



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3

“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

SITIOS DE METASTASIS SEGÚN EL SUBTIPO INTRINSECO DE CANCER

DE MAMA EN EL HOSPITAL DE GINECO Y OBSTETRICIA NO. 3 “DR

VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ, DEL CENTRO

MÉDICO NACIONAL LA RAZA

PRESENTA

DRA. BRENDA GONZALEZ SALINAS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ASESOR

DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL R-2024-3504-015

CIUDAD DE MÉXICO ABRIL 20224



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Enrique Isay Talamantes Gómez

Área de adscripción: Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 "Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza. Oncología Médica.

Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano sin numero.
Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.
Código postal 02990

Teléfono: 57245900 extensión 23789

Correo electrónico: enrique.talamantes@ims.gob.mx

Matrícula IMSS 99367301

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S)

1.- Nombre: Jaqueline Aguirre Gómez

Área de adscripción: Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 "Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza. Servicio de Oncología Medica

Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano sin número.
Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.
Código postal 02990.

Teléfono: 57245900 extensión 23789

Correo electrónico: jaqui_agj23789@hotmail.com

Matrícula IMSS 98072072

2.- Nombre: Brenda González Salinas

Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 "Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza.

Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano sin número. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. Código postal 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23615
Correo electrónico:	dra.gonzalezsalinasbrenda@gmail.com
<u>Matrícula IMSS</u>	97164401

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	Servicio de Oncología Médica. Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 "Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza.
Delegación:	Noreste 2
Dirección:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano sin número. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. Código postal 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00 extensión 27890

ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	23
OBJETIVOS.....	25
HIPÓTESIS.....	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	28
ASPECTOS ESTADÍSTICOS	29
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	30
ASPECTOS ÉTICOS.....	34
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	36
CRONOGRAMA	37
RESULTADOS	37
DISCUSION.....	42
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXOS	48

RESUMEN

Sitios de metástasis según el subtipo intrínseco de cáncer de mama en el Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza”

Antecedentes: La clasificación del cáncer tiene como objetivo proporcionar un diagnóstico preciso y predecir del comportamiento del tumor para la toma de decisiones. Aunque se ha descrito el pronóstico del cáncer en etapa temprana, no se ha puntualizado en nuestro hospital, el de las etapas avanzadas, diferenciado por su clasificación por inmunohistoquímica de acuerdo con la localización de la metástasis.

Objetivo: Describir la frecuencia de los sitios de metástasis de acuerdo con el subtipo intrínseco de cáncer de mama atendido en el Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza”

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, de expedientes de pacientes con cáncer de mama estadio IV que contaran con inmunohistoquímica realizada en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza, de pacientes atendidas entre 2016 a 2020, en oncología ginecológica. Se midieron variables oncológicas y patológicas (tipo histológico y subtipo molecular) y sitios de metástasis. Se aplicó estadística descriptiva.

Resultados: Se analizaron 280 casos, edad al diagnóstico 57.7 (+/- 13.7) años, diagnóstico molecular: luminal 72.9% (184 casos), (luminal A en 46.1% (129 casos) y el luminal B en 26.8% (75 casos)), HER 2+ 10.7%, triple negativo 16.4%,. Tipo histológico: Ductal (74.3%), lobulillar 24.3%, canalicular, inflamatorio, mucinoso y poco diferenciado 0.4% cada uno. Las metástasis observadas fueron: hueso 51.8%,

pulmón 26.4%, hígado 11.8% y cerebro 10%. Por tipo histológico las metástasis más frecuentes fueron: LA hueso (62.8%), LB Hueso (56%), HER2+ hígado (50%), triple negativo pulmón (30.4%). La edad al diagnóstico fue diferente entre los tipos moleculares (58.2vs59vs30vs46 años respectivamente). En todos los tipos moleculares el tipo histológico más frecuente (más del 70%) fue el ductal. Las metástasis según el tipo histológico fueron: CORREGIR EL CUADRO DE RESULTADOS PARA ESCRIBIR ESTE RESULTADO.

Conclusiones: El tipo molecular determina el sitio de aparición de metástasis de manera similar a lo observado en otros estudios, la edad de presentación es menor en el tipo molecular x%. El tipo histológico más frecuente es el ductal en todos los tipos moleculares.

Con los resultados obtenidos se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna que dice:” Existe asociación en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV entre los subtipos moleculares y el sitio de metástasis; Luminal A y metástasis a hueso en por lo menos en 60%; HER-2 y metástasis a hígado en por lo menos en 50% y triple negativo y metástasis a cerebro en por lo menos en 25% de los casos”

MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con más frecuencia, con más de dos millones de casos cada año (1) . También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En los Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer femenino más común y la segunda causa más común de muerte por cáncer en las mujeres (2).

En México, el cáncer de mama representa el primer lugar de incidencia por tumor maligno en mujeres, representando así un gran problema de salud pública (3)

En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del Seguro Popular atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Toluca), se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades: hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%. (4)

Desde la adopción generalizada de la mastografía de detección, el porcentaje de pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama localmente avanzado, ha disminuido, según los datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) recopilados entre 1976 y 2008, la incidencia de cáncer de mama con afectación ganglionar disminuyó entre las mujeres de 40 años o más en una tasa absoluta de aproximadamente 8 % (es decir, incidencia anual de 78 casos por 100,000 en 2006–2008 en comparación con 85 casos por 100,000 en 1976–1978). (5)

Por el contrario, según los datos de incidencia recopilados por el SEER, el Programa Nacional de Registros de Cáncer y la Asociación Norteamericana de Registros Centrales del Cáncer, hasta el 31% de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado entre 2006 y 2012 tenían metástasis regionales, probablemente en función de las bajas tasas de mamografías de detección periódicas en la población general. La distribución por edad de las pacientes con enfermedad en estadio III en el momento del diagnóstico son similares a las distribuciones de edad para pacientes con cáncer de mama en otras etapas: aproximadamente el 1% de las pacientes tienen 29 años o menos, el 9% tienen entre 30 y 39 años, 22 el% tiene

entre 40 y 49 años, el 20% tiene entre 50 y 59 años, el 19% tiene entre 60 y 69 años, el 18% tiene entre 70 y 79 años y el 12% tiene 80 años o más. Las mujeres afroamericanas e hispanas tienen más probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de mama en estadio avanzado (estadios III y IV) que las mujeres blancas. (6) En el Reino Unido, la supervivencia con recaída del cáncer de mama a cinco años es del 62,8% para las mujeres negras, en comparación con el 77% para las mujeres blancas, a pesar del acceso igualitario a la atención sanitaria; sin embargo, las interacciones entre la raza y las características socioeconómicas en el escenario en el momento del diagnóstico siguen siendo controvertidas. (7)

Factores de riesgo cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía alrededor del mundo, y existen diversos factores de riesgo que deben ser abordados desde la prevención y promoción de la salud.

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

1. Biológicos
 - Sexo femenino.
 - Edad (a mayor edad, mayor riesgo).
 - Historia personal o familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado).
 - Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar in situ. Vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
 - Densidad mamaria.
 - Ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama.
2. Iatrógenos
 - Exposición a radiación ionizante terapéutica torácica, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento.

3. Reproductivos

- Nuligesta.
- No lactar.
- Primer embarazo a término después de los 30 años.
- Terapia hormonal con estrógeno y progesterona combinados en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años.

4. Relacionados con el estilo de vida

- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol.
- Tabaquismo. (8)

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y, dado que en México esta condición está presente de acuerdo con la encuesta nacional de salud en mujeres adultas 41% (4 de 10 mujeres) (9), esto representa un serio problema de salud pública con alto impacto en la sociedad. (10)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En países con programas de detección de cáncer de mama establecidos, la mayoría de los pacientes se presentan debido a una mamografía anormal. Sin embargo, hasta el 15 % de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa mamaria que no se detecta en la mamografía, y otro 30 % presenta una masa mamaria en el intervalo entre mamografías.

