



Universidad de Cuenca
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Medicina

Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características
Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017

**Proyecto de Investigación previo a la
obtención del Título de Médico**

Autores:

Juan Diego Jaigua Rodríguez C.I: 0104830237
Juan Diego Romo Urgilés C.I: 0107135600

Directora:

Dra. Magdali del Rocío Murillo Bacilio C.I: 0102753910

Asesor:

Dr. Jorge Luis García Alvear C.I: 0101497758

Cuenca – Ecuador

2018



RESUMEN

Antecedentes: El Cáncer de Mama, según la OMS, es el cáncer más común en mujeres en todo el mundo, y en el Ecuador presenta una incidencia de 30 casos por 100.000 habitantes por año. Históricamente, se clasificó según las características clínicas, etapa y grado tumoral. La clasificación molecular se utiliza en el diagnóstico de lesiones desafiantes y para diferenciar los subtipos de lesiones, con carácter pronóstico.

Objetivo General: Determinar la prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca en el periodo Agosto 2010 - Julio 2017.

Método y Materiales: Estudio analítico de corte transversal. Se estudiaron 582 historias clínicas que cumplieron los criterios de selección. La información fue obtenida de la base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA, y extrapolada al formulario de recolección. Para su análisis se utilizó el software SPSS 19.0.

Resultados: El tipo Molecular más prevalente es el Luminal A (35,22%), su tipo histológico predominante es el ductal (92,96%), incrementándose su prevalencia luego de los 40 años de edad (92,26%). El estadio clínico de mayor prevalencia es el IIA (29,21%) y respecto al grado de Nottingham, el 76,80% fue grado III.

Conclusiones: Los tipos moleculares de cáncer de mama están asociados estadísticamente con las características clínicas: edad y antecedentes patológicos familiares; y las características patológicas: tipo histológico, grado de Nottingham y estadio clínico.

Palabras Clave: NEOPLASIAS DE LA MAMA, INMUNOHISTOQUIMICA, PREVALENCIA, PATOLOGIA.



ABSTRACT

Background: Breast cancer, according to the WHO, is the most common cancer in women worldwide, and in Ecuador it has an incidence of 30 cases per 100,000 inhabitants per year. Historically, it was classified according to clinical characteristics, stage and tumor grade. The molecular classification is used in the diagnosis of challenging lesions and to differentiate the subtypes of lesions, with prognostic character.

Main Objective: To determine the prevalence of molecular types of breast cancer and its clinical-pathological characteristics in patients of “Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca” in the period August 2010 - July 2017.

Method and Materials: Analytical and cross-sectional study. 582 clinical records that met the selection criteria were analyzed. The information obtained from the database of “Instituto del Cáncer SOLCA”, and extrapolated to the collection form. The software SPSS 19.0 was used for its analysis.

Results: The most prevalent molecular type is Luminal A (35.22%), its predominant histological type is ductal (92.96%), increasing its prevalence after the age of 40 years old (92,26%). The clinical stage with the highest prevalence is IIA (29.21%) and according to Nottingham score, 76.80% was grade III.

Conclusions: The molecular types of breast cancer are statistically associated with the clinical characteristics: age and family pathological background; and the pathological characteristics: histological type, Nottingham score and clinical stage.

Key Words: BREAST NEOPLASMS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, PREVALENCE, PATHOLOGY.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I	13
1.1 INTRODUCCIÓN	13
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.3 JUSTIFICACIÓN	17
CAPÍTULO II	19
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 CONCEPTO	19
2.2 ETIOLOGÍA	19
2.3 FACTORES DE RIESGO	20
2.4 LATERALIDAD Y CUADRANTE	22
2.5 FACTORES PRONÓSTICOS	23
2.6 HIPÓTESIS	30
CAPÍTULO III	31
3. OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GENERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
CAPÍTULO IV	32
4. DISEÑO METODOLÓGICO	32
4.1 TIPO DE ESTUDIO	32
4.2 ÁREA DE ESTUDIO	32
4.3 UNIVERSO Y MUESTRA	32
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	32
4.5 VARIABLES	33
4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34



4.7 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	34
4.8 PROCEDIMIENTOS	34
4.9 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	35
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	35
CAPÍTULO V.....	36
5. RESULTADOS	36
CAPÍTULO VI.....	42
6. DISCUSIÓN	42
CAPÍTULO VII.....	47
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
7.1 CONCLUSIONES	47
7.2 RECOMENDACIONES	48
CAPÍTULO VIII.....	49
8. BIBLIOGRAFÍA.....	49
CAPÍTULO IX.....	55
9. ANEXOS	55
9.1 ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	55
9.2 ANEXO 2: FORMULARIO.....	57
9.3 ANEXO 3: SOLICITUD INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA	59



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Juan Diego Jaigua Rodríguez, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, abril de 2018

Juan Diego Jaigua Rodríguez
C.I: 0104830237



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Juan Diego Romo Urgilés, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, abril de 2018

Juan Diego Romo Urgilés
C.I: 0107135600



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Juan Diego Jaigua Rodríguez, autor del proyecto de investigación “Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, abril de 2018

Juan Diego Jaigua Rodríguez
C.I: 0104830237



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Juan Diego Romo Urgilés, autor del proyecto de investigación “Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, abril de 2018

Juan Diego Romo Urgilés
C.I: 0107135600



AGRADECIMIENTO

A Dios, por todas sus bendiciones, que nos permiten avanzar en el cumplimiento de nuevas metas; a nuestros padres, cuya confianza es la base y el impulso de nuestros logros. Nuestra Alma Mater, que forma médicos y profesionales de excelencia, en pro de la comunidad.

A nuestros docentes, por transmitir la inspiración y conocimientos, forjando nuestro futuro profesional y a nuestros pacientes, quienes, con su lucha nos inspiran a seguir en la nuestra.



DEDICATORIA

Dedico el presente proyecto de investigación a Dios y mi familia, quienes con su entrega han formado parte de mi desarrollo profesional; a la CPA María Fernanda Rodríguez Monge, pilar fundamental en mi vida y un motivo más por el cual me sigo planteando metas, a mis docentes universitarios y a los pacientes quienes forman parte de mi inspiración para seguir adelante; a todas aquellas personas que, sin su ejemplo, no hubiera podido entender el verdadero significado de servir.

Juan Diego Jaigua Rodríguez



DEDICATORIA

A mis padres, que con su fortaleza me han inspirado diariamente a crecer en valores y en conocimientos. A mi familia, que ha estado presente en todo momento y me ha dado aliento para superar las adversidades. A todos aquellos docentes comprometidos verdaderamente con la formación integral.

Juan Diego Romo Urgilés



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, según la OMS, constituye el tumor más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Es una patología de etiología multifactorial, asociada a alteraciones genéticas y a estilos de vida poco saludables, así como a los cambios en los patrones reproductivos (1,2,3).

Según datos publicados por el Instituto del Cáncer SOLCA y el Ministerio de Salud Pública, constituye el cáncer de mayor frecuencia en mujeres del Ecuador con una incidencia de alrededor de 30 por cada 100.000 habitantes por año (4,5).

Las estrategias de prevención no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que se dan en los países de ingresos bajos y medios, donde el diagnóstico del problema se hace en fases avanzadas, por lo que es importante reforzar los mecanismos de diagnóstico y tratamiento precoz para mejorar el pronóstico y sobrevida de las pacientes (1).

Se trata de una enfermedad heterogénea con distintos fenotipos histológicos, moleculares y clínicos. Aunque los sistemas tradicionales de clasificación que utilizan clínica y marcadores moleculares están bien establecidos y validados, permanecen insuficientes para reflejar la heterogeneidad biológica y clínica diversa del cáncer de mama (6).

El perfil de expresión genética ha tenido un impacto considerable en el nivel de comprensión de la biología del cáncer de mama. Mediante los estudios moleculares se han establecido varios grupos, cuyas entidades, han mostrado diferencias significativas en cuanto a su incidencia, factores de riesgo, pronóstico y sensibilidad al tratamiento (7).

Actualmente, el pronóstico del cáncer de mama no se relaciona solamente con la extensión anatómica de la enfermedad, sino que depende de algunas características biológicas relacionadas con el comportamiento intrínseco del



tumor, como la expresión de receptores hormonales (receptor de estrógenos y progesterona), expresión positiva de HER2, ki-67, estadio y clasificación histológica. En la práctica clínica, la expresión o la ausencia de estos elementos nos permite distinguir entre diferentes subtipos de cáncer (Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple negativo), que requieren diferentes enfoques terapéuticos. La importancia de la clasificación molecular es bien reconocida y está en constante evolución: se están identificando varios subgrupos y están surgiendo nuevas terapias (8).

En la XIV Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen (2015) se destacó la importancia de los marcadores moleculares para la toma de decisiones terapéuticas y el establecimiento de normas apropiadas para su manejo, con las cuales en los últimos años, se ha conseguido una mejoría significativa en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes (2).

