



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento De Posgrado del Área de la Salud**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Hospital de Especialidades de Puebla**  
**Centro Médico Nacional**  
**General de División “Manuel Ávila Camacho”**

**“Correlación del subtipo inmunohistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS”**

**Tesis para obtener el Título de Especialidad en Medicina Interna**



**Presenta:**  
**Edson Augusto Martínez-Cruz**

**Directores:**  
**Álvaro José Montiel-Jarquín**  
**Fernando Silva-Bravo**

**Heroica Puebla de Zaragoza, noviembre 2019**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **2105.**  
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Viernes, 26 de julio de 2019

**M.C. Alvaro José Montiel Jarquín**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Correlación de subtipo inmunohistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-2105-027

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Carlos Francisco Morales Flores**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación 21058.  
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 25 de julio de 2019

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Correlación de subtipo inmunohistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 11 de Noviembre 2019

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: *Alvaro José Montiel Jarquín*  
*Fernando Silva Bravo*

DE LA TESIS TITULADA:

*"Correlación del subtipo Inmunoistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMDE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS"*

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: *Martínez Cruz Edoan Augusto*

DE LA ESPECIALIDAD: *Medicina Interna.*

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS  
CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL: *R-2019-2105-027*

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

*Dr. Fernando Silva Bravo*



ONCÓLOGO MÉDICO  
MAT. 99380963  
CED. PROF. 3240453

*11-Nov-19*  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

*Dr. Alvaro José Montiel Jarquín*  
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
U.M.A.E. H.E.P. PUEBLA  
Mat. 99220177  
Mat. 3413730  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

## **CARTA COMPROMISO**

Puebla, Puebla, a 11 de noviembre de 2019.

### **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

PRESENTE

El (la) suscrito (a) Edson Augusto Martínez Cruz, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina Interna de fecha 01 de marzo del 2016 al 29 de Febrero del 2020 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado: “Correlación de subtipo inmunohistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS”, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dr. Álvaro José Montiel Jarquín y Dr. Fernando Silva Bravo en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Edson Augusto Martínez Cruz

Nombre y firma

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Epidemiología del Cáncer de mama.....	8
1.1.2 El Cáncer de mama en México.....	8
1.1.3 Factores de Riesgo del Cáncer de mama .....	9
1.1.4 Diagnóstico .....	11
1.1.5 Patogénesis .....	12
1.1.6 Receptores Estrógenos y Progesterona.....	13
1.1.7 Proteína Her-2 /neu .....	13
1.1.8 Ki67 .....	14
1.1.9 Inmunidad e Inmunohistoquímica .....	14
1.1.10 Estadificación.....	14
1.1.11 Clasificación .....	15
1.1.12 Tratamiento.....	17
<b>1. 2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....</b>	<b>24</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>26</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS. ....</b>	<b>29</b>
TIPO DE ESTUDIO.....	29
PACIENTES .....	29
PROCEDIMIENTOS .....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	29
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>41</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>42</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>45</b>
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	49
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	50

## RESUMEN

“Correlación de subtipo inmunohistoquímico con actividad metastásica, en mujeres con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS”

Edson Augusto Martínez Cruz, Fernando Silva Bravo, Álvaro José Montiel Jarquín, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”.

**Antecedentes.** El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres, es heterogénea y afecta a 1 de cada 8 mujeres. Ocurre típicamente en la 6ª década de la vida, y puede ocurrir a cualquier edad. Se ha reconocido la heterogeneidad de esta enfermedad dada la expresión de múltiples marcadores inmunológicos, distinguibles a través de Inmunohistoquímica, con la que se puede tipificar la enfermedad y asociarla a objetivos terapéuticos y pronósticos. Éste último principalmente se ve afectado por el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, así como el subtipo histológico. Se conoce poco sobre la relación entre los subtipos inmunohistoquímicos y su relación con actividad tumoral a distancia, así como la selectividad de órganos afectados, que es la causa principal de mortalidad en los pacientes.

**Objetivo.** Identificar la correlación entre los subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama y la afectación a órganos a distancia, en un hospital de tercer nivel de atención.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo y descriptivo realizado en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, de enero a julio 2019, se incluirán mujeres, mayores de 18 años, con confirmación histopatológica e inmunohistoquímica de cáncer de mama, que cuenten con archivo clínico, archivo de reportes histopatológico; bitácora de estudios histopatológicos realizados por el departamento de Patología de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”.

**Resultados:** Se documentaron 79 casos de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo del enero a julio del 2019 3 fueron eliminados por no contar con

estudio de inmunohistoquímica. De los 76 restantes la edad mínima de 31 años y máxima de 96, con media de 54 años. 41 (53.9%) fue derecha la mama afectada, 32 (42.1%) izquierda, y 2 (2.6%) bilateral 39 (51.3%) se encontraban en premenopausia. Hipertensión Arterial Sistémica 13 casos (17.1%) y Diabetes Mellitus Tipo 2 12 casos (15.8%), fueron las comorbilidades de mayor prevalencia. La estirpe histopatológica más común fue carcinoma ductal con 65 casos (85.5%). El estadio clínico más común detectado al diagnóstico fue IIA con 21 pacientes. 56 (73.7%) mostraron reacción positiva a RE; 49 (64.5%) a RP; 32 (42.1%) sobre expresaron HER2 y en 32 (42.1%) expresión de Ki67 >20%. Los subtipos inmunohistoquímicos: Luminal A 26 (34.2%), Luminal B 31 (40.8%), clasificación HER2+ 10 (13.2%) y finalmente 9 (11.8%) fueron Triple negativo. Hubo 4 casos de metástasis a distancia; 3 (3.9%) de ellos a hueso subtipo Luminal B; el cuarto caso a hueso e hígado subtipo HER2+.

**Conclusión:** De acuerdo con los hallazgos obtenidos, se encontró relación con estadios avanzados y actividad tumoral a distancia, principalmente ósea, con inmunofenotipos HER2 y Luminal B. Este último con la mayor cantidad de metástasis reportadas 75%, con documentada afección a hueso, mostrando significación estadística. Pacientes no contaban con estudios de extensión, para detectar actividad de la enfermedad a distancia como gammagrafía, tomografía o ultrasonido. No obstante, hacen falta mayores estudios prospectivos para el seguimiento de los casos y sus recurrencias, en estadios no avanzados, que no documentan aún actividad tumoral a distancia.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES**

#### **1.1.1 Epidemiología del Cáncer de mama**

El término cáncer incluye más de cien diferentes enfermedades que tienen como característica principal crecimiento rápido y desordenado de células genética y morfológicamente anormales. La mayoría son padecimientos crónico-degenerativos, que tienden a incrementar su incidencia con la edad. Existen cánceres más comunes en mujeres que en hombres, y otros exclusivos al sexo (1).

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial; se calcula que en 2015 produjo 8.8 millones de defunciones, identificándose cinco tipos de cáncer que provocaron del mayoría de fallecimientos los cuales fueron: cáncer pulmonar, cáncer hepático, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y de mama, éste último con 571'000 defunciones de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2017 (2).

El cáncer de mama es el más común en las mujeres, esta enfermedad tiene tanta heterogeneidad y afecta a 1 de cada 8 mujeres. Ocurre primordialmente en la 6ª década de la vida, pero puede afectar a cualquier edad. En 2012, casi 1.7 millones de personas fueron diagnosticadas en todo el mundo y aproximadamente medio millón de personas murieron a causa de esta enfermedad. La mortalidad por cáncer de mama en América del Norte y la Unión Europea ha disminuido, debido principalmente a la detección temprana y terapias sistémicas eficientes. Sin embargo, sigue siendo causa más común de muerte por cáncer en América del Sur, África y Asia. (3) En estas regiones la incidencia del cáncer de mama está aumentando, debido a cambios en el estilo de vida y programas de detección iniciados. Pero también ha aumentado la mortalidad, en parte debido a la falta de acceso a diagnósticos y terapias de vanguardia. (4)

#### **1.1.2 El Cáncer de mama en México**

En México en 2014 el cáncer representaba el 12% de las defunciones, únicamente detrás de enfermedades cardíacas y diabetes mellitus. La mortalidad por cáncer es mayor en mujeres que hombres. 43.7% de muertes corresponden a población en edad productiva y 54.4% son población adulta mayor. En mujeres,

tumores de mama y cervical constituyen poco más de la cuarta parte de las defunciones por cáncer.

El cáncer de mama es la tercera causa de muerte por neoplasias malignas; se observa mayor impacto en mujeres que en varones, siendo que 2 de cada 10 muertes femeninas por cáncer, se debe a cáncer de mama de acuerdo con cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2015 (1).

