

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DEL CARCINOMA DUCTAL
INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN
ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.**

TESIS

PRESENTADO POR LA BACHILLER

ALVARADO SUGAHARA KATERINE ALEJANDRA

**PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

ASESOR

DR. FUENTES TAFUR LUIS ALBERTO

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia, por haber sido mi mayor apoyo durante todo este tiempo y de manera especial al Dr. Carlos Vigil R. Por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo, sino a lo largo de mi carrera universitaria y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

DEDICATORIA

A mi hija Alessia, por ser la fuente de mi esfuerzo y mi mayor motivación para seguir adelante y cumplir mi sueño de terminar la carrera de medicina. Dedico este trabajo especialmente a ella, porque tuvo que sacrificar horas, días, semanas, meses y hasta años de su vida por entender; que su mamá estudiaba y no podía compartir momentos con ella, como los demás niños. Aprendimos juntas la recompensa que espera a cada sacrificio realizado, y que el tiempo es el mejor juez.

A mi padre, que, a pesar de nuestra distancia física, siento que está conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para él como lo es para mí.

A mi madre y a mi hermana por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento ya que de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.

METODOLOGÍA: Investigación observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal realizada en 168 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante de la mama, obteniendo información de la base de datos de ONCOSALUD – AUNA, durante el periodo 2016-2017.

RESULTADOS: De las 168 pacientes estudiadas se obtuvieron los siguientes resultados: Los tumores positivos para receptores de estrógenos fueron 125 pacientes, representado el 74,4%. Los tumores positivos para receptores de progesterona fueron 102 pacientes, siendo el 60,7 %. La sobreexpresión de la proteína HER 2 en el tumor represento el 20,8 % siendo 35 pacientes. Finalmente, los tipos triples negativos fueron 36 pacientes, siendo el 21,4 %.

CONCLUSIONES: Se determinó que la característica molecular más frecuente en los carcinomas ductales infiltrantes de la mama de nuestra población en estudio, fueron los positivos para receptores de estrógenos seguido de los de progesterona.

PALABRAS CLAVE: características moleculares del cáncer de mama, cáncer de mama.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To describe the molecular characteristics of infiltrating ductal carcinoma of the breast in patients treated at Oncosalud-Auna, 2016-2017 period.

METHODOLOGY: Observational, Descriptive, Retrospective and cross-sectional research carried out in 168 patients with an anatomopathological diagnosis of infiltrating ductal carcinoma of the breast, obtaining information from the ONCOSALUD - AUNA database, during the 2016-2017 period.

RESULTS: Of the 168 patients studied the following results were obtained: Estrogen receptor positive tumors were 125 patients, representing 74.4%. The positive tumors for progesterone receptors were 102 patients, 60.7%. Overexpression of the HER 2 protein in the tumor accounted for 20.8%, with 35 patients. And finally the Triple negative type were 36 patients, being 21.4%.

CONCLUSIONS: It was determined that the most frequent molecular characteristic in infiltrating ductal carcinoma of the breast of our study population, were positive for estrogen receptors followed by progesterone.

KEYWORDS: Molecular characteristics of breast cancer, Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Aunque el cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas, sigue siendo una enfermedad muy heterogénea, clasificándose de varias maneras, incluso según sus características clínicas, expresión de marcadores tumorales y su tipo histológico.

Desde tiempo atrás se conoce la heterogeneidad del cáncer de mama. Aunque es cada vez mayor el conocimiento que tenemos de los mecanismos celulares y moleculares del cáncer y de su expresión mediante marcadores biológicos, la verdadera utilidad clínica de muchos de ellos está todavía por determinar.

El desarrollo de la expresión genética y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos.

El presente trabajo, pretende describir aquellas características o marcadores moleculares en los carcinomas ductales infiltrantes de una muestra de mujeres con dicho diagnóstico, para conocer su comportamiento y la importancia en la toma de decisiones terapéuticas, que suelen ser cruciales para la curación de la enfermedad.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
ASESOR.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
RESÚMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	VII
ÍNDICE.....	VIII
LISTA DE TABLAS.....	X
LISTA DE GRÁFICOS.....	XI
LISTA DE ANEXOS.....	XI
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1 GENERAL	2
1.2.2 ESPECÍFICOS.....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	3
1.4 DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO.....	4
1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
1.6 OBJETIVOS.....	5
1.6.1 GENERAL.....	5
1.6.2 ESPECÍFICOS.....	5
1.7 PROPÓSITO.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	7
2.2 BASES TEÓRICAS.....	10
2.3 MARCO CONCEPTUAL.....	46
2.4 HIPÓTESIS.....	48

2.5 VARIABLES.....	48
2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS.....	48
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	50
3.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	50
3.1.1 TIPO DE INVESTIGAIÓN.....	50
3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	50
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	50
3.3.TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	50
3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	50
3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	51
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	51
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	52
4.1 RESULTADOS.....	52
4.2 DISCUSIÓN.....	57
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	60
5.1 CONCLUSIONES	60
5.2 RECOMENDACIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS.....	67

