

# **“UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO”**

## **FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

### **UNIDAD DE POSTGRADO**

#### **PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E  
INMUNOHISTOQUÍMICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL  
HOSPITAL REGIONAL DE LAMBAYEQUE 2012 –2016”**

#### **TRABAJO ACADÉMICO PRESENTADO POR:**

Saucedo Sosa Patricia Fiorella.

#### **ASESOR:**

Dra. Carolina Barrientos Saavedra.

**LAMBAYEQUE–PERÚ**

**2017**

## RESUMEN

Se realizará una investigación de las *"Características Clínicas, Epidemiológicas e Inmunohistoquímicas En Pacientes Con Cáncer De Mama En El Hospital Regional De Lambayeque 2012 –2016"*. Éste cáncer es el más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo; se considera un problema de salud mundial, con importantes repercusiones tanto en el bienestar de la población, como en la actividad productiva y en el costo del sistema sanitario; pues así lo demuestran sus altas tasas de incidencia y mortalidad. El objetivo del presente trabajo es: Describir las características clínicas epidemiológicas e inmunohistoquímicas en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Regional de Lambayeque 2012-2016. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO: Estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. Todas las pacientes a las cuales, se les realizó biopsia core, nodulectomía, cuadrantectomía o mastectomía, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama realizado en el servicio de anatomía patológica del Hospital Regional de Lambayeque durante el año 2012-2016. El presente trabajo permite aproximarse al conocimiento clínico epidemiológico e inmunohistoquímico de los casos de cáncer de mama y pone en evidencia la necesidad de implementación de estrategias clínicas e imagenológicas para diagnosticar en mayor proporción el cáncer de mama en estadios tempranos en las mujeres de nuestra población.



**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**CENTRO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

---



---

**TRABAJO ACADÉMICO**

**I. ASPECTO INFORMATIVO**

**1. Título:**

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE  
LAMBAYEQUE 2012 –2016”

**2. Personal investigador**

**2.1 Autor:**

✓ Saucedo Sosa Patricia Fiorella.

**2.2. Asesor:**

✓ Dra. Carolina Barrientos Saavedra.

**3. Tipo de investigación:** descriptivo

**4. Ámbito de ejecución:** Hospital Regional de Lambayeque-servicio de anatomía  
patológica

**5. Duración estimada:** 20 semanas

**6. Fecha de Inicio:** 1 de julio del 2017

**7. Fecha de Término:** 31 de octubre del 2017

## II. ASPECTO INVESTIGATIVO

### 1.1 Descripción de la realidad problemática

El cáncer de mama es un problema de salud pública a escala mundial que va en incremento, con importantes repercusiones tanto en el bienestar de la población, como en la actividad productiva y en el costo del sistema sanitario; pues así lo demuestran sus altas tasas de incidencia y mortalidad <sup>1</sup>. De acuerdo con la OMS es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama y, aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo. Cada año, el cáncer de mama representa cerca de 14% de todas las muertes debidas al cáncer en las mujeres y un 1,6% de todas las defunciones femeninas en todo el mundo, siendo así la causa más común de muerte en mujeres.<sup>2</sup>

Según Globocan 2008, a nivel mundial el cáncer de mama es el primero en frecuencia en mujeres (un millón 384 mil nuevos casos, 22,9% del total de casos en mujeres) y también el primero más frecuente a nivel general entre hombres y mujeres. El 50% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (691 mil casos) y la otra mitad en los países desarrollados. Las tasas de incidencia de cáncer de mama se diferencian en 8.1 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones de Norte América, Europa Occidental y Australia (las tasas más ocurrieron en la población de mujeres blancas de Washington, DC (USA) con 115.2 y en la población de mujeres hawaianas, en Hawai, con 118.9); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en Africa, Asia y Medio Oriente (en el sultanato de Omán, con una tasa de 14.6; y en China, las provincias de Jiashan y Zhongshan, con 14.7 y 15.4, respectivamente. <sup>3</sup>

Aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo. Las tasas de incidencia están subiendo por hasta 5% anualmente en estos países, incluyendo al Perú. En América Latina y el Caribe, es la segunda neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, y la primera en las mujeres, con una TEE cercana a 40 casos por cada 100,000 mujeres; sin embargo, se ubica en primer lugar en importancia en mortalidad.

2.