Las características "clásicas" de una lesión cancerosa incluyen una lesión dominante única, dura e inamovible con bordes irregulares (11).

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

La mayoría de los cánceres de seno se diagnostican como resultado de una mastografía anormal, pero no todos los hallazgos mamográficos representan cáncer. Si se encuentra una anomalía en una mastografía de detección, se utiliza una mamografía de diagnóstico y posiblemente una ecografía dirigida para una

evaluación adicional. Después de una mastografía de diagnóstico y posiblemente una ecografía de mama, la lesión se asigna a una de las categorías de evaluación del Sistema de datos e informes de imágenes de mama (BI-RADS, tabla 1), a partir de los cuales se puede formular un algoritmo a seguir. Las pacientes con una anomalía mamográfica sospechosa BI-RADS 4 o 5 o una masa mamaria palpable clínicamente sospechosa suelen someterse a una biopsia independientemente de los hallazgos de imágenes adicionales. El objetivo de la biopsia inicial es obtener material diagnóstico suficiente mediante el método menos invasivo y evitar la escisión quirúrgica de lesiones benignas (12). La mastografía tiene una sensibilidad diagnóstica de 77 % a 95 % y especificidad del 94 % a 97 % siendo dependientes de la densidad mamaria (13)

Tabla 1. Sistema BIRADS (14).

CATEGORIA	RECOMENDACIONES
0 Insuficiente para diagnóstico. Existe 13 % de posibilidad de malignidad	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US) así como la comparación con estudios previos. Esta categoría no debe de ser utilizada como indicación para realización de Resonancia Magnética
1 Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
2. Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
3 Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2 % de probabilidad de malignidad.	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años, esta categoría sólo se recomienda en mastografía diagnóstica
4 Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en:	4 (>2 - <95 %) 4a (>2 - ≤10 %)

4a - Baja sospecha de malignidad. 4b - Moderada sospecha para malignidad 4c - Alta sospecha para malignidad	4b (>10 - ≤ 50 %) 4c (>50 % - ≤ 95 %) Requiere biopsia
5 Altamente sugestivo de malignidad	Requiere biopsia. VPP >95 %
6 Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

ESTADIFICACION DE CANCER DE MAMA

El sistema de estadificación del cáncer de mama de *la American Joint Committee on Cancer* (AJCC), basado en los parámetros clásicos de tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M), permite determinar el estadio clínico y el patológico anatómico, (tablas 2-4)

Existen tres esquemas para la estadificación:

- **Etapa anatómica.** Se basa exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad, definida por las categorías T, N y M.
- **Etapa clínica pronóstica.** En donde además del estadio determinado por el T, N y M basados en la exploración física y estudios de imagen, se debe incluir el grado tumoral, y el estado de los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2).
- **Estadio patológico pronóstico.** Se utiliza para asignar el estadio en pacientes que han sido sometidas a cirugía como tratamiento primario o posterior a neoadyuvancia (15)

Los estadios clínicos de acuerdo con la estadificación anatómica se muestran en la tabla 5.

El cáncer de mama no metastásico se considera ampliamente en dos categorías (13)

Etapa clínica temprana: esto incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de enfermedad en estadio IIB (T2N1).

Etapa clínica localmente avanzada: esto incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

Tabla 2 American Joint Commission on Cancer, definición de tumor primario (15)

Categoría	Definición
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T10	Sin evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ (DCIS)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón no asociada con carcinoma invasivo y/o DCIS en el parénquima de la mama subyacente
T1	Tumor \leq 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor \leq 10 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor $>$ 1 mm pero \leq 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor $>$ 5 mm pero \leq 10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor $>$ 10 mm pero \leq 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor $>$ 20 mm pero \leq 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor $>$ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y / o la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y / o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y / o edema (incluida piel de naranja) de la piel que no cumple con los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b están presentes

Tabla 3 *American Joint Commission on Cancer*, definición de ganglios linfáticos regionales, clasificación clínica (cN) (15)

Categoría	Definición
CNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. Ej., Extirpados previamente)
cN0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imágenes o examen clínico)
cN1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I y II
cN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II que están clínicamente fijos; o en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
cN2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II fijados entre sí o a otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsilaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares de los niveles I y II; o en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares o mamaros internos
cN3a	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares

cN3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
-------------	---

Tabla 4 American Joint Commission on Cancer, definición de metástasis a distancia (15)

Categoría	Definición
M0	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0(i⁺)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales y/o sin evidencia de depósitos superiores a 0,2 mm detectado microscópicamente o utilizando técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido de los ganglios linfáticos no regionales en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectadas por clínica y radiología (cM) y / o metástasis histológicamente probadas más grandes de 0,2 mm (pM)

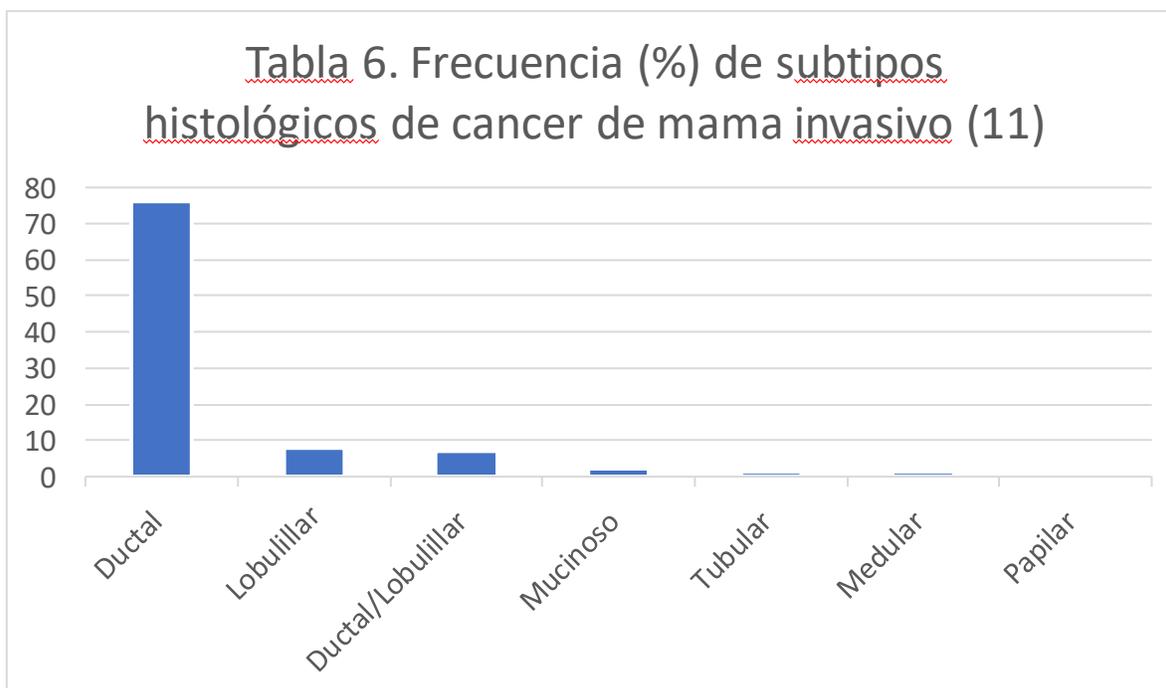
Tabla 5 American Joint Commission on Cancer TNM, estadificación anatómica (15).

