



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO Y AVANZADO,
SUS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**P R E S E N T A:
DRA. ALMA YESENIA CHAVARRIA BERNAL**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

MÉXICO, CDMX A 23 DE MARZO DEL 2023.



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.

AGRADECIMIENTOS

Se que sin mi familia no lo lograría. Toda la ayuda que me brindaron, estuvieron conmigo en los momentos buenos y malos siempre ayudándome. No fueron sencillos estos tres años, sin embargo, gracias a su personalidad siempre motivadora y esperanzadora logramos llegar juntos a esta gran meta.

Me ayudaron hasta donde les era posible, incluso más que eso. Por eso y muchas cosas mas gracias por todo.



AGRADECIMIENTOS PERSONALES

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor el Dr. Gregorio Quintero Beuló, quien con sus conocimientos y apoyo me guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer al servicio de Oncología del Hospital General de México por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por su incondicional ayuda.

Por último, quiero agradecer a todos mis compañeros y a mi familia, por apoyarme aún cuando mis ánimos decaían. En especial, quiero mencionar mis padres, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Muchas gracias a todos.



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
AGRADECIMIENTOS PERSONALES	3
RESUMEN ESTRUCTURADO	5
CANCER DE MAMA EN MÉXICO	7
INMUNOHISTOQUIMICA EN CÁNCER DE MAMA	8
IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MAMARIOS POR IHQ	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	15
Tipo y diseño de estudio	15
Población	15
Tamaño de la muestra	15
Criterios de inclusión:	16
Criterios de exclusión:	16
Variables	17
Descripción de la obtención de la información y metodología realizada	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
REFERENCIAS	33
ANEXO. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. El cáncer de mama (CM) sigue siendo el más frecuente en todo el mundo, sin embargo la manera de ver el CM ha cambiado considerándose una enfermedad heterogénea, esta heterogeneidad se puede encontrar en sus rasgos moleculares, que ahora incluyen marcadores inmunohistoquímicos (por ejemplo, ER, PR, HER2 y la proteína marcadora de proliferación Ki-67, marcadores genómicos (por ejemplo, BRCA1, BRCA2 y PIK3CA), e inmunomarcadores (p. ej., linfocitos infiltrados en el tumor y PD-L1), lo que significa que no todas las pacientes se beneficiarán del mismo tratamiento y, por tanto, tendrán resultados similares. La inmunohistoquímica se ha convertido en la herramienta de predicción estándar para evaluar la probabilidad de respuesta a la inmunoterapia y a la terapia dirigida. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la población mundial y el más común que pone en riesgo la vida de mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.5 millones de nuevos casos cada año, con una prevalencia de 6,232,108 lo que representa el 36.3% con 521,907 defunciones anuales, es decir, un 14.7% de mortalidad. En la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se lleva el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de mama; sin embargo, hasta la fecha no existe estadística, y/o estudio descriptivo, donde se reporte la incidencia, tratamiento, perfil inmunohistoquímico y seguimiento al cual son sometidos estos pacientes, con el fin del mejoramiento de las técnicas y la atención médica. El objetivo del estudio fue la evaluación de las características clínicas, epidemiológicas y perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama con enfermedad temprana y avanzada asociado a su respuesta a tratamiento y supervivencia global tratadas en el “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” de enero del 2017 a diciembre del 2019.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo analítico, observacional y transversal del total de expedientes de pacientes con perfil Inmunohistoquímico con cáncer de mama temprano y avanzado, sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. Se solicitó y se incluyeron el total de expedientes que cumplan los criterios de pacientes con diagnóstico confirmado de enero del 2017 a diciembre del 2019 de pacientes intervenidos en la Unidad de Oncológica registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Resultados. Para el estudio se revisaron todos los expedientes de pacientes con cáncer de mama disponibles en archivo clínico en el periodo establecido. Para el análisis final se incluyeron 187 pacientes que tenían la información clínica completa. La mediana de edad de las pacientes fue de 50 años y el 51.9% presentaban sobrepeso y el 36.9% obesidad al momento del diagnóstico. Del total de pacientes las etapas clínicas más comunes fueron IIA, IIB, IIIA, IIIB en el 19.8%, 22.5%, 20.9% y 16.6% respectivamente de acuerdo con el TNM de cada paciente. Solo 2 pacientes de las pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico.

El 90.4% de los casos fueron carcinoma ducal y solo el 3.7% lobulillar. El 33.7% fue clasificado como luminal A, 27.8% Luminal B HER2- y 18.2% triple negativo. El 35.3% de los casos fue grado 3, el 46% grado 2 y el 18.7% grado 1. El 48.7% de los casos presento invasión linfovascular, el 23% invasión perineural. De acuerdo con los reportes de patología los receptores de estrógenos fueron positivos en e 66.3% de los casos y el 70.1% en los receptores de progesterona. Solo el 22% de los casos fueron HER2+ y la mediana de expresión de KI67 fue de 20. La mediana de supervivencia fue de 60 meses y el 81% de las pacientes siguen vivas a 72 meses.

Conclusión. En nuestro estudio la incidencia de cáncer de mama en etapas tempranas es debido a las campañas de detección oportuna que implican una cirugía y un tratamiento más conservador asociado al perfil inmunohistoquímico presentado por las pacientes los cuales están asociados diferentes desenlaceles clínicos y respuesta al tratamiento. La mayoría de las mujeres fueron sometidas a cirugía por cáncer de mama y muchas también reciben tratamiento adicional después de la cirugía, como quimioterapia, terapia hormonal o radiación.