***En el Perú, se presentan cada año 45,000 neoplasias de diversos tipos. El 70% de casos se detecta en estadios avanzados, cuando el tratamiento es más difícil y costoso; de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, , en el cáncer de mama se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 3,653 casos nuevos y fallecieron 1,269 mujeres por esta causa. De acuerdo a Globocan 2008 habrían ocurrido 4,300 casos de cáncer de mama en ese año, representando una tasa de incidencia estandarizada de 34.0 casos por 100,000 mujeres; del mismo modo se estima que fallecieron 1,365 pacientes por esta causa. Podemos deducir que el 34.1% de los casos ocurren en el área de Lima Metropolitana. La casuística del INEN revela que en los últimos años se recibe en promedio 1,200 casos de cáncer de mama, siendo los estadios II y III los predominantes en frecuencia, lamentablemente se detecta en estados muy avanzados el 30% de la población fallece”<sup>4</sup>***

En el 2017, en este momento, en el Perú hay 150 mil personas viviendo con cáncer. De ellas, 14.500 son mujeres que padecen **cáncer de mama**. Este tipo de cáncer es el segundo más común en el país, después del de cuello uterino. Su tasa de mortalidad anual, según el último reporte del Minsa, es de 8 casos por cada 100 mil habitantes. Las estadísticas indican que 1.200 mujeres mueren cada año por esta enfermedad. Es decir, este **cáncer** mata

a cuatro mujeres cada día en el Perú. Estas cifras datan de un diagnóstico realizado por el Minsa entre el 2008 y el 2012.<sup>5</sup>

A nivel de la población en Lambayeque se encontró al cáncer de mama como principal causa de morbilidad (30% del total de casos de cáncer), ocupando el primer lugar de las neoplasias como causa básica de muerte. Entre el período 2001 – 2010, hubieron 622 nuevos casos de cáncer de mama; en cuanto a defunciones el cáncer de mama ocupó el quinto lugar, entre las edades de 45-64 años <sup>5</sup>

Por lo anterior la incidencia del cáncer de mama se viene incrementando progresivamente, y un grave problema en nuestro medio constituye el diagnóstico tardío de la enfermedad.

## **1.2 Problema Científico**

¿Cuáles son las características clínicas epidemiológicas e inmunohistoquímicas en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Regional de Lambayeque 2012-2016?

## **1.3 Hipótesis**

La edad, los antecedentes de patología mamaria, la menarquia temprana, nuliparidad, primera gestación tardía, la lactancia materna, uso algún tipo de anticonceptivo oral, terapia hormonal de reemplazo, menopausia tardía, algún antecedente familiar de cáncer de mama, la presencia de tumor, dolor adenopatía o retracción de piel son características clínicas epidemiológicas del cáncer de mama.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo General**

Describir las características clínicas epidemiológicas e inmunohistoquímicas en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Regional de Lambayeque 2012-2016

### **1.4.2 Objetivos Específicos:**

- a) Describir los aspectos epidemiológicos del cáncer de mama atendidos.
- b) Señalar los síntomas y los signos más frecuentes del cuadro clínico de los pacientes con cáncer de mama.
- c) Señalar la frecuencia según el tipo histopatológico de los casos de cáncer de mama.
- d) Señalar la frecuencia de positividad a receptores de inmunohistoquímica en carcinomas de mama.

### **1.5 Justificación e importancia**

El cáncer de mama es un problema de salud pública a escala mundial que va en incremento, con importantes repercusiones tanto en el bienestar de la población, como en la actividad productiva y en el costo del sistema sanitario, en el Perú es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, con reportes de más de mil casos nuevos por año en el INEN. A nivel de MINSA principalmente en la red Lambayeque y en el Hospital Regional de Lambayeque, principal centro de referencia de la región norte del país, existen pocos estudios sobre cáncer de mama, es por ello que el presente trabajo pretende evaluar los diferentes factores epidemiológicos, los aspectos clínicos, el tipo histológico de cáncer de mama y su positividad a las pruebas de inmunohistoquímica en pacientes atendidas durante el año 2012-2016, con el fin de establecer un perfil de la población con este problema, que derive en medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno a fin de disminuir su mortalidad y disminuir la estancia hospitalaria y posibles complicaciones

### **1.5 Viabilidad**

El estudio es descriptivo, transversal y retrospectivo, en el Hospital Regional Lambayeque, no se atentará contra los principios bioéticos de autonomía y no maleficencia de los pacientes que intervengan en este estudio, así como la intimidad del paciente.

### **1.7.- LIMITACIONES:**

Al ser un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo no presenta limitaciones.