Estadio	T	N	M0
0	Tis (in situ)	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi (microinvasor)	M0
IB	T1	N1mi (microinvasor)	M0
IIA	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0

IIIA	T1	N2	M0
IIIA	T2	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Subtipos histológicos

La mayoría de los tumores malignos de mama surgen de elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas. Los carcinomas de mama son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. Los carcinomas in situ de mama son ductales (también conocidos como carcinoma intraductal) o lobulillares, mientras que los carcinomas de mama invasivos constan de varios subtipos histológicos como a continuación se mencionan. (Tabla 6) (16)



- Ductal infiltrante – 76 por ciento
- Lobulillar invasivo: 8 por ciento
- Ductal/lobulillar – 7 por ciento
- Mucinoso – 2.4 por ciento
- Tubular – 1.5 por ciento
- Medular - 1.2 por ciento
- Papilar – 1 por ciento

Definición de los subtipos de cáncer de mama intrínseco

El paradigma organizacional actual para estudiar el cáncer de mama fue desarrollado por Sorlie y Perou a principios de la década de 2000 y definió los subtipos de cáncer de mama intrínsecos basándose en perfiles de expresión génica. Utilizando un análisis de agrupamiento jerárquico no supervisado de datos completos del transcriptoma, se identificaron cuatro subtipos principales que se aceptan de manera uniforme: luminal A, luminal B, HER2 sobre-expresado y triple negativo. (17) Estos subtipos son consistentes y son definidos mediante tinción inmunohistoquímica convencional para ER (receptor de estrógenos), PR (receptor de progesterona) y HER-2 (proteína receptora de factores de crecimiento. Los tejidos normales tienen un bajo nivel de expresión, ya que cuando HER2 se une a su ligando, se desencadena una cascada de señalización que conduce a la expresión de genes involucrados en la proliferación, migración y diferenciación celular) (18,19).

El cáncer de mama recién diagnosticado debe de analizarse para determinar la expresión de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) y la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (20).

Los subtipos luminales A y B expresan receptores de estrógenos. El subtipo luminal A tienen mejor pronóstico y mayor sensibilidad a la terapia endocrina con poca sensibilidad a la quimioterapia. Los subtipos luminal B, por el contrario, demuestran una mayor tendencia a la resistencia a la terapia endocrina y una mayor sensibilidad a la quimioterapia. El subtipo triple negativo se caracteriza por la falta de expresión de los receptores ER, PR y HER-2. Este subtipo es casi uniformemente de alto

grado y se ha demostrado que tiene un peor pronóstico en general, pero una mayor sensibilidad a la quimioterapia.

Los subtipos positivos para HER-2 definen un segundo subtipo, que tiene un perfil de expresión genética distinto que está asociado con la amplificación del gen HER-2. Este subtipo también tiene un peor pronóstico que se anula con el tratamiento con terapia anti-HER-2.

El esquema de clasificación ha sido validado por varios grupos y ha llegado a guiar gran parte del estudio molecular fundamental del cáncer de mama para una mejor comprensión de los patrones de propagación metastásica e influir en las decisiones de vigilancia y terapia adyuvante y determinar qué terapias son apropiadas una vez que se ha diagnosticado la enfermedad a distancia mejorando la atención al derechohabiente (21)

Perfiles de expresión genética para el manejo clínico

Hay varios ensayos genómicos disponibles para guiar el tratamiento del cáncer de mama. La mayoría utiliza alguna forma de medición de la expresión genética para desarrollar una puntuación que prediga el resultado, pero se desarrollaron utilizando diversas estrategias y plataformas, así como enfoques de validación. También se ha publicado una guía de la ASCO que aborda la utilidad clínica de estos ensayos para guiar la terapia. (22)

La puntuación Prosigna ROR se desarrolló combinando un clasificador de 50 genes para los subtipos intrínsecos (PAM-50) con características patológicas. El clasificador original utilizaba datos de *microarrays*, pero se ha vuelto a desarrollar en la plataforma Nanostring, una tecnología que utiliza sondas marcadas con fluoróforos que no requiere amplificación por PCR del ARN extraído. El ensayo se ha comparado con el ensayo Oncotype Dx en la cohorte transATAC y se ha demostrado que proporciona más información de pronóstico en enfermedades con ganglios negativos y HR positivo. Con base en estos datos, la ASCO recomienda el ensayo Prosigna para su uso en enfermedades con ganglios negativos para HR y HER2 negativos. (23)

Subtipos de cáncer de mama intrínseco

Luminal subtipo A y B, representan hasta el 15% al 20% de todos los cánceres de mama, caracterizado por una alta expresión de genes comunes al mioepitelio y genes de proliferación, pero baja expresión RE y HER2, y el erbB2-like/HER2-like (sobreexpresado), que muestra alta expresión de genes de proliferación y HER2-relacionados, así como baja expresión de genes de RH relacionados. (24)

- **Receptor hormonal positivo.** Los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno o receptores de progesterona, se denominan cánceres con “receptor hormonal positivo”. Estos receptores son proteínas que se encuentran en las células y sobre ellas. Los cánceres con receptor hormonal positivos pueden producirse a cualquier edad. Sin embargo, pueden ser más frecuentes en las mujeres que han transitado la menopausia. Aproximadamente, del 60 % al 75 % de los casos de cáncer de mama presentan receptores de estrógeno y/o progesterona.
- **HER2 positivo.** Aproximadamente, entre el 15 % y 20 % de los cánceres de mama dependen de un gen llamado *receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano*, para su proliferación. Los cánceres de mama HER2 positivos crecen más rápidamente. También pueden ser o bien receptor hormonal positivo o bien receptor hormonal negativo. Los cánceres que presentan bajos niveles o no presentan ninguna proteína HER2, y o pocas copias del gen *HER2* se denominan “HER2 negativos”.
- **Triple negativo.** Si el tumor de una persona no expresa ER, PR ni HER2, se dice que el tumor es “triple negativo”. El cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente el 15 % de los casos de cáncer de mama invasivo. Este tipo de cáncer de mama parece ser más frecuente entre las mujeres más jóvenes. El cáncer de mama triple negativo puede crecer más rápidamente (24)

Las características de los subtipos moleculares se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ (15)

Subtipo de acuerdo con el consenso de colima 2021	Aproximación por inmunohistoquímica
LUMINAL A	RE +, RP >20 %, Ki 67 <20 % GH* 1 o 2 y HER-2 –
LUMINAL B	HER-2 negativo) RE +, HER-2 –, RP <20 % o Ki 67 >20 % GH* 3 (HER-2 positivo) RE +, HER-2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
HER-2	HER-2 +, RE – y RP –
TRIPLE NEGATIVO	RE –, RP – y HER-2 –
*GH grado histológico	

En lo que respecta a México, de acuerdo con los casos atendidos en el FUCAM, InCan (Instituto Nacional de Cancerología) e ISSEMyM (Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios) bajo el esquema del extinto Seguro Popular, el 65% de los casos son del subtipo luminal A, hormona positivos (ER+ PR+), mientras que el 21% son HER2+ (ER- PR- HER2+) y el 16% corresponde a subtipo triple negativo (ER- PR- HER2-) (25). Resultados similares se observaron en otro estudio del Hospital General de México, donde se encontró una mayor frecuencia del subtipo luminal A (65%), seguido del subtipo basal triple negativo (14%). El subtipo luminal B obtuvo el 12% de los casos, mientras que HER2+ tuvo un 9% (26). Tabla 8 (27).

