



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NÚMERO 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

TESIS DE POSGRADO
NÚMERO DE REGISTRO: R-2013-3504-17

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TITULO:
“FENOTIPOS HISTOLÓGICOS EN CÁNCER DE MAMA Y SU PATRÓN DE RECAÍDA
EN UNA COHORTE”

PRESENTA:
DR. GAMALIEL DE JESÚS HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:
DRA. NELLY JUDITH GONZÁLEZ LÓPEZ.

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DRA. NELLY JUDITH GONZÁLEZ LÓPEZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N. LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO.

JEFE DE EDUCACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

DRA. NELLY JUDITH GONZÁLEZ LÓPEZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO. CIUDAD DE MÉXICO.

TEL; (55) 57 24 59 00 EXT 23726

CORREO ELECTRÓNICO: neljud@hotmail.com

ALUMNO TESISISTA

DR. GAMALIEL DE JESÚS HERNÁNDEZ RAMÍREZ

MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

TEL; (55) 57 24 59 00 EXT 23726

CORRO ELECTRÓNICO: zurdock84@gmail.com

AGRADECIMIENTOS.

DEDICO ESTE TRABAJO AL SER MÁS MARAVILLOSO QUE HE CONOCIDO:

A ti mamita: JUANA RAMÍREZ NÁVEZ. Eterna. Porque las enseñanzas más importantes en mi vida me las diste con la tuya. Porque me diste tus propias alas, aun sabiendo que al soltarlas dejarías de lado tus propias necesidades. Tu amor y tu sacrificio me dotaron de todo lo que soy.

!!! A TI POPES. MUCHÍSIMAS GRACIAS !!!

Como un tatuaje, te llevo en mi mente y en mi corazón. Recibe esto como una prueba fiel de la huella que dejaste en mí. TE AMO.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	6
II.	MARCO TEÓRICO	7
III.	JUSTIFICACIÓN	12
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
IV.	OBJETIVOS	14
V.	HIPÓTESIS	15
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	16
	a. DISEÑO.	
	b. TIEMPO.	
	c. LUGAR.	
	d. UNIVERSO DE ESTUDIO.	
	e. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	
	f. MUESTREO	
	g. DEFINICIÓN DE VARIABLES	
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
IX.	RECURSOS	21
X.	RESULTADOS	22
XI.	DISCUSIÓN	34
XII.	CONCLUSIÓN	36
XIII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	37
XIV.	ANEXOS	39

Resumen

“FENOTIPOS HISTOLÓGICOS EN CÁNCER DE MAMA Y SU PATRÓN DE RECAÍDA EN UNA COHORTE”

Antecedentes

El cáncer de mama es actualmente el cáncer más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres del mundo. Clásicamente el comportamiento del cáncer de mama, se encuentra fuertemente asociado a la presencia de factores pronósticos. En los últimos años, ha cobrado importancia la clasificación biológica del tumor, basada en estatus de receptores hormonales, índices de proliferación celular: *HER-2 /neu* y *ki-67*, comúnmente llamado inmunofenotipo tumoral, constituyendo una variable con implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas importantes. Los tratamientos quimioterápicos así como la hormono e inmunoterapia pueden ser individualizados según las características fenotípicas del carcinoma. Por lo tanto, es imperativo clasificar los carcinomas de acuerdo a su expresión génica, mediante marcadores inmunohistoquímicos y moleculares, que nos permita identificar de forma individualizada el comportamiento clínico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Objetivo. Identificar la relación que existe entre el inmunofenotipo tumoral y el sitio y tiempo de recaída en pacientes con cáncer de mama en el periodo 2009-2014 en el hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN La Raza.

Material y Métodos. Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo, realizado en pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA a IIIC y tratamiento completo acorde a etapa e inmunofenotipo durante el periodo 2009-2014 en la UMAE No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”.

Resultados. 300 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad media al momento del diagnóstico fue de 55 años. La distribución de los diferentes inmunofenotipos por orden de frecuencia fue: Luminal A: 63%, Triple negativo: 16%, Luminal B: 12%, Luminal B/Her2-neu: 5% y Her2-neu puro: 4%. El patrón de recaída: Luminal A recurrencia: 8.9% y 15.1% ($p < .005$); Luminal B: 2.7% y 19.4%; Luminal B/Her2neu: 7.1 y 14.2%; triple negativo: 8.5% y 17% y her2-neu puro: 8.3% y 8.3% para recurrencia temprana y tardía respectivamente. En cuanto a sitio afectado por inmunofenotipo el primer lugar lo ocupó en: Luminal A: Hueso (25%); Luminal B: recaída en hueso, pulmón, cerebro y local (25% para cada uno); Luminal B/Her2neu: cerebro, pulmón y ganglionar (33.3%); triple negativo: Cerebro (33.3%) y her2-neu puro: Hueso y ganglionar (con 50% cada uno).

Conclusión. El patrón de recaída del cáncer de mama en los diferentes inmunofenotipos tumorales en la población Mexicana del hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN La Raza tiene características diferentes tanto en el tiempo de aparición así como en el sitio de recurrencia por lo que es importante conocer y determinar el inmunofenotipo celular para tener una vigilancia más estricta y dirigida en esta población.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo (1). El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control (2).

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres

México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%.

En los estadios tempranos la cirugía es el tratamiento fundamental, y asociado a la radioterapia, pueden controlar la enfermedad en la gran mayoría de los casos. A pesar de esto, alrededor de un 30% de las pacientes finalmente fallecerá debido a la diseminación de la enfermedad.

A fin de erradicar las micrometástasis y por consiguiente prolongar el tiempo de sobrevivencia, se desarrollaron las terapias coadyuvantes, tales como la hormonoterapia y la quimioterapia.

La decisión sobre qué pacientes deben recibir estos tratamientos se establece considerando criterios clínico-patológicos básicos, como la edad, tamaño del tumor, tipo y grado histológico, compromiso ganglionar axilar, expresión de receptores de estrógeno y progesterona, y del receptor HER2, sin embargo los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas.

Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo.

Considerando estos antecedentes, se han desarrollado líneas de investigación molecular a fin de estudiar la expresión génica de estos tumores y así determinar de forma más precisa qué pacientes tienen más riesgo de presentar recidiva/recurrencia, y por lo tanto deben recibir terapia coadyuvante. Del mismo modo, es importante determinar qué tipo de pacientes tienen bajo riesgo de desarrollar una enfermedad metastásica y estarían, por lo tanto, sobretratados al recibir terapia adyuvante (3). La adecuada clasificación de estos pacientes les evitaría las complicaciones derivadas de la toxicidad de estos tratamientos y de forma secundaria disminuiría en forma importante los costos del tratamiento (4).

Existen múltiples formas para determinar expresión génica, siendo la utilización de *cDNA microarray* el método de mayor difusión. Este procedimiento se basa en la hibridación de moléculas de DNA complementario (cDNA), preparadas a partir de RNA aislado del tejido tumoral, a secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa). A fin de reconocer qué genes se están expresando en el tumor, el cDNA es marcado con una molécula fluorescente, la cual es posteriormente detectada a través de un láser según la longitud de onda determinada para tal efecto (5).

La contribución fundamental de los microarreglos de cDNA al estudio del cáncer de mama ha sido develar la complejidad de los tipos histológicos tradicionales, proporcionando un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos.

Esta taxonomía molecular se basó en la identificación de una lista de genes y la posterior agrupación jerárquica de éstos. Este procedimiento identifica subgrupos de tumores más homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos. Sin embargo, hay variabilidad de respuesta terapéutica entre los tumores de un mismo grupo, por lo cual se ha planteado que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por diferentes genes, lo cual ha dirigido la investigación hacia diversos oncogenes en busca de dianas terapéuticas específicas (6).

El año 2002 *Van 't Veer y col.* realizaron un estudio de la predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama, proponiendo este método para seleccionar pacientes que puedan beneficiarse con la quimioterapia. Esta clasificación fue posteriormente modificada por Sorlie el año 2003 (7). De acuerdo a los patrones de expresión génica, que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis, estos autores dividieron el cáncer de mama en 2 grandes grupos, basados en la positividad para el receptor de estrógeno: i) neoplasias de bajo grado, para aquellas que expresan receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) y ii) neoplasias de alto grado que no presentan RE y RP, pero en las cuales hay sobreexpresión y/o amplificación de HER2.

Clasificación de los subtipos moleculares de cáncer de mama

Receptor de Estrógeno Positivo	Luminal A Luminal B Luminal HER2/neu
Receptor de Estrógeno Negativo	Basal HER2/neu Normal Like

Tumores receptor estrogénico positivo

Subtipos luminales

Expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria (8). Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1.9,17 Menos de 20 % de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1. Existen dos subtipos: luminal A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el luminal B.(9,10) El subtipo luminal A demostró, además, alta expresión de genes $Re\alpha$ (11).

Características clínicas. El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %, $p = 0.0003$) y en premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %, $p = 0.02$). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. (12)

Respuesta al tratamiento. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A (13). Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento.

Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE- tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+ (14). Los tumores luminales tienen 6 % de respuesta patológica completa a quimioterapia preoperatoria basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45 % de respuesta patológica completa en los subtipos basal y HER2+ (15).