## II. MARCO TEORICO

### 2.1.- ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

- **Yisel de la Caridad Ramos Águila<sup>1</sup>, Eugenia Rita Marimón Torres<sup>2</sup>, Caridad Crespo González en el 2015, con su estudio Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica** se realizó una investigación observacional, descriptiva. El universo de estudio lo constituyeron todas las mujeres del municipio Pinar del Río con diagnóstico clínico y anatómo-patológico de cáncer de mama (N=135), atendidas en el hospital oncológico de la provincia en los años 2012 y 2013. Para la obtención de la información se aplicó una encuesta cuyas variables principales recogían datos demográficos (edad), antecedentes personales de lesiones benignas y malignas y familiares de cáncer de mama, elementos relacionados con el estado nutricional, los estilos de vida de las pacientes, así como sus características endocrino-reproductivas. El procesamiento estadístico de los datos se realizó utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes) y para variables cuantitativas (promedio). **Resultados:** predominó la enfermedad entre los 50 y 69 años de edad. Los factores de riesgo más frecuentes fueron menarquía precoz, no ofrecimiento o menos de 4 meses de lactancia materna y uso de anticonceptivos hormonales. <sup>6</sup>
- Guevara G, Chacaltana A, en el año 2006, con su estudio titulado “Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en Hospital regional de Ica”, con una muestra de 21 casos, y con el objetivo de dar a conocer los

aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en pacientes tratados quirúrgicamente, identificaron que el grupo etáreo de mayor frecuencia fue de 33 a 42 años, el 14.29% reportó antecedentes familiares de cáncer de mama, el principal motivo de consulta fue el presentar un tumor 95.24%, predominando el diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante escirroso (52.38%), el consumo de alcohol se presentó en el 61.9% y las pacientes con un IMC >25 fueron el 57.14%.<sup>7</sup>

- Nora Azpeitia Castillo en el año 2012 con su estudio PREVALENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO se encuentra que en el periodo enero – diciembre del 2012, acudieron a consulta un total de 2029 mujeres, de las cuales, el 6.89% fueron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el HGQ; el impacto de la UNEME (Unidad de Especialidad Médica en diagnóstico de cáncer de mama) con 61.6% de mujeres diagnosticadas y enviadas al HGQ donde recibieron tratamiento a base de quimioterapia, radioterapia y cirugía. El promedio de edad fue 51.2 años. La estirpe histopatológica más frecuente, el carcinoma ductal infiltrante con 68.7%.<sup>8</sup>
- M.A. Arrechea Irigoyen en el estudio de “SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA: IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS” clasifican 272 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal, de tipo HER2, de tipo luminal A, de

tipo luminal B y normal. Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), carcinomas de tipo luminal B (18%), carcinomas de tipo HER2 (9,9%), carcinomas de tipo basal (8,4%) y los de fenotipo normal (1,4%). Los carcinomas de mama de tipo luminal mostraron ser, con mayor frecuencia, de forma significativa, tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz en el momento del diagnóstico, niveles altos de BCL-2 y bajo índice de proliferación con Ki-67. En cambio, los carcinomas de mama de tipo basal y HER2 presentaban tumores de mayor tamaño, pobremente diferenciados, mayor compromiso ganglionar y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico. Expresaban con mayor frecuencia índices de proliferación altos con Ki 67 y fueron los subtipos que en curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión mostraron un peor pronóstico. Se concluye que la clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica.<sup>9</sup>

- Rodríguez I. y Miro M., en el año 2011, con su estudio titulado “Cáncer de mama: aspectos epidemiológicos en 500 casos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN”, el promedio de edad fue 49.42 años, el 12.4% tuvo antecedente de otro cáncer, el 11% refirió historia personal de enfermedad benigna, el 33.8% eran obesas y fue mayor en las postmenopáusicas <sup>10</sup>.

- Peralta O., en el año 2002, con su estudio titulado “Cáncer de mama en Chile, datos epidemiológicos”, encontró mayor frecuencia en el grupo de mujeres de 40 a 50 años; 17% de los casos reportaron historia familiar relevante, el motivo de consulta al momento del diagnóstico de cáncer mamario fue en un 76% la presencia de un tumor, en 14% de las mujeres el tumor se pesquisó en examen de control de rutina <sup>11</sup>.
- Neciosup E. y Díaz C. en el año 2011, con su estudio “El cáncer de mama: prioridad sanitaria en la población asegurada femenina de la Red Asistencial Lambayeque en los últimos nueve años. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. ESSALUD 2000-2008; encontró un promedio de 69 casos nuevos de cáncer mama por año, su presentación se dio a partir de los 20-29 años, siendo las edades de 40-49 años donde se dio el mayor número de casos, el 45% mujer en edad fértil (7).
- Carrero N., y colaboradores, en el año 2008, con su estudio “Perfil clínico patológico de pacientes del servicio de patología mamaria”; encontró patología maligna en el 65% de 285 pacientes, 47% tuvo antecedente familiar de cáncer de mama, 13% referían antecedentes de patología benigna de la mama, 34% registró consumo de anticonceptivos orales, 10% uso terapia hormonal de reemplazo, 8% eran nulíparas; en cuanto al perfil histológico, el 51% presentó carcinoma ductal infiltrante, 9%

carcinoma lobulillar infiltrante, 3% carcinoma ductal *in situ*, 1% carcinoma lobulillar *in situ*, 36% otras patologías entre benignas y malignas <sup>12</sup>.