En este estudio, exploramos la clasificación molecular del cáncer de mama y su relación con características clínicas y patológicas, para obtener datos locales y actualizados, que permitan orientar la toma de decisiones en el manejo adecuado de las pacientes que padecen este tipo de cáncer.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y, con mucho, el cáncer más frecuente entre las mujeres, con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en el 2012 (25% de todos los cánceres), con una mayor prevalencia, alrededor del 26%, en países menos desarrollados (883.000 casos) que en las regiones más desarrolladas (794.000). Las tasas de incidencia varían desde 27 por 100.000 en África media y Asia oriental, a 92 por 100.000 en América del Norte (9).

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general (522.000 muertes en 2012) y, aunque es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de regiones menos desarrolladas (324.000 muertes, 14.3% del total), es ahora la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198.000 muertes, 15.4%), después del cáncer de pulmón. El rango de tasas de mortalidad en el mundo es menor que el de la incidencia debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en regiones desarrolladas, con tasas que van de 6 por 100.000 en Asia Oriental a 20 por 100.000 en África Occidental (9).

En todo el mundo, se estima que 1,4 millones de mujeres al año reciben un diagnóstico de cáncer de mama, mientras que 458.000 mueren de la enfermedad. En promedio, 1 de cada 8 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en su vida. En 2010 se estimó que 2,8 millones de mujeres que viven en los Estados Unidos tenían un diagnóstico previo de cáncer de mama, incluyendo las mujeres con enfermedad activa y las mujeres tratadas previamente (10).

En Latinoamérica la incidencia estimada varía desde valores menores a 24 por 100.000 habitantes en Bolivia, hasta cifras que sobrepasan los 64,8 por 100.000 en Argentina y Uruguay (9).



En nuestro país, en el año 2010, la incidencia en ciudades como Quito y Guayaquil fue de 36 por 100.000 y 33.8 por 100.000 habitantes, respectivamente (4,11).

Según el instituto de cáncer SOLCA Cuenca, el cáncer de mama representó el 13.3% de todos los cánceres de mujeres, en el periodo 2005 – 2009, y el 0,3% de todos los cánceres en hombres, durante el mismo periodo (12).

La tasa cruda de incidencia en el cantón Cuenca para el periodo 2005-2009, en los hombres alcanza a 0,5 y en las mujeres a 24 por 100.000 habitantes. La edad de comienzo de presentación de esta patología en las mujeres, es a partir del grupo de 25-29 años con una incidencia de 3 por 100.000. Desde este punto las tasas son directamente proporcionales a la edad, siendo evidente en el grupo de mayores de 75 años donde la tasa de incidencia se eleva a 98,7 por 100.000 habitantes (12).

Los carcinomas de mama se han clasificado desde el punto de vista molecular en cuatro grupos: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo. Estos cuatro grupos pueden usarse para el correcto pronóstico y la selección del tratamiento adecuado. Debido a esto, el cáncer de mama es considerado una entidad heterogénea, dada su gran variabilidad en la evolución dentro de cada categoría (13).



1.3 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama ocupa un lugar importante dentro de la patología tumoral, dada su elevada incidencia y siendo una causa significativa de muerte relacionada al cáncer. Habiendo manifestado la especial importancia que se suscita en torno al pronóstico y tratamiento, el papel que desempeña la clasificación molecular de dicha patología es de vital importancia.

Sin lugar a dudas, el índice socioeconómico, la educación, la falta de promoción, prevención y condiciones sociodemográficas adecuadas, juegan un rol fundamental en el desarrollo de estos tumores y su tardío diagnóstico.

A pesar de la elevada incidencia de este carcinoma en nuestra sociedad, no existen estudios realizados en años recientes que establezcan la prevalencia de esta enfermedad en los diferentes grupos etarios, estadio clínico, grado histológico y tipo molecular en nuestro medio. El presente estudio pretende aportar con una revisión actualizada de nuestra población.

El desarrollo tecnológico de los últimos años ha permitido mejorar las pruebas diagnósticas disponibles, la clasificación precisa mediante marcadores moleculares, la aproximación al tratamiento más eficazmente dirigido, con lo cual es pertinente llevar a cabo nuestro estudio, con la motivación de que los datos conseguidos, puedan ayudar a reafirmar el manejo preciso, con vista hacia la prevención, detección temprana y mejor pronóstico de las pacientes que padecen esta enfermedad en nuestra sociedad.

La difusión del análisis estadístico en base a la información proporcionada por el Instituto del Cáncer SOLCA, servirá al ámbito pedagógico y a la formación integral de los profesionales relacionados con el campo de la salud, en especial aquellos que se relacionan de manera directa con el cáncer de mama, siendo el principal objetivo instaurar el tratamiento adecuado en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de manera precoz.



Los resultados de este estudio serán dirigidos a la sociedad en general, mediante el libre acceso al Repositorio Institucional de la Universidad de Cuenca. El cáncer de mama es una patología de abordaje interdisciplinario, la información debe llegar a manos de oncólogos, patólogos, ginecólogos, médicos familiares, médicos generales y auxiliares de enfermería. Esta investigación pretende que las pacientes sean las mayores beneficiarias del conocimiento que genere el estudio.



CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 CONCEPTO

El cáncer de mama es el crecimiento descontrolado de las células de los ductos y/o acinos mamarios. Se forma debido a aberraciones genéticas, cuya adquisición está influenciada por la exposición a hormonas y genes de susceptibilidad heredados. La gran mayoría de estas neoplasias son de tipo epitelial (14).

2.2 ETIOLOGÍA

El cáncer de mama es una proliferación clonal que nace de células con múltiples errores genéticos, los cánceres de mama pueden ser hereditarios, apareciendo en mujeres con mutaciones de genes supresores tumorales, o esporádicos. No obstante, los factores ambientales influyen claramente en la penetrancia de las formas hereditarias, y tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a las formas esporádicas (13,14).

Cerca del 12% de los cánceres de mama se producen debido a la herencia de un gen o genes de susceptibilidad identificables. Cuando el ADN resulta dañado la célula tiene que detener su ciclo celular y reparar el ADN, o bien morir por apoptosis. BRCA1 y BRCA2 son muy importantes para reparar la rotura del ADN, si se altera cualquiera de estas funciones aumenta la probabilidad de que las células con daños permanentes en su ADN sobrevivan y las mutaciones se propaguen. Los factores de riesgo del cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a hormonas, sexo, edad de la menarquía y la menopausia, antecedentes reproductivos, lactancia materna y estrógenos exógenos (14).

Anothaisintawee T. et al, sugieren 2 mecanismos de etiología del cáncer de mama: la diferenciación y la proliferación de células epiteliales de la mama



mediadas por factores hormonales. Las células mamarias no se diferencian desde la concepción y es más probable que estas sean susceptibles a sustancias cancerígenas. La diferenciación celular ocurre completamente después del embarazo y durante el período de lactancia. Como resultado, los tejidos mamarios de mujeres nulíparas y que no han dado de lactar, tienen más probabilidades de mutar y desarrollar cáncer de mama. Un estrógeno exógeno (por ejemplo, los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal [TRH]) también tiene un efecto de tumorigénesis similar al estrógeno endógeno (15).

2.3 FACTORES DE RIESGO

2.3.1 EDAD

El riesgo de cáncer de mama aumenta a lo largo de toda la vida de la mujer, con una incidencia relativamente constante después de los 40 años de edad (14). Según DeSantis C. et al, en Estados Unidos entre el 2008 - 2012, al analizar aproximadamente 292.000 pacientes, el 52% de casos se encuentra entre los 50 y 70 años de edad (16).

Según la Sociedad Americana del Cáncer, en su reporte del 2015-2016, el 4,52% de los casos de cáncer de mama invasivos se presentan en pacientes <40 años, el 15,46% corresponde al grupo entre 40 y 49 años, así el grupo de 50 a 59 años representa el 23,31%, por otro lado, el grupo entre 60 y 69 años figura un valor del 25,87%, además el grupo entre 70 y 79 años refiere un 18,32% y para finalizar el grupo de +80 años representa el 12,49% de los casos, en una investigación de 231.840 casos. De acuerdo a lo expresado, se puede inferir que la incidencia del cáncer de mama aumenta de acuerdo a la edad, hasta el grupo de 60 a 69 años, luego del cual se evidencia una deflexión porcentual (17).

2.3.2 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES (ONCOLÓGICOS)

Aproximadamente, el 15 - 20% de las mujeres con cáncer de mama tienen una familiar de primer grado afectada (madre, hermana o hija). Esta cifra se debe,



probablemente, a la interacción entre genes de susceptibilidad y factores ambientales comunes. Según Mavaddat N. et al, el riesgo de padecer cáncer de mama sin historia familiar varía entre 5,2% y 16,6%, mientras que con la presencia de antecedentes familiares de primer grado este aumenta a valores entre 8,6% y 24,4% (14,18).