Subtipo de sobre-expresión de HER2/neu

Este subtipo corresponde entre el 10 a 15% de los cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el cromosoma 17q. Incluyen el gen del EGFR-2 (*ERBB2*) y el *growth factor receptor bound protein 7* (GRB7), además de sobreexpresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal. El *ERBB2* es un proto-oncogen que cuando está sobre-expresado (amplificado), se asocia con caracteres histopatológicos asociados a mal pronóstico un alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a terapia. Este subtipo corresponde a la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos (16).

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, debido a la ausencia de receptores hormonales. En cambio los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa en los pacientes. La amplificación de *ERBB2* y la sobre-expresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH o inmunohistoquímica.

Los nuevos protocolos definen como negativo la tinción 0 ó 1+ y positivo 3+, requiriendo confirmación de la amplificación por FISH a los casos 2+. El silenciamiento génico por metilación parece estar disminuida en este subtipo de tumores respecto a los luminales(17).

Características clínicas. No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo. Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos (18).

Respuesta al tratamiento. La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico. También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % *versus* 6 %; $p < 0.001$) (19). Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal

y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto. (20)

Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana (21). Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia.

A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab. La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados. (22,23)

Sin embargo, no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab.¹¹ Se han vinculado genes como PTEN y CXCR4 a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje. (24)

Subtipo basal

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario.(25) Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2, intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha definido por inmunohistoquímica como RE-, RP-, HER2-, y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos. (26) Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1. Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas.³⁷ Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado. (18)

Características clínicas. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90 % es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo.(18) Carey y colaboradores reportaron incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39 %) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14 %) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16 %, $p = 0.0001$).²⁸ Estos tumores también tienen menor afección de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal *in situ*, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide. (27,28)

Respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo.(29, 30, 31) Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. No es claro aún si este pronóstico se debe a falta de opciones terapéuticas o a una agresividad inherente. Por ser

triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia (19).

Respecto a las opciones terapéuticas blanco dirigidas, algunos ensayos tempranos sugieren que este subtipo puede ser manejado con la manipulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un ensayo clínico fase II del *National Cancer Institute* se evalúa a cetuximab solo y en combinación con carboplatino en cáncer de mama metastásico con RE, RP y HER2 negativo. Otro ensayo clínico fase II evalúa SU011248 contra soporte médico estándar en pacientes previamente tratados con cáncer de mama avanzado con RE, RP y HER2 negativos. (32)

La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica. Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como HER2 presentan características histopatológicas e IHQ más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída mientras que los carcinomas de mama de tipo luminal manifiestan características más benignas y mejor pronóstico.

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama es el proceso tumoral maligno más frecuente en las mujeres y la primera en una franja de edad entre los 40 y los 44 años.

Conocer el pronóstico de estas pacientes permite, entre otras cosas, elegir la terapéutica más apropiada, evaluar la eficacia del tratamiento, informar al paciente o a sus familiares la posible evolución, y manejar racionalmente las eventuales complicaciones o recurrencias que puedan aparecer en el curso de la enfermedad.

Sabemos desde hace muchos años que los tratamientos, locales y sistémicos, del cáncer de mama obtienen resultados dispares. Uno de los problemas más difíciles de resolver en el cáncer de mama es lograr predecir el pronóstico individual de cada enferma. Algunas mujeres mueren como resultado de una enfermedad metastásica a pesar de tener ganglios axilares negativos y otro subgrupo de mujeres sobrevive largo tiempo a pesar de tener ganglios axilares positivos en el momento de la presentación inicial.

Para concebir un programa terapéutico adecuado en el cáncer de mama se debe identificar un conjunto de factores pronósticos, clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos que nos permita hacer una evaluación más individualizada

El inmunofenotipo tumoral constituye una variable con implicaciones terapéuticas y pronósticas importantes. Los tratamientos quimioterápicos así como la hormonoterapia pueden ser individualizados según las características fenotípicas del tumor.

En las pacientes de nuestro hospital no se ha realizado un estudio que nos permita conocer cuál es la incidencia de los diferentes inmunofenotipos tumorales y la relación que existe entre éstos y el comportamiento clínico de la enfermedad, que eventualmente nos permitirá predecir cual asociación tiene mayor posibilidad de tener recidiva, por lo que nos abriría el camino hacia el empleo de estudios diagnósticos y un seguimiento más racional e individualizarlo.

Nos permitirá conocer su asociación con el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global, lo cual nos permitirá clasificar a las pacientes con mejor y peor pronóstico, así como el impacto que éstos tienen en la decisión del tratamiento del cáncer de mama. Nos permitirá comparar nuestra casuística con los con de diferentes autores e identificar un subgrupo de mayor y menor riesgo de recidiva a priori, así como también, nos permitirá una mejor planificación del tratamiento adyuvante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y compleja. Representa la neoplasia más común entre las mujeres en todo el mundo, pues comprende el 16% de todos los cánceres femeninos. Su alta prevalencia y su edad de presentación hacen de esta enfermedad un importante problema de salud pública.

En México, el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por tumores malignos entre las mujeres, y constituye la segunda causa de muerte en la población femenina de 30-54 años.

Si bien la estadificación clínica del cáncer de mama representa una parte integral estándar de la evaluación inicial de una enferma, la confirmación histopatológica es obligatoria para la estadificación, el tratamiento y el pronóstico precisos.

Hasta la fecha desafortunadamente no contamos con factores biológicos pronósticos y/o predictivos que identifiquen, con precisión quienes morirán o responderán a la terapia.

En la actualidad, existe un gran interés por lograr identificar aquellos factores pronósticos que nos permitan seleccionar a las enfermas de cáncer de mama en base a la expresión génica de dicho tumor llamado inmunofenotipo o fenotipo tumoral. Esto nos permite identificar pacientes de menor o mayor riesgo y diferenciar a las que responderán a determinado tipo de terapia.

En nuestro hospital no contamos con datos que nos permita identificar el número de pacientes que han sido sometidas a la identificación de los factores pronósticos, ni los resultados de éstos, desconocemos el comportamiento de los fenotipos histológicos de cáncer de mama y la asociación que existe entre éstos y la recurrencia de la enfermedad. Por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Conocer cuál es la relación que existe entre el inmunofenotipo tumoral y su patrón de recurrencia en las paciente con cáncer de mama tratadas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN La Raza?

OBJETIVOS

Objetivo general.

Identificar la relación que existe entre el inmunofenotipo tumoral y el sitio y tiempo de recaída de la enfermedad en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el año 2009 con un seguimiento a 5 años en el hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN La Raza.

Objetivos Específicos:

- Conocer la distribución del inmunofenotipo tumoral de cáncer de mama.
- Determinar el tiempo de recaída en cada inmunofenotipo tumoral.
- Identificar la relación entre el inmunofenotipo tumoral y el sitio de recurrencia.
- Identificar la asociación del inmunofenotipo tumoral y la recurrencia con la edad.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La evaluación por inmunohistoquímica de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama permite conocer el patrón de recaída (temprana/tardía), así como el sitio afectado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Por el diseño de estudio: Transversal.

Por la recolección de información: Retrospectivo y retrolectivo.

Por análisis de la información: Analítico.

Grupo de estudio

Tiempo: El estudio se realizó durante los meses de Enero a Julio de 2014

Lugar Servicio de oncología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia 3 del IMSS del CMN LA RAZA “Dr. Víctor Manuel Espinosa De los Reyes Sánchez”.

Universo de Estudio: De las 670 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama etapa clínica IA a IIIC con reporte de inmunohistoquímica durante el año 2009 en el servicio de oncología ginecológica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 del Instituto Mexicano del Seguro Social solo 300 cumplieron los criterios de inclusión.

Persona: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento completo y multimodal en el servicio de oncología ginecológica durante el periodo 2009-2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA - IIIC que se hayan confirmado por estudio histopatológico con reporte de inmunohistoquímica.
- Pacientes que hayan recibido manejo estándar completo de acuerdo a la etapa clínica correspondiente y al subtipo molecular.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con expedientes o información incompleta.
- Paciente sin reporte histopatológico e inmunohistoquímico de cáncer de mama.
- Pacientes referidas de otras unidades a las cuales se les haya iniciado manejo fuera de este hospital.
- Pacientes que no recibieron tratamiento completo acorde a su etapa clínica o fenotipo tumoral ya sea por extemporaneidad o comorbilidad o falta del medicamento.
- Ausencia de segunda neoplasia primaria.

Muestreo:

Para el presente estudio se realizó un muestreo no probabilístico, no aleatorizado consecutivo de todas las pacientes que fueron diagnosticadas durante enero a diciembre de 2009 y seguidas durante un periodo de 5 años y que hayan cumplido los criterios de inclusión.

Definición de variables.

