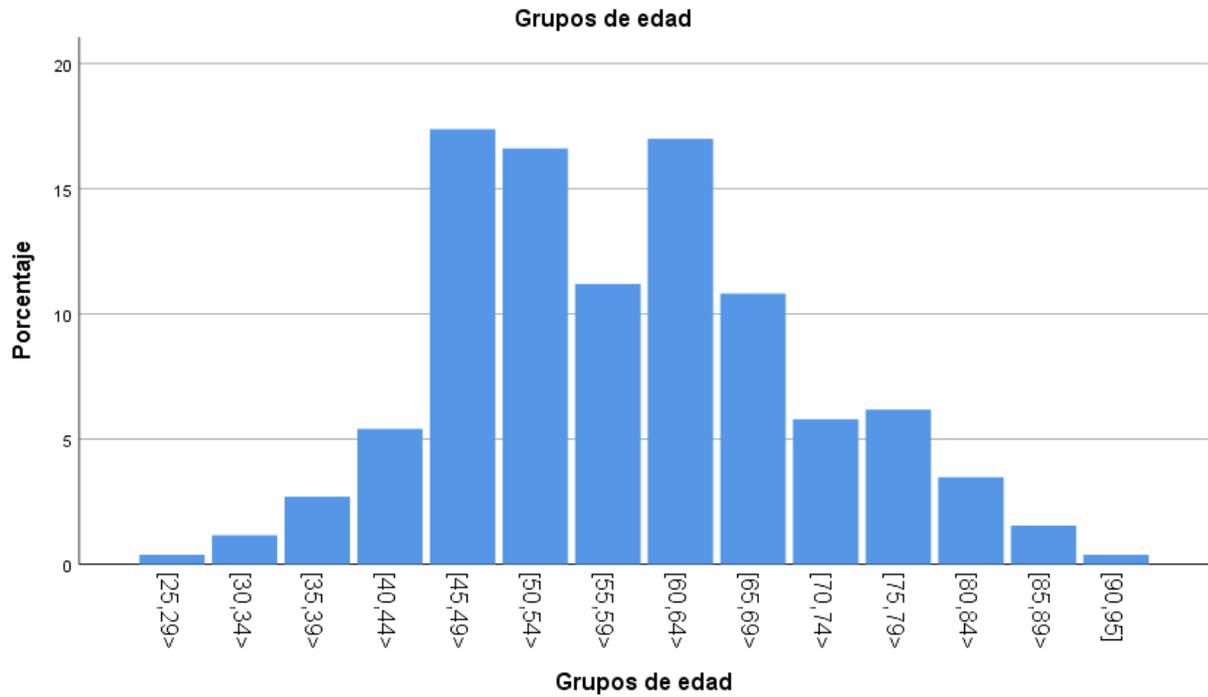
XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En relación a los grupos de edad se observa que se presenta con más frecuencia en el grupo de 45 a 49 años: 51 casos (19.6 %), de 60 a 64 años: 46 casos (17.7%), de 50 a 54: 36 casos (13.8%) y de 55 a 59: 27 casos (10.4%) que incluyen al 61 % de la población total incluida en el estudio. Tabla (1) (2), grafica (1)

Frecuencias

Grupos de edad					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	[25,29>	1	.4	.4	.4
	[30,34>	3	1.2	1.2	1.5
	[35,39>	7	2.7	2.7	4.2
	[40,44>	14	5.4	5.4	9.7
	[45,49>	45	17.4	17.4	27.0
	[50,54>	43	16.6	16.6	43.6
	[55,59>	29	11.2	11.2	54.8
	[60,64>	44	17.0	17.0	71.8
	[65,69>	28	10.8	10.8	82.6
	[70,74>	15	5.8	5.8	88.4
	[75,79>	16	6.2	6.2	94.6
	[80,84>	9	3.5	3.5	98.1
	[85,89>	4	1.5	1.5	99.6
	[90,95]	1	.4	.4	100.0
	Total		259	100.0	100.0

Tabla (2)