En comparación con el resto del mundo, México tiene bajas tasas de mortalidad por cáncer, considerando a toda la población, siendo además de las tasas más bajas del América. En México se observa un incremento constante en la expectativa de vida contando desde 1970, llegando a tener actualmente una media de 77 años en mujeres y 75 años en hombres; ocasionado un “envejecimiento” poblacional, aumentando cada año el número de mujeres en la edad de riesgo, con ello se espera que para 2020 haya aproximadamente 30 millones de mujeres en ese grupo de edad. No obstante, ya que el cáncer de mama en México se diagnostica a una media de 52.5 años, 10 años menor que en la población norteamericana y europea occidental, la incidencia aumenta directamente proporcional al incremento de la edad, lo que nos hace pensar que por el envejecimiento poblacional, habrá también incremento en el número de casos de cáncer de mama. Además, las transiciones de estilos de vida ha llevado al incremento de mortalidad por neoplasias, como lo observado en la mortalidad por tumores malignos, presenta comportamiento ascendente conllevando una carga económico-social para el sistema de salud, pacientes y familias. Se agrega que son limitados los programas nacionales dirigidos a enfrentar este problema; las políticas públicas para su control no han podido desarrollarse e implementar, así como el inexistente registro nacional de cáncer de base poblacional acentúa el problema y limita nuestra capacidad de conocer los datos completos y actualizados de las neoplasias malignas en México. (5)

### **1.1.3 Factores de Riesgo del Cáncer de mama**

Como se mencionó se prevén incrementos de cáncer de mama durante la presente década; teniendo como principal factor de riesgo el sexo, ya que en la relación mujer-hombre en 2015, la población femenina superaba para por más de tres millones a la población masculina. La edad también es un factor de riesgo, en México las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de mama tienen 11 años

menos en promedio que las mujeres norteamericanas o europeas (51 años vs 62 años), en población mexicana la mortalidad incrementa desde de los 55 años. (5). De acuerdo con el consejo mexicano de colima los factores de riesgo para el desarrollar cáncer de mama son:

*A) Biológicos:*

- Se mujer.
- Edad: A mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente familiar de primer o segundo grado de cáncer de mama.
- Antecedente personal de cáncer de mama
- Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ por biopsia, alteraciones mastográficas.
- Vida menstrual  $\geq 40$  años
- Densidad de la mama.
- Genotipo: BRCA1 o BRCA2.

*B) Ambientales y/o iatrógenos:*

- Radioterapia en tórax.
- Exposición a radiaciones ionizantes, durante el crecimiento (in útero o adolescencia).

*C) Factores de riesgo asociados con antecedentes reproductivos:*

- Nulípara.
- 1er embarazo de término después de los 30 años.
- Suplemento hormonal por más de cinco años (en perimenopausia o posmenopausia).

*D) Factores de riesgo asociados al estilo de vida:*

- Dieta rica en grasas y ácidos grasos trans.
- Alimentación con abundates carbohidratos y baja en fibra.
- Obesidad, en la posmenopausia.
- Vida sedentaria.
- Más de 15g de alcohol por día.
- Tabaquismo.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de varios cánceres comunes y aumenta la mortalidad entre los sobrevivientes de cáncer de mama. Ensayos aleatorios están evaluando si los sobrevivientes obesos de cáncer de mama que

pierden peso y aumentan su actividad física mejoran la supervivencia libre de enfermedad y disminuyen la mortalidad por cáncer. El control del peso, el aumento de la actividad física, una dieta saludable, el abandono del hábito de fumar y la reducción del consumo de alcohol son la base para mejorar la salud y el bienestar de todos, y especialmente para los que padecen de cáncer. (7)

#### **1.1.4 Diagnóstico**

La prevención sería óptima en esta enfermedad, la detección temprana sigue siendo una oportunidad efectiva para disminuir la mortalidad y otorgar tratamiento temprano y efectivo, ofreciendo una oportunidad para la cura, sin embargo actualmente, ésta tiene sus limitaciones. Desafortunadamente, la mayoría de los cánceres de mama no se identifican con métodos de detección de rutina. Además, los subtipos de cáncer de mama más agresivos crecen rápidamente y se representan menor supervivencia a pesar de la detección oportuna debido a la progresión sistémica temprana. (6)

En una minoría de casos, la obtención de imágenes revela metástasis antes de que se vuelvan sintomáticas. Sin embargo, la supervivencia general se mantiene sin cambios entre la población analizada asintomática y las mujeres que se someten a pruebas de vigilancia cuando son sintomáticas. (5)

Desde 1990 con el advenimiento de la mastografía y el ultrasonido mamario la tasa de mortalidad se redujo a 34% a nivel mundial de acuerdo a los datos del Instituto Nacional del Supervivencia, Epidemiología y Resultados de Cáncer (*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER]*). Se han notado algunos falsos positivos en casos sometidos a estos estudios, pero éstos han sido resueltos con imágenes adicionales de resonancia magnética, o en algunos casos con biopsia. Algunas de estas biopsias rebelan resultados benignos, pero anormales y pueden ameritar evaluación adicional o inclusive escisión quirúrgica por ansiedad de las pacientes. (7)

Finalmente, un cáncer inicial o Carcinoma Ductal in situ (DCIS) son asintomáticos y pueden o no, respectivamente, progresar a enfermedad sistémica; cuando estas lesiones se identifican en estudios de mastografía, son tratados clínicamente. Actualmente no hay métodos definitivos para identificar aquellas lesiones de tipo DCIS, que progresarán a cáncer invasor y cuales no lo harán. Dada la

complejidad del cáncer de mama no sorprende que las recomendaciones de escrutinio varían entre los grupos y de acuerdo con factores de riesgo individuales de pacientes (7).

No existen marcadores tumorales para Cáncer de mama, pero en el caso de enfermedad avanzada, existen marcadores como el Antígeno Carcinoembrionario (ACE) y el Antígeno CA15-3 que pueden ser utilizados para distinguir actividad metastásica en hueso u otros órganos, sin embargo, su utilidad no ha sido bien establecida. (8)

### **1.1.5 Patogénesis**

Únicamente el 10% de los cánceres de mama guarda relación directa con mutaciones de línea germinal. Sobre el cáncer mamario se han informado de mutaciones hereditarias en el gen PTEN. (9)

BRCA1 otro gen supresor de tumores implicado en la reparación de genes, se ha identificado en el locus 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de cinc cuyo producto puede, actuar como factor de transcripción. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen de cualquiera de sus progenitores tienen riesgo de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo de 33% de presentar cáncer de ovario. (10)

El gen BRCA2, ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con alta frecuencia de cáncer de mama. Todas las mujeres con antecedentes familiares de primera línea con cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática y genética siempre que sea posible. (10)

Aún más importante todavía que la presencia de estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama, es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Aproximadamente 40% de las mujeres con cánceres de mama presentan una mutación del gen p53 como defecto adquirido. Pueden también ocurrir mutaciones adquiridas del gen PTEN en casi 10% de los casos. Hasta ahora no se han informado de mutaciones del gen BRCA-1 en el cáncer de mama primario esporádico.

Finalmente, existe un oncogén dominante implicado en aproximadamente 25% de los casos de cáncer de mama. El producto proteico de este gen es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, denominado erbB2 (HER/2neu), el cual se sobreexpresa en algunos cánceres de mama por

amplificación génica; esta sobreexpresión contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer; pero también es el “blanco” al que se dirige la terapia sistémica eficaz adyuvante y en el ataque metastásico. (11)

### **1.1.6 Receptores Estrógenos y Progesterona**

Desde de 1896 se determinó la relación entre el carcinoma de mama con la influencia hormonal, cuando Sir George Beatson, de Escocia, publicó un caso de disminución del tamaño del tumor de mama luego de realizar ooforectomía bilateral. El cáncer de mama es hormono dependiente, es decir que su comportamiento está influenciado por hormonas ováricas: estrógeno y progesterona. Ambas hormonas actúan sobre tejidos blanco a mediante su unión a receptores específicos, mismos que en esta neoplasia presentan expresión alterada. La presencia de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) en los tumores malignos de la mama se relacionan con la respuesta a la terapia hormonal (endócrina), indicando la capacidad de sintetizar productos bajo la acción reguladora de estrógenos. Los cánceres de mama que expresan éstos receptores se denominan RE+ y RP+, y tienen mejor pronóstico al contar con mayores probabilidades de responder a terapia hormonal. (12)