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Recurrencia/Recaída	Reaparición de la enfermedad una vez concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad por estudios de extensión a la paciente realizados durante su seguimiento por 5 años.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída temprana	Reaparición de la enfermedad antes de 2 años de concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad antes de los 2 años de concluido el tratamiento por estudios de extensión solicitados durante su seguimiento.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída tardía	Reaparición de la enfermedad después de 2 años de concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad después de 2 años de concluido el tratamiento por estudios de extensión solicitados durante su seguimiento.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída locoregional	Reaparición de la enfermedad a nivel de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Reaparición de la enfermedad corroborada por estudio histopatológico de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída sistémica.	Reaparición de la enfermedad a distancia incluyendo Hueso, hígado, pulmón, cerebro entre otros.	Reaparición de la enfermedad evidenciada por estudios de extensión (USG, TAC, GGO) solicitados durante su seguimiento.	1.Hueso 2.Hígado 3.Pulmón 4.Cerebro 5. Ganglionar 6. Local 7. No	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente al día actual o con referencia a algún evento.	Se registró la edad, de acuerdo al momento en que se realizó el diagnóstico de cáncer mamario.	Edad en años	Cuantitativa Ordinal

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Inmunofenotipo tumoral	Características biomoleculares del tumor de acuerdo a la expresión de sus genes.	Se clasificó el inmunofenotipo tumoral en 5 grupos de acuerdo al porcentaje de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y her2-neu, o su ausencia de éstos, en el reporte de patología.	Luminal A Luminal B Luminal B her 2 neu positivo. Her2-neu puro. Triple negativo	Cualitativa Nominal
Luminal A	Grupo de cáncer mamario con sobreexpresión de receptores de estrógenos y progesterona en >1% y progesterona >20% en el tejido tumoral con receptor her2-neu negativo.	Se tomará del registro de patología.	Luminal A	Cualitativa Nominal
Luminal B	Grupo de cáncer mamario con sobreexpresión de receptores de estrógenos y progesterona en >1% y progesterona <20% en el tejido tumoral con receptor her2-neu negativo.	Se tomará del registro de patología.	Luminal B	Cualitativa Nominal
Luminal B her2-neu positivo	Grupo de cáncer mamario con sobreexpresión de receptores de estrógenos y progesterona en >1% y progesterona <20% en el tejido tumoral, grado 3 y receptor her2-neu positivo	Se tomará del registro de patología.	Luminal B her 2 neu positivo.	Cualitativa Nominal
Her 2 neu puro	Grupo de cáncer mamario con sobreexpresión del gen que codifica una proteína en los tumores provocando un aumento de su índice mitótico y de replicación.	Se tomará del registro de patología.	Her 2 neu puro	Cualitativa Nominal
Triple negativo	Grupo de cáncer mamario sin sobreexpresión de receptores hormonales para estrógeno, progesterona y her2-neu.	Se tomará del registro de patología.	Triple negativo	Cualitativa Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La recolección de la información del expediente clínico se realizó por una base de datos de Microsoft Access - Sistyme MDN. Windows 10. Se ha aplicado el programa de SPSS 9.0. Para el análisis de la significación estadística se utilizó el test de Chi cuadrado y el test de Fischer para estudiar la asociación entre las variables cualitativas. Se ha utilizado también el test de Student para la comparación de medias de las variables numéricas.

Análisis univariado: expresado a través de frecuencias simples y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, percentiles).

Análisis bivariado: expresado a través de la obtención de riesgos y elaboración de tablas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. El presente estudio se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación el cual se realizara bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su título sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por que no se realizará ninguna intervención.

El presente estudio se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación el cual se realizara bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su titulo sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por que no se realizará ninguna intervención.

RECURSOS

Administración del proyecto:

Recursos Humanos.

Tesista, e investigador responsable.

Factibilidad: Es factible ya que se cuenta con toda la infraestructura necesaria para la realización del proyecto.

Recursos físicos y materiales.

Los recursos materiales corren a cargo del tesista.

RESULTADOS

El estudio fue integrado por 670 pacientes del servicio de oncología ginecológica en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE No. 3 La Raza, de las cuales 300 cumplieron los criterios de inclusión siendo diagnosticadas durante el año 2009 y que recibieron tratamiento estándar o multimodal finalizándolo en el mismo año. Posteriormente fueron seguidas por un periodo de 5 años a partir de la fecha de culminación del tratamiento. La edad media al momento del diagnóstico del cáncer mamario fue de 55 años. Con forme al grupo etario las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama igual o menor a los 40 años representa el 11%, de los 41-50 años el 27% y mayores de 50 años llega hasta un 62%. La etapa clínica en el momento del diagnóstico se distribuyó de la siguiente manera: EC I: 10%, EC II: 53.9% (IIA Y IIB con 30.6% y 23.3% respectivamente) y la EC III 35% (IIIA, IIIB Y IIIC CON 23%, 5.6% Y 7.3% respectivamente).