Tabla 8. Subtipos moleculares de cáncer de mama más frecuentes en la población mexicana

Subtipo	Frecuencia (%)	Datos del estudio	Referencia
Luminal A (ER+ PR+ HER2-)	65	Hospital General de México 1,380 pacientes	Pérez-Rodríguez, 2015 (26)

Subtipo	Frecuencia (%)	Datos del estudio	Referencia
Luminal B (ER+ PR- HER2+)	12		
HER2+ (ER- PR- HER2+)	9		
Basal o triple negativo (ER- PR- HER2-)	14		

IEM-FUCAM: Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama.

Metástasis

La metástasis orgánica específica es la principal causa de muerte de pacientes con cáncer de mama con una tasa elevada de más del 90%. Las tasas de supervivencia global a 5 años de los pacientes con metástasis, especialmente los pacientes con metástasis a distancia fueron significativamente menores que las de los pacientes diagnosticados de tumores localizados. Esta alta mortalidad de los pacientes con cáncer con metástasis está aumentando debido al fracaso del tratamiento causado por la inaccesibilidad de la cirugía, resistencia a los medicamentos y latencia de las células cancerosas metastásicas. En consecuencia, la metástasis todavía plantea un desafío importante y se necesita con urgencia explorar nuevas estrategias para la detección, prevención y tratamiento eficaz de la metástasis. (28)

El cáncer de mama exhibe propensión metastásica a distintos órganos, incluidos los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro, lo que se denomina heterogeneidad metastásica y conduce a respuestas variadas al tratamiento y al pronóstico del paciente (29). La metástasis ósea representa aproximadamente el 75 % de los casos metastásicos, y la tasa de supervivencia global a los 5 años es del 22,8 % (30).

El pulmón es el segundo sitio más frecuente de metástasis del cáncer de mama con una supervivencia global a los 5 años del 16.8. La tasa de aparición de metástasis

en el hígado es la tercera después del pulmón, pero la tasa de supervivencia es más pobre en relación con la recaída loco regional, ósea y pulmonar con una supervivencia global proyectada a 5 años del 8.5% (31).

Aproximadamente entre el 15 y el 30 % de las pacientes con cáncer de mama metastásico pueden desarrollar metástasis cerebrales, lo que representa la principal limitación de la calidad de vida y la esperanza de vida en muchas pacientes dada una supervivencia extremadamente más corta (32).

Efecto del subtipo de cáncer de mama en el sitio de metástasis

La metástasis a distancia de células tumorales a órganos específicos depende del tipo molecular del cáncer de mama, y el perfil de expresión genética del tumor primario que puede predecir el riesgo de recurrencia a distancia. (33)

Respecto a las metástasis cerebrales se observan riesgos bajos del 2,2% y 4,7% con la enfermedad luminal A y B, respectivamente. Sin embargo, el hueso es el sitio predominante de metástasis para los grupos luminal A (OR - 1), luminal B (OR - 1.2; IC del 95 %, 0.9 a 1.7) y luminal/HER2 (OR - 0.9; IC del 95 %, 0.6 a 1.5). El subtipo enriquecido en HER2 tiene una tasa relativamente alta de metástasis en el cerebro (OR - 5.3., IC del 95 %, 3.0 a 9.2) y a pulmón (OR - 3.2, IC del 95 %, 2.1 a 5.0)

Los tumores de tipo basal tienen una tasa más alta de metástasis en el cerebro (OR - 3,6; IC del 95 %, 2,1 a 6,4), pulmón (OR - 2,5; IC, del 95 %, 1,6 a 3,8) y ganglios distantes (OR - 2,8; IC del 95 % IC, 1,8 a 4,5), pero una tasa, significativamente menor de metástasis hepáticas (OR-0,5; IC del 95 %, 0,3 a 0,8) y óseas, (OR -0,4; IC del 95 %, 0,2 a 0,6) en comparación con los tumores luminales A. Los tumores triple negativos demostraron un patrón similar al de los tumores basales, pero no se asociaron con una tasa más baja de metástasis hepática. Tabla 9. (34)

Tabla 9.

Variable	Cerebro		Hígado		Pulmón		Hueso		Ganglios a distancia	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Luminal A (referencia)	1		1		1		1		1	
Luminal B	1.4	0.8 a 2.3	1.1	0.8 a 1.5	1.4	1.0 a 1.9	1.2	0.9 a 1.7	1.4	0.9 a 2.0
HER2 positivo, ER/PR positivo	2.1	1.1 a 4.1	2.3	1.4 a 3.7	2.0	1.3 a 3.3	0.9	0.6 a 1.5	1.1	0.6 a 1.9
HER2 positivo, ER/PR negativo	5.3	3.0 a 9.2	1.7	1.1 a 2.6	3.2	2.1 a 5.0	0.9	0.6 a 1.3	1.5	0.9 a 2.5
Basal-like	3.6	2.1 a 6.4	0.5	0.3 a 0.9	2.5	1.6 a 3.9	0.4	0.2 a 0.6	2.9	1.8 a 4.5
Triple negativo	3.6	1.9 a 6.9	1.0	0.6 a 1.7	2.1	1.3 a 3.5	0.4	0.2 a 0.6	2.9	1.7 a 4.9

Las pautas de vigilancia actuales de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica para pacientes diagnosticados con enfermedad en etapa temprana recomiendan un seguimiento regular con mamografías, antecedentes y exámenes físicos, y ningún otro estudio de laboratorio o de imágenes de rutina.

La alta frecuencia de metástasis cerebrales entre los pacientes con enfermedad con HER2, similar a la basal y triple negativo puede respaldar un enfoque para la solicitud de estudios de imagen para pacientes con enfermedad a distancia recién diagnosticada (35).

Por su parte se documentó una tasa acumulada de metástasis óseas de más del 30% entre pacientes con enfermedad en etapa temprana que era luminal B, luminal/HER2 o HER2, lo que hace que el hueso sea el sitio de metástasis más comúnmente diagnosticado. Esta alta tasa puede indicar el papel central que desempeña la médula ósea como órgano de alojamiento común para las células de cáncer de mama metastásico, independientemente del patrón de metástasis manifiesta (36).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes entre las mujeres de todo el mundo y es la principal causa de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer. Varias explicaciones dan cuenta de la alta tasa de mortalidad del cáncer de mama, y la metástasis a órganos vitales se identifica como la causa principal. En los últimos años, intensos esfuerzos han demostrado que el cáncer de mama presenta heterogeneidad metastásica con distinta precedencia metastásica en varios órganos, lo que da lugar a diferencias en los pronósticos y las respuestas a la terapia en pacientes con cáncer de mama.

Por lo tanto, la investigación sistemática y más profunda sobre la heterogeneidad molecular del cáncer de mama metastásico, que es una posible causa de un número significativo de fallas terapéuticas, permitiría explorar agentes más efectivos para atacar la metástasis y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Es de importancia identificar el tipo de metástasis del cáncer de mama en la población de nuestra región, principalmente en el servicio de oncología del HGO No 3, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez", CMN La Raza, ya que en nuestro Hospital no se conoce el panorama basal de la distribución de metástasis según el tipo molecular, que corresponde a la epidemiología del cáncer de mama, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia de los sitios de metástasis por tipo molecular de cáncer de mama estadio IV en el Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 "Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza"?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia entre las mujeres en todo el mundo, con más de 268 000 diagnósticos nuevos esperados por año en los EE. UU., lo que representa aproximadamente el 30 % de todos los casos nuevos de cáncer en mujeres. Es la segunda causa de muerte

relacionada con el cáncer en mujeres y responsable de más de 41 000 muertes por año en los EE. UU., lo que representa aproximadamente el 15 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer en mujeres

Los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro se aceptan generalmente como los principales sitios de destino de la metástasis del cáncer de mama. Sin embargo, el mecanismo molecular subyacente de la heterogeneidad metastásica del cáncer de mama aún debe dilucidarse.