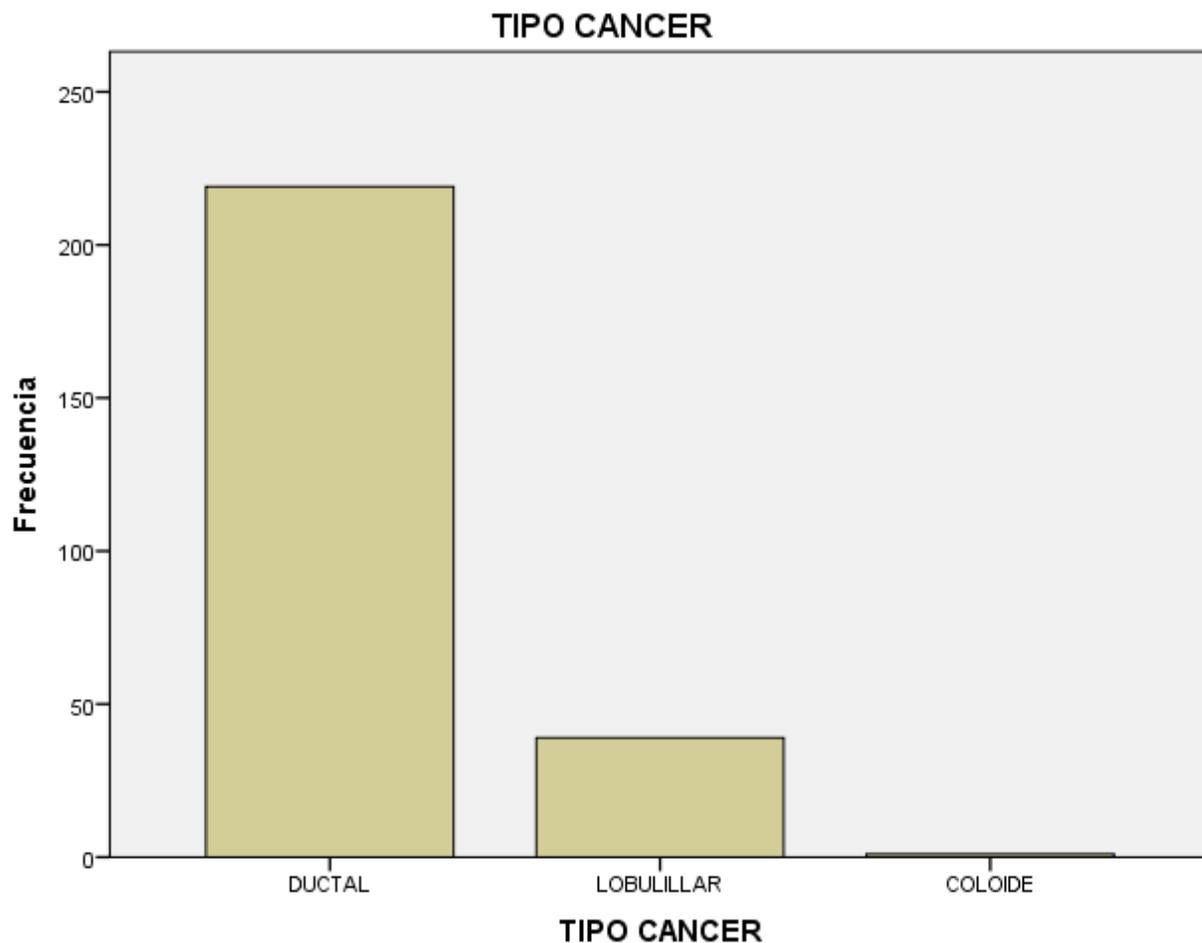
Grafica 1

Frecuencias

Con relación al tipo de cáncer, se encontró que 219 fue de tipo ductal (84.6%), lobulillar 39 (15.1%) y coloide 1 (0.4%). tabla (3) grafica (2)

		TIPO CANCER			Porcentaje acumulado
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	
Válido	DUCTAL	219	84.6	84.6	84.6
	LOBULILLAR	39	15.1	15.1	99.6
	COLOIDE	1	.4	.4	100.0
	Total	259	100.0	100.0	