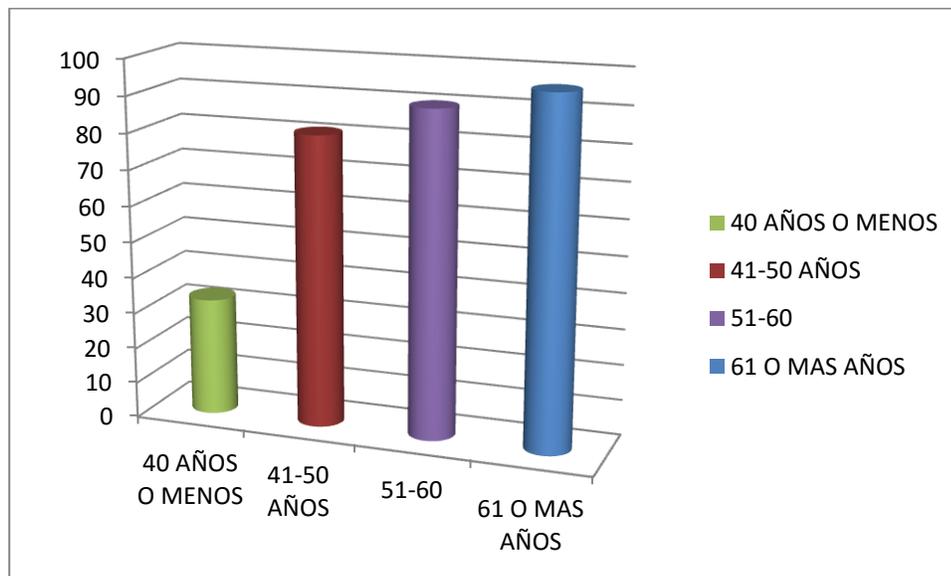


Ilustración 1 PRESENTACION DEL CANCER DE MAMA POR GRUPOS ETARIOS EN POBLACION HGO 3 EN EL AÑO 2009

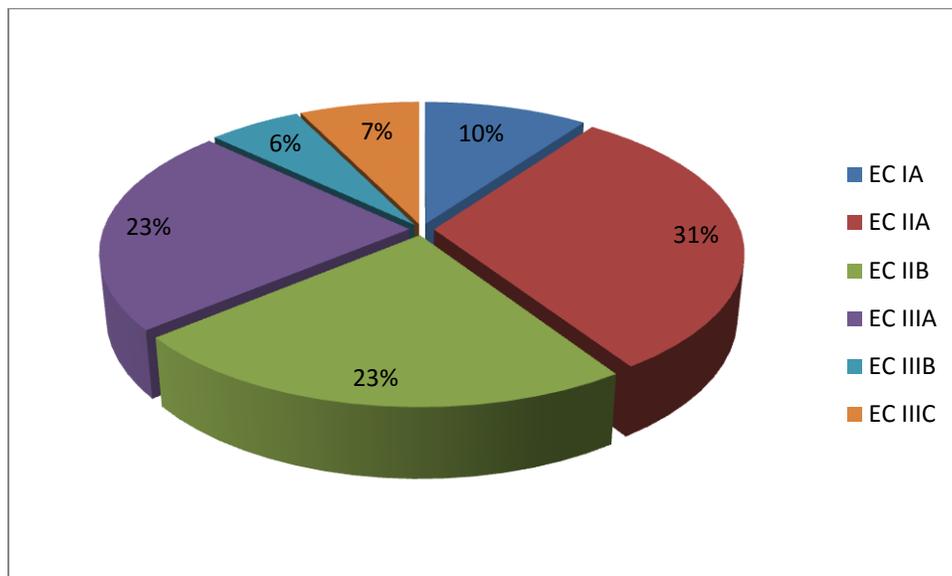


Ilustración 2 ETAPA CLÍNICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

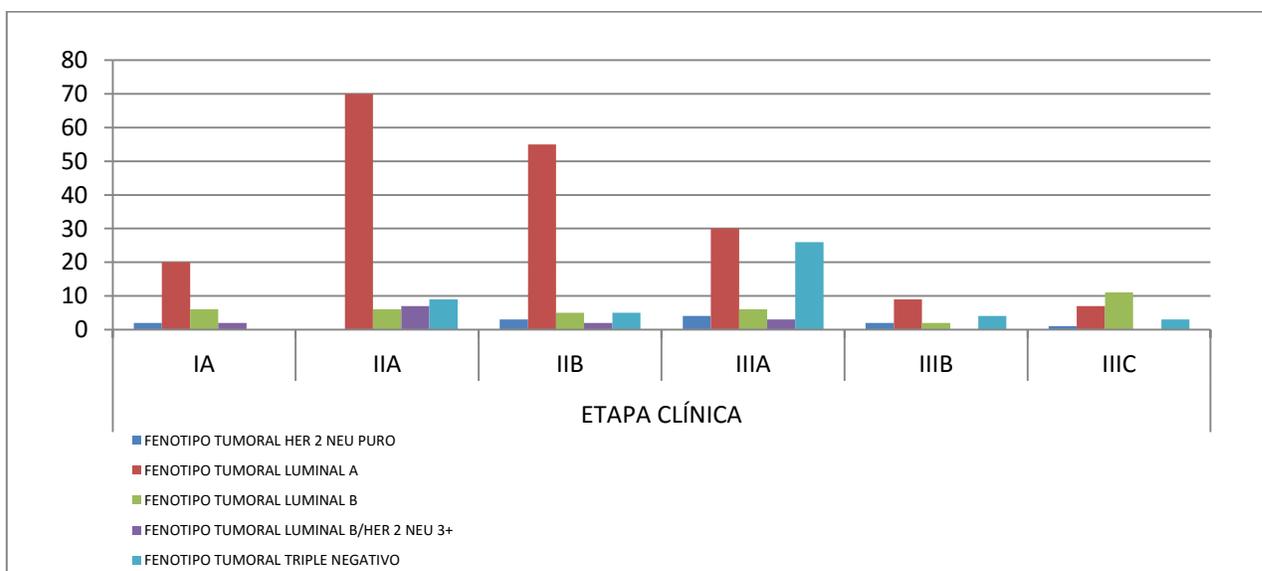


Ilustración Distribución de la etapa clínica en relación con el inmunofenotipo

Los grupos de inmunofenotipo tumoral en nuestra población estuvieron distribuidos en orden de frecuencia en: luminal A: 63%; triple negativo 15.6%; luminal B: 12.3%, luminales B Her2-neu positivo 4.6% y Her2-neu puros con 4%.

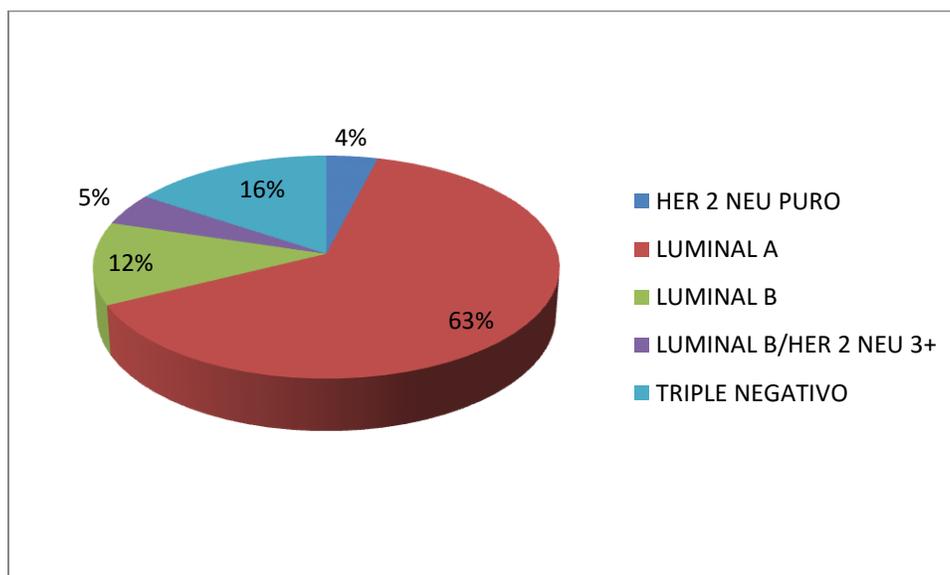
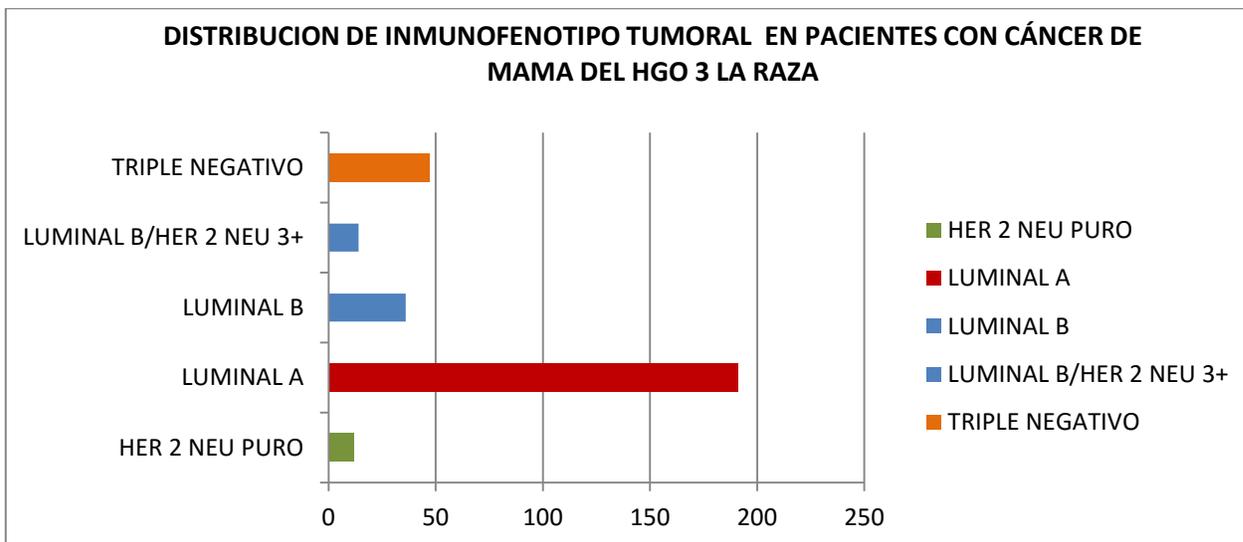


Ilustración 3 AMBAS GRAFICAS MUESTRAN LA DISTRIBUCION DE INMUNOFENOTIPOS EN CANCER DE MAMA DEL HGO3 LA RAZA EN 2009

Referente al tratamiento, el 100% de las pacientes (300) recibió tratamiento completo de acuerdo a su etapa clínica e inmunofenotipo tumoral. Al concluir la terapia estándar, comenzó el seguimiento a 5 años (2014), con exploración física y estudios de extensión para hueso, hígado, pulmón y cerebro ya sea de forma rutinaria o si presentaban sintomatología asociada a dicho órgano, para establecer una búsqueda intencionada de metástasis o recaída.

En cuanto a la recurrencia y/o recaída del cáncer mama en nuestra población estudiada durante 5 años se presentó en un 24% (72) esto se traduce a que casi la cuarta parte de nuestras pacientes recaerán en un periodo de 5 años. El 74% será una recurrencia sistémica y el 26% una recurrencia locoregional.

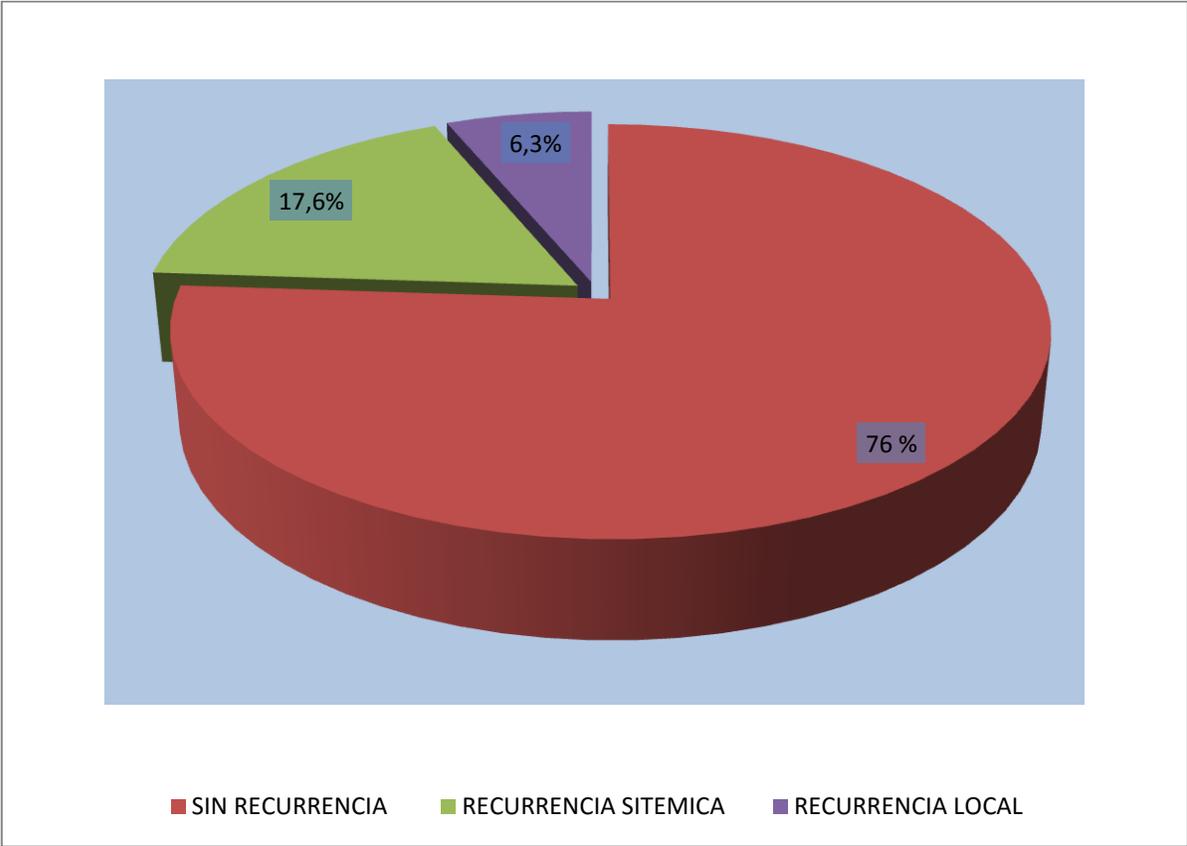
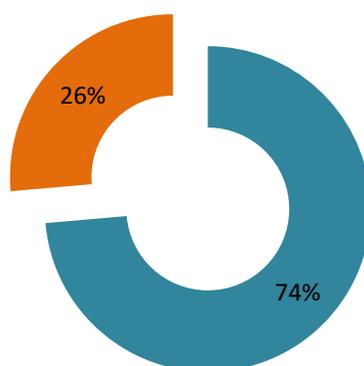