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1: INDICACIONES, VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL CÁNCER DE MAMA.....	12
TABLA N°2: ULTIMA ACTUALIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA BI-RADS POR MASTOGRAFÍA Y ULTRASONIDO 2014.....	14
TABLA N°3: CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA, SEGÚN INMUNOFENOTIPO Y COMPORTAMIENTO.....	20
TABLA N°4: CARACTERÍSTICAS DE LAS TRES FORMAS DE RECEPTORES DE PROGESTERONA.....	36
TABLA N°5: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	52
TABLA N°6: PORCENTAJE Y FRECUENCIA DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	53
TABLA N°7: PORCENTAJE Y FRECUENCIA DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	54
TABLA N°8: PORCENTAJE Y FRECUENCIA DE SOBREEXPRESION DE HER 2 EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	55
TABLA N°9: PORCENTAJE Y FRECUENCIA DEL TIPO TRIPLE NEGATIVO DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	56

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°1: PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	53
GRÁFICO N°2: PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	54
GRÁFICO N°3: PORCENTAJE DE SOBREEXPRESION DE HER 2 EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	55
GRÁFICO N°4: PORCENTAJE DEL TIPO TRIPLE NEGATIVO DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.....	56

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N° 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	68
ANEXO N°2: INSTRUMENTO.....	69
ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO- CONSULTA DE EXPERTOS.....	70
ANEXO N°4 : MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	73

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama supera a las diferentes neoplasias, por lo que en 2018 se convirtió en el tipo de cáncer más común en Latinoamérica, causando mayores tasas de muertes en comparación a otros cánceres y registró un aumento en comparación con 2012.

Perú no fue la excepción, ya que en 2018 hubo 6,985 casos nuevos y 1,858 muertes por esta enfermedad. La neoplasia de mama representa la segunda más común en nuestro país, afecta a las mujeres adulta y es uno de los principales motivos de carga de enfermedad. En los últimos años, se implementaron políticas de prevención y control del cáncer que mejoraron la atención de las neoplasias desde el aspecto económico; sin embargo, el tratamiento no se ha descentralizado.

La neoplasia de mama incluye un conjunto de tumores con diferente actitud biológica. Esta heterogeneidad clínica y pronóstica se asienta a nivel molecular, con la expresión de diversos marcadores que les dan diversidad biológica. El tipo histológico de cáncer de seno interviene en el pronóstico, por ejemplo: los cánceres de seno no infiltrantes son de mejor pronóstico; lamentablemente los más frecuentes son los infiltrantes en casi 80 %, y son de peor pronóstico.

La mayoría ocurre en mujeres después de la menopausia y son receptores de estrógenos positivos. La presencia de receptores hormonales en el cáncer de mama tiene un valor pronóstico. Los receptores de estrógenos cuentan como valor predecible para la terapia anti - estrógenos y la presencia de receptores de progesterona como pronóstico. Casi el 80% de las neoplasias infiltrantes (como la de nuestro estudio) son positivos para los receptores de estrógenos, y entre el 65 - 70 para receptores de progesterona.

Actualmente, el cáncer de mama es una de las neoplasias más investigadas y de las cuales se conocen con mayor precisión su fisiopatología a nivel

molecular y los diversos mecanismos que los regulan. De tal manera que los estudios de la expresión de dichos receptores confieren valor pronóstico en la neoplasia de la mama.

En el 2010, el ASCO/CAP establece realizar dichos estudios en todos los tumores de mama, independientemente del tipo y grado histológico, además también en las recurrencias.

En este estudio determinaremos la expresión de estos biomarcadores moleculares en una muestra de pacientes con diagnóstico patológico de Carcinoma ductal infiltrante, y reafirmar la literatura en que: La clasificación molecular es un excelente método actual y pronóstico en el cáncer de mama favoreciendo la terapia específica e individualizada para cada paciente y su condición.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

1.2.1 GENERAL

¿Cuáles son las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

1.2.2 ESPECÍFICOS

¿Los receptores de estrógenos en el tumor son característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

¿Los receptores para progesterona en el tumor son característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

¿La sobreexpresión de HER 2 en el tumor es característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

¿El tipo triple negativo es característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Justificación Teórica: El cáncer es una de las primeras 20 causas de muerte en todo el mundo, lo que representa un real problema de salubridad. La neoplasia de la mama es el tipo más común de los cánceres en las mujeres de Estados Unidos, tras la neoplasia de piel. Para nuestro país la incidencia anual calculada es de 28 casos por cada 100,000 habitantes, la tasa de mortalidad es de 8.5 casos por cada 100,000 habitantes, por año, según la IARC y 9.2 casos por cada 100,000 habitantes según MINSA–CDC, 2014. Las tasas más altas de mortalidad por cáncer de mama se registraron en las regiones de Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque, La Libertad y Callao. Cada vez más va en aumento las tasas de incidencia y mortalidad en nuestro país, la presente investigación se realizó para describir las características moleculares del carcinoma ductal de la mama y dirigir el tratamiento personalizado según esta clasificación y de esta manera incrementar las tasas de curación.