## 2.2.- MARCO TEORICO.

El cáncer se origina cuando las células comienzan a crecer sin control. Las células en casi cualquier parte del cuerpo pueden convertirse en cáncer y pueden extenderse a otras áreas del cuerpo. Un tumor maligno es un grupo de células cancerosas que pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o que pueden propagarse (hacer metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de mama se define como crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios, que tiene la capacidad de diseminarse<sup>13</sup>, Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también la pueden padecer. Factores de Riesgo: Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos (IARC, 2008; Lacey et al, 2009). Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto figura entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna

tiene un efecto protector (IARC, 2008, Lacey et al., 2009). Danaei y colaboradores (Danaei et al., 2005) han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física.<sup>13</sup>

Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos (27%), y el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue del 18%, y la falta de actividad física fue el factor determinante más importante (10%).

El síntoma más común del cáncer de mama es una nueva masa o protuberancia. Una masa no dolorosa, dura y con bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos del seno pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada. Incluso pueden causar dolor. Por este motivo, es importante que un médico con experiencia en el diagnóstico de enfermedades de los senos examine cualquier masa, protuberancia nueva, o cualquier cambio en los senos. (28)

Otros síntomas Otros posibles síntomas de cáncer de seno incluyen:

- Hinchazón de parte o de todo la mama (aunque no se sienta una protuberancia definida)
- Irritación o hendiduras en la piel
- Dolor en el seno o en el pezón
- Retracción (contracción) de los pezones
- Enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel o del pezón
- Secreción del pezón que no sea leche materna

Algunas veces un cáncer de seno se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aun antes de que el tumor original en el tejido mamario sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar.

## **Clasificación molecular**

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis de inmunohistoquímica. Utilizando microarreglos de c-ADN se determinó que existen varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico<sup>3</sup>.

El cáncer de mama se divide en 2 grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del RE. El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE+ existen 2 subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE- comprenden también 2 subtipos: HER2 y tipo basal. Estos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío.

El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación in situ por fluorescencia, ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ARN para definir el grupo<sup>3</sup>.

Los primeros conceptos del cáncer de mama triple negativo (CTN) se dieron a conocer alrededor del año 2006 y, a partir de esa fecha, más de 600 artículos se han publicado al respecto; esto pone de manifiesto la importancia que reviste este grupo heterogéneo de neoplasias, principalmente desde los puntos de vista molecular, patológico y terapéutico<sup>4</sup>.

Los CTN son un grupo heterogéneo de tumores que carecen de la expresión de RE, RP y Her2. Debido a que la mayor parte de los carcinomas de tipo basal (CBL) son triple negativos y, por otro lado, la mayor parte de los CTN son de tipo CBL, se ha indicado que estas 2 entidades son sinónimas; sin embargo, difieren en sus características clínicas, genéticas e inmunohistoquímicas.

Los CTN y los CBL representan 15% de todos los carcinomas invasores y son, por lo general, de alto grado, de gran tamaño y de tipo no específico, se

presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de raza negra o hispanica; por otro lado, más de 75% de los tumores que se presentan en las mujeres con mutaciones en el gen *BRCA1* tienen un fenotipo triple negativo<sup>4,5</sup>.

Fue en el año 2003, cuando el grupo de Sorlie modificó la clasificación, en 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 dos grandes grupos, basados en la positividad para el receptor de estrógeno: • Neoplasias de bajo grado (expresan receptores de estrógeno y progesterona) • Neoplasias de alto grado (no expresan receptores de estrógeno ni progesterona, pero en las cuales existe una sobreexpresión y/o amplificación de HER2).

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

**Tumores Receptor de Estrógeno Positivo** Este grupo de tumores comprende los tumores luminales, los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc), receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Habitualmente son de bajo grado histológico y tienen mutación de p53 en menos del 20%.

Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados debido a su elevada frecuencia con el Luminal A y B. ♣ Luminal A: es el más frecuente (67%), posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. ♣ Luminal B: presenta unos menores niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de



genes de proliferación celular. Es necesario mencionar el subtipo Luminal HER2/neu, que se caracteriza además citoqueratinas CK9 y CK10.