Ilustración 4 VIGILANCIA DEL CANCER DE MAMA EN EC IA-IIIC DEL HGO 3 LA RAZA PERIODO 2009-2014

TIPO DE RECURRENCIA EN CANCER DE MAMA DEL HGO 3 LA RAZA 2009-2014



■ RECURRENCIA SISTEMICA ■ RECURRENCIA LOCOREGIONAL

Ilustración 5 TIPOS DE RECURRENCIA LOCAL/SISTEMICA

El patrón de comportamiento de la recurrencia con lo que se refiere al tiempo se dividió en temprana y tardía con una presentación del 33.8% y 66.2 % respectivamente. Y de acuerdo al inmunofenotipo se observa como por orden de frecuencia los cánceres luminales A tienen la mayor incidencia de recurrencia tanto temprana y tardía y en segundo lugar se encuentran los triples negativos. Como muestra a detalle los resultados en la Tabla 1.

Tabla No. 1.

		SIN RECURRENCIA	TEMPRANA	TARDIA	Total
FENOTIPO TUMORAL	HER 2 NEU PURO	10(83.3%)	1(8.3%)	1(8.3%)	12(100%)
	LUMINAL A	145(75.9%)	17(8.9%)	29(15.1%)	191(100%)
	LUMINAL B	28 (77.7%)	1(2.7%)	7(19.4%)	36(100%)
	LUMINAL B/HER 2 NEU 3+	11(78.5%)	1(7.1%)	2(14.2%)	14(100%)
	TRIPLE NEGATIVO	35(74.4%)	4(8.5%)	8 (17 %)	47(100%)
Total		229(76.3%)	24(8%)	47(15.6%)	300(100%)

De acuerdo al inmunofenotipo de los tumores del cáncer de mama en nuestro estudio los luminales son los que tienen significancia estadística en la recurrencia (P=0.03) Distribuidos en los subgrupos la expresión de luminal A mostro ser estadísticamente significativos ($p < .000$) con un R.R. de 2.7

(IC>95%) los luminal B (p= .000) con un RR (1.14) (IC >95%). y los luminal B con Her positivo mostro también ser significativo estadístico (p= .002) RR 1.0 (IC >95%).

Tabla de contingencia FENOTIPO TUMORAL * RECURRENCIA/INMUNOFENOTIPOS										
		RECAIDA/ RECURRENCIA								
		NO PRESENTO RECURRENCIA	SI PRESENTO ALGUN TIPO DE RECURRENCIA	Total	VALOR DE p					
FENOTIPO TUMORAL	HER 2 NEU PURO	Recuento	10	2	12	NS P= (.369)				
		% dentro de FENOTIPO TUMORAL	83,3%	16,7%	100,0%					
		% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	4,4%	2,8%	4,0%					
		% del total	3,3%	,7%	4,0%					
	LUMINAL A	Recuento	145	46	191		P= < .005 (.000) (RR 2.7)	LUMINAL EN GENERAL VALOR P= (.003)		
		% dentro de FENOTIPO TUMORAL	75,9%	24,1%	100,0%					
		% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	63,6%	63,9%	63,7%					
		% del total	48,3%	15,3%	63,7%					
	LUMINAL B	Recuento	27	9	36				P= < .005 (.000) (RR 1.14)	
		% dentro de FENOTIPO TUMORAL	75,0%	25,0%	100,0%					
		% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	11,8%	12,5%	12,0%					
		% del total	9,0%	3,0%	12,0%					
LUMINAL B/HER 2 NEU 3+	Recuento	11	3	14	P=(. 002) (RR 1.04)					
	% dentro de FENOTIPO TUMORAL	78,6%	21,4%	100,0%						
	% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	4,8%	4,2%	4,7%						
	% del total	3,7%	1,0%	4,7%						

TRIPLE NEGATIVO	Recuento	35	12	47	NS P= (.072)
	% dentro de FENOTIPO TUMORAL	74,5%	25,5%	100,0%	
	% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	15,4%	16,7%	15,7%	
	% del total	11,7%	4,0%	15,7%	
Total	Recuento	228	72	300	
	% dentro de FENOTIPO TUMORAL	76,0%	24,0%	100,0%	
	% dentro de RECAIDA/ RECURRENCIA	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	76,0%	24,0%	100,0%	

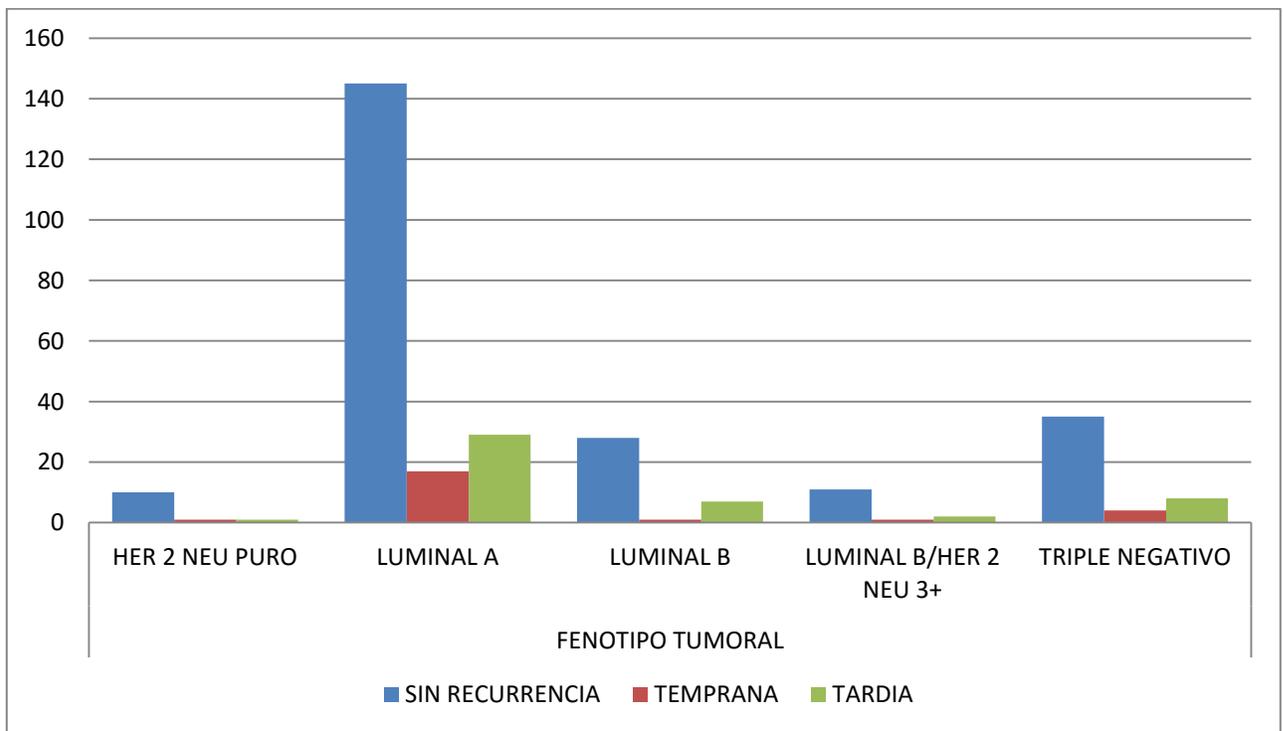
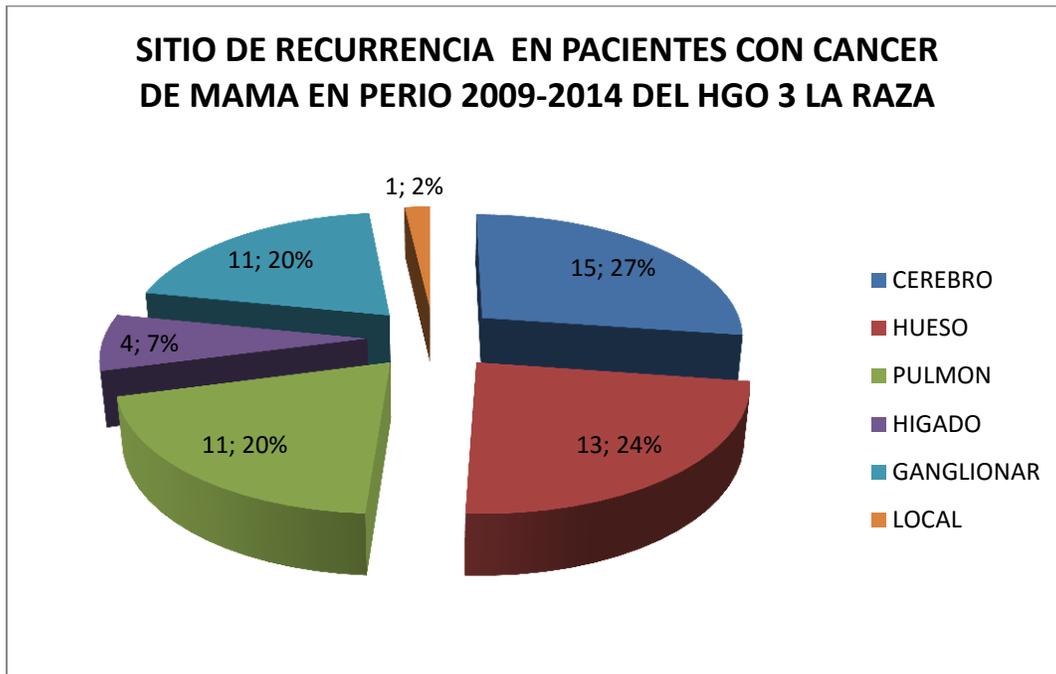