De acuerdo a Brewer H. et al, en un estudio que incluía 103.738 pacientes con cáncer de mama en el Reino Unido, el 15% de la muestra presentó antecedentes patológicos familiares de esta neoplasia (19).

Por otra parte, según Sackey H. et al, en su estudio realizado en Suecia en 768 pacientes, el 11,84% presentaron historia familiar relevante de carcinoma de mama (20).

La predisposición originada en la carga genética es uno de los factores de mayor peso para desarrollar cáncer, además, no sólo implica un riesgo en sí mismo, sino que también determina el grado de impacto que los factores externos tienen sobre el individuo, así, los antecedentes oncológicos familiares juegan un rol fundamental en el proceso mutagénico de las neoplasias.

2.3.3 USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

La hormonoterapia aumenta el riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se administran estrógenos junto con un progestágeno durante años. La mayoría de los cánceres son pequeños carcinomas positivos para RE. Por el contrario, los anticonceptivos orales no parecen aumentar el riesgo de padecer esta neoplasia. Aquellos fármacos que bloquean los efectos estrogénicos, por ejemplo, tamoxifeno, o inhiben la formación de estrógenos, por ejemplo, los inhibidores de la aromatasa, también reducen el riesgo de cáncer de mama positivo para RE (14).

Beaber E. et al, afirma que el uso prolongado de anticonceptivos orales durante ≥ 5 años fue asociado con el incremento en el riesgo de presentar cáncer de



mama (OR 1.6) en mujeres de entre los 20 y 44 años de edad, especialmente los tipos HER2 y Triple Negativo (21).

El uso reciente de anticonceptivos orales se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama (OR 1,5). La asociación fue más fuerte para los receptores de estrógenos positivos (OR 1.7) que para los receptores de estrógenos negativos (OR 1.2), aunque ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa ($P = 0.15$). El uso de anticonceptivos orales con estrógenos en dosis altas se asoció con riesgos particularmente elevados (OR 2.7), mientras que anticonceptivos orales con estrógenos a dosis bajas, no lo fueron (OR 1.0) (21).

El contraste de información en la literatura origina un amplio abanico de discusiones, que ponderan los beneficios de salud reconocidos y los riesgos potenciales del uso de anticonceptivos hormonales.

2.4 LATERALIDAD Y CUADRANTE

Es conocido que se diagnostican una mayor proporción de tumores en la mama izquierda que en la derecha. Aunque este hecho está bien establecido, solamente existen teorías no comprobadas que tratan de explicarlo. Estudios previos de la asimetría del cáncer de mama han establecido que la relación de lateralidad es mayor a 1,0 tanto en mujeres como en hombres (22).

Las posibles explicaciones han incluido que el seno izquierdo es levemente más grande que el derecho, que el amamantamiento preferencial en el seno derecho protege del cáncer y que las mujeres diestras examinan con mayor frecuencia el seno izquierdo para detectar bultos. Sin embargo, estas explicaciones han sido contrarrestadas por los hallazgos de que los diferentes cuadrantes de la mama tienen diferentes proporciones de lateralidad, los hombres también tienen ocurrencia asimétrica de tumores de mama, y esta asimetría está presente tanto en tumores invasivos como in situ (22).

Thorsen J. et al, en su estudio realizado en Estados Unidos en 2015, recogió información acerca de 3.089 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, de



los cuales el 48.3% estaban ubicados en la mama derecho, en tanto que el 51.7% fueron del lado izquierdo (23).

Muchos estudios han demostrado la disparidad en el cuadrante de localización del cáncer de mama, y se ha señalado que el cuadrante superior externo (CSE) es el sitio más frecuente de presentación. Un estudio que consiste en 746 biopsias de mama, encontró que el 62% de lesiones malignas se localizaron en el CSE (24).

Por otro lado, Wu S. et al, reportó en su estudio, en el cual analizó 1.044 pacientes con cáncer de mama, que el tumor se ubicó en el cuadrante superior externo (CSE) en 524 pacientes (50.2%), el cuadrante inferior externo (CIE) en 124 (11.9%), el cuadrante superior interno (CSI) en 229 (21.9%), el cuadrante inferior interno (CII) en 59 (5.7%) y centralmente o retroareolar en 108 pacientes (10.3%) (25).

2.5 FACTORES PRONÓSTICOS

2.5.1 TIPO HISTOLÓGICO

De acuerdo a la OMS el cáncer de mama puede ser clasificado como in situ o Invasivo. A su vez las neoplasias In situ pueden ser ductales o lobulillares. Igualmente, los carcinomas invasivos pueden ser ductales o lobulillares. La clasificación molecular sobre todo ha tenido interés con los carcinomas invasores por lo que nos centraremos principalmente en estos (26).

El carcinoma in situ es una proliferación neoplásica de células epiteliales confinada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (infiltrante) ha penetrado la membrana basal y crece en el estroma, donde puede invadir los vasos y por tanto llegar a los ganglios linfáticos regionales y zonas alejadas (27).



Tabla 1. Clasificación de los Carcinomas de Mama Invasivos

Carcinomas Invasivos:

1. Carcinoma Ductal
 2. Carcinoma Lobular
 3. Carcinoma Tubular
 4. Carcinoma Medular
 5. Carcinoma Mucinoso
 6. Carcinoma Apócrino
 7. Carcinoma Metaplásico
 8. Carcinoma Cribiforme
 9. Carcinoma Papilar
-

Fuente: WHO Classification of Tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003

El tipo de cáncer de mama más común es el carcinoma ductal invasivo, que empieza en el revestimiento de los conductos galactóforos. Es un grupo heterogéneo de tumores que no muestran características suficientes para lograr la clasificación como un tipo histológico específico. Comprende entre el 40% y el 75% en series publicadas (26).

Otro tipo importante de cáncer de mama es el carcinoma lobulillar, que crece con escasa cohesión entre los conductos y lobulillos. El carcinoma lobular invasivo es el segundo tipo más común de cáncer de mama y constituye entre el 5 y el 15% de todos los tipos histológicos. Los pacientes con carcinoma lobulillar presentan tumores significativamente mayores en el momento del diagnóstico y más a menudo muestran enfermedad multifocal o multicéntrica (14,28).

Chen Z. et al, dentro de su estudio realizado en Estados Unidos, analizaron 924.223 casos de cáncer de mama invasivo dentro de los cuales el 76,96% corresponde al tipo ductal, el 9,2% de los pacientes presentaron carcinoma lobulillar, mientras que el 13,84% responde a sus otras variantes (29).

Dentro de las demás variantes de cáncer de mama, se encuentran tipos especiales de cáncer, con distribuciones, y patrones histológicos diferentes, los cuales representan porcentajes menores epidemiológicamente.



El carcinoma tubular es un tipo de cáncer con un pronóstico particularmente favorable, compuesto por estructuras tubulares bien diferenciadas con luz revestida por una capa de células epiteliales. Representa <2% de los casos de cáncer de mama (14).

El tipo medular es un carcinoma circunscrito, compuesto de células poco diferenciadas dispuestas en grandes láminas, sin estructuras glandulares, estroma escaso y un infiltrado linfoplasmocitario prominente. Representa entre el 1% y 7% (26).

El carcinoma mucinoso es una variedad que se caracteriza por la producción de abundante mucina extracelular y/o intracelular. Comprende alrededor del 2% de casos (26).

El carcinoma apócrino presenta células similares a aquellas que revisten las glándulas sudoríparas, estas tienen núcleos grandes y redondeados con nucléolos prominentes y abundante citoplasma eosinófilo, en ocasiones granular. Constan entre el 0,3 y 0,4% (14).

Otra forma de presentación corresponde al tipo cribiforme, un carcinoma invasivo con un excelente pronóstico que crece en un patrón parecido a un nido entre los conductos y los lobulillos, pudiendo presentar una mezcla de componente tubular en menos del 50%. Este representa entre 0.8-3.5% (26).

El carcinoma papilar, como su nombre implica, produce auténticas papilas, frondas de tejido fibrovascular revestidas por células tumorales. Existiendo en menos del 1% de los casos (14).

El carcinoma metaplásico es un término general que se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias generalmente caracterizado por una mezcla íntima de adenocarcinoma con áreas dominantes de células fusiformes, escamosas y/o con diferenciación mesenquimal; estos representan menos del 1% del total de pacientes diagnosticadas (26).



2.5.2 GRADO HISTOLÓGICO COMBINADO DE NOTTINGHAM

El grado histológico es uno de los factores pronóstico más importantes para determinar el comportamiento biológico y una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes; una de las escalas más utilizadas es la de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis, también llamada escala de Nottingham (30).

Este sistema da un grado a los carcinomas de mama basándose en los siguientes parámetros:

1. Diferenciación: porcentaje del tejido del tumor que tiene estructuras glandulares y tubulares normales (31).
2. Pleomorfismo: una evaluación del tamaño y forma del núcleo en las células tumorales (31).
3. Rango mitótico: medida de división y crecimiento de las células tumorales (31).