### **1.1.7 Proteína Her-2 /neu**

HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) conocida también como Her2/neu o erbB2, es una proteína que se expresa en la membrana de las células de la glándula mamaria, las glándulas salivales, epitelio intestinal y células tubulares renales. HER2 pertenece a la familia de receptores de membrana con actividad intrínseca tirosina-cinasa; cuyo gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17q12. La sobreexpresión del oncogén Her-2/neu desempeña un papel clave en la desregulación del crecimiento de las células. La sobreexpresión de esta proteína se asocia a peor pronóstico ya que la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama, debido a que las células cancerosas tienden a crecer y propagarse más rápidamente. Los cánceres de mama con baja o nula expresión de proteína Her-2/neu, no responden al tratamiento con trastuzumab, anticuerpo monoclonal específico contra esta proteína. (12)

### **1.1.8 Ki67**

La proteína Ki67, es el marcador más usado para la proliferación celular del tumor. Alta expresión usualmente indica pobre pronóstico. La expresión de Ki67 está directamente relacionada con el grado histológico, estatus del linfático, mitosis y estatus HER2. Estudios han demostrado que los tumores de mama con alta expresión de Ki67 se ven beneficiados por quimioterapia neoadyuvante, que los que muestran baja expresión. (12)

### **1.1.9 Inmunidad e Inmunohistoquímica**

Es bien aceptado que el sistema inmunológico guarda un papel importante en el crecimiento y progresión del cáncer mamario, pero también en la eliminación de tumores. Los antígenos asociados a tumores (TAA) pueden ser reconocidos por el sistema inmune y pueden provocar una respuesta inmunológica que puede conducir bajo ciertas condiciones, al rechazo del tumor. En este contexto, los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) tienen un impacto pronóstico y predictivo. Los TIL consisten en diferentes tipos de células inmunitarias, dependiendo del tipo de células inmunitarias predominantes, pueden influir en el microentorno del tumor hacia un medio antitumoral inmunoestimulador o un microentorno promotor de tumores al iniciar reacciones inflamatorias, así un mayor número de TIL se asocia con una mejor supervivencia. (15)

La inmunomarcación por inmunohistoquímica (IHC) de la expresión de ER y PR confiere resultados de positividad al presentar inmunotinción nuclear en un porcentaje mayor o igual al 1% y hasta 100% de inmunotinción de las células tumorales. (12)

### **1.1.10 Estadificación**

La clasificación TNM cuya última modificación se realizó en 2010, se hace énfasis en el uso de imagenología para ayudar en la determinación del tamaño tumoral primario. Igualmente hace una recomendación muy clara para que se utilice la medición microscópica en carcinomas invasores pequeños. Por otro lado, se hace la aclaración de que la enfermedad de Paget no asociada con neoplasia in situ o invasora, únicamente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Así mismo se recomienda estimar el tamaño de la neoplasia in situ (ductales y lobulillares) ya que este parámetro puede llegar a influir en las

decisiones terapéuticas. Finalmente, la etapa I fue dividida en IA y IB, esta última incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis en ganglios linfáticos (N1mi). Anexos 1, 2, 3 y 4.

#### Estadificación

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

Estadificación TNM de Cáncer de mama. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló -Rocha J, Bautista Piña V, et al, in Gaceta Mexicana de Oncología (2018)

#### 1.1.11 Clasificación

El extenso análisis genómico de los cánceres de mama describe cuatro grupos coherentes, similares a los subtipos intrínsecos definidos por los perfiles de expresión génica. Los subtipos se pueden definir mediante pruebas moleculares multiparamétricas, sin embargo, en la práctica clínica, la pregunta clave no es la separación de los subtipos intrínsecos definidos molecularmente, sino la discriminación entre pacientes que se beneficiarán o no de terapias particulares. Varios de los marcadores moleculares multiparamétricos se han utilizado para este propósito. Debido a que en gran parte del mundo tales pruebas pueden no estar disponibles por razones logísticas o financieras, como el caso de nuestro centro de estudio, se han desarrollado enfoques sustitutos utilizando pruebas inmunohistoquímicas (IHC) más ampliamente disponibles para el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona junto con IHC o pruebas de hibridación in

situ para HER2 sobre expresado o amplificado. La presencia de Ki-67 se utiliza como marcador alternativo de proliferación, pero con menor validez analítica que las pruebas moleculares. (12)

Los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y normal breast-like) del trabajo de medicina traslacional han permitido aproximarse a la clasificación molecular, a través de métodos más accesibles como la IHQ (marcadores subrogados o sustitutos), empleando marcadores de inmunotinción rutinarios como RE, RP, HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6.

La aproximación fenotípica IHQ no cuenta aún con nivel de evidencia suficiente para suplir a la clasificación genómica, sin embargo, se recomienda realizar la identificación del fenotipo molecular ya que favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes en la búsqueda de terapias blanco, acercándose así cada vez más a la práctica clínica ideal de la medicina personalizada.

En la siguiente tabla se muestran la aproximación fenotípica de los subtipos moleculares de cáncer de mama. (16)

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
<b>Luminal A</b>	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH* 1 o 2, y HER-2 –
<b>Luminal B</b>	RE +, RP < 20%, Ki67 > 20% GH* 3 y HER-2+o –
<b>HER-2</b>	HER-2 +, RE y RP –
<b>Triple negative</b>	RE –, RP – y HER-2 –

\*GH grado histológico

Aproximación categórica de subtipos inmunohistoquímicos. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló -Rocha J, Bautista Piña V, et al, in Gaceta Mexicana de Oncología (2019) (16).

## 1.1.12 Tratamiento

### 1.1.12.1. Cirugía de Tumor Primario

El consenso de St Gallen 2015, avala fuertemente que los hallazgos que los márgenes quirúrgicos mínimos aceptables fueron “*los no teñidos en tumores invasivos o en DCIS*”. Esta inclusión aplica sin importar las características del tumor tales como histología lobular, competente intraductal extenso, edad joven, multifinalidad o multicentricidad y subtipo biológico desfavorable. Además de que se acepta la conservación de la mama, tras obtener márgenes libres y planteamiento de radioterapia completa de la mama. Se considera la mastectomía subsecuente en pacientes con macro metástasis en 1 o 2 nódulos. (14)

### 1.1.12.2. Cirugía de Axila

Se requerirá de disección axilar si no se plantea radioterapia posterior, pero si la mastectomía fuera seguida por radioterapia, se acepta la resección conservadora con plan estándar de radioterapia tangencia y omisión de la disección axilar. (14)

### 1.1.12.3. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables

Se denomina adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después del tratamiento quirúrgico, cuyos objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir el riesgo de recurrencias locales y sistémicas, y así aumentar la supervivencia global; sin afectar en la calidad de vida. En particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (los receptores hormonales y HER2) es de trascendental importancia para otorgar el tratamiento óptimo. El tratamiento sistémico adyuvante siempre deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido a las potenciales complicaciones y toxicidades que pueden asociarse al mismo. (16)

*Pacientes con ganglios negativos.* Aunque el riesgo de este grupo de pacientes en general es menor, 20 a 30% de ellas tendrán recurrencia de la enfermedad, sobre todo aquellas que presentan factores de mal pronóstico. Por lo anterior se recomienda el empleo de tratamiento sistémico adyuvante cuando exista alguna de las siguientes condiciones:

- Tumor  $\geq 1\text{cm}$  ( $\geq 3\text{cm}$  en histologías favorables [cáncer tubular y mucinoso, luminales con HER2 negativo]).
- Tumor triple negativo  $> 5\text{mm}$ .
- Tumor  $> 5\text{mm}$  con sobreexpresión de HER2.

Pacientes *con ganglios positivos*. Dado el alto riesgo de recurrencia en estos pacientes, todas las pacientes de este grupo deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante sin importar el número de ganglios afectados. (16)

#### **1.1.12.4. Elección del tratamiento sistémico adyuvante**

El Tratamiento sistémico adyuvante deberá iniciarse tan pronto como sea posible, después de la segunda y antes de la sexta semanas después del tratamiento quirúrgico. Actualmente no se recomienda radioterapia y quimioterapia simultánea debido al incremento de la toxicidad de ambas. Cuando ambas estén indicadas, se iniciará primero con quimioterapia y al término ésta se aplicará la radioterapia. Igualmente, la terapia hormonal comenzará hasta el término de la quimioterapia. (16)

#### **Tratamiento adyuvante con quimioterapia**

Actualmente se recomienda esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas dada su comprobado beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlas con otros esquemas. Para pacientes con enfermedad triple negativa (HER2-, RE – y RP-) se recomienda utilizar los mismos esquemas, debido a que hasta el momento no hay evidencia para sugerir otros regímenes. Más recientemente la evidencia apoya el beneficio que corresponde a los esquemas de tercera generación. (16)