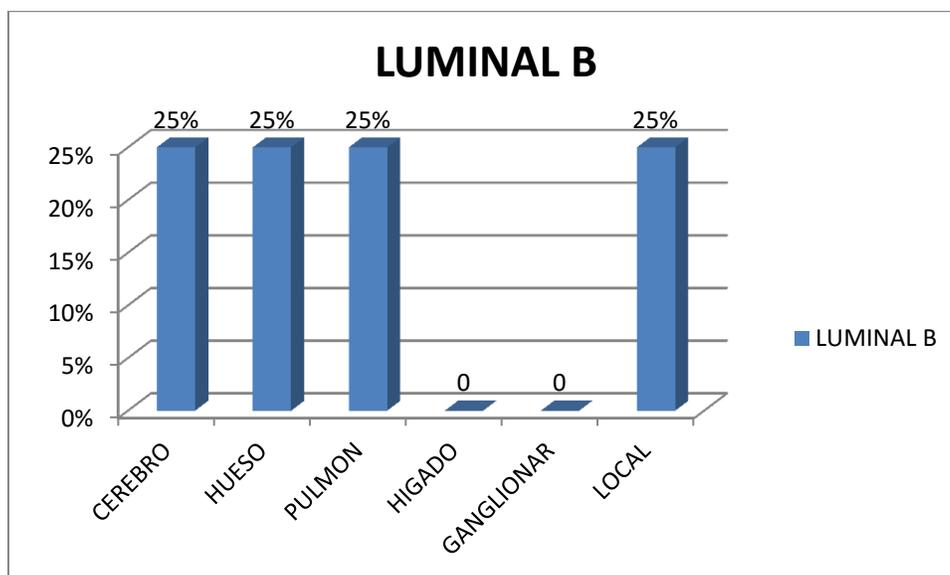
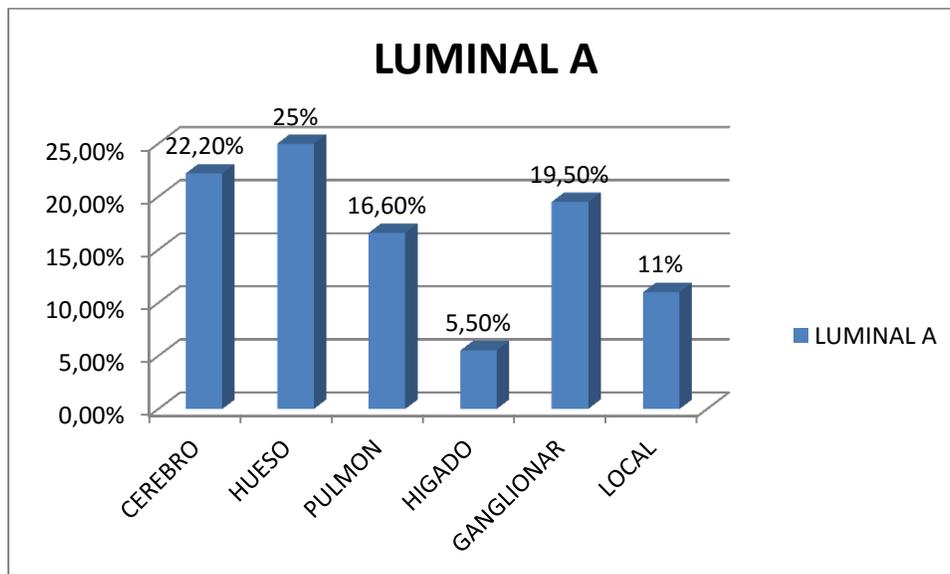
Ilustración 6 MUESTRA EL COMPORTAMIENTO DEL INMUNOFENOTIPO CON SU RECURRENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ECI-III

La recurrencia del cáncer de mama y el sitio afectado en nuestra población observamos que la recurrencia sistémica es la más frecuente y el órgano o sitio que representa el primer lugar con un porcentaje del 24.6 es cerebro y en segundo lugar con un 21.3% hueso en frecuencia sigue pulmón, axila, local e hígado (18% 18%, 11.4% y 6.5% respectivamente. Así mismo el comportamiento de la recurrencia según el sitio u órgano afectado por inmunofenotipo en el

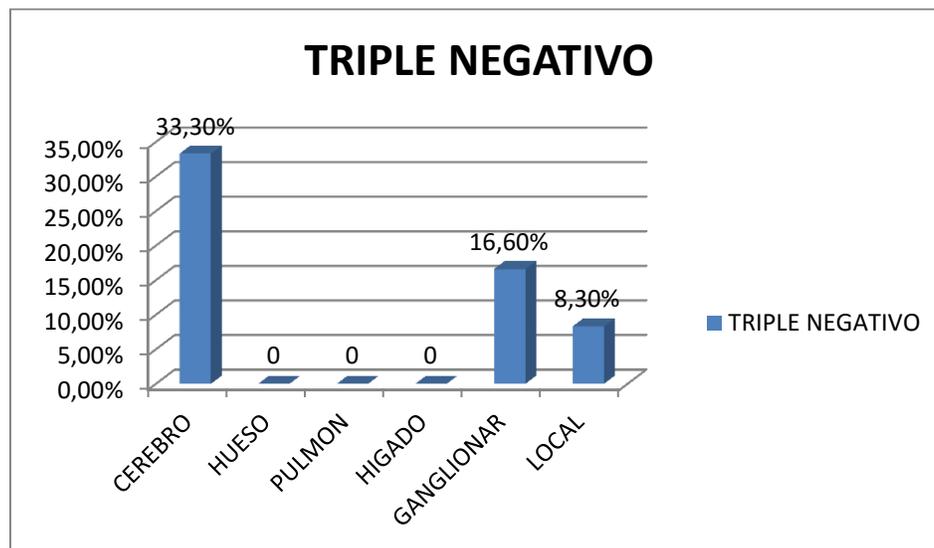
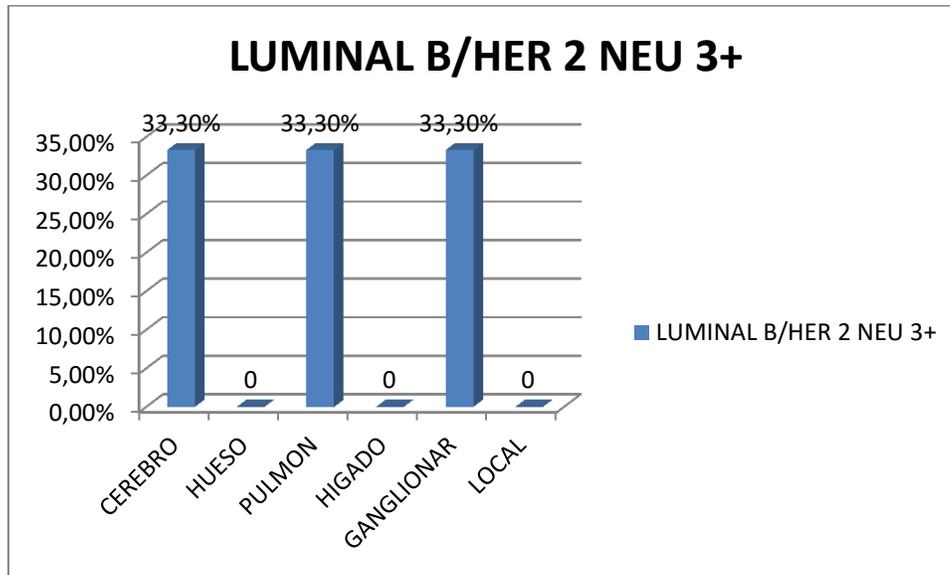
luminal A es cerebro, hueso, axila, pulmón, locoregional e hígado. Pero cabe destacar que en un 14 % de las pacientes que tenían expresado el inmunofenotipo luminal A tuvieron recurrencia en dos sitios documentada por imagen en la misma fecha, siendo cerebro el que más del 90% que se conjugaba con otro órgano. El triple negativo su patrón de comportamiento fue en orden de frecuencia; en primer lugar cerebro, seguido de axila, hueso y pulmón en el mismo porcentaje y por último locoregional y hueso. En los luminal B se observó una tendencia homogénea del 8% con los diferentes órganos.; cerebro, hueso, pulmón locoregional y sin recurrencia hacia axila e hígado.