Tabla 2. Grado Tumoral Nottingham

	Puntuación 1	Puntuación 2	Puntuación 3
Diferenciación	> 75% de estructuras glandulares/tubulares	10% a 75% de estructuras glandulares/tubulares	<10% de estructuras glandulares/tubulares
Pleomorfismo	Núcleos pequeños, contornos regulares, cromatina uniforme.	Células grandes, núcleo abierto, visible	Nucléolo prominente, marcada variación en tamaño y forma.
Rango Mitótico	≤7 mitosis por 10 campos	8-14 mitosis por 10 campos	≥15 mitosis por 10 campos

Fuente: Johns Hopkins. Breast Cancer & Breast Pathology. Overview of Histologic Grade: Nottingham Histologic Score. 2015 (32).

Cada uno de los criterios utilizados en esta puntuación, se les asigna un valor, con lo que se distinguen 3 grados, con diferentes pronósticos. Los cánceres de mama de grado superior tienden a tener un peor pronóstico.



Tabla 3. Grado Tumoral Nottingham (2)

• Grado 1: 3 - 5	Bien Diferenciado
• Grado 2: 6 - 7	Moderadamente Diferenciado
• Grado 3: 8 – 9	Pobrementemente Diferenciado

Fuente: National Institute of Health, Instituto Nacional del Cáncer.

Diagnóstico y Etapificación – Pronóstico, 2016 (31).

En el estudio realizado por Maffuz-Aziz A. et al, con 4.411 pacientes diagnosticados con cáncer de mama, evaluados por el sistema de clasificación de Nottingham, se obtuvo los siguientes resultados: el 9.1% fueron grado I, el 54.1% grado II y el 34,6% grado III (30).

2.5.3 ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

La estadificación está basada en las características del carcinoma primario, su tamaño, los ganglios linfáticos axilares y la presencia de metástasis a distancia. Así, el estadio 0 corresponde a un carcinoma in situ con una supervivencia del 92% a los 10 años. Los estadios I, II y III son carcinomas invasivos con un porcentaje de supervivencia a los 10 años de 87, 65 y 40% respectivamente. La metástasis a distancia clasifica al carcinoma como estadio IV con una supervivencia máxima del 5% (14).

Tabla 4. Estadio Clínico del Cáncer de Mama

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0



Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: NCCN Breast Cancer Guidelines. 2017 (33)

Según Maffuz-Aziz A. et al, en su estudio realizado en México en el 2017, con 4.411 pacientes, se demostró que el 40,7% de los casos de cáncer de mama correspondían a un diagnóstico en etapas tempranas (estadio I y IIA), mientras que un 50,6% fueron diagnosticadas en etapas localmente avanzadas (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), concluyendo con el 8,6% de casos con enfermedad metastásica (30).

2.5.4 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Basado en parámetros inmunohistoquímicos, inicialmente estudiados por Perou y Sorlie et al, en el año 2000, se reconocen las subdivisiones en base al análisis de la expresión génica como Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo, de acuerdo a la presencia de marcadores característicos de células basales. Existen múltiples formas para determinar expresión génica, siendo la utilización de ADNc microarray el método de mayor difusión. Este procedimiento se basa en la hibridación de moléculas de ADN complementario (ADNc), preparadas a partir de ARN aislado del tejido tumoral, a secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa). El ADNc es marcado con una molécula fluorescente, la cual es detectada a través de un láser según la longitud de onda determinada para tal efecto (34,35).

Este nuevo sistema de clasificación divide al cáncer de mama en distintos subgrupos basados en perfiles de expresión génica, en oposición a las pruebas de expresión de proteínas utilizadas en los métodos de subtipificación tradicionales. La clasificación molecular es predictiva de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, el riesgo relativo de recaída y el beneficio del paciente con la terapia hormonal y la quimioterapia (34).



Tabla 5. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

	RE*	RP**	HER2***	Ki67****
Luminal A	+	+	-	<14%
Luminal B	+	+	-/baja expresión	>14%
HER2	-	-	+	Alto
Triple Negativo	-	-	-	Alto

Fuente: Journal of the National Cancer Institute, Breast Cancer Subtypes, 2014 (36).

* RE Receptor de Estrógeno

**RP Receptor de Progesterona

***HER2 Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

****Ki67 Índice de Proliferación

El pronóstico y sensibilidad a la quimioterapia de los subgrupos moleculares es diferente. El tipo Luminal tiende a tener mejor pronóstico que los otros, mientras los tumores Triple Negativo y HER2 positivos son de peor pronóstico. Numerosos trabajos han confirmado la utilidad de las clases moleculares en cuanto a su capacidad de predecir la evolución y la respuesta a diferentes tratamientos en el cáncer de mama (13).

La información recogida por Blows F. et al, donde se analizan 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes, reveló que el 71,3% de éstos corresponden al tipo Luminal A, el 6,29% tipo Luminal B, 6,2% de tipo HER2 y el 16,22% pertenece al tipo Triple Negativo (37).

Según Serrano-Gómez et al, en su estudio realizado en Colombia, publicado en el año 2016, con un análisis de 301 pacientes, se evidenció un 22,59% de casos clasificados como Luminal A, el 40,86% corresponden al tipo molecular Luminal B, en tanto el 8,64% de pacientes se comportan como HER2 positivo y el 20,6% como Triple Negativo (38).

Los datos proporcionados por Ahn J. et al, analizando 261 casos de cáncer de mama en Corea del Sur, en el año 2015, revelan un 28,5% de los pacientes se clasificaron como Luminal A, mientras que el 38,2% pertenecen al tipo Luminal



B y el 14,6% y 18,7% corresponden a tipos HER2 y Triple Negativo, respectivamente (39).

2.6 HIPÓTESIS

El cáncer de mama y sus tipos moleculares están asociados a las siguientes características clínicas: edad, antecedentes patológicos familiares y uso de anticonceptivos hormonales; y características patológicas como: el tipo histológico, Grado Histológico Combinado de Nottingham y estadio clínico.



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA, núcleo Cuenca desde Agosto de 2010 hasta Julio de 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama a partir de la base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, en el periodo Agosto de 2010 hasta Julio de 2017.
- Establecer la prevalencia según: edad, antecedentes patológicos familiares, uso de anticonceptivos, lateralidad, cuadrante, tipo histológico, Grado Histológico Combinado de Nottingham y estadio clínico en historias clínicas de pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, en el periodo Agosto de 2010 hasta Julio de 2017.
- Identificar la asociación entre los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas: edad, antecedentes patológicos familiares, uso de anticonceptivos hormonales, tipo histológico, Grado Histológico Combinado de Nottingham y estadio clínico, en el periodo Agosto de 2010 hasta Julio de 2017.



CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico de corte transversal.

4.2 ÁREA DE ESTUDIO

La investigación se realizó en las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama, en el Instituto del Cáncer SOLCA de la ciudad de Cuenca, provincia del Azuay, Ecuador.

4.3 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo de estudio comprendió 745 historias clínicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer SOLCA, núcleo Cuenca, que acudieron a consulta durante el periodo Agosto de 2010 - Julio de 2017, de las cuales se analizaron aquellas que cumplieron los criterios de inclusión (582 historias clínicas).

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión

- Las historias clínicas de pacientes que hayan ingresado al servicio de SOLCA durante el periodo Agosto de 2010 - Julio de 2017 con el diagnóstico de cáncer de mama de tipo infiltrante.

Criterios de Exclusión

- Historias clínicas incompletas que no brinden la información necesaria para el estudio, en las cuales no se haya registrado la edad del paciente, los antecedentes oncológicos, el uso de anticonceptivos hormonales, o la localización de la neoplasia.



- Historias clínicas en las que no se hayan realizado estudios para determinar el grado de diferenciación y la estadificación clínica.
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de mama en las que no se haya realizado el estudio de clasificación molecular.
- Historias clínicas cuyo diagnóstico corresponda a un carcinoma de mama in situ.

4.5 VARIABLES

1. Edad: número de años cumplidos, se subdivide en pacientes menores de 40 años y mayores de 40 años, debido a que, según la OMS desde dicha edad aumenta la frecuencia de casos de cáncer de mama. Además, se distribuyó el universo en intervalos de 10 años para fines de comparabilidad con otros estudios.
2. Antecedentes Patológicos Familiares: ascendencia familiar de cáncer, según historial de cada paciente.
3. Uso de Anticonceptivos Hormonales: administración de medicamentos hormonales con el fin de evitar el embarazo.
4. Lateralidad: lado de presentación de la neoplasia respecto al plano sagital.
5. Cuadrante: localización de la neoplasia con respecto a las líneas virtuales transversales que cruzan por el pezón.
6. Tipo Histológico: se categoriza según la clasificación de la OMS (26) en los diferentes subtipos especificados en el anexo 1 (operacionalización de variables).
7. Grado Histológico Combinado de Nottingham: se clasifica en 3 grados según la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis (32).