#### **Tratamiento adyuvante con hormonoterapia**

*Premenopáusicas*. El tamoxifeno, un antagonista de los receptores de estrógenos a razón de 20mg/día durante cinco años, es el tratamiento endocrino de elección en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos o no conocidos. En mujeres premenopáusicas quienes posterior al diagnóstico y se convierten en posmenopáusicas, al terminar los cinco años de tratamiento con tamoxifeno se pueden considerar para terapia extendida con un inhibidor de aromatasa. El único subgrupo de pacientes que puede beneficiarse de la ablación o supresión ovárica sola son las pacientes que no pueden recibir tamoxifeno. (16)

*Posmenopáusicas*. Definimos como menopáusicas a pacientes con ooforectomía bilateral, amenorrea >12 meses sin previa quimioterapia, tamoxifeno o bloqueo ovárica, niveles FSH y estradiol en rangos de posmenopausia, y en mujeres ≥ 60 años. (16)

Los inhibidores de aromatasa son la terapia endocrina adyuvante recomendada en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, debido al favorable efecto reportado en términos de supervivencia libre de enfermedad comparados con tamoxifeno, la duración igualmente es por cinco años. En las pacientes en quienes ya se haya iniciado terapia con tamoxifeno durante dos a tres años se recomienda continuar posteriormente con un inhibidor de aromatasa por dos a tres años más. Podría considerarse hormonoterapia adyuvante extendida (por más de cinco años), en pacientes con enfermedad ganglionar positiva. (16)

#### ***Tratamiento adyuvante con terapias blanco***

Pacientes con tumores que sobre expresan el receptor HER2 por IHQ o FISH, se encuentra indicado el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab por un año, ya que combinado con quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio en la sobrevida libre de recurrencia y la supervivencia global. (17)

La duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab está indicado por un año, a dosis de impregnación de 8mg/kg seguidos de 6mg/kg cada tres semanas; o dosis de carga 4mg/kg, seguido de 2mg/kg semanales por un año. (16)

En caso de utilizarse antraciclinas no se debe administrarse simultáneamente, debido a que se incrementa la cardiotoxicidad de ambos medicamentos, por lo que el trastuzumab se agregará al terminar el esquema con antraciclina, y deberá iniciarse trastuzumab adyuvante junto con la quimioterapia con taxanos secuencial, dado que esto ha logrado mejores resultados. (18)

En pacientes con alto riesgo cardiovascular como antecedentes de disfunción cardíaca, edad avanzada, hipertensión no controlada, obesidad o administración previa de antraciclinas; habrá que considerar el esquema TCH29 que incluye docetaxel, carboplatino y trastuzumab, por seis ciclos sin antraciclina. (19)

#### ***1.1.12.5. Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado***

Este grupo de pacientes incluye estadios clínicos III, claramente especificados en la estadificación TNM 2010. No obstante, con fines de tratamiento se anexan también es estadio clínico IIB, por T3 N0 M0. Estas pacientes deberán ser evaluadas clínicamente con imagen del tumor primario, así como de los sitios más comunes de potenciales metástasis con telerradiografía de tórax, ultrasonido hepática y gamma grama óseo. (16)

El manejo terapéutico será propuesto en conjunto el grupo médico multidisciplinario, basado en las características de cada paciente, estadio clínico, variables histológicas e inmunohistoquímicas de la neoplasia primaria. Dicho tratamiento deberá incluir quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia, hormonoterapia y trastuzumab si se encuentran indicados. De acuerdo con la evidencia el tratamiento sistémico con quimioterapia neoadyuvante es la mejor opción en la mayoría de los casos de cáncer de mama localmente avanzado. (16)

*Quimioterapia neoadyuvante.* Ha quedado demostrado que los factores que se asocian con una mayor respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante son: mayor número de ciclos, uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab en neoplasias HER2+. (20)

Actualmente se considera el uso de antraciclinas y taxanos ± trastuzumab como el estándar de quimioterapia neoadyuvante. Se recomienda aplicar 6 a 8 ciclos, es decir toda la quimioterapia programada antes de la intervención quirúrgica, en la terapia neoadyuvante los regímenes basados taxanos secuenciales se asocian con una mayor tasa de respuesta patológica completa y en el contexto adyuvante es la mayor intensidad de dosis. En casos de tumores triple negativos, la quimioterapia neoadyuvante será la misma a la utilizada en los otros subtipos tumorales. (21)

*Aspectos quirúrgicos.* En caso de que se realice tratamiento locorregional completo en el que se logra la extirpación y control de la enfermedad se asocia con una mayor supervivencia. Así el manejo con cirugía y terapia con radiación es esencial en el manejo de los casos de cáncer de mama localmente avanzado, independientemente del tamaño tumoral, variante histológica o molecular. La quimioterapia neoadyuvante se basa en obtener un mayor número de cirugías conservadoras y de procedimientos quirúrgicos menos complejos.

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

- Tumor fijo a la parrilla costal (T4a).
- Extensa invasión de piel (T4b).
- Conglomerado ganglionar fijo a la pared o a estructura irreseccable (N2).
- Metástasis supraclaviculares ipsilaterales (N3).
- Carcinoma inflamatorio.
- Edema de brazo secundario a conglomerado ganglionar. (16)

### **1.1.12.6. Tratamiento del cáncer de mama metastásico**

Los pacientes que padecen cáncer de mama metastásico sufren una enfermedad heterogénea con cuadros clínicos variables, cuyo tratamiento va a depender del sitio y número de metástasis, de las características de la paciente, fenotipo tumoral y de la sensibilidad o resistencia a tratamientos oncológicos previos.

Queda claro que esta etapa de la enfermedad ya no es curable; no obstante, con la introducción de novedosos tratamientos sistémicos más eficaces, se ha observado mejoría en la supervivencia de estas pacientes en la última década.

(22)

Los objetivos del tratamiento en el contexto de cáncer metastásico son:

- Elongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global.
- Paliar síntomas relacionados con la enfermedad.
- Mantener una calidad de vida adecuada con buen estado funcional.

Se recomienda realizar biopsia de la metástasis en aquellas pacientes que experimenten recurrencia, para confirmar diagnóstico y sobre todo determinar el estado de receptores hormonales y HER2, ya que se ha demostrado que en ciertos porcentajes cambia el inmunofenotipo respecto al primario; cambiando el estatus de receptores hormonales alrededor del 40% y el HER2+ 10 a 15%. Dando como resultado el cambio también en el plan de tratamiento en 25 a 37% de los casos, evitando así también tratamientos insuficientes o excesivos. (23)

### **1.1.12.7. Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama**

#### **A. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo**

El tratamiento de elección en este grupo de pacientes es la terapia endocrina, dependiendo del estatus menstrual. Sin embargo, en pacientes con síntomas importantes, metástasis viscerales y/o progresión rápida, la quimioterapia combinada será la primera opción, ya que produce mayores tasas de respuesta y paliación.

*Tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas.* Tamoxifeno es el tratamiento de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa. En caso de existir progresión con tamoxifeno, se indicará supresión ovárica.

*Tratamiento hormonal en posmenopáusicas.* En este contexto el manejo que se recomienda de primera línea son inhibidores de aromatasa. En caso de haber

recibido tamoxifeno o inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol o letrozol), las opciones son: inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestano), anti-estrógeno puro (fulvestrant) + inhibidor de aromatasa esteroideo (exemestano) + inhibidor mTOR (everolimus).

En caso de pacientes con respuesta inicial a hormonoterapia de primera línea y que luego progresan, debe intentarse segunda, tercera o cuarta líneas hormonales. Si se comprueba resistencia hormonal, se tendrá que cambiar a quimioterapia. En aquellos casos en los que las pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio, se apoyará continuar con hormonoterapia de mantenimiento hasta progresión. (16)

#### ***B. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 positivo***

Considerar un inhibidor de aromatasa + anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib) en pacientes posmenopáusicas, con RE y RP positivos y HER2 positivo. (16)

#### ***C. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER2 negativo resistente a hormonoterapia***

La elección del mejor tratamiento considerará varios factores como: tratamiento adyuvante previo e intervalo de terminación de la adyuvancia. Las pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen como única opción de tratamiento la quimioterapia, sin que sea posible recomendar actualmente otro esquema específico. La piedra angular de los esquemas de primera línea basados en antraciclinas, si es el caso que ya hayan sido administradas en adyuvancia o recaída temprana, se sugiere docetaxel/capecitabina o paclitaxel/gemcitabina, ambos esquemas han demostrado mayor supervivencia global e intervalo libre de progresión comparados con taxano solo. La duración del tratamiento no está aún definida realmente. Se recomienda que se continúe con quimioterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable, dependiendo de: fármaco aplicado (intravenoso u oral), dosis máximas acumuladas y calidad de vida de las pacientes. (16)

#### ***D. Cáncer de mama metastásico HER2 positivo***

Hasta ahora la COFEPRIS en México ha aprobado el pertuzumab, anticuerpo monoclonal anti-HER2 dirigido contra el subdominio del receptor responsable de la dimerización de los receptores de la familia EGFR.