Tabla (3)



Grafica (2)

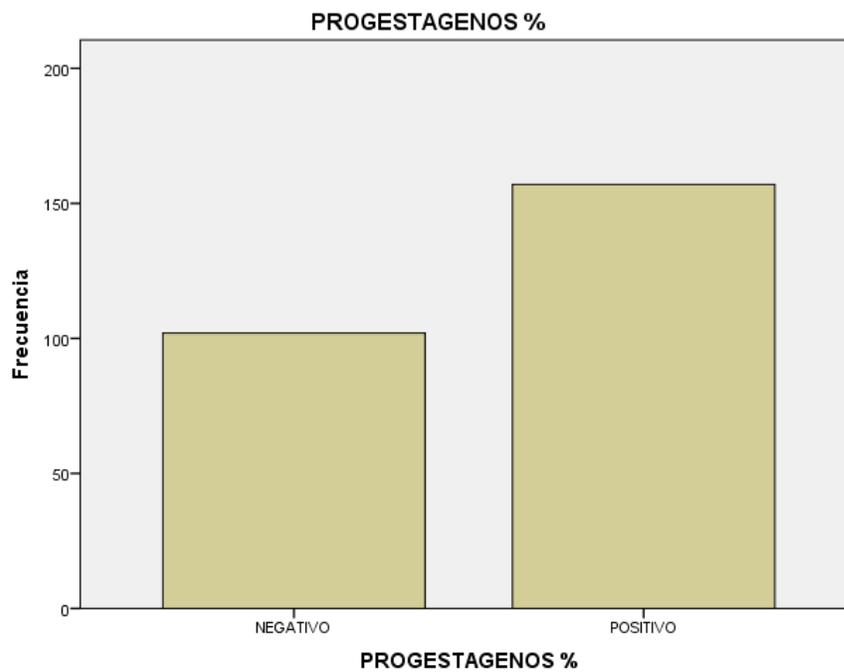
En relación a receptores de estrógenos se encuentro que 79 (30.5%) son negativos y 180 (69.5) son positivos. tabla (4)

ESTROGENOS %					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVO	79	30.5	30.5	30.5
	POSITIVO	180	69.5	69.5	100.0
	Total	259	100.0	100.0	

Tabla 4

En relación a los receptores de progestágenos se encontró que 102 (39.4%) son negativos y 157 (60.6%) son positivos. Tabla (5) grafica (3)

PROGESTAGENOS %					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVO	102	39.4	39.4	39.4
	POSITIVO	157	60.6	60.6	100.0
	Total	259	100.0	100.0	