Algunos autores han intentado subtipificar los tumores mamarios utilizando paneles de inmunotinción, como una forma de acercar estos hallazgos a la práctica rutinaria de los laboratorios de anatomía patológica. El estudio publicado por Cheang en el año 2009 supuso un aporte valioso al estudio de los tumores luminales. Ellos probaron un panel de inmunotinción constituido por cuatro marcadores, que establecen el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, el cual corresponde a un antígeno nuclear presente en todas las células que se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular. Se estudió un total de 357 cánceres de mama con este panel, siendo posible la discriminación entre los subtipos Luminal A y Luminal B. De esta forma los tumores luminales fueron divididos en tres grupos: ♣ Luminal A (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación)

Luminal B (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto. ♣ Luminal HER2/neu (receptores de estrógeno y progesterona negativos, HER2/neu positivo y alto índice de proliferación) Se determinó que un punto de corte para el valor de Ki-67 podría ser el 14% o superior para considerarlo de alto índice de proliferación.

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice de proliferación Ki-67
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (< 14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (> 14%)
Luminal HER2/neu	-	-	+	Alto

La importancia pronóstica de la citada subtipificación fue revisada por los mismos autores en una serie de 4046 casos de cáncer de mama mediante microarrays c-DNA. Al compararlos con el subtipo Luminal A, tanto el Luminal B como el Luminal HER2/neu, se asociaron a peores tasas de supervivencia en presencia o

ausencia de terapia con Tamoxifeno y/o quimioterapia. Los tipos A y B son de buen pronóstico, pero el tipo B tiene un peor pronóstico que el A, ya que al expresar menor cantidad de receptores de estrógeno, la respuesta al tratamiento también va a ser menor. No obstante, en ambos casos el tratamiento de elección es la hormonoterapia. Se ha descrito que los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia comparado con los tumores que no expresan dichos receptores.

Los tumores Luminales tienen un 6% de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante en comparación al 45% en los subtipos basal y HER2/neu12. Tumores Receptor de Estrógeno Negativo Existen dos grandes grupos: el subtipo basal y el subtipo con sobreexpresión de HER2/neu. • Subtipo Basal El subtipo basal/mioepitelial, se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, al comprobarse que expresan citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 y CK7) en sus células mioepiteliales. Este subtipo también expresa c-kit (tirosina quinasa del epitelio mamario), factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina1, caveolina y laminina. Fue reconocido como triple negativo por ser RE negativo, o, RP negativo y HER2/neu negativo. Asocian además alteraciones en los genes reparadores del ADN. El promotor BRCA1 está metilado, ocasionando un silenciamiento de su expresión génica o una inactivación transcripcional. El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones BRCA1 tienen un subtipo basal, aunque estos casos suponen un pequeño porcentaje del total de tumores del subtipo basal, ya que la mayoría son de tipo esporádico. Supone entre el 2% y el 18% del total de los cánceres de mama y los datos clínicos actuales muestran que es el subtipo más agresivo, con una supervivencia global baja, debido a que las terapias endocrinas y con Trastuzumab son ineficaces en este grupo de tumores.

- Subtipo de sobre-expresión de HER2/neu: Este subtipo supone entre el 10 al 15% del total de cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el cromosoma 17q. Incluyen el gen del EGFR-2 (ERBB2) y el grow factor receptor bound proteín 7 (GRB7), además de sobreexpresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal. El ERBB2 es un proto-

oncogén que cuando aparece amplificado se asocia con caracteres histopatológicos de mal pronóstico, tales como alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a la terapia. Van a suponer la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos.

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, por la ausencia de receptores hormonales. Sin embargo, los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa de los pacientes. La amplificación de ERBB2 y la sobreexpresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH o IHQ.

Finalmente Schnitt en el año 2009 realizó modificaciones a la clasificación de los subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica.

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

## 2.3.- DEFINICION DE VARIABLES

**Características epidemiológicas:** Expresión de la carga de enfermedad (estado de salud) que tiene la población asegurada con cáncer de mama, atendida en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, se evalúan los siguientes aspectos: edad, edad de menarquía, antecedente de patología mamaria benigna, nuliparidad, paridad tardía, uso de anticonceptivos orales, uso de terapia hormonal de reemplazo, menopausia tardía, antecedente de lactancia materna, antecedente familiar de cáncer de mama.<sup>2</sup>

**Características clínicas:** Diversas manifestaciones clínicas que se encuentran en los pacientes con cáncer de mama, relacionadas con los estadios clínicos; evaluando los la presencia de los siguientes aspectos: presencia de tumor, dolor, adenopatía, retracción de piel o pezón, úlcera de piel o pezón y telorrea.<sup>4</sup>

**Características inmunohistoquímicas:** El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos: luminal A y B, HER2-positivo, basal.

**Receptores mamarios :** pueden existir o no. Se reconocen tres receptores importantes que pueden estar presentes en las células del cáncer de mama: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2/neu. Aquellas células que no tengan ninguno de estos receptores se denominan basales o triple negativos y son de mal pronóstico

Por lo general, mientras más receptores de estrógeno posea una paciente, mejor responderá a la terapia hormonal.