Así el tratamiento estandarizado y recomendado en la primera línea paliativa es la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel. (16)

#### ***2.1.12.8. La radioterapia en enfermedad metastásica***

La terapia de radiación se encuentra indicada en pacientes con metástasis óseas, a dosis de 30Gy en 10 fracciones durante dos semanas. El tratamiento de metástasis cerebrales se indicará radioterapia holocraneal, con esquemas de 30Gy. La indicación de este esquema deberá reunir las siguientes características: pacientes con lesión única, ausencia de enfermedad extracraneal, tumor primario controlado, lesión cerebral <3cm, desplazamiento de la línea media <1cm y Karnofsky  $\geq 70\%$ . (16)

## 1. 2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Como se comentó inicialmente existe poca bibliografía respecto a la asociación de el subtipo inmunohistoquímico y la selectividad de la actividad metastásica del cáncer de mama, si bien se sabe que el cáncer triple negativo se asocia a peor pronóstico, y a actividad tumoral a distancia temprana, principalmente a sistema nerviosos central actividad pulmonar.

En 2016 el grupo académico encabezado por Janina Kulka, Borbála Székely y Lilla V. Lukács del Departamento de Patología de la Universidad de Hungría publicaron en el *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, un estudio descriptivo basado en 98 muestras de pacientes: 69 carcinomas de mama primarios y 85 metástasis a distancia del hueso, sistema nervioso central y pulmón. Realizaron dos series independientes de reacciones inmunohistoquímicas con diferentes anticuerpos para el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PgR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2), junto con la hibridación de la fluorescencia in situ HER2 (FISH) en micromatrices de tejido para clasificar la muestras de carcinoma mama y metástasis a distancia en los grupos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B proliferativo, Luminal B-HER2 +, HER2 + y triple negativo (TNBC). En su estudio la correlación y el acuerdo entre las dos evaluaciones de ER y PR fueron moderados, y casi perfectos para HER2 y Ki67. Hubo un 40% de discordancia en cuanto al inmunofenotipo entre los carcinomas de mama primarios y las metástasis a distancia. Encontraron que el sitio metastásico más común del carcinoma de mama ER+ fue el sistema esquelético (59.2%), mientras que el de las TNBC fue el SNC (58.8%) y los pulmones (23.5%). Las metástasis a distancia en los huesos fueron principalmente luminales (54,3%), en el SNC, Luminal B (53,2%) y en el pulmón, TNBC (37,5%). (24)

Así mismo en 2017 otro grupo de médicos, pertenecientes al segundo Departamento de Patología, de la Universidad de Semmelweis, Budapest, Hungría, dirigido por el doctor Bora Szekely, analizaron retrospectivamente el fenotipo inmunohistoquímico y las características histopatológicas de 25 carcinomas primarios de mama y 90 correspondientes metástasis a distancia en 23 órganos, revisando, las diapositivas histológicas para los factores pronósticos y predictivos. Encontraron que en general, las metástasis fueron más similares entre sí y con frecuencia diferían del tumor primario.

Para sus resultados crearon un sistema de agrupación de 3 pasos basado en la localización de metástasis. Refiriendo que es probable que los tumores que se metastatizan en la región abdominal pierdan ER ( $p = 0,002$ ); así como la pérdida de PR en metástasis al tórax ( $p = 0.039$ ) y al abdomen ( $p \leq 0.001$ ). En el caso de órganos individuales: las primarias eran propensas a perder los receptores hormonales en las metástasis hepáticas (ER  $p = 0.026$ ; PR  $p = 0.004$ ). En las metástasis pulmonares solo se observó pérdida de PR ( $p = 0,049$ ). No observaron cambio significativo en el estado de HER2. Las metástasis a distancia de 7/25 pacientes tenían inmunoprofiles heterogéneos. Finalmente concluyeron que el perfil inmunohistoquímico de metástasis puede diferir del cáncer de mama primario.

Al analizar los sitios metastásicos basados en los subtipos de los primarios, los TN tuvieron más probabilidades de metastatizar al hígado y los pulmones (88 y 50%, respectivamente) pero no se diseminaron a los huesos. Los tumores del subtipo Luminal A progresaron principalmente hacia el hígado y el pulmón (71 y 57%, respectivamente), pero las metástasis óseas también fueron frecuentes (43%). Las metástasis hepáticas también fueron frecuentes en el grupo Luminal B (78%). Todos los primarios que hicieron metástasis al sistema esquelético fueron HR positivas, mientras que los TNBC característicamente invadieron 2 a 3 órganos diferentes. Los 16 tumores HR positivos tuvieron metástasis a distancia en 69, los 8 cánceres TNBC tuvieron metástasis en 18 ubicaciones diferentes. Cuatro de los 25 pacientes tenían enfermedad metastásica localizada en un solo órgano, 3 de ellos tenían hígado, 1 tenía afectación pulmonar. Solo uno de nuestros pacientes tuvo una recurrencia local que fue subtipo TN al igual que la primaria correspondiente. (25)

No se hallaron otras literaturas que asociaran el perfil inmunohistoquímico con la actividad metastásica a distancia.

El **objetivo general** de este estudio es identificar la correlación la expresión inmunohistoquímica de cáncer de mama con metástasis pulmonares en un hospital de tercer nivel en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla de Enero a julio del 2019.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El cáncer de mama es una entidad oncológica con una evolución natural compleja y heterogénea que, a pesar de los avances técnicos y farmacológicos de la oncología moderna, es la primera causa de mortalidad mundial por cáncer en mujeres, con aproximadamente 500mil muertes al año, 70% de las cuales ocurre en países en vías de desarrollo. El riesgo de padecer cáncer mamario es superior en mujeres de países con alto nivel socioeconómico, sin embargo el riesgo de morir por ella es mayor en mujeres en países pobres, debido a que tienen menor acceso a los servicios de salud, y ausencia de programas para la detección temprana, tratamiento y control.

Al respecto, México se ubica a nivel intermedio, con incidencia 4 veces menores, pero sin dejar de ser un problema de salud pública cada vez más mayor, con tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, esto determinado por el envejecimiento de la población, el aumento de prevalencia de factores de riesgo y como ya se mencionó la falta de programas nacionales de detección oportuna integral, lo cual se evidencia por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías. La causa más popular de decesos asociados a la enfermedad es la actividad tumoral a nivel pulmonar, hepático y del sistema nervioso central.

La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza tinciones específicas para determinar la presencia y nivel de proteínas celulares en los tumores malignos de mama, midiendo la sobreexpresión proteica en membranas nucleares o celulares utilizando anticuerpos etiquetados o marcados especialmente que se unen a las proteínas de interés. Los resultados se basan en la capacidad de las células en teñidas o el porcentaje de células teñidas. Gracias a esta técnica se ha podido demostrar la heterogeneidad y los sitios tipos moleculares del cáncer de mama, y de acuerdo a dicha expresión de estas proteínas se enfocan múltiples y posibles objetivos terapéuticos, que a su vez confieren un comportamiento clínico y pronóstico diferente para el enfermo.

Sin embargo, en México no existen estudios que demuestren cuales son los tipos inmunohistoquímicos de tumor que se asocien más a la actividad tumoral distante en forma temprana, por lo que son necesarios más estudios al respecto.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la correlación entre el tipo inmunohistoquímico de cáncer de mama y su actividad metastásica en órganos a distancia en un hospital de tercer nivel de atención?

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica muy frecuente entre las mujeres de edad productiva y reproductiva, ocupando los primeros lugares de incidencia a nivel mundial, la cual se asocia a importante morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y aumento de los costos económicos.

El cáncer de mama ha sido reconocido, como una enfermedad muy heterogénea, dadas las diversas características moleculares que expresan las diversas estirpes de tumores, algunos de los cuales son taras terapéuticas y consecuentemente se asocian a distintos pronósticos. La actividad metastásica con afectación de órganos a distancia, pulmones y sistema nervioso central principalmente se ha asociado a peores pronósticos clínicos y terapéuticos. Actualmente no se cuenta con datos nacionales y menos aún locales, de la correlación entre la estirpe inmunohistoquímica y, la afectación y selectividad de órganos a distancia de esta enfermedad, por lo que la elaboración de este trabajo busca conocer dicha relación en nuestra unidad hospitalaria, con la finalidad de mejorar el conocimiento y pronóstico de los pacientes que padecen esta enfermedad.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicéntrico. Se realizó en el Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional Gral. De División "Manuel Ávila Camacho, UMAE Puebla, en pacientes femeninas, con diagnóstico de Cáncer de mama de enero a julio 2019.