Palabras clave: Cáncer de Mama (CM), Inmunohistoquímica (IHQ), Receptores Hormonales (RH), HER2, Ki-67, Hospital General de México (HGM)



ANTECEDENTES

El cáncer de mama (CM) sigue siendo el más frecuente en todo el mundo, sin embargo la manera de ver el CM ha cambiado considerándose una enfermedad heterogénea, esta heterogeneidad se puede encontrar en sus rasgos moleculares, que ahora incluyen marcadores inmunohistoquímicos (por ejemplo, ER, PR, HER2 y la proteína marcadora de proliferación Ki-67, marcadores genómicos (por ejemplo, BRCA1, BRCA2 y PIK3CA), e inmunomarcadores (p. ej., linfocitos infiltrados en el tumor y PD-L1), lo que significa que no todas las pacientes se beneficiarán del mismo tratamiento y, por tanto, tendrán resultados similares. La inmunohistoquímica se ha convertido en la herramienta de predicción estándar para evaluar la probabilidad de respuesta a la inmunoterapia y a la terapia dirigida. (1-3)

CANCER DE MAMA EN MÉXICO

En todo el mundo, el cáncer de mama representa alrededor del 30% de los de los cánceres femeninos, y tiene una relación entre mortalidad e incidencia del 15%. (4) El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta en países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo. (5-6) En México, el CM ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas. (7-8) El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Anualmente, se estimaron 27,283 casos nuevos de cáncer de mama que representa el 14.3% y una mortalidad de 6,884 que corresponde al 8.2%, la edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama es de 54.9 años, la incidencia más alta en el número de casos se registra en el grupo de 50 a 59 años con el 45% de todos los casos (4). Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8), Cd. México (24.7) y Sinaloa (22.2). (9) En nuestro país se diagnostica la enfermedad en etapas localmente avanzadas (IIb-III) en 55.9% y 10.5% en etapas metastásicas (IV) La tasa de supervivencia a 5 y 10 años de las mujeres con cáncer de mama invasivo es del 90 y 83% respectivamente. Maffuz-Aziz A et al. demostró que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue de $92.9 \pm 1.1\%$ y $90.4 \pm 2\%$, respectivamente en pacientes con baja expresión de Ki 67 y de $78.2 \pm 2\%$ y $75.0 \pm 13.2\%$ en las de alta expresión de Ki67. (10). Si el cáncer se encuentra en etapas tempranas la tasa de supervivencia a 5 años es del 99 %, aunque sólo el 62 % de las personas con CM se les diagnostica esta etapa. Si el cáncer se encuentra en etapas avanzadas, la tasa de supervivencia a 5 años es del 27 %. Alrededor del 6 % de las mujeres tienen cáncer metastásico cuando se les diagnostica cáncer de mama por primera vez. (11,12)

INMUNOHISTOQUIMICA EN CÁNCER DE MAMA

La inmunohistoquímica (IHQ) tiene numerosas e importantes aplicaciones en el diagnóstico de la patología mamaria, desde ayudar a diferenciar entre hiperplasias epiteliales benignas y proliferación neoplásica, hasta servir como biomarcadores pronósticos que ayudan a guiar el tratamiento de las pacientes.

En concreto, el uso de inmunohistoquímica en CM son los siguientes: apoyar el origen mamario de un carcinoma, clasificar metástasis en la mama, la identificación de cambios moleculares en carcinomas de mama de tipo especial y algunos factores, como el estado de ER, PR y HER2 pueden ser tanto pronósticos como predictivos. (13,14)

RECEPTORES HORMONALES

La evaluación de receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) es esencial para todos los casos de casos diagnosticados de cáncer de mama, y cuando sea aplicable para los recurrentes/metastásicos.

La expresión positiva de RE y RP se asocia con estado libre de enfermedad y supervivencia global más prolongados y es un indicador de la capacidad de respuesta a la terapia hormonal.

Los RH pueden ser informativos para el pronóstico: pueden predecir un tumor indolente de crecimiento lento con recurrencia posterior, ya que se asocia a menor agresividad tumoral. Los RH se utilizan principalmente para predecir respuesta a la terapia hormonal, sin embargo, y particularmente para identificar a las pacientes con cáncer de mama temprano que podrían beneficiarse de dichos tratamientos. La terapia hormonal debería considerarse para las pacientes con tumores ER-positivos; por el contrario, no es aplicable a las pacientes con tumores ER-negativos. No obstante, los casos de RH negativo mostraron una mejor respuesta a la quimioterapia en comparación con los casos de RH positivo. El RH suele evaluarse mediante IHC. Si $\geq 1\%$ de los núcleos celulares de las células tumorales son reactivas, el tumor puede considerarse positivo y se puede considerar la terapia hormonal. También es importante tener en cuenta la intensidad de la tinción (débil, moderada, fuerte) en el tumor además del porcentaje de células teñidas. Es útil repetir la determinación de RH en las metástasis y recidivas locales, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor inicial fue positivo y posteriormente se negativiza. (15-17)

- **HER2**

La sobreexpresión de HER2, que desempeña un papel importante en el mantenimiento de varias vías de crecimiento tumoral, se da en el 15-30% de los cánceres de mama y se asocia a un mal pronóstico.

HER2 se asocia con frecuentes metástasis en los ganglios linfáticos, histopatología de alto grado y alta actividad mitótica. Más allá de su uso para pronóstico, la sobreexpresión de HER2 se utiliza para identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de las terapias dirigidas a HER2, como el trastuzumab, pertuzumab y

8

Lapatinib y para predecir la respuesta a las quimioterapias basadas en antraciclinas. Las terapias dirigidas a HER2 sólo son aplicables en pacientes con sobreexpresión de HER2 en adyuvancia, neoadyuvante y metastásico. Del mismo modo, las quimioterapias basadas en antraciclinas están relacionadas con mejores resultados en pacientes HER2-positivos. La sobreexpresión de HER2 puede ser un indicador de resistencia y de respuesta a las terapias endocrinas: a pesar de algunos informes de los informes contradictorios, se ha informado de un impacto desfavorable en la respuesta al tamoxifeno. La IHC, la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la hibridación in situ cromogénica (CISH) son algunas de las técnicas disponibles para evaluar el estado de HER2. La IHC se ha utilizado ampliamente a pesar de la mayor precisión y reproducibilidad con la técnica FISH.

Se considera positivo si se detecta una alta expresión (+++/+++ en más del 30%). Si la expresión es moderada (++/+++) debe confirmarse mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). (14-17)

- **Ki67**

El Ki-67, a pesar de sus desventajas, como la falta de estandarización y poca reproducibilidad, es un inmunomarcador ampliamente inmunomarcador para evaluar la proliferación; es asequible y técnicamente menos exigente que el perfil de expresión de genes. El porcentaje de células teñidas entre el número total de células tumorales en la zona evaluada da el índice Ki-67. Esto se utiliza principalmente para diferenciar los subtipos luminales A y luminal B, lo que puede orientar el tratamiento terapéutico. La baja proliferación se asocia al subtipo luminal A, mientras que el subtipo luminal B se asocia con mayores tasas de proliferación.