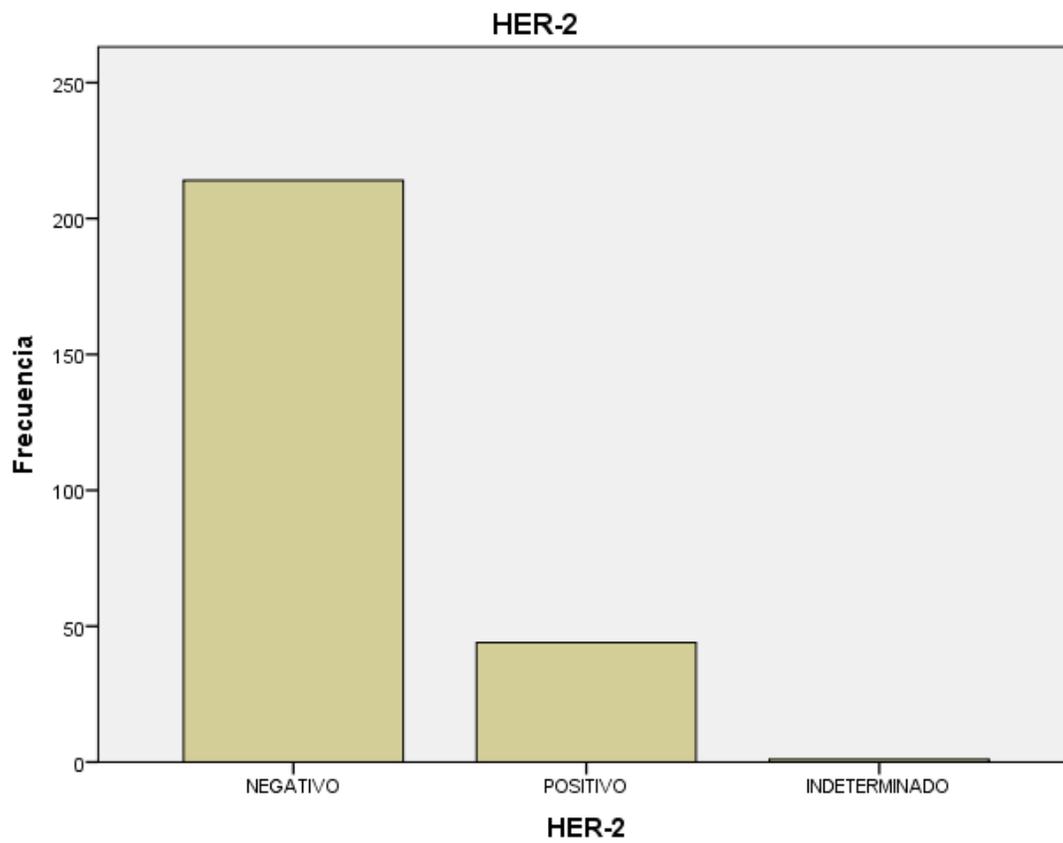
Grafica (3)

En relación a los receptores HER-2, 241 (82.6 %) son negativos y 44(17%) son positivos y el 1(0.4%) fue indeterminado tabla (6), grafica (4)

HER-2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVO	214	82.6	82.6	82.6
	POSITIVO	44	17.0	17.0	99.6
	INDETERMINADO	1	.4	.4	100.0
	Total	259	100.0	100.0	

Tabla (6)