Aunque los subtipos de cáncer de mama indican en parte el sitio preferencial de la metástasis y ayudan a guiar la terapéutica clínica, el desarrollo de un tratamiento más efectivo contra las metástasis del cáncer de mama depende de una comprensión sistemática y más profunda del mecanismo molecular de la heterogeneidad metastásica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir según tipo molecular de cáncer de mama estadio IV, cuáles son los sitios de metástasis más frecuentes observados en el Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza”.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

En mujeres con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV atendidas en el Hospital Gineco Obstetricia No. 3

1. Describir la edad de las participantes.
2. Identificar los subtipos moleculares
3. Determinar los tipos histológicos de acuerdo con los subtipos moleculares
4. Definir los sitios de metástasis más comunes y su asociación según los subtipos moleculares
5. Comparar la edad con los diferentes tipos moleculares.
6. Analizar la asociación entre los tipos histológicos con los subtipos moleculares y los sitios de metástasis incluidos.

HIPÓTESIS

En mujeres con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV atendidas en el Hospital Gineco Obstetricia No. 3

Existe asociación en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV entre los subtipos moleculares y el sitio de metástasis; Luminal A y metástasis a hueso en por lo menos en 60%; HER-2 y metástasis a hígado en por lo menos en 40% y triple negativo y metástasis a cerebro en por lo menos en 25% de los casos.

Tabla 10 (37)

Tipo molecular	Hueso	Cerebro	Pulmón	Hígado
Luminal A	66.8 %	9.4 %	21.0%	33.0 %
Luminal B	64.1 %	23.3%	30.1%	46.6%
HER2 (+)	45.6%	19.0%	31.6%	43.0%
Triple negativo	38.9%	25.2%	50.4%	35.1%

Cálculo del tamaño de la muestra

Considerando que anualmente se atienden 1800 personas de primera vez con cáncer de mama y que de éstas 14 % llegarán en estadio IV

Tamaño muestral para una proporción en una población finita o conocida

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

Tamaño de la población	N	1800
Error Alfa	α	0.05
Nivel de Confianza	$1-\alpha$	0.95
Z de (1- α)	Z (1- α)	1.96
Prevalencia de la Enfermedad	p	0.14
Complemento de p	q	0.86
Precisión	d	0.03736

Tamaño de la muestra	n	279.99
----------------------	---	---------------

Se requieren 280 participantes

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

1. Por la intervención la aplique el investigador: observacional
2. Por el tiempo en que se produjo la información: retrospectiva
3. Por la interpretación de resultados: descriptivo.
4. Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia No 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional La Raza.

UNIVERSO DE TRABAJO

Incluye todos los registros clínicos que tengan la condición motivo del estudio, en la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia No 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido desde el 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020, incluyendo pacientes que ya han sido dadas de alta de la unidad.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS.
- Pacientes femeninas.
- Paciente con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama estadio IV en periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020 con un solo sitio de metástasis.
- Pacientes que tengan la historia clínica completa.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas biopsias no fueron sometidas a inmunohistoquímica.
- Pacientes sin estudio de extensión.
- Pacientes con mas de un sitio de metástasis al momento del diagnóstico.
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento oncológico en el proceso de diagnóstico de su enfermedad.
- Pacientes que no cuenten con resultados anatomopatológicos y molecular en los archivos físicos y electrónicos.

Forma de selección de los participantes

Se realizará un muestreo no aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia,

Se seleccionarán por año

LA 50 por año hasta completar la muestra de ese año (250/5 años de muestreo)

LB 22 por año hasta completar la muestra de ese año (110/5 años)

HER2 18 por año hasta completar la muestra de ese año (90/5 años)

TN 25 por año hasta completar la muestra de ese año (125/5 años)

.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. El Dr. Enrique Talamantes y la Dra. Brenda González Salinas realizarán la búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa IV así como sitios de metástasis según su tipo molecular en los censos del servicio de Oncología médica y oncología ginecológica de las fechas en las cuales se planeó la recolección de la información médica

2. Una vez elaborado el listado, el Dr. Talamantes y la Dra. Brenda González descartarán los casos que no cuenten con inmunohistoquímica,

3. La Dra. Salinas seleccionará de esa base de datos el número de casos que correspondan a cada uno de los tipos histológicos de forma consecutiva hasta alcanzar la muestra por tipo de tumor. Si algún año no cuenta con datos suficientes, repite la operación en años previos hasta completar la muestra

4. Con los datos de la base de datos de resultados, acudirán al archivo clínico a solicitar los expedientes físicos y/o acudirán al servicio del expediente electrónico.
3. La Dra. González buscará en los expedientes clínicos las variables a estudiar.
4. La Dra. González llenará las hojas de colección de datos.
5. La Dra. González transcribirá estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
6. La Dra. González elaborará y transcribirá los datos a SPSS y llevará a cabo el análisis estadístico.
7. El Dr. Talamantes y la Dra. González redactarán el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos.

Primero se elaboró una base de datos en el programa Excel y se analizó con el programa estadístico SPSS versión 22.

Se aplicó estadística descriptiva. A la variable cuantitativa (edad), se analizó con la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov para conocer su tipo de distribución. Se obtuvo como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación estándar (DE), además de obtener el valor mínimo y el valor máximo; y a las variables cualitativas nominales (etapas clínicas, subtipo histológico y subtipo molecular) se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (%).

Para el análisis inferencial, se elaboraron tablas cruzadas para asociar variables cualitativas y se aplicó la prueba χ^2 de Pearson y en aquellas con significancia estadística $p < 0.05$ se calculó el OR. Para comparar la variable cuantitativa (edad) entre grupos se aplicó la prueba ANOVA de un factor.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Tipo histológico	Describe las clases de células que se encuentran en el tejido normal y el tejido canceroso. Rapp L,	Se recabará del resultado de biopsia emitido por servicio de patología	Cualitativa nominal	1. Ductal 2. Lobulillar 3. Otro
Estadificación	T se refiere al tumor original (primario). De acuerdo al sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer y el International Union for Cancer Control (Tabla 2)	Se recabará del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la exploración física al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	1. T1 2. T2 3. T3 4. T4
Estadificación N	N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos).	Se recabará del expediente clínico tomando en cuenta lo	Cualitativa ordinal	1. N0 2. N1 3. N2

	<p>Indica la propagación de la neoplasia hacia los ganglios linfáticos cercanos. De acuerdo al sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer y el International Union for Cancer Control. Tabla (3)</p>	<p>reportado en la exploración física al momento del diagnóstico</p>		
<p>Estadificación M</p>	<p>M se refiere a metástasis. Indica la propagación distal de la neoplasia. De acuerdo al sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on</p>	<p>Se recabará del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la exploración física al momento del diagnóstico</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>1. M1</p>

	Cancer y el International Union for Cancer Control. Tabla (4)			
Grado histológico	Grado de diferenciación celular de una neoplasia, otorgado a través de un estudio histopatológico.	Se recabará del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 2. 2 3. 3
Subtipo molecular	Describe los grupos más pequeños en que se puede dividir un tipo de cáncer según ciertas características de las células cancerosas. Estas características incluyen el aspecto de las células bajo un microscopio y	Se recabará del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Luminal A 2. Luminal B 3. Her-2(+) 4. Triple negativo

	<p>si hay ciertas sustancias en las células o en su superficie, o ciertos cambios en el ADN de las células</p>			
Edad al diagnóstico	<p>Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama.</p>	<p>Se realizará tomando en cuenta la edad registrada al momento del diagnóstico por biopsia.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Edad en años al momento del diagnóstico</p>
Sitio de metástasis	<p>Localización anatómica donde se observa la extensión de un proceso patológico.</p>	<p>Localización anatómica donde se observa la extensión de un proceso patológico referida en el expediente clínico</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebro • Hígado • Pulmón • Hueso

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como **SIN RIESGO**.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

En el estudio se incluirán a pacientes que ya no continúan en seguimiento oncológico. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, y tomando en cuenta que hacer acudir a las participantes que ya fueron dadas de alta definitiva a firmar consentimiento informado, imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado para estas pacientes ya dadas de alta de la unidad.