La actividad de este antígeno se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1. Los tumores muy proliferativos se asocian a un mal pronóstico, pero es más probable que respondan a la quimioterapia. En el caso de los tumores poco proliferativos tumores, a pesar de la falta de respuesta a la quimioterapia los índices bajos de Ki-67 se asocian a un buen pronóstico. En tumores altamente proliferativos que son sensibles a la terapia, las tasas altas de Ki-67 se asocian a un resultado favorable, es decir, una mayor supervivencia y mayores posibilidades de respuesta completa (ausencia de células cancerosas en las muestras de tejido extraídas durante la biopsia o la cirugía después de quimioterapia o radiación).

En el caso de los tumores muy proliferativos y resistentes a la quimioterapia, la expresión elevada de Ki-67 se asocia a una expresión de Ki-67 se asocia con una menor supervivencia y un resultado desfavorable. En el Consenso St. Gallen 2011 se ha incluido la expresión cuantitativa del Ki67 para definir los subtipos biológicos del cáncer de mama (considerando <14% bajo, > 14% alto) A parte de su valor pronóstico, estudios recientes sugieren que tiene un valor predictivo de respuesta hormonal adyuvante, la eficacia del tratamiento con Letrozol es mayor en los tumores con elevada expresión de Ki67. (16,17)NIC2 y la NIC3 suelen tratarse con la escisión local del cuello uterino, que ha demostrado ser eficaz.



Las elevadas tasas de recurrencia de la NIC2 en algunos estudios junto con la morbilidad asociada al tratamiento han llevado a la adopción de estrategias de gestión conservadoras en mujeres adolescentes y jóvenes. (16-18) Sin embargo, hasta la fecha, ninguna revisión sistemática ha explorado sobre la evolución clínica de las

IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MAMARIOS POR IHQ

La clasificación de los tumores en subtipos moleculares según sus de acuerdo con sus perfiles de expresión génica es importante para el pronóstico y para la elección de tratamientos específicos, se ha descubierto que estas características son los atributos clave de la enfermedad, los cuales con un tratamiento específico para el caso pueden desencadenar en la población una mayor probabilidad de supervivencia global y libre de enfermedad.(2) La clasificación puede realizarse puede hacerse utilizando los marcadores IHC (ER, PR, HER2 y Ki-67). Los cuatro subtipos principales son:

- Luminal A: comprende el 50-60% de los CM, cuyo perfil se define por un RE positivo, un PR generalmente positivo, un HER2 y baja proliferación de Ki-67. El pronóstico es favorable; responde a la terapia hormonal y responde de forma variable a la quimioterapia. El tiempo hasta la recurrencia puede ser > 10 años.
- Luminal B: alrededor del 15-20% de los CM que se define por ER positivo, negativo a bajo PR, expresión variable de HER2 y mayor proliferación de Ki- 67 de proliferación que el luminal A. El pronóstico es menos favorable que el luminal A ya que responde menos a la terapia hormonal y presenta una respuesta variable, pero responde mejor a la quimioterapia. El tiempo hasta la recidiva es < 10 años
- HER2: representan el 15-20% de los CM, cuyo perfil se define por un RE negativo, un PR, HER2 positivo y Ki-67 elevado. El pronóstico suele ser desfavorable. Este cáncer responde a la terapia dirigida a HER2 y a la quimioterapia con antraciclinas. El tiempo hasta la recidiva es < 10 años.
- Triple negativo: Entre 10-15% de los CM tienen un perfil de tipo basal perfil de tipo basal, que se define por la negatividad de ER, PR y HER2 (triple negativo) y alta proliferación de Ki-67. El pronóstico es desfavorable; este cáncer responde a terapias hormonales o dirigidas a HER2 y las quimioterapias del grupo del platino y los inhibidores de PARP pueden ser beneficiosos. Dado que el EGFR suele estar sobreexpresado también puede ser un objetivo terapéutico potencial. El tiempo hasta la recurrencia es < 5 años. (18-22)

Debido a la necesidad de mejorar los resultados terapéuticos y debido a sus características inmunogénicas, el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es una diana potencial para los cánceres de mama triplemente negativos. Este ligando se sobreexpresa en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama triplemente negativos, lo que sugiere un papel potencial para la terapia anti-PD-L1. (23)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la población mundial y el más común que pone en riesgo la vida de mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.5 millones de nuevos casos cada año, con una prevalencia de 6,232,108 lo que representa el 36.3% con 521,907 defunciones anuales, es decir, un 14.7% de mortalidad. La presencia de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, medidos por inmunohistoquímica, determina un pronóstico mejor y riesgo menor de recurrencia y mejoría de la supervivencia, identificándose al grupo de pacientes con tumores con capacidad de respuesta a terapia hormonal.

En la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se lleva el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de mama; sin embargo, hasta la fecha no existe estadística, y/o estudio descriptivo, donde se reporte la prevalencia, tratamiento, perfil inmunohistoquímico y seguimiento al cual son sometidos estos pacientes, con el fin del mejoramiento de las técnicas y la atención médica.



JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública, por lo que es indispensable la investigación y estudio de las mujeres afectadas con esta enfermedad en etapas tempranas y avanzadas con el propósito de detectar factores asociados o factores pronósticos que influyen en la sobrevida, respuesta al tratamiento y seguimiento.

Por lo tanto, la identificación precisa de las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas y avanzadas asociados con el reporte de patología, la caracterización del perfil Inmunohistoquímica y el desenlace clínico de las pacientes de manera retrospectiva debe de ser considerado como una prioridad en la investigación para tener un mejor manejo en el diagnóstico oportuno y respuesta al tratamiento de las pacientes.

Este estudio permitirá conocer mejor el tipo y curso de la enfermedad de pacientes con cáncer de mama las cuales serán de suma importancia para diseñar las iniciativas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la atención a este grupo creciente de pacientes.

HIPÓTESIS

La evaluación de las características clínicas y el perfil inmunohistoquímico de pacientes con cáncer de mama permite tener un mejor manejo en el diagnóstico y tratamiento por lo que tienen tasa de supervivencia a 3 años es mayor a 75% en etapas tempranas y menor al 25 % en etapas avanzadas.



OBJETIVOS

Evaluar las características clínicas y perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama tratadas en la unidad de oncología del hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga" asociados a su respuesta a tratamiento y sobrevida global de enero 2017 a diciembre de 2019.

- Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama.
- Describir el perfil inmunohistoquímico de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama.
- Determinar la sobrevida global de las pacientes.
- Determinar las asociaciones de las características clínico-patológicas y el perfil inmunohistoquímico con la sobrevida global de las pacientes como predictores de respuesta a tratamiento y factores pronósticos.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo analítico, observacional y transversal del total de expedientes de pacientes con perfil Inmunohistoquímico con cáncer de mama temprano y avanzado y sus implicaciones terapéuticas y pronósticas en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019 registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Población

Pacientes con un expediente clínico en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019 con diagnóstico de cáncer de mama en seguimiento por el servicio de oncología médica.

Tamaño de la muestra

Se solicitaron los expedientes de enero del 2017 a diciembre del 2019 de pacientes con diagnóstico cáncer de mama de la Unidad de Oncología registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Debido a que es un estudio retrospectivo exploratorio descriptivo y dentro del servicio de oncología del Hospital General de Especialidades “Dr. Eduardo Liceaga” no se tiene ningún registro (base de datos) del número de caso que se atienden al año; el tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una población infinita, para incluir una muestra representativa de casos de esta patología que nos permita observar todas las características clínicas del diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes.

Z.- confianza $1-\alpha$ (95%) = 1.96

P.- prevalencia del 0.11%

Q.- $1-P = 0.89$

D.- precisión 7%

Cálculo: $3.88416 \times 0.11 \times 0.89 / 0.0049 = 77$ casos por año.

El número mínimo de pacientes requeridos para el estudio es de 308 casos con cáncer de mama para determinar una prevalencia de al menos el 11% con una precisión del 7% y un nivel de confianza del 95%.

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes femeninos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer de mama en el período de 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019, con perfil inmunohistoquímico que recibieron tratamiento y que tuvieran el seguimiento de mínimo 1 año después del diagnóstico. Expedientes de pacientes con expediente clínico completo que consten de historia clínica, nota del servicio oncología médica y notas de seguimiento, así como reportes quirúrgicos y reportes histopatológicos.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con información o historia clínica incompleta o que presentaron abandono de tratamiento y seguimiento durante el período comprendido.

VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad de diagnóstico	Tiempo comprendido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Años
Estatus del paciente	Fallecimiento del paciente secundario a progresión de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	0.- Vivo 1.- Muerto
Peso	Valor de la masa del paciente	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Valor de la dimensión del paciente	Cuantitativa continua	Metros
IMC	Método utilizado para determinar el estado nutricional del paciente	Cualitativa ordinal	0.- Desnutrición 1.- Normal 2.- Sobrepeso 3.- Obesidad
Menarca ≤ 12 años	Tiempo comprendido desde el inicio de menstruación	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Uso de Anticonceptivos orales	Uso de anticonceptivos orales por más de 5 años	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)

Alcoholismo	Deterioro en el funcionamiento físico, mental o social de una persona, cuya naturaleza permita inferir razonablemente que el alcohol es una parte del nexo causal que provoca dicho trastorno	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Tabaquismo	Consumo de tabaco un trastorno que incluye: un consumo perjudicial que causa problemas físicos o psicológicos, síndrome de dependencia y síndrome de abstinencia	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Hipertensión Arterial Sistémica	Trastorno por el cual los vasos sanguíneos tienen persistentemente una tensión elevada	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia).	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Antecedentes Heredo Familiares de Cáncer de Mama	Característica de predisposición o factor de riesgo genético de cáncer de mama	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)



Etapa Clínica	Estadificación de la enfermedad por estudios de imagen	Cualitativa nominal politómica	1.- IA 2.-IB 3.- IIA 4.-IIB 5.-IIIA 6.-IIIB 7.-IIIC 8.-IV
T	Estrategia de clasificación tomando en consideración el tipo de tumor primario	Cualitativa nominal politómica	1.- T1 2.-T1a 3.- T1b 4.-T1c 5.-T2 T3 T4 6.- 7.-
N	Estrategia de clasificación tomando en consideración el tipo de tumor primario	Cualitativa nominal politómica	0.- N0 1.-N1a 2.- N1b 3.- N1c 3.-N2a 4.-N2b 5.-N3a 6.-N3b 7.-N3c
M	Estrategia de clasificación tomando en consideración el tipo de tumor primario	Cualitativa nominal dicotómica	0.- M0 1.-M1
Histología	Diversidad histológica	Cualitativa nominal politómica	1. Ductal infiltrante 2. Lobulillar infiltrante 3. Mixtos 4.Otros
Clasificación	Categoría de agrupamiento el tipo de tumor	Cualitativa nominal politómica	1.-Luminal A 2.-Luminal B 3.-LB HER+ 4.-HER2 puro 5.- Triple Negativo



Grado Histológico	Grado de diferenciación	Cualitativa nominal politómica	1.-Bajo grado 2.-Grado intermedio 3.-Alto grado
ILV	Invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial definido (como los vasos linfáticos o los vasos sanguíneos)	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
IPN	Invasión de Nódulos Periféricos (IPN) se define como la presencia de células cancerosas en nódulos linfáticos periféricos	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Receptor de Estrógenos	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Receptor de Progesterona	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
HER-2	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo (0) Positivo (1)
Porcentaje de expresión de KI-67	Proteína nuclear asociada y necesaria para la proliferación celular	Cuantitativa nominal	Porcentaje



Tipo de Quimioterapia	Tratamiento utilizado de acuerdo con la etapa clínica	Cualitativa nominal politómica	1.- Neoadyuvante 2.- Adyuvante 3. Paliativo
Tratamiento administrado	Tratamiento utilizado de acuerdo a la etapa clínica	Cualitativa nominal politómica	0.- Sin tratamiento 1.- Quimioterapia 2.- Terapias dirigidas 3.- Hormonoterapia
Respuesta al tratamiento	Ausencia de tumor en la mama y ganglios axilares posteriores al tratamiento sistémico con intención neoadyuvante	Cualitativa nominal politómica	1. RC 2. RP 3. EE 4. PE
Tipo de cirugía	Clasificación de la cirugía de acuerdo con la extensión, contigüidad y/o involucro orgánico	Cualitativa ordinal	1.- Mastectomía Simple 2.- Lumpectomía 3. Mastectomía Radical 4.- Disección radical de axila
Tamaño tumoral	Extensión del tumor medido en centímetros de la pieza quirúrgica	Cuantitativa continua	Centímetros
Invasión ganglionar	Número de ganglios afectados	Cualitativa nominal politómica	1. pN0 2. pN1a 3. pN1b 4. pN1c 5. pN2a 6. pN2b 7.- pN3a 8.- pN3b 9.- pN3c
Recurrencia	Si el cáncer se detecta mediante datos clínicos, serológicos y radiológicos de actividad tumoral.	Cualitativa nominal dicotómica	0.- No 1.- Sí
Sitio de recurrencia	Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Local 2.- Distancia



Descripción de la obtención de la información y metodología realizada

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama del servicio de Oncología Médica del “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019. Solo los pacientes cumplieron con los criterios de selección, pacientes adultos con diagnóstico confirmado de cáncer de mama serán ingresados al estudio y los datos, así como los registros de seguimiento se capturaron en una base de datos para la documentación de los resultados. Las diferentes unidades de observación fueron evaluadas tomando en cuenta la definición de cada una de las variables mencionadas en el cuadro de recolección de variables; todos los datos obtenidos fueron recolectados de la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019.