### **PACIENTES**

Se incluyeron los expedientes clínicos físicos y electrónicos de pacientes del género femenino, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama, que contaban con inmunohistoquímica, en el Centro Médico Nacional Gral. de División Manuel Ávila Camacho, Hospital de Especialidades Puebla en el periodo de enero a julio 2019. Se eliminaron pacientes en los que no se encuentre el expediente clínico, que no contaran con estudio de inmunohistoquímica o estudios de extensión de metástasis.

### **PROCEDIMIENTOS**

El marco muestral y universo de trabajo estuvo integrado por expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante los meses de enero a julio del 2019, tratados en la consulta externa de Oncología Quirúrgica y Oncología Médica del Hospital de Especialidades de Puebla. Muestra finita dada por el total de pacientes en el periodo de estudio.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se investigó en la base de datos de la División de Epidemiología a los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo enero a julio 2019, después en el Archivo Clínico y Expediente Electrónico se recabaron los expedientes y se seleccionaron todas las pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Los datos fueron recabados durante el tiempo libre del investigador principal; todos los recursos humanos, materiales y financieros estuvieron cubiertos por los investigadores participantes en el estudio, así como la unidad médica e institución participantes en el estudio.

Fueron 79 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas, sin embargo, 3 se eliminaron por carecer de inmunohistoquímica, quedando 76, con edad mínima 31, máxima 96 y media de 54 años. El estadio clínico más frecuente al diagnóstico fue IIIA.

Se capturó la información en la hoja de recolección de datos Excel Microsoft Office 2010, y realizó una base de datos en el sistema SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) versión 23 para Windows. Se realizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos. Las variables cualitativas se compararon entre los grupos utilizando tablas de 2 x 2 y prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia se estableció en 0.05 y  $p < 0.05$  se consideró significativo.

Este estudio cumplió con los lineamientos éticos siguientes: fue aprobado por los comités locales de investigación y ética en investigación en salud de la Unidad Médica participante, fue diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la *Ley General de Salud en Materia de Investigación*, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987, con atención especial al artículo 17, en donde se declara además a este estudio como “sin riesgo para los participantes”. *Norma Técnica No. 313* para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. *Reglamento federal*: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas. *Declaración de Helsinki*: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en *La Declaración de Helsinki* de la *Asociación Médica Mundial*, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”. *Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012*. Donde se ha establecido que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado. Cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación.

Además, se apega en *Los Principios Básicos De La Bioética*: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Respeto, haciendo énfasis especial a la

confidencialidad de los datos de los pacientes dada que es el principal método de obtención de datos del presente estudio.

No se procedió al llenado de consentimiento informado debido a que los datos fueron recolectados directamente del expediente clínico, sin embargo, en todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes y los resultados fueron utilizados únicamente con fines científicos.

## 5. RESULTADOS

Se documentaron 79 casos de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo del enero a julio del 2019, sin embargo, 3 de los casos fueron eliminados por no contar con estudio de inmunohistoquímica. De los 76 restantes se obtuvo que la edad mínima de 31 años y máxima de 96, con una media de 54.5 y desviación estándar de  $\pm 13.2$  años. (Tabla 1)

**Tabla 1: muestra la edad de los pacientes incluidos en el estudio**

N	Mínimo	Máximo	Media	DE
76	31	96	54.51	13.202

Abreviaturas: N=muestra, DE=desviación estándar.

De igual modo encontramos que de 41 (53.9%) fue derecha, 32 (42.1%) fue izquierda, en 2 (2.6%) bilateral y solo en un caso no se especificó el lado afectado. (Tabla 2)

**Tabla2: muestra la lateralidad de la mama afectada**

Lado Afectado	n	%
No especificado	1	1.3
Derecha	41	53.9
Izquierda	32	42.1
Bilateral	2	2.6
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

39 (51.3%) pacientes se encontraban en premenopausia traduciendo mayor afectación a pacientes en edad productiva.

**Tabla3: muestra el estatus de premenopausia o postmenopausia**

Estatus	n	%
Premenopausia	39	51.3
Postmenopausia	37	48.7
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

Se halló que las comorbilidades de mayor prevalencia dentro de las pacientes con cáncer de mama fueron la Hipertensión Arterial Sistémica y la Diabetes Mellitus Tipo 2, con 13 casos (17.1%) y 12 casos (15.8%) respectivamente. (Tabla 4 y 5)

**Tabla 4: muestra a pacientes con DM2**

Estatus	n	%
Sin DM2	64	84.2
Con DM2	12	15.8
Total	76	100.0

Abreviaturas: DM2=Diabetes Mellitus Tipo2, n=frecuencia, %=porcentaje

**Tabla5: muestra a pacientes con HAS**

Estatus	Frecuencia	Porcentaje
Sin HAS	63	82.9
Con HAS	13	17.1
Total	76	100.0

Abreviaturas: HAS=Hipertensión Arterial Sistémica, n=frecuencia, %=porcentaje

De la misma forma se encontró que la estirpe histopatológica más común fue carcinoma ductal con una frecuencia de 65 casos correspondiente al 85.5%, seguida del carcinoma lobulillar con 7 casos y 9.2%. (Tabla6)

**Tabla6: muestra las estirpes histopatológicas**

Estirpe	n	%
CDI	65	85.5
CLI	7	9.2
CM	1	1.3
CPQ	1	1.3
CIS	2	2.6
Total	76	100.0

Abreviaturas: CAD=Carcinoma Papilar Quístico, CLI Carcinoma Ductal Infiltrante, CIS=Carcinoma In Situ, CM=Carcinoma Mucinoso, n=frecuencia, %=porcentaje

El estadio clínico más común detectado al diagnóstico fue IIA con 21 pacientes y 27.6%, Seguidos del IIB y IIIA con 15 casos s y 19.7% cada uno. Es de resaltar que 39.5% de las pacientes fue diagnosticada en estadios avanzados (a partir del estadio IIIA).

**Tabla7: muestra el Estadio Clínico al diagnóstico**

<b>Estadio</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>% acumulado</b>
IA	10	13.2	13.2
IIA	21	27.6	40.8
IIB	15	19.7	60.5
IIIA	15	19.7	80.3
IIIB	8	10.5	90.8
IIIC	3	3.9	94.7
IV	4	5.3	100.0
Total	76	100.0	

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

En cuanto a la expresión inmunohistoquímica tumoral, en los resultados obtenidos, 56(73.7%) mostraron reacción positiva a RE; 49(64.5%) lo hicieron a RP; 32(42.1%) sobre expresaron HER2 y en 32(42.1%) tuvieron un índice de proliferación alto caracterizado por expresión de Ki67 >20%.

**Tabla8: muestra reacción a RE**

<b>Estatus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	20	26.3
Positivo	56	73.7
Total	76	100.0

Abreviaturas: RE=Receptores de estrógeno, n=frecuencia, %=porcentaje

**Tabla9: muestra reacción a RP**

<b>Estatus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	27	35.5
Positivo	49	64.5
Total	76	100.0

Abreviaturas: RP=Receptores de Progesterona, n=frecuencia, %=porcentaje

**Tabla10: muestra sobreexpresión de HER2**

<b>Estatus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	44	57.9
Positivo	32	42.1
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

**Tabla11: muestra el índice de proliferación de acuerdo con la expresión de Ki67**

<b>Estatus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<20%	44	57.9
≥20%	32	42.1
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

De acuerdo con la expresión inmunohistoquímica de las lesiones tumorales, se realizó su clasificación siguiendo la regla del Consenso Mexicano de Cáncer del 2019, con los subtipos inmunohistoquímicos: Luminal A 26 (34.2%), Luminal B 31 (40.8%), clasificación HER2+ 10 (13.2%) y finalmente 9 (11.8%) fueron Triple negativo.

**Tabla12: muestra los Subtipos Inmunohistoquímicos**

<b>Subtipo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Luminal A	26	34.2
Luminal B	31	40.8
HER2	10	13.2
Triple Negativo	9	11.8
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

Se documentaron 4 casos de metástasis a distancia; 3 (3.9%) de ellos a hueso cada uno de ellos mostró subtipo inmunohistoquímico Luminal B; el cuarto caso mostró actividad tumoral en Hueso e Hígado y mostró subtipo HER2+.