## 2.4.- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	SUBVARIABLE	Categoría	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Cáncer de mama (INDEPENDIENTE)</b>	-----	Ductal	Cualitativa categórica	Nominal
		Lobulillar		
<b>Características epidemiológicas del cancer de mama (DEPENDIENTE)</b>	Edad	31-40	Cuantitativa numérica	Intervalo
		41-50		
		61-70		
		> 70		
	Menarquía temprana (<12 años)	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	Antecedente de patología mamaria	Si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	nulipara	Si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	primera gestación tardía (primer parto después de los 30 años)	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	Lactancia materna a sus hijos	si	Cualitativa categórica	Nominal
		No		
	Uso de anticonceptivo oral	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS EN PACIENTES  
CON CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LAMBAYEQUE 2012 –2016”**

	<b>menopausia tardía (después de los 55 años)</b>	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	<b>antecedente familiar de cáncer de mama</b>	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
<b>Características clínicas del cáncer de mama (DEPENDIENTE)</b>	Sintomatología	Tumor	Cualitativa categórica	Nominal
		Dolor		
		Adenopatía		
		Teloreea		
		Retracción de piel o pezón		
		otros		
<b>Características inmunoistoquímicas (DEPENDIENTE)</b>	Receptor de estrogeno	si	Cualitativa categórica	Nominal
		no		
	Receptor de progesterona	si		
		no		
	c.cerb2	si		
		no		
	Ki 67	≤14%		
		>14%		

### **III. MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1.- TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

#### **3.2.- UNIVERSO DE TRABAJO**

##### **3.2.1.- UNIVERSO**

Todas las pacientes a las cuales, se les realizó biopsia core, nodulectomía, cuadrantectomía o mastectomía, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama realizado en el servicio de anatomía patológica del Hospital Regional de Lambayeque durante el año 2012- 2016.

##### **3.2.2.- MUESTRA**

El tamaño de muestra se calculará a partir de una población conocida, utilizando el programa EPIDAT 3.1, con una proporción esperada de 27% para cáncer de mama<sup>1</sup>, un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 5% resultando una muestra de 155 casos. La selección de los casos se realizó mediante muestreo aleatorio simple con el mismo programa estadístico.

##### **3.2.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama mediante estudio clínico y anatomopatológico realizado en el HRL durante el año 2012-2016.
- Pacientes que cuenten con historia clínica registrada en el HRL.

### **3.2.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ✓ Pacientes con historias clínicas incompletas.
- ✓ Pacientes cuyo resultado anatomopatológico no fue informado hasta el 31 de diciembre del 2016.
- ✓ Pacientes fallecidas.

### **3.3.- INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

Para la recolección de datos se utilizó una hoja diseñada para la recolección de datos que consta de tres secciones: el aspecto epidemiológico, el aspecto clínico y el aspecto anatomopatológico. Ver anexo 01. Previamente al estudio se realizará una prueba piloto para su pertinente validación. Esta ficha fue llenada por el mismo personal investigador.

### **3.4.- PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS.**

Se realizará en el archivo informático de patología, una búsqueda de todas las patologías positivas para cáncer de mama en el período de los años 2012-2016, obteniéndose una relación de pacientes, posteriormente con el número de historia clínica, se realizará una búsqueda en el archivo clínico del Hospital Regional de Lambayeque.

Se registrará los datos en una ficha de registro elaborada por el autor, basada en los objetivos de la investigación, antecedentes y colaboración del asesor clínico; la misma que cuenta con 3 secciones ya mencionadas



### **3.5.- ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación se realizó sobre la base de revisión retrospectiva de los datos existentes en las historias clínicas. Como tal no requirió consentimiento informado específico y se mantuvo plena confidencialidad del paciente a través del estudio.

### **3.6.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- **Estadística Descriptiva:** Medidas de frecuencia de edad, sexo, procedencia, porcentajes, tablas de doble entrada y gráficos, medias, porcentajes y desviación típica.
- 
- **Estadígrafo del Estudio:** Frecuencia.

#### IV.- ASPECTO ADMINISTRATIVO.

##### 4.1.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N°	ACTIVIDADES	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
1	Diseño y aprobación del proyecto				
2	Recolección de información				
3	Tratamiento estadístico de la información				
4	Análisis de los datos				
5	Redacción preliminar y revisión				
6	Presentación del informe final y sustentación				