Análisis estadístico

El Debido a que es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de expedientes de pacientes; el análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva según el nivel de medición de variables, las variables categóricas se expresan como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se muestran como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuantiles de acuerdo a la distribución, para contrastar las variables categóricas entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Para comparar las variables cuantitativas continuas entre dos grupos independientes se utilizó la prueba de T de Student o U de Mann Whitney. La supervivencia global se calculó mediante la diferencia del último seguimiento y la fecha de diagnóstico por el método de Kaplan Meyer. Se consideraron significativos los valores de $P < 0.05$. Todas las pruebas estadísticas se realizarán mediante SPSS v. 26.

RESULTADOS

Para el estudio se revisó la muestra total de 308 expedientes de pacientes con cáncer de mama disponibles en archivo clínico en el periodo establecido. Para el análisis final se incluyeron 187 pacientes que tenían la información clínica completa. La mediana de edad de las pacientes fue de 50 años y el 51.9% presentaban sobrepeso y el 36.9% obesidad al momento del diagnóstico; la mediana de peso fue de 69kg y 1.55m de talla. El 12.3% de las pacientes reporto menarca \leq a 12 años; el 4.3% el uso de anticonceptivos orales; 17.1% reporto alcoholismo positivo y 20.3% tabaquismo positivo. El 23.5% de las pacientes tenían diagnóstico de HAS y el 23% eran diabéticas. El 15.5% reportaron tener antecedentes heredofamiliares de cáncer de (Tabla 1).

Del total de pacientes las etapas clínicas más comunes fueron IIA, IIB, IIIA, IIIB en el 19.8%, 22.5%, 20.9% y 16.6% respectivamente de acuerdo con el TNM de cada paciente (Tabla 2). Solo 2 pacientes tienen de las pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico. El 90.4% de los casos fueron carcinoma ductal y solo el 3.7% lobulillar. El 33.7% fue clasificado como luminal A, 27.8% Luminal B HER2- y 18.2% triple negativo. El 35.3% de los casos fue grado 3, el 46% grado 2 y el 18.7% grado 1. El 48.7% de los casos presento invasión linfovascular, el 23% invasión perineural. De acuerdo con los reportes de patología los receptores de estrógenos fueron positivos en el 66.3% de los casos y el 70.1% en los receptores de progesterona. Solo el 22% de los casos fueron HER2+ y la mediana de expresión de KI67 fue de 20 (Tabla 2).

En las características clínicas de tratamiento y seguimiento se encontró que el 70.1% recibió tratamiento neoadyuvante, 28.3% adyuvante, una sola paciente como paliativo y 2 no recibieron tratamiento con quimioterapia. El esquema más común fue la quimioterapia sola, solo 3 pacientes recibieron terapia dirigida, 6.4% tratamiento con hormonoterapia. 9.7% recibió quimio más radioterapia y también radioterapia mas hormonoterapia. El tipo de cirugía más común fue mastectomía radical con el 67.4% y el 13.9% con mastectomía simple mas ganglio centinela. La mediana del tamaño tumoral resecado en la cirugía fue de 1.70mm. Y 78 pacientes presentaron invasión ganglionar en el 41.7%. En el 81.3% no presentaron recurrencia de la enfermedad, el 3.2% tuvo recurrencia a nivel local y 15.5% a distancia siendo los principales sitios, pulmón hueso y SNC (Tabla 3). La mediana de supervivencia fue de 60 meses y el 81% de las pacientes siguen vivas a 72 meses (Figura 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD		
Media ± SD	51.55 ± 11.57	
Mediana (Rango)	50 (24 - 87)	
PESO		
Media ± SD	69.95 ± 8.52	
Mediana (Rango)	69 (49 - 104)	
TALLA		
Media ± SD	1.55 ± 0.04	
Mediana (Rango)	1.55 (1.45 - 1.67)	
IMC		
Normal	21	11.2
Sobrepeso	97	51.9
Obesidad	69	36.9
MENARCA 12 AÑOS		
Negativo	164	87.7
Positivo	23	12.3
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Negativo	179	95.7
Positivo	8	4.3
ALCOHOLISMO		
Negativo	155	82.9
Positivo	32	17.1
TABAQUISMO		
Negativo	149	79.7
Positivo	38	20.3
HAS		
Negativo	143	76.5
Positivo	44	23.5
DM		
Negativo	144	77
Positivo	43	23
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE CANCER		
Negativo	158	84.5
Positivo	29	15.5



TABLA 2. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ETAPA CLÍNICA		
IA	31	16.6
IB	2	1.1
IIA	37	19.8
IIB	42	22.5
IIIA	39	20.9
IIIB	31	16.6
IIIC	4	2.1
IV	1	0.5
T		
T1a	10	5.3
T1b	25	13.4
T1c	21	11.2
T2	48	25.7
T3	50	26.7
T4b	33	17.6
N		
N0	93	49.7
N1a	53	28.3
N2A	35	18.7
N3a	1	0.5
N3c	5	2.7
M		
M0	185	98.9
M1	2	1.1
TIPO HISTOLOGICO		
Ductal	169	90.4
Lobulillar	7	3.7
Otro	11	5.9
CLASIFICACION IHQ		
Luminal A	63	33.7
Luminal B HER2-	52	27.8
Luminal B HER2+	20	10.7
HER2+	18	9.6
Triple negativo	34	18.2