**Tabla13: muestra los órganos con metástasis**

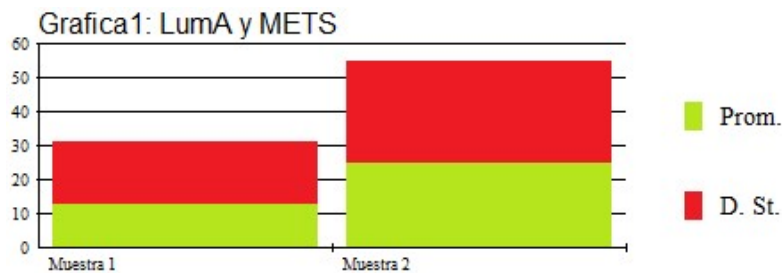
Órgano Afectado	n	%
Sin Metástasis	72	94.7
Hueso	3	3.9
Hueso e Hígado	1	1.3
Total	76	100.0

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje

Lo cual mediante tablas de 2 x 2 (Tabla14) y prueba exacta de Fisher obtenemos que el valor de P en la relación de carcinomas Luminal A y Metástasis a distancia con P=0.17, sin traducir significancia estadística (Grafica 1).

**Tabla 14**

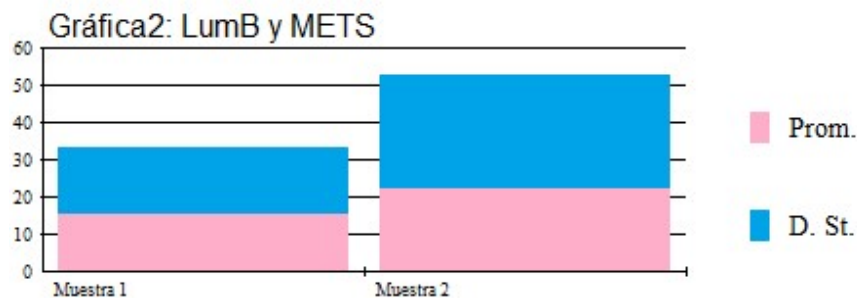
		Luminal A	
		Positivo	Negativo
Metástasis	Positivo	0	4
	Negativo	26	46



De igual manera se realizó la operación para la asociación con los subtipos inmunohistoquímicos Luminal B y metástasis (Tabla 15), así como HER2 y metástasis (Tabla 16), obteniendo valor de P=0.18 y P=0.43 (Grafica 2 y 3) respectivamente, arrojando ausencia de significado estadístico.

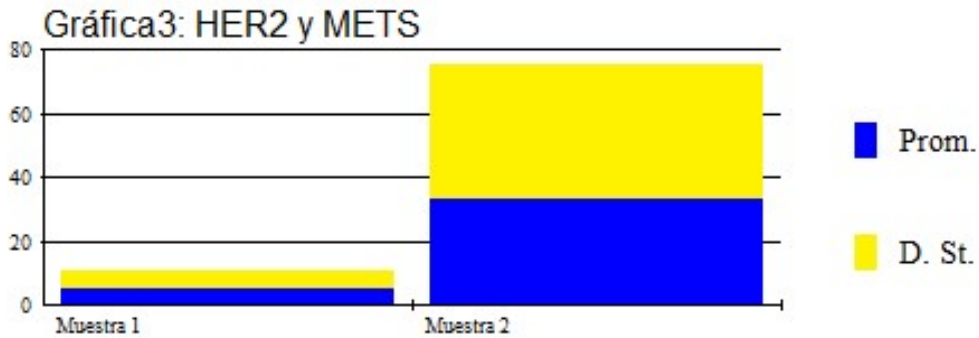
**Tabla 15**

		Luminal B	
		Positivo	Negativo
Metástasis	Positivo	3	1
	Negativo	28	44



**Tabla 16**

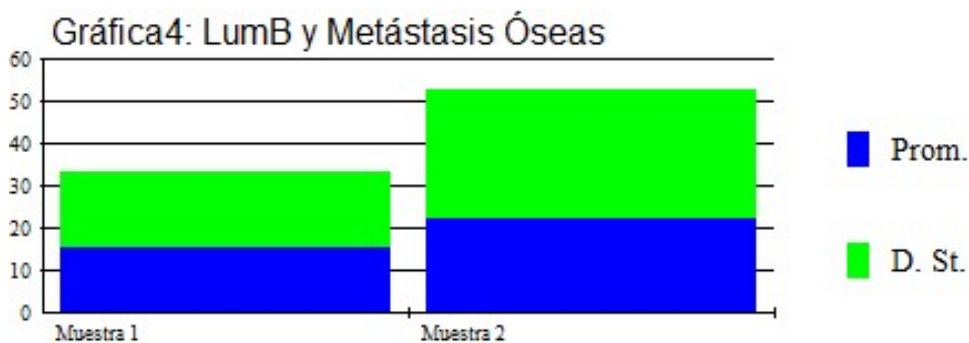
		HER2	
		Positivo	Negativo
Metástasis	Positivo	1	3
	Negativo	9	63



Se comparó también subtipos inmunohistoquímicos involucrados con metástasis a órgano específico, hueso e hígado respectivamente, encontrando que el subtipo Luminal B asociado a metástasis óseas (Tabla 17) presentaba  $P=0.18$  (Gráfica 4). Y la asociación HER2 y metástasis hepáticas (Tabla 18), encontrando  $P=0.3$  (Gráfica 5).

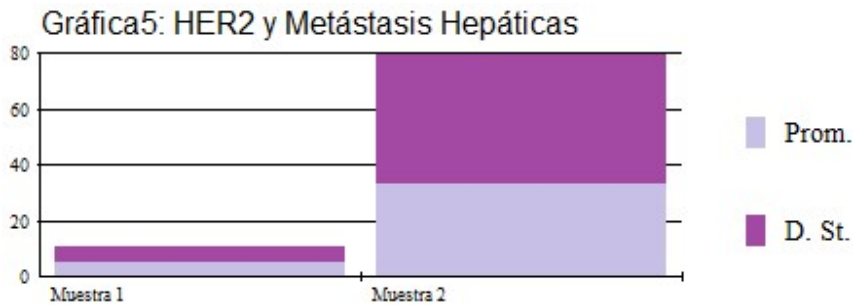
**Tabla 17**

		Luminal B	
		Positivo	Negativo
Metástasis a Hueso	Positivo	0	1
	Negativo	31	44



**Tabla 18**

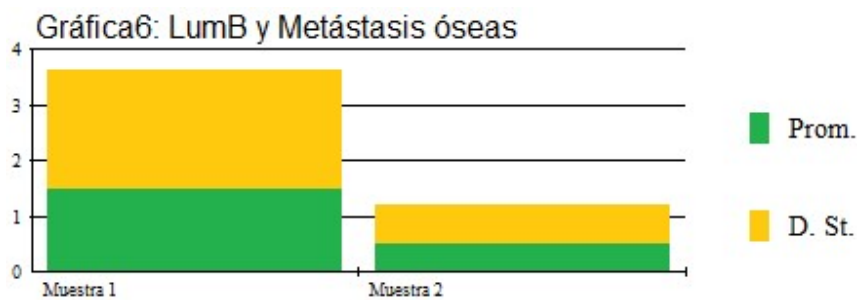
		HER2	
		Positivo	Negativo
Metástasis a Hígado	Positivo	1	0
	Negativo	9	66



Finalmente, dentro del total de pacientes que presentaron metástasis se encontró asociación estadísticamente significativa entre el subtipo inmunohistoquímico Luminal B y Metástasis óseas (Tabla18), con valor de  $P < 0.0001$ . (Gráfica 5)

**Tabla 19**

		Luminal B	
		Positivo	Negativo
Metástasis a Hueso	Positivo	3	1
	Negativo	0	0



No se reportaron casos de mortalidad a 6 meses del diagnóstico.

## 6. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos encontramos que efectivamente el cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea, por diversas características moleculares que expresan las diversas estirpes de tumores, que cuenta con una evolución natural compleja, la cual, a pesar de los avances de la oncología moderna, continúa siendo la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer. Cabe comentar que en el presente estudio existieron 3 casos en los que no se completó el panel, al no contar con reactivos de inmunohistoquímica, por lo que fueron excluidos del estudio. Además de ello, existieron casos en los que se reportó reacción a HER2 2+ equívoco, que por regla ocupan FISH, sin embargo, no se contó con ningún resultado de éste al finalizar el estudio, por lo que se consideraron como negativos.