En caso de que el Comité de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no deberán ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico se espera que los resultados nos permitan un mayor conocimiento de la epidemiología del cáncer de mamá en nuestra unidad. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera

retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Se realizará un muestreo no aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos

- Dr. Enrique Talamantes Médico internista y subespecialista en el área de Oncología médica
- Dra. Jaqueline Aguirre. Médico internista y subespecialista en Oncología Médica
- Dra. Brenda González Salinas Residente 4to año de la especialidad de ginecología y obstetricia

El investigador responsable Doctor Enrique Talamantes es médico especialista en medicina interna con subespecialidad en oncología médica con 9 años de experiencia clínica, 3 tesis dirigidas y 5 publicaciones científicas.

Recursos físicos:

- Expedientes clínicos
- Hojas para la recopilación de datos
- Lápices
- Equipo de cómputo (Word, Excel y SPSS-20)
- Impresora
- Memoria USB
- Libros y revistas

Todos serán provistos con recursos de los investigadores

No se prevé la necesidad de solicitar algún tipo de financiamiento.

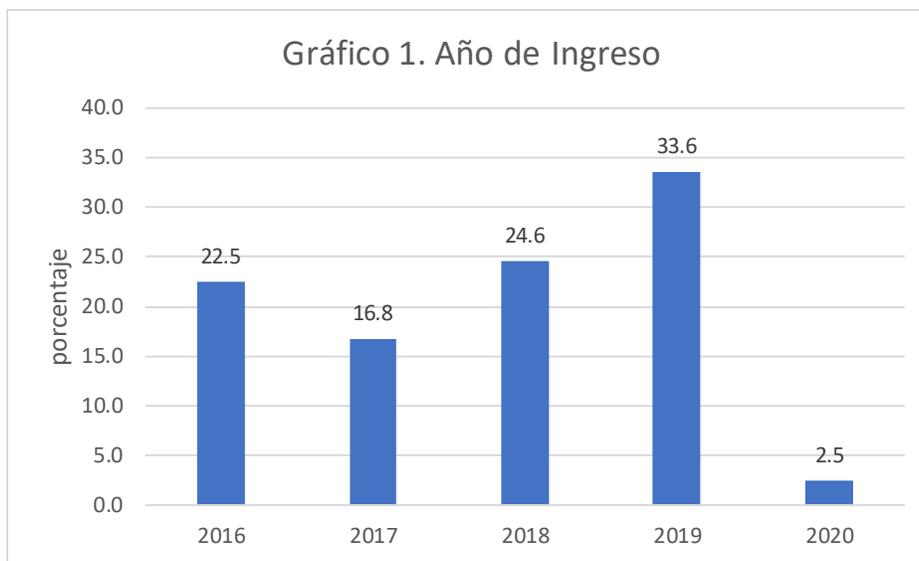
CRONOGRAMA

Sitios de metástasis por su tipo molecular de cáncer de mama estadio IV en el hospital de gineco y obstetricia No. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, del Centro Médico Nacional La Raza”

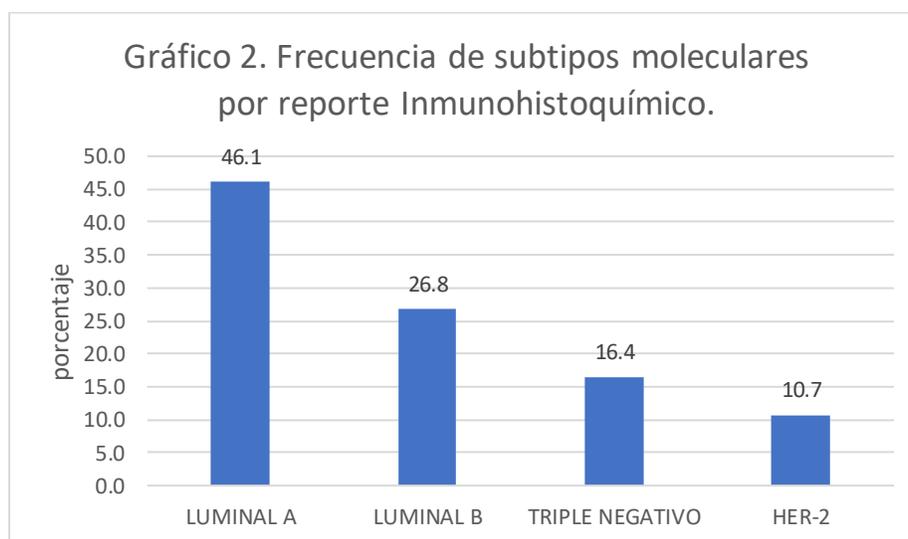
ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración del protocolo:	Junio-Octubre 2023	
Registro del protocolo:	Enero - febrero 2024	
Selección de los pacientes:	Octubre 2023	
Colección de la Información:	Octubre 2023	
Captura de datos:	Octubre 2023	
Análisis de datos:	Febrero 2024	
Interpretación resultados:	Marzo 2024	
Formulación reporte:	Marzo 2024	

RESULTADOS

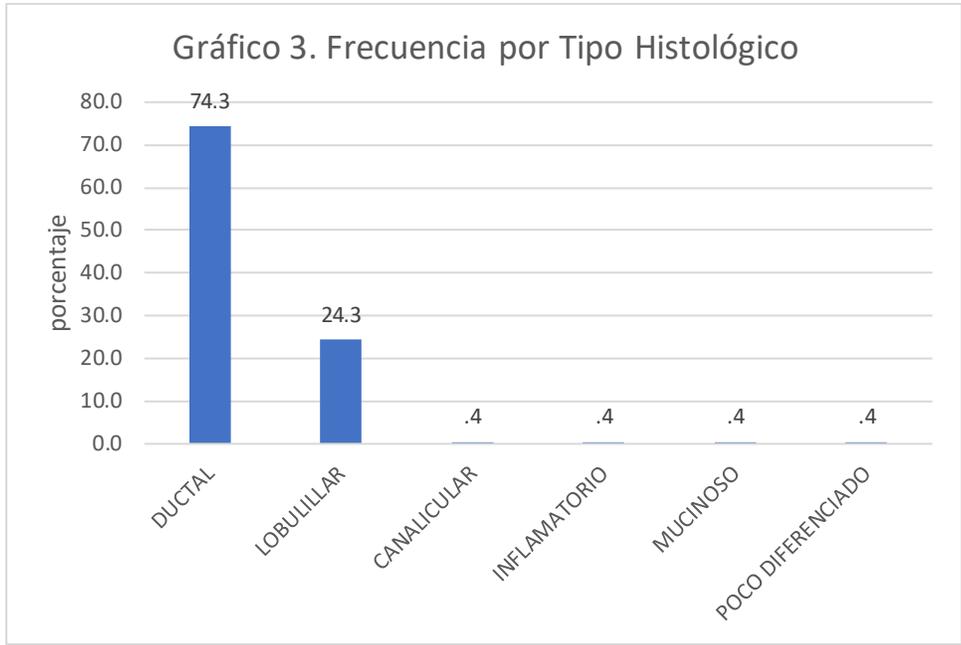
Fueron incluidas 280 pacientes que cumplieron con los criterios de selección con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama estadio IV, en su mayoría eran del año 2019 (94 casos). Ver gráfico 1. Con un promedio de edad de 57.7 ± 13.7 años, mínimo de 24 años y máximo de 93 años.