#### 4.2.- PRESUPUESTO.

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
<b>Bienes</b>				<b>Nuevos Soles</b>
	Papel Bond A4	01 millar	50.00	<b>50.00</b>
	Lapiceros	5	2.00	<b>10.00</b>
	Resaltadores	03	5.00	<b>15.00</b>
	Correctores	03	7.00	<b>21.00</b>
	CD	10	2.00	<b>20.00</b>
	Archivadores	10	3.00	<b>30.00</b>
	Perforador	1	4.00	<b>4.00</b>
	Grapas	1 paquete	5.00	<b>5.00</b>
<b>Servicios</b>				
	INTERNET	100	2.00	<b>100.00</b>
	Movilidad	50	4.00	<b>200.00</b>
	Empastados	10	13	<b>130.00</b>
	Fotocopias	300	0.10	<b>30.00</b>
	Asesoría por Estadístico	2	325	<b>650.00</b>
	Tipeado	100	0.50	<b>50.00</b>
	Impresiones	300	0.30	<b>90.00</b>
			<b>TOTAL</b>	<b>1405.00</b>

#### Fuentes de financiamiento

Este proyecto de investigación será financiado en su totalidad por el autor.

## V.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas J. Lactancia Materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. *Anales de la Facultad de Medicina UNMSM*. 2008; 69(1); 22-8.
2. Globocan [base de datos]. Francia: International Agency for research on cancer [actualizada en 2008; acceso 02 agosto de 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Rodríguez I., Miro M., Cáncer de mama: aspectos epidemiológicos en 500 casos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de medicina
4. Díaz C., Peña R., Neciosup E., Riojas A., Características clínicas-epidemiológicas, sobrevida y carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la Red Asistencial de Lambayeque. Oficina de inteligencia Sanitaria – HNAAA. En prensa 2011.
5. Guevara G., Chacaltana A. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el Hospital Regional de Ica. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2003 16(2): 64-8
6. Peralta O. Cáncer de mama en Chile. Datos Epidemiológicos. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2002; 67 (6): 439-445.
7. Neciosup E., Díaz C., Riojas A., Beltrán A. El cáncer de mama: prioridad sanitaria en la población asegurada femenina de la Red Asistencial Lambayeque en los últimos nueve años. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. ESSALUD 2000-2008. Oficina de Inteligencia Sanitaria –HNAAA. En prensa 2011
8. Carrero, N., Betancourt, L., Bergamo, L. *et al.* Perfil clínico patológico de pacientes del servicio de patología mamaria. *Rev. Venez. Oncol.* [online]. dic. 2008; 20 (4):

- 186-191. [citado 30 diciembre 2011]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822008000400004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822008000400004&script=sci_arttext)
9. Piñeros M., Sánchez R., Cendales R., Perry F., Ocampo R., García O., Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. Rev. ColombCancerol 2008; 12(4):181-90
10. Prieto M., Torres S., Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994-2003. RevMed. Clin. Condes 2006; 17(4): 140-8.
11. Pomo M., Martín M., Díaz I., Ramos A., Echemendía M., Medina A. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en el municipio de Sancti Spiritus. Gaceta Médica Espirituanana. 2002 [acceso 15 febrero 2012]; 4(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.4.\(3\)\\_02/p2.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.4.(3)_02/p2.html)
12. National Cancer Institute [sede web]\*. Surveillance Epidemiology and End Results [actualizado 10 noviembre de 2011]. Breast Cancer Facts. [acceso 12 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
13. INEI. [base de datos en internet] [fecha de consulta 14 febrero de 2016] Perfil socio-demográfico Departamento de Lambayeque. Disponible en: <http://www.inei.gob.pe/biblioineipub/bancopub/Est/Lib0838/libro23/index.htm>
14. Barragan JA, Becerra GI, González NJ, Mainero FE, Mijares A, Patlán RM. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en Segundo y Tercer nivel de Atención, México; Secretaría de Salud, 2009. 2. Mcphee SP, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. 48th ed. McGrawHill; 2009; p. 17.

## VI. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE REGISTRO DE DATOS SOBRE CANCER DE MAMA EN PACIENTES HNAAA

HC:.....

**A.- Características epidemiológicas:**

**1.- Edad: ..... años**

☐ 31-40

☐ 41-50

☐ 51-60

☐ 61-70

☐ >70

**2.- paciente tuvo Menarquía temprana (<12 años)**

☐ SI

☐ NO

**3.- paciente tiene algún antecedente de patología mamaria benigna**

☐ SI

☐ NO

**4.- paciente cursa con nuliparidad**

☐ SI

☐ NO

Si la respuesta es SI continuar con la pregunta 7, si la respuesta es NO continuar con preguntas 5,6

**5.- Paciente tuvo su primera gestación tardía (primer parto después de los 30 años)**

SI

☐ NO

☐

**6.- Paciente dio Lactancia materna a sus hijos**

☐ SI

☐ NO

7.- Paciente ha usado algún tipo de anticonceptivo oral

☐

SI

☐

NO

Si paciente aun menstrua, pasar a continuar con la pregunta 10, caso contrario responder preguntas 8 y 9

8.- Paciente ha usado terapia hormonal de reemplazo

☐

SI

☐

NO

9.- Paciente cursó con menopausia tardía (después de los 55 años)

SI

☐

NO

☐

10.- paciente tiene algún antecedente familiar de cáncer de mama

☐

SI

☐

NO

B.- Características clínicas:

11.- ¿La paciente ha cursado con algunos de los signos o síntomas?