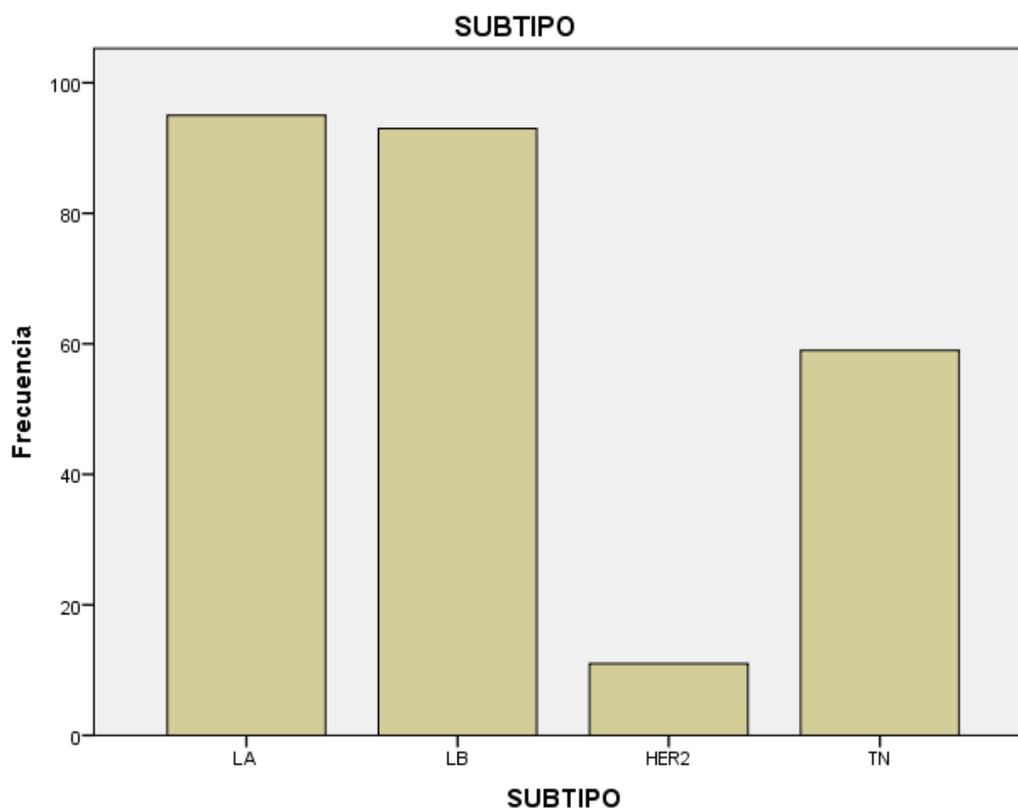


Grafica (4)

SUBTIPO Con relación a los subtipos determinados por inmunohistoquímica le corresponde a el luminal A: 95 (36.8 %), luminal B: 93(35.9 %), HER-2: 11 (4.2%), Triple negativo 59 (22.8%) tabla (7), grafica (5).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LA	95	36.7	36.8	36.8
	LB	93	35.9	36.0	72.9
	HER2	11	4.2	4.3	77.1
	TN	59	22.8	22.9	100.0
	Total	258	99.6	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.4		
Total		259	100.0		

Tabla (7)



Grafica (5)

Tablas cruzadas

Al analizar la asociación entre el tipo de cáncer con el receptor de estrógenos, se encontró que es más frecuente encontrar receptores positivos en el cáncer ductal (149) que negativos (70) ($p=0.4$), con relación al lobulillar, también es más frecuente los receptores positivos (30) que los negativos (9) y el caso de CA coloide fue positivo a estrógenos. Tabla (8) (9).

TIPO CANCER*ESTROGENOS % tabulación cruzada

			ESTROGENOS %		Total
			NEGATIVO	POSITIVO	
TIPO CANCER	DUCTAL	Recuento	70	149	219
		Recuento esperado	66.8	152.2	219.0
		% dentro de ESTROGENOS %	88.6%	82.8%	84.6%
	LOBULILLAR	Recuento	9	30	39
		Recuento esperado	11.9	27.1	39.0
		% dentro de ESTROGENOS %	11.4%	16.7%	15.1%
	COLOIDE	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	.3	.7	1.0
		% dentro de ESTROGENOS %	0.0%	0.6%	0.4%
Total	Recuento	79	180	259	
	Recuento esperado	79.0	180.0	259.0	
	% dentro de ESTROGENOS %	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla (8)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1.674 ^a	2	.433
Razón de verosimilitud	2.016	2	.365
N de casos válidos	259		

a. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .31.

Tabla (9)

Al analizar la asociación entre el tipo de cáncer con el receptor de progestágenos,

se encontró que es más frecuente encontrar receptores positivos en el cáncer ductal (128) que negativos (91) ($p=0.8$), con relación al lobulillar, también es más frecuente los receptores positivos (29) que los negativos (10) y el caso de carcinoma coloide fue negativo a progesterógenos.

Tabla (10) (11) (12) (13)

TIPO CANCER*PROGESTAGENOS % tabulación cruzada

			PROGESTAGENOS %		Total
			NEGATIVO	POSITIVO	
TIPO CANCER	DUCTAL	Recuento	91	128	219
		Recuento esperado	86.2	132.8	219.0
		% dentro de PROGESTAGENOS %	89.2%	81.5%	84.6%
	LOBULILLAR	Recuento	10	29	39
		Recuento esperado	15.4	23.6	39.0
		% dentro de PROGESTAGENOS %	9.8%	18.5%	15.1%
	COLOIDE	Recuento	1	0	1
		Recuento esperado	.4	.6	1.0
		% dentro de PROGESTAGENOS %	1.0%	0.0%	0.4%
Total	Recuento	102	157	259	
	Recuento esperado	102.0	157.0	259.0	
	% dentro de PROGESTAGENOS %	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla (10)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5.056 ^a	2	.080
Razón de verosimilitud	5.561	2	.062
N de casos válidos	259		

a. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .39.