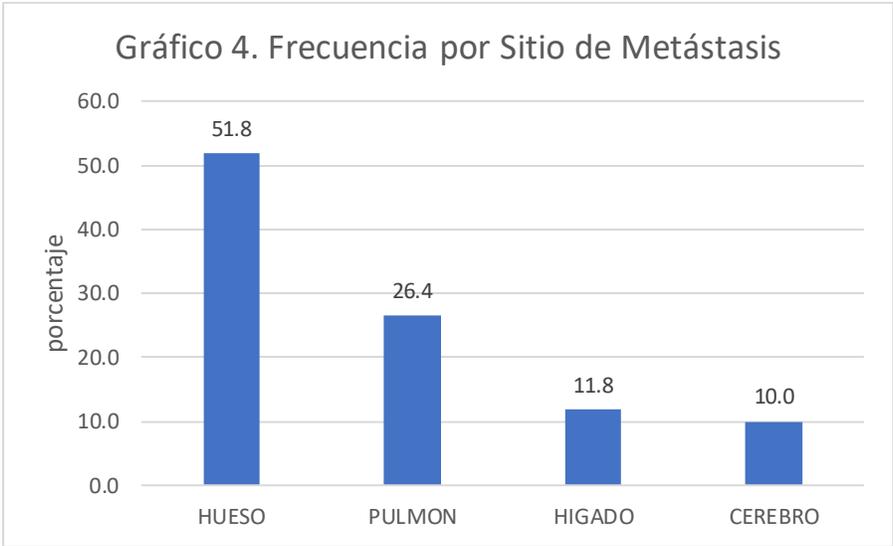
Los subtipos moleculares de cáncer de mama estadio IV, por reporte Inmunohistoquímico más frecuente fue Luminal A en 46.1% (129 casos) seguido de luminal B en 26.8% (75 casos), ambos acumulan el 72.9% (184 casos). Ver gráfico 2.



Por tipo histológico el tipo Ductal corresponde al más común en 74.3% (208 casos). seguido del lobulillar en 24.3% (68 casos); acumulando el 98.6% (276 casos). ver gráfico 3.



Y el sitio de metástasis más común fue a hueso 51.8% (145 casos), seguida de pulmón en 26.4% (74 casos) acumulando el 78.2% (219 casos). ver gráfico 4.



En la tabla 1, se resume la asociación entre los subtipos moleculares y los sitios de metástasis detectados; se demuestra asociación estadísticamente significativa $p < 0.05$ en: Luminal A y metástasis a hueso en 62.8% con OR de 2.3; HER-2 y

metástasis a hígado en 50% con OR de 12.9 y triple negativo y metástasis a cerebro en 26.1% con OR de 4.8. en el caso de Luminal B la metástasis más frecuente fue a hueso en 56.0% sin demostrar significancia estadística.

Tabla 1. Asociación entre subtipos moleculares inmunohistoquímicos vs sitio de metástasis

		INMUNOHISTOQUÍMICA			
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER-2	TRIPLE NEGATIVO
SITIO DE METASTASIS, n (%)	CEREBRO	Frecuencia 9 (7.0) valor p/ OR .119/ na	5 (6.7) .261/ na	2 (6.7) .520/ na	12 (26.1) .000/ 4.8
	HIGADO	Frecuencia 6 (4.7) valor p/ OR .001/ 0.2	9 (12.0) .946/ na	15 (50.0) .000/ 12.9	3 (6.5) .226/ na
	HUESO	Frecuencia 81 (62.8) valor p/ OR .001/ 2.3	42 (56.0) .393/ na	5 (16.7) .000/ 0.2	17 (37.0) .028/ 0.5
	PULMON	Frecuencia 33 (25.6) valor p/ OR .766/ na	19 (25.3) .802/ na	8 (26.7) .975/ na	14 (30.4) .500/ na

Al comparar la edad entre los diferentes subtipos moleculares se demuestra diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$, siendo ligeramente en edad mayor al tipo HER-2. Y al Triple Negativo con edades menores. Ver tabla 2.

Tabla 2. Comparativo entre los subtipos moleculares inmunohistoquímicos vs edad

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
LUMINAL A	129	58.2	14.1	30	93
LUMINAL B	75	59.0	13.8	24	86
HER-2	30	60.4	10.0	40	80
TRIPLE NEGATIVO	46	52.8	13.7	28	78

$p=0.048$

El tipo histológico más común en todos los subtipos moleculares fue DUCTAL, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas $p > 0.05$. Ver tabla 3

Tabla 3. Asociación entre los subtipos moleculares inmunohistoquímicos vs tipos histológicos

		INMUNOHISTOQUÍMICA			
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER-2	TRIPLE NEGATIVO
TIPO HISTOLOGICO, n (%)	DUCTAL	93 (72.1)	58 (77.3)	21 (70.0)	36 (78.3)
	LOBULILLAR	34 (26.4)	16 (21.3)	9 (30.0)	9 (19.6)
	CANALICULAR	1 (.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	INFLAMATORIO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	MUCINOSO	1 (.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	POCO DIFERENCIADO	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

p=0.692

Y por último todos los sitios de metástasis se asocian con el tipo histológico Ductal con mayor frecuencia, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas $p > 0.05$. ver tabla 4.

Tabla 4. Sitio de metástasis vs tipo histológico

		SITIO DE METASTASIS			
		CEREBRO	HIGADO	HUESO	PULMON
TIPO HISTOLOGICO, n (%)	DUCTAL	16 (7.7)	22 (10.6)	110 (52.9)	60 (28.8)
	LOBULILLAR	12 (17.6)	11 (16.2)	32 (47.1)	13 (19.1)
	CANALICULAR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)
	INFLAMATORIO	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)
	MUCINOSO	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)
	POCO DIFERENCIADO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)

p=0.510

DISCUSION

En este estudio se observó que el subtipo molecular luminal era el más frecuente, con el Luminal A representando el 46.1% y el Luminal B el 26.8%. Este hallazgo coincide con la literatura existente que señala que los subtipos luminales son comunes en el cáncer de mama, y es crucial para el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas.

Respecto a los tipos histológicos prevalentes la mayoría de los casos (98.6%) presentaron un tipo histológico ductal, lo cual es consistente con la incidencia reportada en la literatura. Este resultado resalta la importancia de la histología como un factor determinante en el cáncer de mama y su relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Así mismo los sitios de metástasis predominantes se identificó que el hueso fue el sitio de metástasis más común, seguido del pulmón. Además, las asociaciones significativas entre ciertos subtipos moleculares y sitios específicos de metástasis, como el Luminal A con metástasis óseas y el HER-2 con metástasis hepáticas. Estas asociaciones tienen implicaciones importantes en la paciente, ya que ayudan a guiar la terapéutica clínica, el desarrollo de un tratamiento más efectivo contra las metástasis del cáncer de mama ayudando a la comprensión sistemática y más profunda del mecanismo molecular de la heterogeneidad metastásica

La asociación entre la edad y los subtipos moleculares se encontró diferencias significativas en la edad de las pacientes según el subtipo molecular, siendo las pacientes con HER-2 las de mayor edad y las del subtipo triple negativo las más jóvenes. Este hallazgo puede sugerir una posible influencia de la edad en la biología y el comportamiento de los distintos subtipos moleculares

CONCLUSIONES

1. De las 280 pacientes que cumplieron con los criterios de selección de los 5 años de estudio, mínimo de 24 años y máximo de 93 años.
2. Los subtipos moleculares de cáncer de mama estadio IV, por reporte Inmunohistoquímico más frecuente fue el Luminal A y el luminal B.
3. El tipo histológico más frecuente fue en más del 90% Ductal.
4. El sitio de metástasis más común en más del 80%, fue a hueso seguido por pulmón. Con asociación estadísticamente significativa: respectó a Luminal A y metástasis a hueso, HER-2 y metástasis a hígado y triple negativo metástasis.
5. Al comparar la edad entre los diferentes subtipos moleculares la edad mayor se asocia al tipo HER-2 y la edad menor al Triple Negativo.
6. El tipo histológico ductal se asocia a todos los subtipos moleculares y a todos los sitios de metástasis.