Tumor

☐

SI

☐

NO

Dolor

☐

SI

☐

NO

Adenopatía

☐

SI

☐

NO

Retracción de piel o pezón

☐

SI

☐

NO



Úlcera de piel o pezón      SI ☐      NO ☐

Teloreja      ☐ SI      ☐ NO

**C.- Características inmunohistoquímicas:**

**13.- ¿Qué receptores son positivos en el tumor?**

Receptor de estrógeno      SI ☐      NO ☐

Receptor de progestágeno      ☐ SI      ☐ NO

HERCEPT      ☐ SI      ☐ NO

## ANEXO 02

### NUEVAS CLASIFICACIONES MOLECULARES DE LOS CÁNCERES DE MAMA STE (carcinoma invasivo sin tipo especial) (29)

Las técnicas desarrolladas recientemente que examinan de forma global el ADN, el ARN y las proteínas de los carcinomas, han proporcionado un entramado para nuevas clasificaciones moleculares de cánceres de mama. El perfil de expresión genética, que puede medir las cantidades relativas de ARNm de prácticamente cada gen, ha identificado cinco patrones principales de expresión genética

#### “Luminal A” (40-55% de los cánceres STE)

Está compuesto por cánceres RE positivos y HER2/neu negativos. La firma genética está dominada por las docenas de genes bajo control del RE. Los carcinomas RE positivos también muestran transcripción aumentada de genes considerados característicos de las células luminales normales. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados; suelen afectar a mujeres posmenopáusicas.

Estos cánceres son en general de crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales. Por el contrario, sólo un pequeño número de ellos responden bien a la quimioterapia estándar.

#### “Luminal B” (15-20% de los cánceres STE)

También expresan RE, pero en general son de grado más alto, tienen una tasa de proliferación más elevada y muchas veces sobreexpresan HER2/neu. A veces son conocidos como cánceres *triple- positivos*. Constituyen un grupo importante de cánceres Re- positivos con mayor probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos y que pueden no responder a la quimioterapia.

#### “Similar a la mama normal” (6-10% de los cánceres STE)

Este es un grupo pequeño de cánceres RE positivos, HER2/neu negativos y usualmente bien diferenciados, caracterizados por la semejanza de su patrón de expresión genética con el de tejido normal. Todavía no está claro si se trata de un patrón de expresión tumoral específico.

**“Similar al basal” (13-25% de los cánceres STE)**

Se caracterizan por la ausencia de RE, RP y HER2/neu y expresión de marcadores típicos de células mioepiteliales (queratinas basales, P-cadherina, p63 o laminina, etc), las células progenitoras o las posibles células madre (citoqueratinas 5 y 6). El calificativo “basal” se eligió como un término general que cubre todos esos tipos de células.

Por definición estricta este grupo se define por su perfil de expresión genética. Los cánceres similares al basal son un subgrupo de carcinomas RE-RP-HER2/neu “triple negativos”. Dentro de este grupo se incluyen carcinomas medulares, carcinomas metaplásicos y carcinomas con un foco fibroso central.

Los cánceres similares a las células basales tienen interés particular, dadas sus características genéticas y epidemiológicas distintivas. Muchos carcinomas de mutaciones BRCA1 son de este tipo.

Estos cánceres son en general de grado alto y tienen una tasa de proliferación elevada. Se asocian a un curso agresivo, metástasis frecuentes en las vísceras y el encéfalo y pronóstico desfavorable. Sin embargo alrededor del 15-20% exhiben respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia; la curación es posible en este grupo quimiosensible.

**“HER2 positivo” (7-12% de los cánceres STE)**

Carcinomas RE negativos que sobreexpresan la proteína HER2/neu. En más del 90% de los cánceres HER2/neu positivos, la sobreexpresión se debe a una amplificación del segmento de ADN en 17q21 que incluyen el gen HER2/neu y un número variable de genes adyacentes. Esta ampliación domina la firma genética del grupo. Los análisis para determinar de HER2/neu, que se pueden realizar midiendo el número de copias genéticas mediante hibridación *in situ* por fluorescencia, la concentración de ARNm por matrices de genes y la proteína por inmunohistoquímica, son todos anormales en la mayoría de esos cánceres .

Estos cánceres suelen ser pocos diferenciados, tienen una tasa de proliferación elevada y se asocian a una frecuencia alta de metástasis encefálica.