Tabla (11)

TIPO CANCER*ESTROGENOS % tabulación cruzada

			ESTROGENOS %		Total
			NEGATIVO	POSITIVO	
TIPO CANCER	DUCTAL	Recuento	70	149	219
		Recuento esperado	66.8	152.2	219.0
		% dentro de ESTROGENOS %	88.6%	82.8%	84.6%
	LOBULILLAR	Recuento	9	30	39
		Recuento esperado	11.9	27.1	39.0
		% dentro de ESTROGENOS %	11.4%	16.7%	15.1%
	COLOIDE	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	.3	.7	1.0
		% dentro de ESTROGENOS %	0.0%	0.6%	0.4%
Total	Recuento	79	180	259	
	Recuento esperado	79.0	180.0	259.0	
	% dentro de ESTROGENOS %	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla (12)

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1.674 ^a	2	.433
Razón de verosimilitud	2.016	2	.365
N de casos válidos	259		

a. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .31.

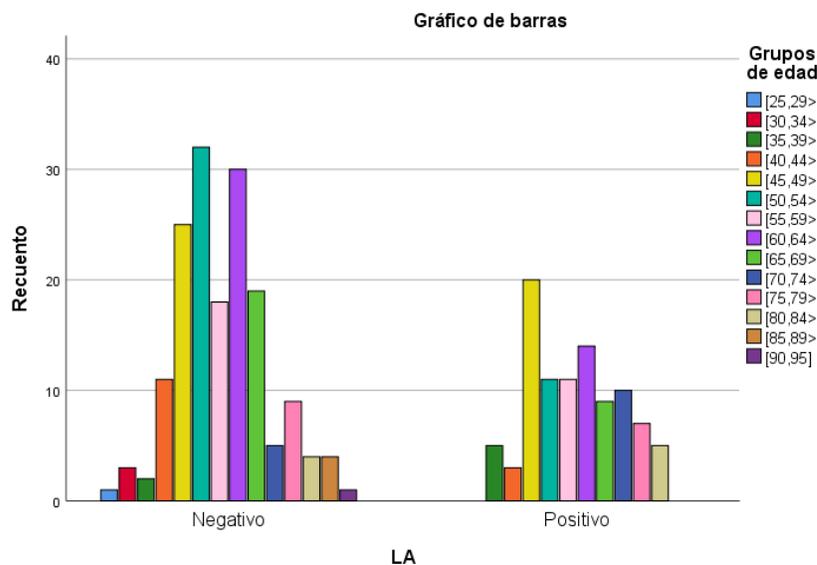
Tabla (13)

El subtipo luminal A positivo se presenta con mayor frecuencia en el grupo poblacional de 44 a 49 años con 20 casos (21.1%), seguido del grupo de 60a 64 años con 14 casos (14.7%) tabla (14), grafica (6)

Tabla cruzada LA*Grupos de edad

		Grupos de edad														Total
		[25,29>	[30,34>	[35,39>	[40,44>	[45,49>	[50,54>	[55,59>	[60,64>	[65,69>	[70,74>	[75,79>	[80,84>	[85,89>	[90,95]	
LA Neg	Recuento	1	3	2	11	25	32	18	30	19	5	9	4	4	1	164
	% dentro de LA	0.6%	1.8%	1.2%	6.7%	15.2%	19.5%	11.0%	18.3%	11.6%	3.0%	5.5%	2.4%	2.4%	0.6%	100.0%
LA Positivo	Recuento	0	0	5	3	20	11	11	14	9	10	7	5	0	0	95
	% dentro de LA	0.0%	0.0%	5.3%	3.2%	21.1%	11.6%	11.6%	14.7%	9.5%	10.5%	7.4%	5.3%	0.0%	0.0%	100.0%
Total	Recuento	1	3	7	14	45	43	29	44	28	15	16	9	4	1	259
	% dentro de LA	0.4%	1.2%	2.7%	5.4%	17.4%	16.6%	11.2%	17.0%	10.8%	5.8%	6.2%	3.5%	1.5%	0.4%	100.0%

Tabla 14



Grafica (6)