GRADO HISTOLOGICO		
G1	35	18.7
G2	86	46
G3	66	35.3
INVASION LINFOVASCULAR		
Negativo	96	51.3
Positivo	91	48.7
INVASION PERINEURAL		
Negativo	144	77
Positivo	43	23
RECEPTOR ESTROGENOS		
Negativo	63	33.7
Positivo	124	66.3
RECEPTOR PROGESTERONA		
Negativo	56	29.9
Positivo	131	70.1
HER2		
Negativo	146	78.1
Positivo	41	22
KI67		
Media ± SD	29.18 ± 23.04	
Mediana (Rango)	20 (0 -95)	



TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TIPO QUIMIOTERAPIA		
Sin tratamiento	2	1.1
Neoadyuvante	131	70.1
Adyuvante	53	28.3
Paliativa	1	0.5
TRATAMIENTO ADMINISTRADO		
Sin tratamiento	3	1.6
Quimioterapia	128	68.4
Terapia dirigida	3	1.6
Hormonoterapia	12	6.4
QT+RT	17	9.1
QT+RT+ Terapia dirigida	3	1.6
RT+ Hormonoterapia	17	9.1
QT+RT+ Hormonoterapia	4	2.1
RESPUESTA TRATAMIENTO		
No valorable	57	30.5
Respuesta Completa	38	20.3
Respuesta Parcial	89	47.6
Enfermedad Estable	1	0.5
Progresión de la Enfermedad	2	1.1
TIPO DE CIRUGÍA		
Mastectomía simple	1	0.5
Lumpectomía	1	0.5
Mastectomía radical	126	67.4
Mastectomía simple + Ganglio centinela	26	13.9
Lumpectomía + Ganglio centinela	14	7.5
Lumpectomía + Disección radical de axila	19	10.2
TAMAÑO TUMORAL		
Media ± SD	1.87 ± 1.82	
Mediana (Rango)	1.70 (0 -11)	
INVASION GANGLIONAR		

Pn0	109	58.3
pN1mi	1	0.5
pN1a	51	27.3
PN2a	16	8.6
pN3a	10	5.3
RECURRENCIA		
Negativo	152	81.3
Positivo	35	18.7
SITIO RECURRENCIA		
Sin recurrencia	152	81.3
Local	6	3.2
Distancia	29	15.5
SOBREVIDA GLOBAL		
Media \pm SD	59.90 \pm 14.53	
Mediana (Rango)	60 (16 - 144)	
MORTALIDAD		
Vivo	158	84.5
Muerto	29	15.5

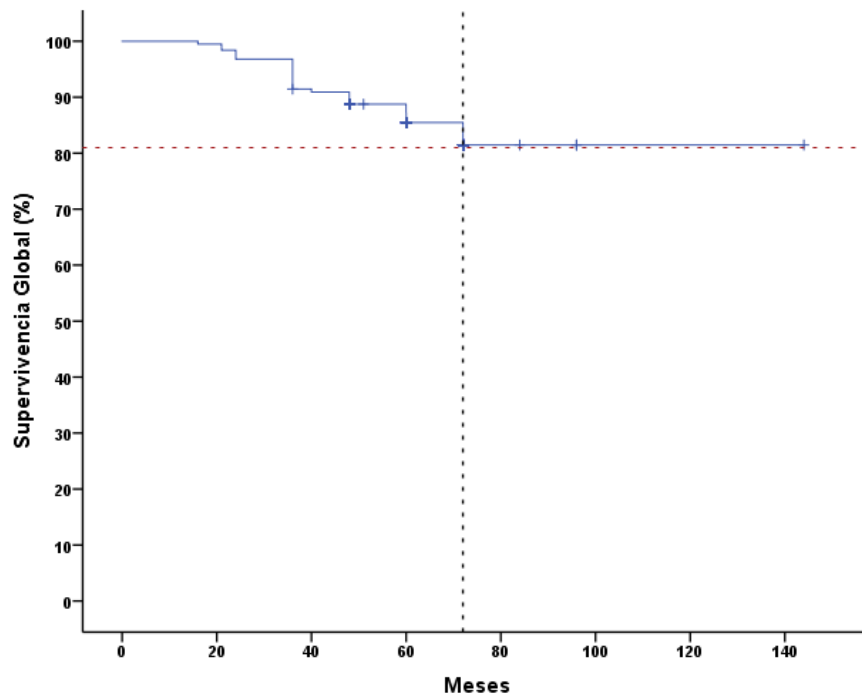


Figura 1. Sobrevida global de la paciente con cáncer de mama



DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en México en las últimas décadas, de un riesgo anual de 2% en 1980 a 5% en 2010; sin embargo, las tendencias reales deben interpretarse con cuidado debido al posible sesgo de reporte y la ausencia de un registro nacional de cáncer. Según SUIVE, en 2009 se registraron 8428 casos de cáncer de mama, con una incidencia nacional de 15 por 100 000 mujeres. Las incidencias más altas de cáncer de mama se encuentran en los estados del norte y centro, como Coahuila (18 casos por 100 000 mujeres), Distrito Federal (17 por 100 000) y Nuevo León (14 por 100 000), mientras que las tasas más bajas son en los estados del sur, como Chiapas (1.15 por 100 000) y Quintana Roo (1.45 por 100 000). De 4908 muertes por cáncer de mama en 2009, las tasas de mortalidad fueron de 16 por 100 000 en mujeres de 25 años y mayores, 52 por 100 000 en los mayores de 75 años, 31 por 100 000 en los de 50 a 69 años y nueve por 100 000 en los de 30 a 49 años. 9,13 las muertes por cáncer muestran un aumento general en el país en general; sin embargo, este aumento ha disminuido progresivamente, especialmente desde 1995, pasando del 10% a fines de la década de 1980 al 4% desde 2000. Además, las tendencias en las tasas de mortalidad se han estancado para la mayoría de los grupos de edad, excepto para las mujeres mayores de 75 años para quienes ha aumentado un 1% anual desde fines de la década de 1980.