Los resultados del estudio muestran que hay una conexión significativa entre los diferentes tipos de cáncer de mama en etapa IV en mujeres y dónde se propaga la enfermedad. Se corrobora que el cáncer de mama Luminal A tiende a propagarse a los huesos en al menos el 60% de los casos, mientras que el cáncer HER-2 tiene una tendencia a metastatizarse al hígado en al menos el 50% de las pacientes. Por otro lado, el cáncer triple negativo parece estar más relacionado con la metástasis cerebral, observándose en al menos el 25% de los casos estudiados."

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2020: Nuevos datos mundiales sobre el cáncer | UICC [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
3. Ridríguez Cuevas S, Macías Martínez CG, Labastida Almendaro S. Cáncer de mama en México ¿enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginecol Obstet Méx.* 2000;185-90.
4. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 27 de junio de 2023]. p. 589-636. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3_48
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* enero de 2017;67(1):7-30.
6. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 de noviembre de 2018;16(11):1362-89.
7. Ifeanyichukwu O. Nwosu y Stephen R. Piccolo (2021) Una revisión sistemática de conjuntos de datos que pueden ayudar a dilucidar las relaciones entre la expresión genética, la raza y los subtipos definidos por inmunohistoquímica en el cáncer de mama, *Cancer Biology & Therapy*, 22:7-9, 417- 429, DOI:10.1080/15384047.2021.1953902
8. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019 [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2565-005X2019000300141
9. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalence of obesity and associated risk factors in Mexican adults: results of the Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1): S238-S247. <https://doi.org/10.21149/14809>
10. Rodríguez DGP. DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA.

11. Sala M, Salas D, Zubizarreta R, Ascunce N, Rué M, Castells X. Situación de la investigación en el cribado de cáncer de mama en España: implicaciones para la prevención. *Gac Sanit.* noviembre de 2012;26(6):574-81.
12. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* enero de 2017;28(1):16-33.
13. Ecografía mamaria de detección: pasado, presente y futuro [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/epdf/10.2214/AJR.13.12072>
14. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha E, Bautista Piña V, Cervantes-Sánchez MG, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol.* 7 de septiembre de 2022;18(3):2600.
15. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
16. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 31 de octubre de 2005;93(9):1046-52.
17. Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. <https://doi.org/10.1038/3502109>.
18. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389:1134-50.
19. Bastien, R. R., Rodríguez-Lescure, Á., Ebbert, M. T., Prat, A., Munárriz, B., Rowe, L., Miller, P., Ruiz-Borrego, M., Anderson, D., Lyons, B., Álvarez, I., Dowell, T., Wall, D., Seguí, M. Á., Barley, L., Boucher, K. M., Alba, E., Pappas, L., Davis, C. A., ... Martín, M. (2012). PAM50 Breast Cancer Subtyping by RT-qPCR and Concordance with Standard Clinical Molecular Markers. *BMC Medical Genomics*, 5(1), 44. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-44>
20. Torlakovic EE, Cheung CC, D'Arrigo C, Dietel M, Francis GD, Gilks CB, et al. Evolution of Quality Assurance for Clinical Immunohistochemistry in the Era of Precision Medicine. Part 3: Technical Validation of Immunohistochemistry (IHC) Assays in Clinical IHC Laboratories. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* marzo de 2017;25(3):151.
21. Nielsen, T. O., & Perou, C. M. (2015). CCR 20th Anniversary Commentary: The Development of Breast Cancer Molecular Subtyping. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 21(8), 1779–1781. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2552>

22. Harris, L. N., Ismaila, N., McShane, L. M., Andre, F., Collyar, D. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Hammond, E. H., Kuderer, N. M., Liu, M. C., Mennel, R. G., Van Poznak, C., Bast, R. C., Hayes, D. F., & American Society of Clinical Oncology. (2016). Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *34*(10), 1134–1150. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.2289>
23. Cáncer de mama metastásico: Introducción | Cancer.Net [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama-metast%C3%A1sico/introducci%C3%B3n>
24. Wadasadawala T, Vadgaonkar R, Bajpai J. Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clin Breast Cancer*. noviembre de 2017;*17*(7):493-502.
25. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol*. 2019;*18*(3):141-231
26. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir*. 2015;*83*(3):193-8
27. Arceo-Martínez, María T., López-Meza, Joel E., Ochoa-Zarzosa, Alejandra, & Palomera-Sanchez, Zoraya. (2021). Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gaceta mexicana de oncología*, *20*(3), 101-110. Epub 13 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.21000134>
28. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*. 1 de febrero de 2020;*60*:14-27.
29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;*68*(6):394-424.
30. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;*106*(7):1624-33.
31. Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Med*. 2018;*7*(3):922-30.

32. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol Ther.* 30 de abril de 2018;19(10):858-68.
33. Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimäki T, Ristimäki A, Holli K, Sailas L, Kataja V, Turpeenniemi-Hujanen T, Isola J, Heikkilä P, Joensuu H. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011 Sep 13;13(5):R87. doi: 10.1186/bcr2944. PMID: 21914172; PMCID: PMC3262199.
34. Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, Hall P, Czene K. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br J Cancer.* 2014 Mar 4;110(5):1378-84. doi: 10.1038/bjc.2014.5. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24434426; PMCID: PMC3950882.
35. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, Mashadi-Hosseini A, Colon-Otero G, Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG, Paik S, Moreno-Aspitia A, Perez EA, Thompson EA. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3425-3435. doi: 10.1200/JCO.19.00443. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31622131; PMCID: PMC6900835.
36. Pedersen RN, Mellekjær L, Ejlersen B, Nørgaard M, Cronin-Fenton DP. Mortality After Late Breast Cancer Recurrence in Denmark. *J Clin Oncol.* 2022 May 1;40(13):1450-1463. doi: 10.1200/JCO.21.02062. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35171656.
37. Bartmann, C., Wischnewsky, M., Stüber, T. et al. Patrón de diseminación metastásica y subcategorías de cáncer de mama. *Arch Gynecol Obstet* 295 , 211–223 (2017). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00404-016-4225-4>

ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SITIOS DE METASTASIS SEGÚN EL SUBTIPO INTRINSECO DE CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE GINECO Y OBSTETRICIA NO. 3 "DR VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA	
Folio: _____	Edad al diagnóstico _____
T: T1 _____. T2 _____. T3 _____. T4 _____.	
N: N0 _____. N1 _____. N2 _____.	
M: M0 _____. M1 _____.	
Estadio clínico: 0 _____ IA _____ IB _____ IIA _____	
IIB (T2N1) _____ IIB (T3N0) _____ IIIA _____. IIIB _____. IIIC _____.	
Tipo histológico	
Ductal _____ Lobulillar _____ Otros _____	
Subtipo molecular	
Luminal A _____ Luminal B _____ HER-2 _____ Triple negativo _____	
Sitio de metástasis _____	
Hueso	
Pulmón	
Hígado	
Cerebro	
Otra: Describir _____	
Dr. _____	
Firma: _____	Fecha: _____