XV. DISCUSIÓN

Se observó que el grupo de mayor frecuencia de presentación del carcinoma de mama en el grupo de 45 a 49 años en el cual se ha presentado un incremento. (3) No se observa desplazamiento del padecimiento a edades más avanzadas de los 70 a 74 años nuestra incidencia se presenta en los grupos de 45 a 64 años. (4) En comparación de la población mexicana la frecuencia de subgrupos es la siguiente:

Receptores hormonales positivos en la población mexicana 60%

Receptores hormonales positivos en nuestra población 72.6%

En la población mexicana HER-2 positivo 20.4%

En nuestra población HER-2 positivo 4.2 %

En la población mexicana triples negativos 23.1 %

En nuestra población triples negativos 22.8 % (23)

En nuestro grupo poblacional en relación a los subtipos determinados por inmunohistoquímica le corresponde a el luminal A: 95 (36.8 %), luminal B: 93(35.9 %), HER-2: 11 (4.2%), Triple negativo 59 (22.8%) y en relación a la literatura le corresponde al subtipo luminal coincide con un (33.66%) en relación a los otros subtipos(21)(23).

Al realizar el análisis de X^2 , para analizar la relación entre las variables, aparentemente los resultados no son significativos, por otro lado, se encontró que el procedimiento de análisis y registro de inmunohistoquímica es operador dependiente, pudiera generar confusión al momento del registro.

XVI. CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron en HGZ No1 Pachuca Hidalgo son coincidentes con los estudios realizados en la población mexicana. Con una mayor incidencia en el grupo de 45 a 49 años en el cual hay que poner más atención en su diagnóstico y medidas de prevención.

El subtipo liminal A es el más frecuente y en especial en el grupo de 44 a 49 años edad al cual abra que diseñar estrategias de detección tempranas.

Estos datos son importantes para la determinación de una terapéutica dirigida que optimiza la decisión del tratamiento para el paciente con cáncer de mama. Por lo que consideramos pertinente continuar con esta línea de investigación que permita mejorar los procesos de atención en este tipo de pacientes.

XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE 2017	FEB 2017	MAR 2017	ABRIL 2017	MAY 2017	JUN 2017	JULI 2017	AGO 2017	SEPTI 2017	OCT 2017	NOV 2017	DIC 2017
ELECCIÓN DEL TEMA DE INVESTIGACION												
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA												
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO												
CORRECCIÓN DEL PROTOCOLO												
PRESENTACION AL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN												
CORRECCIONES CON BASE EN OBSERVACIÓN DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN												
RECABAR INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE												
ANÁLISIS DE RESULTADOS												
DISCUSIÓN DE RESULTADOS OBSERVADOS												
CONCLUSIONES												
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS												

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cárdenas J, Bargalló J, Bautista V, Cervantes G, valle A, Flores C. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión Colima 2017. 2017, 1-134.
2. Castrezana M. Geografía del cáncer de mama en México. Invest. Geog [online]. 2017, (93). ISSN 2448-7279. <http://dx.doi.org/10.14350/rig.56879>.
3. Maffuz A, Labastida S, Sherwell S, Ruvalcaba E, Domínguez C, Rodríguez S, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Ginecol Obstet Mex. 2018; 84(8):498-506.
4. Ramírez CM, Clavijo JM, Estrada J, Restrepo CA. Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. 2006- 2013. CES Medicina. 29(2): 181-190.
5. Gómez EM, Cuetos AC, Garrido CM, Martín CC, Arnanz F, Garrido N, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Clin Invest Gin Obs. 2016;43(1):17–23.
6. Noguero MR, Yago L, Segovia B, Muñoz M, Martín S, Carpintero R, et al. Valor pronóstico de los receptores hormonales, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, ciclinas D1 y D2, B-Cell Lymphoma2 y ciclooxigenasa-2 en pacientes jóvenes con cáncer de mama. Prog Obstet Ginecol. 2013;56:242-7.
7. Robles J, Ruvalcaba E, Maffuz A, Rodríguez S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(8):482-488.
8. Calderón SA, Gallón LJ, Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2. Rev CES Med. 2012; 26(2): 185-199.
9. Peralta O. Cáncer de mama: epidemiología y factores de riesgo. Cuad. méd.-soc. 2007; 47(1): 18-30.
10. Oliva CA, Cantero HA, García JC. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama. Revista Cubana De Cirugía. 2015; 54(3): 274-284.
11. Grajales EG, Flores C, Diaz L, De Alba V. Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-

americanas. CES Salud Pública. 2014;5(1):50-58.