8. Estadio Clínico: grado de progresión tumoral, según la clasificación de la NCCN 2017 (33).
9. Tipo Molecular: clasificación basada en la inmunohistoquímica, utilizando marcadores de expresión genética, según Perou et al (34).

4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (Ver Anexo 1)

4.7 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Método

El método para la recolección de los datos fue la encuesta.

Técnicas

Revisión documental de las historias clínicas del Departamento de Estadística del Instituto del Cáncer SOLCA, núcleo Cuenca.

Instrumentos

Para la recolección de datos se utilizó un formulario tipo cuestionario que consta con las variables de estudio: edad, antecedentes patológicos familiares, uso de anticonceptivos hormonales, lateralidad, cuadrante, estadio clínico, tipo histológico, Grado Histológico Combinado de Nottingham y tipo molecular de cáncer de mama. (Anexo 2)

4.8 PROCEDIMIENTOS

Autorización

Se realizó un oficio solicitando permiso a las autoridades del Instituto del Cáncer SOLCA, núcleo Cuenca, para la obtención de la información. (Anexo 3)

Capacitación

Se realizó la capacitación por medio de revisión de la bibliografía actualizada.

Supervisión

Se contó con la dirección de la Dra. Rocío Murillo, Patóloga en el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca y docente de la cátedra de Patología Estructural en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.



4.9 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Una vez recolectados los datos, se ingresaron en el software estadístico SPSS 19.0 versión libre, en una base de datos diseñada para su tabulación, presentación y análisis estadístico. Los datos recolectados fueron resumidos en tablas de frecuencia y agrupadas para su análisis e interpretación.

Medidas Estadísticas

El análisis se realizó mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. A fin de identificar la asociación (valor p con significancia estadística $<0,05$) entre los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas se utilizó el Chi2.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

Una vez solicitada la autorización del Instituto del Cáncer SOLCA la confidencialidad de los datos se manejó únicamente por los autores del estudio, se obviaron nombres y se codificó cada una de las historias clínicas. Los datos se usaron sólo para el presente estudio, además, la verificación de la información se facultará a quien sea conveniente. Ya que en la investigación no se tuvo contacto directo con el paciente, no fue necesario un formulario de consentimiento informado. La elaboración de este proyecto de investigación, fue aprobada por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.



CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Se analizaron 745 casos, de los cuales 582 historias clínicas cumplieron los criterios de inclusión. Los 163 casos restantes, no proporcionaban información para el estudio, debido a que carecían de clasificación molecular mediante inmunohistoquímica, no contaban con el estadio clínico o fallecieron sin realizarse los exámenes complementarios necesarios. La media de la edad fue de 58,76 años, con un DS de 13,93, y la edad más prevalente en las pacientes fue de 50 años. El caso registrado a más temprana edad fue a los 24 años, y el caso de edad más avanzada fue a los 96 años.

Tabla 6. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama. Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
LUMINAL A	205	35,22
LUMINAL B	204	35,05
HER 2	80	13,75
TRIPLE NEGATIVO	93	15,98
TOTAL	582	100

Fuente: Base de Datos Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Autores: Juan Diego Jaigua, Juan Diego Romo

De acuerdo a la Inmunohistoquímica, el tipo molecular de mayor prevalencia fue el Luminal A con el 35,22%, seguido del Luminal B con un 35,05%. Los tipos Triple Negativo y HER2 presentan prevalencias inferiores, de 15,98% y 13,75%, respectivamente.



Tabla 7. Distribución según Características Clínicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama. Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		Frecuencia N = 582	Porcentaje (%)
EDAD	<40	45	7,74
	>40	537	92,26
ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES ONCOLÓGICOS	No	365	62,71
	Cáncer de Mama	64	11,00
	Cáncer de Colon	20	3,44
	Cáncer de Pulmón	7	1,20
USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	Otros	126	21,65
	Si	121	20,79
	No	461	79,21
	LATERALIDAD	Derecho	279
Izquierdo		303	52,06
CUADRANTE	CSE*	326	56,01
	CIE**	52	8,93
	CSI***	100	17,18
	CII****	44	7,56
	Retroareolar	60	10,31

Fuente: Base de Datos Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Autores: Juan Diego Jaigua, Juan Diego Romo

*Cuadrante Superior Externo

**Cuadrante Inferior Externo

***Cuadrante Superior Interno

****Cuadrante Inferior Interno

El 92,26% de pacientes pertenece al grupo etario mayor de 40 años, distribuido preferentemente en edades de 50 a 59 años (27,84%), seguido del intervalo de 60 a 69 años (20,96%). los antecedentes oncológicos se encasillan de la siguiente manera: cáncer de mama (11,00%), colon (3,44%), pulmón (1,20%) y

otras neoplasias (21,65%). El 20,79% de pacientes presentó el uso de algún tipo de anticonceptivo hormonal. De acuerdo a la presentación, el lado izquierdo y el CSE representan las localizaciones con mayor prevalencia.

Tabla 8. Distribución según Características Patológicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama. Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS		Frecuencia N = 582	Porcentaje (%)
TIPO HISTOLÓGICO	Ductal	541	92,96
	Lobular	14	2,41
	Otros	27	4,63
GRADO HISTOLÓGICO COMBINADO DE NOTTINGHAM	I	14	2,41
	II	121	20,79
	III	447	76,80
ESTADIO CLÍNICO	I	68	11,68
	IIA	170	29,21
	IIB	116	19,93
	IIIA	99	17,01
	IIIB	51	8,76
	IIIC	26	4,47
	IV	52	8,93

Fuente: Base de Datos Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Autores: Juan Diego Jaigua, Juan Diego Romo

Se observa que un 92,96% de las pacientes presentan un carcinoma de tipo ductal, seguido del tipo lobular con un 2,41%. Los tipos histológicos menos frecuentes representan el 4,63% (tubular: 0,52%, medular: 0,86%, mucinoso: 2,06%, apócrino 0,17%, metaplásico: 0,17%, papilar: 0.86%). Para el grado de



Nottingham se registró al grado III con el 76,80%. El estadio clínico con mayor prevalencia es el IIA con 29,21%, y el estadio IV que denota metástasis a distancia, sugiere un 8,93%.

Tabla 9. Asociación entre Tipo Molecular y Características Clínicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama. Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017.

TIPO MOLECULAR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		TOTAL	p-valor
	EDAD (%)			
	>40 Años N=537	<40 Años N=45		
LUMINAL A	199 (97,07)	6 (2,93)	205	0,001
LUMINAL B	189 (92,65)	15 (7,35)	204	0,0801
HER 2	72 (90,00)	8 (10,00)	80	0,413
TRIPLE NEGATIVO	77 (82,79)	16 (17,21)	93	<0,001
TIPO MOLECULAR	ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES (%)		TOTAL	p-valor
	FAMILIARES (%)			
	APF Oncológicos N=237	Ninguno N=365		
LUMINAL A	88 (42,93)	117 (57,07)	205	0,038
LUMINAL B	68 (33,33)	136 (66,67)	204	0,148
HER 2	22 (27,50)	58 (72,50)	80	0,051
TRIPLE NEGATIVO	39 (41,94)	54 (58,06)	93	0,312
TIPO MOLECULAR	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES (%)		TOTAL	p-valor
	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES (%)			
	Si N=121	No N=461		
LUMINAL A	37 (18,05)	168 (81,95)	205	0,229
LUMINAL B	42 (20,59)	162 (79,41)	204	0,930
HER 2	17 (21,25)	63 (78,75)	80	0,913
TRIPLE NEGATIVO	25 (26,88)	68 (73,12)	93	0,114

Fuente: Base de Datos Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Autores: Juan Diego Jaigua, Juan Diego Romo

Todos los tipos moleculares de cáncer de mama se presentan con mayor prevalencia en el grupo etario mayor de 40 años. Al tomar en cuenta los antecedentes oncológicos, el criterio de mayor prevalencia es el cáncer de

mama, con valores desde 7,50% para HER2, hasta 12,75% para el Luminal B. Porcentajes de hasta el 81,95% no presentan historial de administración hormonal. Existe asociación estadísticamente significativa entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,001$), y Triple Negativo ($p < 0,001$), además entre la presencia de antecedentes oncológicos y el tipo molecular Luminal A ($p = 0,038$), sin existir asociación con un antecedente de cáncer individual ($p > 0,05$). Por otro lado, no existe relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y los tipos moleculares ($p > 0,05$).

Tabla 10. Asociación entre Tipo Molecular de Cáncer de Mama y Características Patológicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama. Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, Agosto 2010 – Julio 2017.