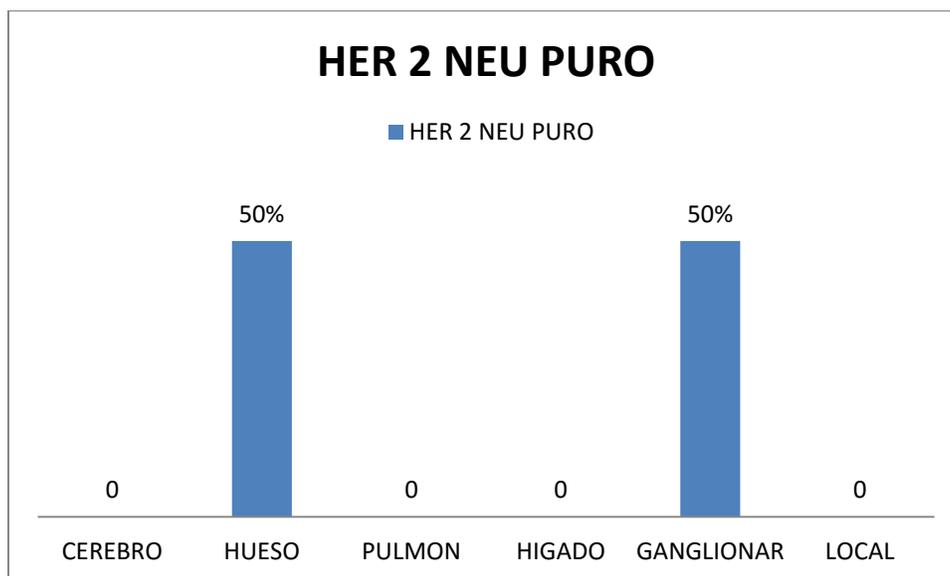
DISTRIBUCIÓN DEL ÓRGANO DE RECAÍDA POR INMUNOFENOTIPO TUMORAL



DISTRIBUCIÓN DEL ÓRGANO DE RECAÍDA POR INMUNOFENOTIPO TUMORAL

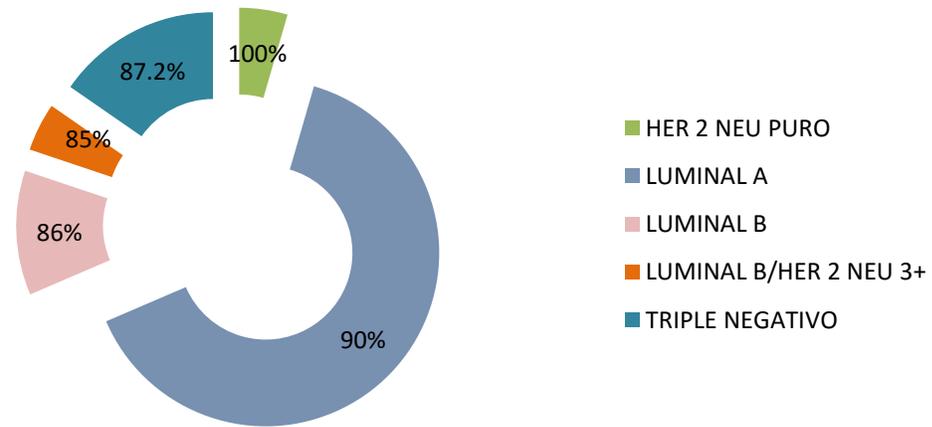


DISTRIBUCIÓN DEL ÓRGANO DE RECAÍDA POR INMUNOFENOTIPO TUMORAL



La sobrevida global en 5 años para nuestras pacientes estudiadas es en promedio de 89.6% y con lo referente al inmunofenotipo se observa que todas nuestras pacientes que expresaron Her2-neu puro están vivas a 5 años, en frecuencia le siguen los luminales A, triple negativo, luminal B y luminal B con Her2-neu positivo con 90%, 87.2%, 86.1% y 85% respectivamente.

**SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
DEACUERDO A SU INMUNOFENOTIPO TUMORAL
EN HGO 3 LA RAZA DEL PERIODO 2009-2014**



De las 300 pacientes estudiadas el porcentaje de mortalidad fue del 10% y siendo más alta en pacientes con inmunofenotipo luminal B Her2-neu positivo: 14% , seguido de Luminal B: 13.8% Triple negativo: 12.7% y Luminal A: 10%; como se muestra en la gráfica de mortalidad a 5 años.

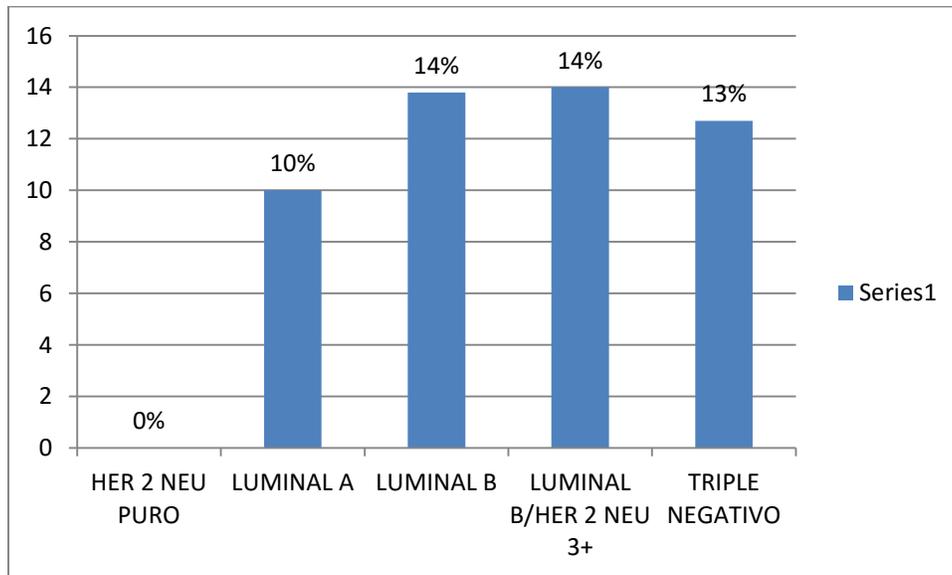


Ilustración 7 PORCENTAJE DE PACIENTES FINADAS DE ACUERDO A INMUNOFENOTIPO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL PERIODO 2009-2014 EN HGO 3 LA RAZA.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja. A pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial (1).

En los estadios tempranos la cirugía es el tratamiento fundamental, y asociado a la radioterapia, pueden controlar la enfermedad en la gran mayoría de los casos. A pesar de esto, alrededor de un 30% de las pacientes finalmente fallecerá debido a la diseminación de la enfermedad.

A fin de erradicar las micrometástasis y por consiguiente prolongar el tiempo de sobrevivencia, se desarrollaron las terapias coadyuvantes, tales como la hormonoterapia y la quimioterapia.

Considerando estos antecedentes, se han desarrollado líneas de investigación molecular a fin de estudiar la expresión génica de estos tumores y así determinar de forma más precisa qué pacientes tienen más riesgo de presentar recidiva/recurrencia, y por lo tanto deben recibir terapia coadyuvante. (3)

La clasificación molecular del cáncer de mama, permitiría un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, lo que ocasionaría menor morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, menores costos, pero sobre todo la posibilidad de obtener mayores índices de curación.

Perou y col. (3,4) estudiaron los perfiles de expresión génica de las células epiteliales de la glándula mamaria y del cáncer. Proponen además una clasificación molecular del cáncer de mama, basado en un método de agrupación jerárquica de los genes.

No fue sino hasta el año 2002 cuando Vant Veer y col. (5) presentan sus resultados del estudio donde relacionan el perfil genético del cáncer de mama y el comportamiento clínico, señalando mediante esta metodología, que existen grupos de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento de quimioterapia y no de la hormonoterapia (5) esta experiencia fue ampliada en el año 2003 por Sorlie y col. (7).