12. Marino DL, Marino E, Sagaró NM. Hallazgos anatomopatológicos en fumadoras posmenopáusicas con cánceres de mama y pulmón. MEDISAN. 2013; 17(1): 26-32.
13. Rodríguez LM, Morgado YL, Morejón N, González Y. Conocimientos de los factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Sancti Spíritus 2008. Gaceta Médica Espirituana. 2010; 12(1): 1-6.
14. Bernal M, Villavieja L, Moros M, Martínez D, Fernández JM, Sainz JM. Descenso de la edad al diagnóstico en el cáncer de mama. Prog Obstet Ginecol. 2011;54(8):397—402.
15. Guzmán K, Morales K, Hernández A, Gómez E, García F, Sánchez SH. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. IMedPub. 2012; 8(1): 1-8.
16. López RA, Garza ML, Garza NL, Ojeda EE, Rangel H, Méndez D, et al. Evaluación por imagen en la detección del carcinoma lobulillar invasor de mama: Comparación de la mamografía y el ultrasonido. Ginecol Obstet Mex. 2012;80(5):320–326.
17. Arnould L, Roger P, MacGrogan G, Pierre M, Balaton A, Beauclair S. Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH, and SIAH Vs FISH). Modern Pathology. 2012; 25, 675-682.
18. Herrera S, Díaz J. Inmunohistoquímica en patología de mama. Diferenciación de lesiones complejas benignas y malignas de mama: un reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Obstet . 2011; 62(3): 267-271.
19. Medina GA. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud. 2017; 34(3): 472-477.
20. Ornelas J, Pérez L, Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico – patológicas y el grado histológico en mujeres del noreste de México. Cir Cir. 2013; 81 (6): 496-507.
21. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gerber R, Piccart M, Thürlimann B. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of primary therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of oncology. 2013; 24: 2206-2223.
22. Cárdenas J, Sandoval F, Martínez S, Alvarado I, Barroso S,

Bargallo J. Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y tratamiento del cáncer Mamario (Tercer de tres partes). Ginecol Obstet Mex. 2010; 78(3): 199-212.

23. Pérez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):193-198.

24. Calderón J, Febles G. Actualidad para el diagnóstico del carcinoma ductal in situ: correlación radiológica. Horiz Med. 2017; 17(1): 57-65.

25. Pérez V, Vela T, Mora A. Diagnóstico Histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria. Cancerología. 2008; 3: 7-17.

26. Almagro E, González C, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. Med Clin. 2016;146:167-71.

27. Rodríguez SA, Luna JP. Impacto de las firmas genómicas en la decisión terapéutica del cáncer de mama. Cir Ciruj. 2007;75:415-417.

28. Ortiz M, Sánchez JD, Mora I. Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. Rev Sanid Milit Mex. 2012; 66(4): 172-180.

29. Pérez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):193-198.

30. Morales F. Estrategias clínicas y desarrollo e las bases científicas en el empleo de hormonoterapia para cáncer de mama. Cancerología. 2006; 1: 163-175.

31. Soria D, Ortiz C. Perfil de expresión multigénica en el pronóstico y tratamiento del carcinoma mamario. Un breve comentario. An Med (Mex). 2008; 53 (3): 154-158.

32. Álvarez C, Brusint B, Vich P, Díaz N, Cuadrado C, Hernández M. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (IV/V). Semergen. 2015; 41(1):34-47.

33. Zepeda E, Recinos E, Cuéllar M, Robles CD, Maafs E. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cir Ciruj. 2008;76:87-93.