TIPO MOLECULAR	CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS		TOTAL	p-valor
	TIPO HISTOLÓGICO (%)			
	Ductal N=541	Otros N=41		
LUMINAL A	181 (88,29)	24 (11,71)	205	0,001
LUMINAL B	192 (94,12)	12 (5,88)	204	0,421
HER 2	78 (97,50)	2 (2,50)	80	0,087
TRIPLE NEGATIVO	90 (96,77)	3 (3,23)	93	0,116
TIPO MOLECULAR	GRADO DE NOTTINGHAM (%)		TOTAL	p-valor
	GRADO DE NOTTINGHAM (%)			
	Grado III N=447	Otros N=135		
LUMINAL A	135 (65,85)	70 (34,15)	205	<0,001
LUMINAL B	162 (79,41)	42 (20,59)	204	0,274
HER 2	67 (83,75)	13 (16,25)	80	0,113
TRIPLE NEGATIVO	83 (89,25)	10 (10,75)	93	0,002
TIPO MOLECULAR	ESTADIO CLÍNICO (%)		TOTAL	p-valor
	ESTADIO CLÍNICO (%)			
	Tardío* N=334	Temprano** N=238		
LUMINAL A	106 (51,71)	99 (48,29)	205	0,007
LUMINAL B	122 (59,80)	82 (40,20)	204	0,802
HER 2	59 (73,75)	21 (26,25)	80	0,004
TRIPLE NEGATIVO	57 (61,29)	36 (38,71)	93	0,640

Fuente: Base de Datos Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Autores: Juan Diego Jaigua, Juan Diego Romo

*Estadios Tardíos: IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV

**Estadios Tempranos: I y IIA



Los tipos moleculares presentan una elevada prevalencia del carcinoma ductal con el 88,29% para el Luminal A, hasta el 97,50% para el HER2; seguido del tipo lobular con el 2,45% para el Luminal B y el 4,39% para el Luminal A; de acuerdo al Grado Histológico Combinado de Nottingham, todos los tipos moleculares de cáncer de mama presentan porcentajes elevados para el grado III, así, el 65,85% para el Luminal A, hasta el 89,25% para el Triple Negativo. En base al estadio clínico los tipos moleculares Luminal A, Luminal B y Triple Negativo presentan una mayor prevalencia del estadio IIA, con el 30,73%, 28,92% y 34,41%, respectivamente; mientras que el tipo molecular HER2 cuenta con su mayor prevalencia en el estadio IIB con el 21,25%. Respecto al total de casos analizados, el 59,11% representa historiales de pacientes diagnosticadas en estadios tardíos. Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A ($p = 0,001$), además entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A ($p < 0,001$) y Triple Negativo ($p = 0,002$). Se presenta también relación estadística entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,007$) y HER2 ($p = 0,004$).



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

Según un metaanálisis realizado en el año 2010 por el National Institute of Health de Estados Unidos, el tipo molecular de mayor prevalencia es el Luminal A, éste representa el 71,3% de los 10.159 casos estudiados, donde el Luminal B figura el 6,29%, mientras el HER2 y el Triple Negativo reflejan el 6,2% y el 16,22%, respectivamente (37). En la casuística estudiada, la prevalencia del tipo Luminal A consta del 35,22%, mientras que el Luminal B, con una prevalencia elevada, representa el 35,05%; en tanto HER2 y Triple Negativo corresponden al 13,74% y 15,98%, respectivamente. Un estudio realizado en Colombia, en el año 2016, presenta resultados aproximados a los de esta investigación en el porcentaje de casos de tipo Luminal B, con un 40,86% de los casos analizados (38).

El riesgo de padecer este cáncer aumenta de manera directamente proporcional a la edad hasta el grupo de 60 a 69 años, luego del cual se evidencia una deflexión porcentual. De acuerdo al estudio de DeSantis C. et al, el 95% de los casos ocurren en pacientes mayores de 40 años, habiendo obtenido un resultado similar (92,26%) en la población en estudio (16). Según la Sociedad Americana del Cáncer, la mayor prevalencia se presenta en el grupo de 60 a 69 años, con un 25,87%, seguido del grupo etario de 50 a 59 años, con un 24,51% (17). De manera análoga al análisis de DeSantis C. et al, donde el 52% de los pacientes se encuentran en el intervalo de 50 – 70 años, en la presente investigación se encontró que el 48,8% de los casos fueron pacientes en el intervalo etario de 50 a 69 años, con un 27,84% dentro de los 50 a 59 años y el 20,96% dentro de los 60 a 69 años (16).

En el estudio realizado se determinó que, de acuerdo a los grupos de edad, la prevalencia del tipo Luminal A alcanzó su máximo entre los pacientes de 50 – 59 años (25,37%), de igual manera los tipos Luminal B, HER2 y Triple Negativo, con valores de 27,94%, 28,75% y 32,26%, respectivamente. Según Fallahpuor S. et al, en su estudio realizado en el Ontario Cancer Registry, en el 2017, con datos similares, la prevalencia de cáncer Luminal B, HER2 y Triple Negativo, fue mayor



entre las personas de 50 – 59 años, con valores de 29,09%, 31,28% y 24,72%, respectivamente. No así, el tipo Luminal A presentó una distribución de mayor importancia en el subgrupo de 60 – 69 años, con un 27,20%, manteniéndose, en dicho estudio, el rango de 50 – 69 años con la mayor prevalencia (40). Los datos de significancia estadística reflejan asociación entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,001$) y Triple Negativo ($p < 0,001$). El estudio de Ozmen V. coincide con la presente investigación, donde se demuestra asociación estadística entre la edad >40 años y el tipo molecular Luminal A ($p < 0,001$), pero en el mismo se encuentra, además, asociación con el tipo Luminal B ($p = 0,028$) (41). Por otro lado, Bauer K. et al, en su estudio llegó a la conclusión de que existe relación significativa entre la edad >40 años y el tipo molecular Triple Negativo ($p < 0,001$), resultados que demuestran diferentes tipos de asociación en poblaciones con características demográficas distintas (42).

Según Brewer H. et al, en su estudio desarrollado en el Reino Unido, el 15% de su análisis presentó antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama (19), por otro lado, Sackey H. et al, en Suecia, afirmó que el 11,84% presentó historial de esta neoplasia (20). Estos resultados son similares a los obtenidos del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca, ya que el 11% de mujeres diagnosticadas en el periodo en el que se llevó a cabo el estudio, refieren antecedentes familiares de cáncer de mama. Dentro de los tipos moleculares, los antecedentes de esta clase de cáncer varían desde el 7,50% para HER2, 8,60% para el Triple Negativo, 11,71% para Luminal A, hasta el 12,75% para Luminal B. Mientras que, al comparar los datos con el estudio realizado por Gaudet M. et al, éste presenta la menor prevalencia con el tipo HER2, con el 6,31%, en tanto que, el Triple Negativo posee un 15,28%, siendo la prevalencia más elevada de los tipos moleculares (43). Al analizar los datos obtenidos en este proyecto, existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo molecular Luminal A y la presencia de antecedentes patológicos familiares oncológicos ($p = 0,038$), sin existir asociación con un antecedente de cáncer individualmente ($p > 0,05$).



La asociación entre el cáncer de mama y el uso de anticonceptivos hormonales es aún controversial. Según Beaver E. et al, el uso prolongado de anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de sufrir cáncer de mama (OR 1,5), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). En esta investigación se encontró que el 79,21% de los casos no presentaron uso de anticonceptivos hormonales, por lo tanto, según los resultados, ninguno de los tipos moleculares de cáncer de mama tiene asociación estadística con el uso de anticonceptivos hormonales ($p > 0,05$) (21).

De acuerdo a varios estudios realizados, se demuestra que la presentación del carcinoma en la mama izquierda es ligeramente más prevalente que en la mama derecha. Thorsen J. et al, en el año 2015, en su estudio señaló que el 48.3% de tumores estaban ubicados en la mama derecha, mientras que el 51.7% se localizaron en el lado izquierdo. Los datos obtenidos revelan que el 47,94% de carcinomas se presentan en la mama derecha y el 52,06% en el lado izquierdo; concordando así con los artículos en mención (23).

En referencia a la distribución por cuadrantes, existe un predominio de presentación en el CSE, los datos que se han presentado reflejan un 56,01%, seguido del CSI con 17,18%, el retroareolar 10,31%, finalmente los cuadrantes CIE y CII, con 8,93% y 7,56%, respectivamente. Según Wu S. et al, en su investigación, el CSE corresponde al 50,2% de los pacientes en estudio, así el CSI representa el 21,9%, los carcinomas retroareolares forman el 10,3%, en tanto, el CIE y el CII señalan un 11,9% y 5,7%, individualmente, porcentajes similares a los encontrados en el estudio (25).