En este estudio se encontró que la edad promedio de edad fue 54 años, con desviación estándar de  $\pm 13$  años; de igual forma se halló que más de la mitad de las pacientes se encontraban en periodo premenopáusico y la lateralidad de afectación mamaria predominó el lado derecho, lo cual coincide con las series de estudios presentados por el INEGI y el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario. (1)(16) Se halló que 39.5% de las mujeres se diagnosticaron en estadios avanzados, estadios clínicos mayores o iguales a IIIA, cifra que es mayor de acuerdo con lo reportado en series de países desarrollados. (4) Esto posiblemente sea secundario a menor acceso a servicios médicos capacitados. Se obtuvo que la correlación y el acuerdo entre las dos evaluaciones de ER y PR fueron moderados. El subtipo inmunohistoquímico que se halló con mayor frecuencia fue Luminal B con 31%, contra 26% de Luminal A, a diferencia con los reportados en la bibliografía la cual reporta 20 y 40%, este aumento en el porcentaje de Luminal B, quizá se deba al tamaño de la muestra, no obstante, para la incidencia anual de este subtipo es relevante ya que se tomaron los primeros 6 meses de año y la tendencia tiende a mantenerse. (16) Además de ello el subtipo Luminal B se asoció con estadios avanzado de la enfermedad, así como actividad metastásica a distancia, lo cual concuerda con otras series de casos en las que el sitio metastásico más común del carcinoma de mama ER+ fue el sistema esquelético y las metástasis a distancia en los huesos fueron principalmente luminales, Luminal B (75%) y en el hígado, HER2+ (25%).(24)

Al analizar los sitios metastásicos basados en los subtipos de los primarios, no se encontró actividad tumoral fuera de sitio primario en los casos de Triple Negativo ni Luminal A, en los cuales se ha descrito actividad tumoral y recurrencia principalmente hacia el hígado y el pulmón. A diferencia de nuestro estudio, en otra serie las metástasis hepáticas también fueron frecuentes en el grupo Luminal B, sin embargo, en el nuestro la afectación hepática fue reportada solo para un caso cuyo subtipo era HER2+. También existió diferencia en cuanto a la actividad ósea, de la que se reportó que los primarios que hicieron metástasis al sistema esquelético fueron HR positivas, y en nuestro estudio se reportó un caso (25%) que no fue HR positivo. (25)

## 7. CONCLUSIONES

De acuerdo con los hallazgos obtenidos en el presente estudio, podemos concluir que se encontró relación con estadios avanzados y actividad tumoral a distancia, principalmente ósea, con inmunofenotipos que muestran reactividad a Receptores hormonales, lo cual coincide con estudios previos. Sin embargo, no se documentó actividad tumoral al diagnóstico en los inmunofenotipos Luminal A y Triple Negativo.

Una de las principales limitantes que observamos fue que no todas las pacientes contaban con inmunohistoquímica al momento de la confirmación diagnóstica, y además de que las pacientes que contaban con reporte de este tipo no contaban con el panel completo de inmunohistoquímica, lo cual atrasó el inicio del tratamiento en algunos casos. En otros pocos casos, las pacientes no contaban con estudios de extensión de la enfermedad para descartar actividad tumoral a distancia como gammagrafía, tomografía o ultrasonido.

No obstante, hacen falta mayores estudios prospectivos para el seguimiento de los casos y sus recurrencias, en estadios no avanzados, que no documentan aún actividad tumoral a distancia.

Por nuestra parte podemos sugerir que, al momento de reportar histopatológico, se realice también el de inmunohistoquímica, así como gestionar en la unidad médica en la que se realizó este estudio, los recursos para contar con paneles completos de inmunohistoquímica y otros estudios moleculares como es el FISH, para reducir el tiempo de inicio de tratamiento médico especializado. Así mismo se agilicen la obtención estudios de gabinete que descarten la extensión de la enfermedad, para optimizar y priorizar la terapia sobre todo en aquellas pacientes con subtipos moleculares de mayor riesgo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018\\_nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf). Consultado 05 julio del 2019.
2. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011, Para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama. Ciudad de México, México: Diario Oficial de la federación; 2011.
3. Ochoa F, Cervantes G, Fuentes A. Quinta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo. 2011;10 (suppl): 1-7.
4. Harbeck N, Gnant M. Seminar: Breast cancer. Lancet. 2017; 389 (10074): 1134–50.
5. Reynoso-Noverón N, Torres-Domínguez J. Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. J Behav Med. 2017; 8 (1): 9-15.
6. Charles L. Shapiro MD. Cancer Survivorship. N Engl J Med. 2018; 379 (25): 2438-2450.
7. Lancaster R, Gulla S, De Los Santos J. Breast Cancer Screening and Optimizing Recommendations. Semin Roentgenol. 2018; 53 (4): 280-293.
8. Wang W, Xu X, Tian B. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. Clin Chim Acta. 2017; 470: 51–55.
9. Vranic S, Bilalovic N, Lee LM, Krušlin B, Lilleberg SL, Gatalica Z. PIK3CA and PTEN mutations in adenoid cystic carcinoma of the breast metastatic to kidney. Hum Pathol. 2007; 38 (9): 1425–1431.
10. Johnson J, Choi M, Dadmanesh F, Han B, Qu Y, Yu-Rice Y, et al. FOXC1 identifies basal-like breast cancer in a hereditary breast cancer cohort. Oncotarget. 2016; 7 (46): 75729-75738.
11. Jameson J. Harrison: Principios de Medicina Interna 20ª ed. México: McGraw-Hill, 2018.
12. Ortiz-Vega M, Sánchez-González J, Mora-Mendoza I. Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con

- diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. *Rev Sanid Milit Mex.* 2012; 66 (4): 172-180.
13. Muñoz–Duran L, Álvarez–Mondaca J, Espino-Villalobos J, Murillo-Llanes J, Alejo-Armenta LN. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/ Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. *AS Sin.* 2008; 2 (4): 126-131.
  14. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26 (8): 1533-1546.
  15. Heimes AS, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019; 28 (1): 1-5.
  16. Cárdenas J, Bargalló J, Bautista V, Cervantes G, Valle-Solís AA, Flores CH, et al. Séptima Revisión del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex Oncol.* 2017; 16:1-145.
  17. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008; 13 (6): 620-630.
  18. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, de Azambuja E, Weber HA, Untch M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Res* 2012; 72 (24): 103-104.
  19. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, Pierga JY, Kerbrat P, Guastalla JP, et al. Abstract S5-3 PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Res.* 2012; 72 (5): 1-3.
  20. Von G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125 (1): 145-156.
  21. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol.* 2010; 11 (3): 219-220.

22. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007; 110 (5): 973-979.
23. Amir E, Miller N, Geddie W, Maung H, Freedman OC, Oldfield M, et al. Do the results of metastatic breast cancer biopsies affect patient survival outcomes? Results from a large prospective trial. *Cancer Res*. 2010; 70 (24): 10-15.
24. Kulka J, Székely B, Lukács L, Kiss O, Tőkés AM, Vincze E, et al. Comparison of Predictive Immunohistochemical Marker Expression of Primary Breast Cancer and Paired Distant Metastasis using Surgical Material: A Practice-Based Study. *J Histochem Cytochem*. 2016; 64 (4): 256–267.
25. Szekely B, Nagy I, Farago ZS. Comparison of immunophenotypes of primary breast carcinomas and multiple corresponding distant metastases: an autopsy study of 25 patients. *Clin Exp Metastasis*. 2017; 34 (1): 103–113.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1

	<b>Tumor primario</b>
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

## Anexo 2

<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (clínico)</b>
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.
<b>pN</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (patológico)</b>
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.

### Anexo 3

pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares.
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).

#### Anexo 4

pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

#### **Metástasis a distancia**

MX	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Menopausia: \_\_\_\_\_

IQH: Receptor de Estrógenos \_\_\_\_\_ Receptor de Progesterona \_\_\_\_\_

HER2 \_\_\_\_\_ Triple negativo \_\_\_\_\_

Luminal A: \_\_\_\_\_

Luminal B: \_\_\_\_\_

HER2: \_\_\_\_\_

Triple Negativo

Metástasis:

NO:

Sí:

- Pulmón
- Hueso
- SNC
- Hígado

Mortalidad: Presente/Ausente.

Comorbilidades:

Diabetes tipo 2	Presente / Ausente
Enfermedad Renal Crónica	Presente / Ausente

Capturó: Edson Augusto Martínez Cruz

Firma:

# CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: \_\_\_\_\_  
Patrocinador externo (si aplica): \_\_\_\_\_  
Lugar y fecha: \_\_\_\_\_  
Número de registro: \_\_\_\_\_  
Justificación y objetivo del estudio: \_\_\_\_\_  
Procedimientos: \_\_\_\_\_  
Posibles riesgos y molestias: \_\_\_\_\_  
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: \_\_\_\_\_  
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: \_\_\_\_\_  
Participación o retiro: \_\_\_\_\_  
Privacidad y confidencialidad: \_\_\_\_\_  
En caso de colección de material biológico (si aplica):  
 No autoriza que se tome la muestra.  
 Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.  
 Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.  
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): \_\_\_\_\_  
Beneficios al término del estudio: \_\_\_\_\_  
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:  
Investigador Responsable: \_\_\_\_\_  
Colaboradores: \_\_\_\_\_

**NO APLICA**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**