Los datos de series de tiempo para las tasas de mortalidad ajustadas por edad muestran un aumento continuo desde la década de 1950 hasta mediados de la década de 1990, con tasas que se triplicaron con creces y luego se estabilizaron hasta 2008. Este patrón contrasta enormemente con la del cáncer de cuello uterino, cuyas tasas de mortalidad han disminuido de forma continua y pronunciada desde mediados de la década de 1980, cayendo a menos que las del cáncer de mama por primera vez en 2006. Similar a la incidencia, la mortalidad fue mayor en los estados del norte y centro, y menor en los estados del sur. Palacio-Mejía y colegas observaron que a nivel nacional, en 2006, el riesgo de muerte por cáncer de mama era dos veces mayor en las áreas urbanas que en las rurales (riesgo relativo [RR] 1,88 [IC 95 % 1,76–2,00]). El riesgo más alto de muerte para las áreas urbanas versus rurales fue dentro del Distrito Federal (1.44 [1.32–1.56]), seguido por el norte (1.14 [1.07–1.21]), centro (0.94 [0.89–0.99]) y regiones del sur (0.74 [0.68–0.80]). Lo mismo sucedió cuando los investigadores ajustaron las tasas de mortalidad por nivel socioeconómico marginal: la más alta El nivel de marginación tiene el riesgo más bajo de muerte por cáncer de mama, que es lo contrario de los hallazgos para el cáncer de cuello uterino. desde finales de la década de 1970, a partir de la fecha en que se dispone de datos.

Existe una variación muy significativa en todo el mundo en las etapas del cáncer de mama en el momento del diagnóstico. Las primeras etapas predominan en los países industrializados que cuentan con programas de sensibilización pública, mamografías para toda la población diana y altos recursos económicos para la atención integral de los casos positivos. En México, la mayoría de las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de mama se encuentran en etapas avanzadas. Esto se debe a la falta de educación y concientización sobre la enfermedad, y la falta de acceso a las instituciones de salud para su atención. Mohar et al. reportaron previamente un estimado del 80% de los casos en estadios localmente avanzados o metastásicos al momento del diagnóstico en México. En nuestra serie, los estadios localmente avanzados y metastásicos al momento del diagnóstico se encontraban en el 52.9% de los pacientes, y esta cifra más baja podría igualmente asociarse con el programa de tamizaje de nuestra institución. En una población mexicana, Flores-Luna et al. comunicaron un 67,5 % de estadios localmente avanzados y metastásicos al momento del diagnóstico y la supervivencia a los 5 años fue del 73,6 % para estadios precoces frente al 44,2 % de estadios avanzados, lo que confirma el impacto favorable en la supervivencia de la detección precoz.

El grado histológico es uno de los factores pronósticos más importantes para determinar el comportamiento biológico y es una herramienta útil para establecer la necesidad de tratamientos adyuvantes. La escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis, también conocida como la escala de Nottingham, se utiliza en el servicio de patología del IEM-FUCAM. Esta es una de las escalas más utilizadas y básicamente tiene en cuenta 3 parámetros para la clasificación: formación de túbulos, grado nuclear y tasa mitótica. En este estudio, más del 90% de los pacientes tenían grados II y III. Según información del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, a través de su base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), que incluía a más de 70.000 pacientes, se ha demostrado que los pacientes con tumores grado III tenían más del doble de riesgo de morir por la enfermedad que aquellos con tumores de grado I.

Los subtipos histológicos coinciden con los reportados en otras series en las que el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico constituye la mayoría de los casos. Datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos indican que, de 135.157 casos, el carcinoma ductal infiltrante comprende el 76 %, el carcinoma lobulillar el 8 %, el carcinoma mixto (ductal/lobulillar) el 7 %, el carcinoma mucinoso el 2,4 %, el carcinoma tubular el 1,5 %, el carcinoma medular el 1,2%, el carcinoma papilar el 1% y otras histologías suman el 5% de los casos, siendo estos resultados muy similares a los de nuestro estudio. Algunos tipos histológicos de cáncer de mama se asocian con un resultado clínico particularmente favorable. La variedad histológica es un factor pronóstico para considerar también a la hora de decidir el manejo del cáncer de mama.

La invasión linfovascular es también un factor biológico que, junto con el grado histológico, está íntimamente relacionado con la agresividad del tumor, y se vincula principalmente con la decisión de tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia) posmastectomía. Se publica un metaanálisis por San-Di et al. demostraron una clara asociación de la presencia de invasión linfovascular como factor adverso íntimamente relacionado con el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el grado tumoral. En una serie de más de 2000 pacientes, García-Fernández et al. reportaron en el análisis multivariado que la invasión linfovascular fue un factor pronóstico mayormente asociado con la mortalidad por cáncer de mama. El fenotipado del cáncer de mama tiene un impacto pronóstico muy relevante y juega un papel crucial en la toma de decisiones terapéuticas. A partir de los estudios de Perou et al. se han establecido varios “subtipos” de cáncer de mama, determinados por la variación en la expresión génica, lo que ha permitido identificar al menos 4 subtipos biológicos que, con los datos disponibles actualmente, podemos “sustituir” por información genética los resultados del estudio histopatológico del tumores y determinar 4 marcadores biológicos mediante técnicas de inmunohistoquímica; estos son OR, PR, el protooncogén Her 2/neu y el índice de proliferación celular Ki67.

O pertenecen a una familia de receptores de hormonas nucleares y actúan como factores de transcripción cuando se unen a sus respectivos ligandos. La expresión de OR es un determinante de la respuesta al tratamiento endocrino, a mayor expresión mejor respuesta a este manejo. La amplificación génica o la sobreexpresión del protooncogén Her 2/neu es un marcador de pronóstico de un mal resultado en ausencia de un tratamiento dirigido, que se manifiesta por una mayor tasa de metástasis, un tiempo más corto hasta la recaída y una peor supervivencia general. Sin embargo, recientemente se han demostrado tasas de respuesta completa de la enfermedad de hasta el 51 % de los pacientes que sobreexpresan Her2/neu y reciben terapia dirigida en combinación con quimioterapia, lo que ofrece a este grupo de pacientes un buen pronóstico. Ki67 es un anticuerpo monoclonal específico contra un antígeno nuclear que se expresa en las células en proliferación. Ki67 elevado es un factor pronóstico adverso independiente en el cáncer de mama.