Al ser el cáncer de mama una patología de gran complejidad, ha sido clasificada con diferentes criterios, los cuales permiten analizarlo de manera integral, tomar decisiones terapéuticas, dar valores pronósticos y predecir la respuesta del mismo, ante diferentes abordajes. El tipo histológico más prevalente, según Chen Z. et al, es el carcinoma ductal con valores de 76,96%, después del cual se encuentra el carcinoma lobular con el 9,2%, mientras que el 13,84% reconoce a sus otras variantes. En esta investigación se observa que 92,96% de casos son de tipo ductal, mientras que el 2,41% está representado por el carcinoma



lobular, y el 4,63% restante refleja las demás variedades histológicas de menor prevalencia, difiriendo con los resultados del autor mencionado, probablemente debido a las características sociodemográficas de la población y el factor operador-dependiente de dicha clasificación (29).

En el estudio realizado en The Ontario Cancer Registry, todos los tipos moleculares presentan una mayor prevalencia del tipo histológico ductal, desde valores del 63,62% para el Luminal A, hasta el 74,44% para el HER2; respecto al tipo lobular las cifras varían entre el 1,73% para el Triple Negativo, hasta un 12,56% del total de Luminal A. La información obtenida en el presente, señala que el carcinoma ductal corresponde desde el 88,29% del tipo Luminal A, hasta el 97,5% del total de casos HER2; por otro lado, el tipo lobular cuenta con el 2,45% de cánceres Luminal B y el 4,39% de Luminal A, teniendo presente que no existen casos de neoplasias lobulares en los tipos moleculares HER2 y Triple Negativo. Los resultados indican que existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A ($p = 0,001$). En el estudio mencionado anteriormente, Fallahpour, S. et al, analizando una población de 29.833 casos, demostró que existe asociación estadística entre el tipo histológico ductal y todos los tipos moleculares de cáncer de mama ($p < 0,001$), evidenciándose así, que diferentes grupos poblacionales presentan asociaciones distintas, dependientes de sus características moleculares intrínsecas y la exposición a factores externos (40).

Los datos obtenidos de acuerdo al Grado Histológico Combinado de Nottingham, revelan que el 76,80% de casos fueron diagnosticados dentro del grado III, el 20,79% como grado II y el 2,41% como grado I. Al comparar los datos con el estudio de Maffuz-Aziz A. et al, se encuentra una gran diferencia de valores, ya que éste reporta un 34,6% para el grado III, 54,1% para el grado II y 9,1% para el grado I, estos resultados demuestran el tardío diagnóstico en la población estudiada (30). Según Engstrom M. et al, al analizar los tipos moleculares según el grado de Nottingham, el 10,39% de Luminal A se encuentra en grado III, mientras que, en los tipos Luminal B, HER2 y Triple Negativo la mayoría de casos se presentan en este grado, representando así, el 45,14%, 83,33% y el 67,01%, respectivamente (44). Al comparar estos resultados con la información obtenida,



existe similitud en los tipos HER2 y Triple Negativo, con un 83,75% y 89,25%, individualmente, mientras que, los casos Luminal A y Luminal B muestran una mayor prevalencia de carcinomas poco diferenciados en la población estudiada, con valores de 65,85% y 79,41%, correspondientemente. Con los resultados presentados, existe asociación estadísticamente significativa entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A ($p < 0,001$) y Triple Negativo ($p = 0,002$). Estos datos pueden compararse con los presentados por Engstrom M. et al, en cuyo estudio se evidenció asociación significativa ($p < 0,001$) con todos los tipos moleculares de cáncer de mama, lo cual permite comparar la distribución de los tipos moleculares en grados de mayor o menor diferenciación en poblaciones diferentes (44).

Maffuz-Aziz A. et al, en su estudio realizado en una población mexicana, describe que el 40,7% de casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en estadios tempranos (I y IIA), mientras que, en el 50,6% el diagnóstico se realizó en estadios localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), en tanto que el 8,6% se encontró en estadio IV (30). Datos comparables se encuentran en la población analizada, con un 40,89% en los estadios I y IIA, el 50,17% con enfermedad avanzada (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) y el 8,93% con presencia de metástasis a distancia (IV). La clasificación molecular refleja que el carcinoma Luminal A se presenta en el 5,37% de los casos como enfermedad metastásica (IV), en tanto el tipo Luminal B, HER2 y Triple Negativo presentan prevalencias de 9,31%, 13,75% y 11,83%, respectivamente. Estos datos muestran una mayor prevalencia del estadio IV en la población analizada en comparación con los resultados del estudio de Ferguson N. et al, donde el estadio IV representa el 4,70% para el Luminal A, pasando por el 5,99% para el Luminal B, el 7,89% para el HER2 y finalmente el 5,68% para el tipo molecular Triple Negativo. Los datos analizados muestran que existe asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,007$) y HER2 ($p = 0,004$). Ferguson N. et al, en su estudio pone en evidencia asociación estadística entre los estadios clínicos tardíos y todos los tipos moleculares de cáncer de mama ($p < 0,001$), lo cual demuestra la importancia de analizar la distribución individual de los tipos moleculares en grupos poblacionales diferentes (45).



CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

- El tipo molecular de mayor prevalencia es el Luminal A (35,22%), seguido del tipo Luminal B (35,05%), Triple Negativo (15,98%) y HER2 (13,75%).
- Las mujeres mayores de 40 años de edad presentan la mayor prevalencia de casos de cáncer de mama (92,96%).
- El antecedente familiar de cáncer de mama es el de mayor prevalencia individual (11%).
- El 79,21% de los casos no presentó uso de anticonceptivos hormonales.
- El lado izquierdo presenta mayor prevalencia en la distribución de la lateralidad de la neoplasia (52,06%).
- El cuadrante superior externo es la ubicación más prevalente de presentación del cáncer de mama (56,01%).
- El tipo histológico ductal es el más representativo en la población analizada (92,96%).
- El grado III de Nottingham refleja el mayor porcentaje al diagnóstico de la neoplasia (76,80%).
- El estadio clínico de mayor prevalencia entre las pacientes es el IIA (29,21%), a pesar de que el 59,11% de los casos analizados corresponden a estadios tardíos.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,001$) y Triple Negativo ($p < 0,001$).
- Existe relación estadística entre el historial de antecedentes patológicos familiares oncológicos (carga genética) y el tipo molecular Luminal A ($p = 0,038$).
- El uso de anticonceptivos hormonales no presenta asociación estadísticamente significativa con los tipos moleculares de cáncer de mama ($p > 0,05$).



- Existe relación significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A ($p = 0,001$).
- Se presenta asociación estadística entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A ($p < 0,001$) y Triple Negativo ($p = 0,002$).
- Existe relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y los tipos moleculares Luminal A ($p = 0,007$) y HER2 ($p = 0,004$).

7.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda aumentar las estrategias de prevención primaria como la autoexploración y los controles periódicos en pacientes con factores de riesgo de cáncer de mama, para lograr un diagnóstico en estadios clínicos tempranos para mejorar el pronóstico.
- Se recomienda profundizar el campo de estudio del cáncer de mama con respecto al uso de anticonceptivos hormonales, factores pronósticos y la efectividad del tratamiento dirigido a cada tipo molecular.
- Se recomienda capacitar al personal de salud y a la sociedad acerca de los signos y síntomas del cáncer de mama, para su diagnóstico oportuno.



CAPÍTULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html#>
2. 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* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 4 de septiembre de 2017];26(8):1533-46. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/26/8/1533/248075/Tailoring-therapies-improving-the-management-of>
3. Sanchez JD. Breast Cancer | PAHO WHO [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041%3A2011-breast-cancer&catid=1872%3Acancer&Itemid=3639&lang=en
4. SOLCA Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, Matriz Guayaquil [Internet]. 2013 [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.solca.med.ec/>
5. El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama/>
6. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology (Phila)* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 9 de septiembre de 2017];49(2):111-9. Disponible en: [http://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(16\)40365-X/fulltext](http://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(16)40365-X/fulltext)
7. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 9 de septiembre de 2017];24:S26-35. Disponible en: [http://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00146-0/fulltext](http://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00146-0/fulltext)
8. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLOS ONE* [Internet]. 6 de diciembre de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];12(12):e0189127. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189127>



9. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer [Internet]. 2012 [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
10. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of Breast Cancer. Surg Oncol Clin [Internet]. 1 de julio de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];23(3):409-22. Disponible en: [http://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(14\)00028-3/fulltext](http://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(14)00028-3/fulltext)
11. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010 [Internet]. SOLCA Núcleo de Quito.2014 [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20
12. Martínez F, Abril L, Pérez ML. Sexto informe Epidemiología del Cáncer en el cantón Cuenca. 1ra ed. Cuenca: Registro de Tumores Cuenca [Internet]. 2015 [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-CU-2005-2009.pdf>
13. Santarpia L, Iwamoto T, Leo AD, Hayashi N, Bottai G, Stampfer M, et al. DNA Repair Gene Patterns as Prognostic and Predictive Factors in Molecular Breast Cancer Subtypes. The Oncologist [Internet]. 10 de enero de 2013 [citado 4 de septiembre de 2017];18(10):1063-73. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/18/10/1063>
14. Lester SC. Mama. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9na Edición. Philadelphia, Elsevier; 2014: 1043-1070
15. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Public Health. Septiembre de 2013 [citado 22 de febrero de 2018];25(5):368-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709491>
16. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 4 de septiembre de 2017];66(1):31-42. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21320/abstract>
17. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. [Internet]. 2015 [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>
18. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 4 de septiembre de 2017];107(5). Disponible en:



<https://academic.oup.com/jnci/article/107/5/djv036/891009/Prediction-of-Breast-Cancer-Risk-Based-on>

19. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];165(1):193-200. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-017-4325-2>
20. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Edgren G, Frisell J, et al. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res* [Internet]. 18 de octubre de 2016 [citado 22 de febrero de 2018];18:105. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0764-7>
21. Beaber EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk Overall and by Molecular Subtype Among Young Women. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* [Internet]. 14 de marzo de 2014 [citado 4 de septiembre de 2017]; Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2014/04/17/1055-9965.EPI-13-0944>
22. Sughrue T, Brody JP. Breast Tumor Laterality in the United States Depends Upon the Country of Birth, but Not Race. *PLOS ONE* [Internet]. 1 de agosto de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];9(8):e103313. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103313>
23. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 22 de febrero de 2018];34(4):314-20. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2015.63.6456>
24. Chen J-H, Liao F, Zhang Y, Li Y, Chang C-J, Chou C-P, et al. 3D MRI for Quantitative Analysis of Quadrant Percent Breast Density: Correlation with Quadrant Location of Breast Cancer. *Acad Radiol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];24(7):811-7. Disponible en: [http://www.academicradiology.org/article/S1076-6332\(17\)30018-1/abstract](http://www.academicradiology.org/article/S1076-6332(17)30018-1/abstract)
25. Wu S, Zhou J, Ren Y, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. *Int J Surg* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];12(5):394-8. Disponible en: [http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(14\)00074-0/fulltext](http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(14)00074-0/fulltext)
26. IARC Publications - Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs [Internet]. 2003 [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/>



27. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
28. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, Maaskant-Braat AJG, Nieuwenhuijzen G a. P, Loo M van der H der, et al. Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 22 de febrero de 2018];23(1):51-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4603-3>
29. Chen Z, Yang J, Li S, Lv M, Shen Y, Wang B, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLOS ONE* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 4 de septiembre de 2017];12(9):e0182397. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0182397>
30. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];85(3):201-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>
31. National Cancer Institute. Grado de un tumor. NCI [Internet]. 2013 [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico/hoja-informativa-grado-tumor>
32. Argani P, Cimino-Mathews A. Overview of Histologic Grade: Nottingham Histologic Score ("Elston Grade"). *Johns Hopkins Medicine JHM* [Internet]. 2015 [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://pathology.jhu.edu/breast/grade.php>
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
34. Bernhardt SM, Dasari P, Walsh D, Townsend AR, Price TJ, Ingman WV. Hormonal Modulation of Breast Cancer Gene Expression: Implications for Intrinsic Subtyping in Premenopausal Women. *Front Oncol* [Internet]. 14 de noviembre de 2016 [citado 9 de septiembre de 2017];6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107819/>
35. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 9 de septiembre de 2017];19(19):5533-40. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/19/5533>



36. Howlader N, Altekrose SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 9 de septiembre de 2017];106(5). Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/106/5/dju055/2607058/US-Incidence-of-Breast-Cancer-Subtypes-Defined-by>
37. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE van, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLOS Med* [Internet]. 25 de mayo de 2010 [citado 26 de septiembre de 2017];7(5):e1000279. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000279>
38. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suarez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016 [citado 22 de febrero de 2018];37(7):669-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936382/>
39. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon H-K. Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer* [Internet]. Junio de 2015 [citado 22 de febrero de 2018];18(2):149-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490264/>
40. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* [Internet]. 25 de septiembre de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];5(3):E734-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5621954/>
41. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. Noviembre de 2011 [citado 22 de febrero de 2018];130(2):587-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721192/>
42. Özmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health* [Internet]. 1 de abril de 2014 [citado 22 de abril de 2018];10(2):98-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351477/>
43. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* [Internet]. 1 de mayo de 2007 [citado 22 de abril de 2018];109(9):1721-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.22618>



44. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 22 de febrero de 2018];140(3):463-73. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-013-2647-2>
45. Ferguson NL, Bell J, Heidel R, Lee S, Vanmeter S, Duncan L, et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. Febrero de 2013 [citado 22 de febrero de 2018];19(1):22-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240985>

**CAPÍTULO IX****9. ANEXOS****9.1 ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Años	Número de años cumplidos	Numérica
Antecedentes Patológicos Familiares (Oncológicos)	Ascendencia familiar con historial de cáncer.	Mama Colon Pulmón Otros	Antecedentes de la paciente	Cualitativa nominal dicotómica
Uso de Anticonceptivos Hormonales	Administración de sustancias hormonales para evitar el embarazo.	Uso de anticonceptivos hormonales	Registro de anticonceptivos hormonales en la historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica
Lateralidad	Lado de presentación de la neoplasia, de acuerdo al plano sagital.	Derecho Izquierdo	Lado de la neoplasia según registro del examen físico	Cualitativa nominal dicotómica
Cuadrante	Localización de la neoplasia con respecto a las líneas virtuales transversales que cruzan por el pezón.	CSE CIE CSI CII Retroareolar	Cuadrante de la neoplasia según registro del examen físico	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo Histológico	Clasificación de acuerdo a la estructura	Ductal Lobular Tubular Medular	Estudio histológico	Cualitativa nominal dicotómica



	microscópica y desarrollo.	Mucinoso Apócrino Metaplásico Cribiforme Papilar		
Grado Histológico Combinado de Nottingham	Sistema de clasificación de los tumores basándose en el grado de diferenciación, pleomorfismo y mitosis.	I II III	Grado de diferenciación	Cualitativa nominal dicotómica
Estadio clínico	Grado de progresión tumoral. Según NCCN 2017.	0 I IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV	Estadíaaje tumoral	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo molecular de Cáncer de Mama	Clasificación por técnicas moleculares, utilizando marcadores basados en expresión genética.	Luminal A Luminal B HER 2 Triple Negativo	Estudio de inmunohistoquímica	Cualitativa nominal dicotómica



9.2 ANEXO 2: FORMULARIO

Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Medicina

Tema: Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 - Julio 2017

1. Datos generales:

Formulario N _____

1.1 Edad ____

1.2 Sexo: M () F ()

2. Antecedentes:

2.1 Antecedentes patológicos familiares

Cáncer Si () No ()

Mama ()

Colon ()

Pulmón ()

Otro ()

2.2 Uso de anticonceptivos hormonales

Si () No ()

3. Aspectos relacionados con la enfermedad:

3.1 Lateralidad:

Derecho ()

Izquierdo ()

3.2 Cuadrante

CSE ()

CIE ()

CSI ()

CII ()

Retroareolar ()

3.3 Tipo de histológico de cáncer

Ductal ()

Lobular ()

Tubular ()

Medular ()

Mucinoso ()

Apócrino ()

Metaplásico ()

Cribiforme ()

Papilar ()



3.4 Grado Histológico Combinado de Nottingham

Grado I ()

Grado II ()

Grado III ()

3.5 Estadificación clínica

Estadio 0 ()

Estadio I ()

Estadio IIA ()

Estadio IIB ()

Estadio IIIA ()

Estadio IIIB ()

Estadio IIIC ()

Estadio IV ()

3.6 Subtipo molecular de cáncer

Luminal A ()

Luminal B ()

HER2 ()

TN ()



9.3 ANEXO 3: SOLICITUD INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA

Cuenca, 26 de Septiembre del 2017

Doctor
Raúl Alvarado Corral
DIRECTOR DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA, NÚCLEO CUENCA
Ciudad,

De nuestras consideraciones:

Reciba un cordial saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus funciones; el motivo del presente documento es para solicitar de la manera más atenta su PERMISO para el acceso a la base de datos del prestigioso Instituto al cuál Ud. representa, para realizar la recolección de datos y llevar a cabo una investigación que gira en torno a nuestra tesis de pregrado previo a la obtención de nuestro título de Médico en la Universidad de Cuenca, con tema: Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas, SOLCA, Cuenca, Agosto 2010 - Julio 2017, el mismo que esperamos se pueda realizar desde el mes de Diciembre del año en curso, con la dirección de la Dra. Rocío Murillo Anatomopatóloga de SOLCA; dependiendo siempre de la disposición que preste a la presente.

Por la favorable acogida al presente documento, anticipamos nuestros más sinceros agradecimientos.

Atentamente,

Dra. Rocío Murillo
Ci: 0102753910
Directora

Juan Diego Jaigua Rodríguez
Ci: 0104830237
Autor

Juan Diego Romo Urgilés
Ci: 0107135600
Autor