Los estudios clínicos sobre las características moleculares del cáncer de mama, han enriquecido nuestro conocimiento sobre el comportamiento clínico de esta enfermedad, determinando de esta manera que los tumores con receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) positivos son mejor diferenciados y de mejor pronóstico.

Por el contrario los tumores con estos receptores negativos, son más indiferenciados, con peor comportamiento clínico, además de tener con mayor frecuencia expresión del gen c-erB-2. (7)

En este trabajo, se observó que de un total de 300 pacientes estudiadas de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio. La edad media al momento del diagnóstico del cáncer mamario fue de 55 años.

Los datos reportados por Blows y col⁷ de 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes, reveló que el 78% del total de casos correspondía a carcinomas de mama de tipo luminal. Nuestra serie muestra un porcentaje similar al constituir el 79.9%.

El 4% de los pacientes de nuestro estudio corresponde a carcinomas de mama de tipo HER2, porcentaje inferior al observado en la literatura internacional, donde se ha mostrado que 20-30% de los carcinomas de mama expresa HER2 (33). Sin embargo, en el estudio de Blows y col tan sólo el 6,2% (632 casos) corresponde a carcinomas de fenotipo HER2. En nuestra serie, el grupo

de carcinomas de mama triple negativo el 15.6%. En la literatura médica el porcentaje de carcinomas de mama de dicho fenotipo oscila entre el 4,2% y el 26,8% (33).

En cuanto a la recurrencia y/o recaída del cáncer mama en nuestra población estudiada durante 5 años se presentó en un 24% esto se traduce a que casi la cuarta parte de nuestras pacientes recaerán en un periodo de 5 años. Datos que difieren poco de la literatura internacional, ya que se han observado tasas de recaída de hasta en un 30% para el cáncer de mama temprano (34).

Con forme al tiempo de recurrencia se observó que el 33.8% sucedió antes de los primeros 2 años de vigilancia y de forma tardía el 66.2 % respectivamente. Sin embargo en el Luminal A hubo el mayor porcentaje de recurrencia temprana (8.9%) siendo el porcentaje más bajo para Luminal B (2.7%), sin embargo en la evaluación de la recaída tardía, fue éste último subtipo tumoral el de mayor porcentaje (19.4%).

Al relacionar esta por inmunofenotipo tumoral se observó que los dos tipos con mayor recurrencia fueron luminal A 24% y en segundo lugar triple negativo con un 16.6% seguidos de luminal B 12.5%, luminal B con Her2-neu positivo 4.1%

En nuestro estudio la recurrencia de los inmunofenotipos que mostraron significancia estadística fueron en general los luminales y de estos subgrupo, los luminales A tuvieron una significancia estadística ($p < .005$) muestran un riesgo relativo del 2.7 lo que se traduce que las pacientes cáncer de mama que expresaron el subtipo Luminal A tiene 2.7 veces más riesgo de recurrencia o recaída del cáncer que los otros inmunofenotipos (luminal B, luminal B Her2-neu, triple negativo y Her2 puro).

Con lo que respecta a la incidencia de la recurrencia del cáncer de mama y el sitio afectado el luminal A recayó a cerebro y hueso en segundo lugar, situación poco frecuente en la mayoría de la literatura internacional. Para el triple negativo su patrón de comportamiento fue en orden de frecuencia: en primer lugar cerebro, hueso y pulmón en el mismo porcentaje, al compararlo con la literatura, se encuentra como primer sitio pulmón y cerebro en un 40 y 30% respectivamente (19). En los luminal B se observó una tendencia homogénea del 8% con los diferentes órganos.; cerebro, hueso, pulmón locoregional y sin recurrencia hacia axila e hígado.

La literatura internacional señala en cuanto a la sobrevida global que los cánceres con receptores estrogénicos positivos tienen mejor supervivencia y que las pacientes triple negativo tienen el peor pronóstico. En nuestro estudio el de mejor pronóstico con supervivencia a 5 años en todas las pacientes correspondió al grupo Her2-neu puro 100% vivas a 5 años, seguido en frecuencia de luminal A (90%), triple negativo (87.2%), luminal B (86.1%) y luminal B con Her2-neu (85%). La bibliografía señala que el grupo her2-neu puro presenta un comportamiento intermedio en términos de sobrevida quizá ello explique el buen pronóstico de este grupo a 5 años en nuestra población hospitalaria (15).

CONCLUSIÓN

El patrón de recaída del cáncer de mama en los diferentes inmunofenotipos tumorales en la población Mexicana del hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN La Raza en el periodo estudiado (2009-2014) sí presenta una importante relación entre el inmunofenotipo tumoral y la recurrencia de la enfermedad en especial con el subtipo luminal A. La recurrencia de acuerdo a los subtipos tiene características diferentes tanto en el tiempo de aparición así como en el sitio de recurrencia, por lo que es importante conocer y determinar el inmunofenotipo tumoral para tener una vigilancia más estricta y dirigida. El conocer el patrón de recaída tumoral nos dará una idea del pronóstico de la enfermedad.

Nuestros resultados indican que la aplicación de estos marcadores inmunohistoquímicos en el ámbito clínico permite obtener una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y diseñar los tratamientos de forma individualizada para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible.

Es indudable la importancia de evaluar el riesgo individual de cada paciente y de identificar a aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral. Ello permite, por una parte, informar al paciente y/o a sus familiares sobre la posible evolución de la enfermedad y, por otra, permite elegir el tratamiento más apropiado para cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
2. Breast cancer: prevention and control. World Health Organization <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H. Panel members. Meeting shighlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16:1569-83.
4. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. *Br J Cancer* 2004; 90:1120-4.
5. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354:2463-72.
6. Imigo F. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad. Cir.* 2011; 25: 67-74.
7. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418-23.
8. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736e50.
9. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:2817-26.
10. Parker JS; Mullins M; Cheang MC; Leung S; Voduc D; Vickery T *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
11. Foulkes WD; Stefansson IM; Chappuis PO; Begin LR; Goffin JR; Wong N *et al.* Germ line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19):1482-5.
12. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, *et al.* Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004.
13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
14. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91: 2012-2017.
15. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
16. McCafferty M; Healy N; Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology* 2009; 15(10):485-9.
17. Holm K., Hegardt C, Staaf J, Vallon- Christersson J, Jönsson G, Olsson H *et al.* Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns. *Breast Cancer Research* 2010, 12:R36.
18. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, *et al.* Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004(Suppl):abstr 9510.
19. Zepeda-Castilla. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj* 2008;76:87-93.

20. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
21. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004(Suppl):abstr 9510.
22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
23. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
24. Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-127.
25. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Christian A. Rees CA, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
26. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
27. Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud S, Zucoloto S. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005;47:458-466.
28. Goffin JR, Straume O, Chappuis PO, Brunet JS, Begin LR, Hamel N, et al. Glomeruloid microvascular proliferation is associated with p53 expression, germline *BRCA1* mutations and an adverse outcome following breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1031-1034.
29. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
30. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
31. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374.
32. (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00232505?order=1>)
33. Huang W, Newman B, Millikan R. Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogen amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 65-71.
34. Soerjomataram, I. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Feb; 107(3): 309-330.

ANEXOS.

ETAPIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA

Estadío	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA
CRITERIOS DE SAINT GALLEN 2015

SUBTIPO MOLECULAR	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	NOTAS
Luminal A	Receptores de estrógeno y progesterona positivos. Ki 67 bajo	El punto de corte entre los valores "altos" y "bajos" para Ki-67 varía entre laboratorios. Un nivel de <14% esta mejor correlacionado con luminal A. Del mismo modo, el valor añadido de los receptores de progesterona (RPg) para distinguir entre los subtipos luminal A y B deriva de la obra de Prat et al. que utilizó un punto de corte de ≥20% RPg) corresponden al subtipo luminal A.
Luminal B (HER2 negativo)	Receptores de estrógeno positivo HER2 negativo y Ki-67 "alto". Receptores de progesterona negativo o bajo.	El riesgo de recurrencia es 'alto' basado en el ensayo de múltiples genes y su expresión.
Luminal B (HER2 positivo)	Receptores de estrógeno positivo HER2 sobreexpresado o amplificado Cualquier valor de Ki67 Cualquier valor de receptores de progesterona.	El riesgo de recurrencia es 'alto' basado en el ensayo de múltiples genes y su expresión.
HER2 puro (Erb-B2 sobreexpresado)	Her2 sobreexpresado. Receptores de estrógeno y progesterona negativos o ausentes.	
Basal like	Triple negativo (Ductal) Ausencia de sobreexpresión de Her2 Receptores de estrógeno y progesterona negativos o ausentes.	Existe una superposición del 80% entre el subtipo "triple negativo" y "basal like". Algunos casos con tinción de baja positividad a ER pueden agruparse con los subtipos no luminal sobre el análisis de la expresión de genes. 'Triple negativo' también incluye algunos tipos histológicos especiales, como el carcinoma adenoideo quístico.

Annals of Oncology Advance Access 1–18, 2015