Los fenotipos luminales expresan un porcentaje de OR o PR mediante determinación inmunohistoquímica; el fenotipo puro Her-2 no expresa ni OR ni PR, pero sí sobreexpresión de Her-2 neu, el fenotipo triple negativo corresponde a tumores que no expresan receptores hormonales ni Her 2-neu7. En relación con los subtipos biológicos se han reportado resultados similares a los de este estudio. En un estudio de más de 60.000 pacientes, Parise et al. reportaron una incidencia del 80% del subtipo luminal, un 23% de pacientes sobre expresaban Her-2 (de los cuales un 67% también tenían expresión de receptores hormonales) y un 13% correspondía a triple negativo.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio la incidencia de cáncer de mama en etapas tempranas es debido a las campañas de detección oportuna que implican una cirugía y un tratamiento más conservador asociado al perfil inmunohistoquímico presentado por las pacientes los cuales están asociados diferentes desenlaces clínicos y respuesta al tratamiento. La mayoría de las mujeres fueron sometidas a cirugía por cáncer de mama y muchas también reciben tratamiento adicional después de la cirugía, como quimioterapia, terapia hormonal o radiación.

REFERENCIAS

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
2. Yaghoobi V, Martinez-Morilla S, Liu Y, Charette L, Rimm DL, Harigopal M. Advances in quantitative immunohistochemistry and their contribution to breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 May;20(5):509-522.
3. Alessandra Cesano, F.M.M., Magdalena Thurin, Status of Immune Oncology: Challenges and Opportunities, in *Biomarkers for Immunotherapy of Cancer*, A.C. Magdalena Thurin, Francesco M. Marincola Editor. 2020, Springer New York.: New York, NY. p. 3-21
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC; 2018 Dec Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
5. Golditz G, Baer H, Tamimi R. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed, New York: Oxford Press, 2006.
6. Bray F, Piñeiros M. Cancer patterns: trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pub Mex* 2016;58:104-118.
7. Ford D, Easton DF, Bishop D, et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692.
8. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2019.
9. <https://www.gob.mx/salud/cnegr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>.
10. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S. y cols. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Gineco Obstet Mex* 2016;84(8):498.
11. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist* 2012;17(9):1135-1145.
12. Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (American Cancer Society, ACS), Datos y cifras de cáncer de 2018 el sitio web de ACS (enero de 2019).
13. Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol*. 2021 Jan;34(Suppl 1):62-77.
14. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020 Mar;112(1):25-41.

15. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D et al. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 1997;50:283–290.
16. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324.
17. Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem*. 2020 Feb;95(2):71-91.
18. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN: PATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):497-502.
19. Scope A, Essat M, Pandor A, Rafia R, Ward SE, Wyld L, Cross S, Woods HB. GENE EXPRESSION PROFILING AND EXPANDED IMMUNOHISTOCHEMISTRY TESTS TO GUIDE SELECTION OF CHEMOTHERAPY REGIMENS IN BREAST CANCER MANAGEMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(1):32-45.
20. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381: 1827–34.
21. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1629–37.
22. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet* 2017; 389: 2430–42.
23. Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol* 2020; 250: 667–84.



ANEXO. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad de diagnóstico		
Estatus del paciente	0.- Vivo 1.- Muerto	
Fecha de Ultimo Seguimiento o defunción		
Peso		
Talla		
IMC	0.- Desnutrición 1.- Normal 2.- Sobrepeso 3.- Obesidad	
Menarca		
Menarca ≤12 años	Negativo (0) Positivo (1)	
Nuligesta	Negativo (0) Positivo (1)	
Uso de Anticonceptivos orales	Negativo (0) Positivo (1)	
Alcoholismo	Negativo (0) Positivo (1)	
Tabaquismo	Negativo (0) Positivo (1)	
Hipertensión Arterial Sistémica	Negativo (0) Positivo (1)	
Diabetes Mellitus	Negativo (0) Positivo (1)	
Antecedentes Heredo Familiares de Cáncer	Negativo (0) Positivo (1)	
Antecedentes Heredo Familiares de Cáncer de Mama	Negativo (0) Positivo (1)	
Fecha primera mastografía		
Fecha de mastografía patológica		
Fecha de biopsia		
Etapa Clínica	1.- IA 2.-IB 3.- IIA	



	4.-IIB 5.-IIIA 6.-IIIB 7.-IIIC 8.-IV	
T	1.- T1 2.-T1a 3.- T1b 4.-T1c 5.-T2 6.-T3 7.-T4	
N	0.- N0 1.-N1 2.- N2 3.-N2a 4.-N2ab 5.-N3 6.-N3a 7.-N3b 8.-N3c	
M	0.- M0 1.-M1	
Histología	1.- Carcinoma IN SITU 2.- Carcinoma INVASIVO	
Sub-histología	1. Ductal in situ 2. Lobulillar in situ 3. Ductal infiltrante 4. Lobulillar infiltrante 4. Mixtos	
Clasificación	1.-Luminal A 2.-Luminal B 3.-LB HER+ 4.-HER2 puro 5.- Triple Negativo	
Grado Histológico	1.-Bajo grado 2.-Grado intermedio 3.-Alto grado	
ILV	Negativo (0) Positivo (1)	





IPN	Negativo (0) Positivo (1)	
Receptor de Estrógenos	Negativo (0) Positivo (1)	
Cruces Receptor de Estrógenos	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos cruces 3.- Tres cruces	
Receptor de Progesterona	Negativo (0) Positivo (1)	
Cruces Receptor de Progesterona	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos cruces 3.- Tres cruces	
HER-2	Negativo (0) Positivo (1)	
Cruces HER-2	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos cruces 3.- Tres cruces	
KI-67	Negativo (0) Positivo (1)	
Porcentaje de expresión de KI-67		
Tipo de Quimioterapia	1.- Neoadyuvante 2.- Adyuvante 3. Paliativo	
Tratamiento administrado	0.- Sin tratamiento 1.- Quimioterapia 2.- Terapias dirigidas 3.- Hormonoterapia	
Fecha de Inicio del tratamiento		
Fecha de término del tratamiento		
Número de ciclos administrados de quimioterapia		
Toxicidad	Negativo (0) Positivo (1)	
Tipos de toxicidad	1. Hematológica	



	2. Gastrointestinal 3. Neurológica 4. Renal 5. Otras	
Grado de toxicidad	1. G1 2. G2 3. G3 4. G4	
Respuesta al tratamiento	1. RC 2. RP 3. EE 4. PE	
Fecha Cirugía (DD.MM.AAAA)		
Tipo de cirugía	1.- Mastectomía 2.- Lumpectomía	
Tamaño tumoral	Centímetros	
Invasión extraganglionar	0.- No 1.- Sí	
Recurrencia	0.- No 1.- Sí	
Fecha de recurrencia (DD.MM.AAAA)		
Sitio de recurrencia	1.- Local 2.- Distancia	