Justificación Práctica: Esta investigación tomó en cuenta la significativa morbimortalidad de esta patología y como un importante centro de atención a estas mujeres, se hace pertinente realizar un estudio en el cual establezcamos las características moleculares del cáncer de mama en estas pacientes ya que la presencia o ausencia de éstas; determinará un avance en el diagnóstico y tratamiento lo que influye en el pronóstico, supervivencia, tiempo libre de enfermedad y/o recurrencia.

Justificación Metodológica: La presente investigación es de naturaleza descriptiva, justamente busca mencionar las características moleculares más frecuentes del carcinoma ductal infiltrante en una población, a través de la revisión minuciosa de historias clínicas. Se basó en la literatura actual y podría servir de base para otros estudios.

Justificación social: El presente trabajo puede brindar información vital para la toma de decisiones terapéuticas y sobre todo para incrementar las tasas de curación de la enfermedad contribuyendo a disminuir costos de sobret ratamiento en nuestro sistema de salud.

1.4 DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO

La presente investigación tiene como delimitación:

Espacial: Se planteó el problema de investigación en el servicio de cirugía de mamas, piel y tejidos blandos de Oncosalud – Auna, departamento de Lima, Perú.

Temporal: El periodo en que se realizó esta investigación fue durante el año 2016 – 2017.

Social: Se tomó en cuenta a las pacientes con diagnóstico anatómopatológico de carcinoma ductal infiltrante de la mama, atendidas en Oncosalud- Auna.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Una de las limitaciones y quizá la principal; es que las historias clínicas de los pacientes en estudio en el periodo mencionado no estaban completas con datos necesarios para consignarlos en este estudio. Por tal motivo no pudieron ser incluidos en la muestra a pesar de que se encontraban dentro de la población.

Otro inconveniente para la realización del presente estudio fue el tiempo, ya que el internado medico demanda alta carga laboral, incluso horas de sueño, siendo un problema dedicar tiempo a la realización del proyecto de tesis y a la tesis.

Finalmente, el programa estadístico- SPSS - que se utilizó para esta investigación, se encontraban instalados en el laboratorio de cómputo de la Sede Universitaria, por esta razón no se encontraban disponibles de inmediato.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 GENERAL

1. Describir las características moleculares del carcinoma intraductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.

1.6.2 ESPECÍFICOS

1. Identificar a los receptores de estrógenos del tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.

2. Identificar a los receptores de progesterona del tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.
3. Identificar la sobreexpresión de HER2 en el tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.
4. Identificar al triple negativo como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.

1.7 PROPÓSITO

Esta investigación, principalmente tendrá el propósito de establecer las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama, en pacientes con dicho diagnóstico y periodo ya mencionado, para conocer la diversidad de componentes moleculares a pesar de pertenecer a un mismo “tipo histológico”, con el fin de dirigir la terapéutica, optimizando su respuesta y evitando el sobretratamiento.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1.1 INTERNACIONALES

En el año 2017 **Salazar y Estrada**¹, publican un estudio que tuvo como resultados que el Luminal A se presentó en el 31% de los pacientes y su tratamiento fue principalmente hormonal; seguido por el Triple Negativo en el 26% tratado mayoritariamente con quimioterapia. El HER2 Positivo en el 21%. El subtipo triple negativo presento mayor recurrencia y mortalidad con mayor elevación del P53 y Ki67. El estudio de la inmunohistoquímica realizado en los tumores facilito demostrar que, el subtipo luminal A fue el más frecuente, recibiendo en la mayoría de los casos terapia hormonal. El más agresivo en recurrencia, metástasis, mortalidad y con valor elevado del Gen p53y Ki67, fue el triple Negativo, tratado con quimioterapia

Sharma y col.² en el año 2016, publico una investigación titulada “Immunohistochemical characteristics of breast cancer patients with the comparative study of BRCA1, ER, PR, BCL2, P53 and Ki-67 immunohistochemical markers: a population based study” la cual pretende demostrar las características inmunohistoquímicas (RE, RP, P53, KI 67, BCL-2) en pacientes con cáncer de mama positivos para BRCA1 Donde Se estudian 70 casos seleccionados al azar en el Departamento de Patología, SGRDIMSR, Amritsar con los resultados en donde los positivos para BRCA1 tienen grado más alto y están asociados con clínica y marcadores inmunohistoquímica malos.

UptoDate publica una investigación por **Ping Tang**³, en año 2016 titulado: “Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma”. En el cual se concluye que los marcadores moleculares más utilizados en cáncer de mama son los receptores de estrógenos, Progesterona y HER2 y posteriormente se ha demostrado que la adición de Ki 67, citoqueratina 5 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR

diferencian los luminales en A y B y el subtipo basal del triple negativo. Recientemente se han identificado que el receptor de andrógenos y p53 estratifican aún más estos subtipos moleculares.

En el año 2018, en la revista de la academia de patología de EEUU y Canadá, se publicó un estudio por **Ross y col.**⁴ donde se concluye que los receptores de estrógenos codificado por ESR1, se detecta por inmunohistoquímica en aproximadamente el 70% de los cánceres de mama invasivos y sirve como un fuerte biomarcador predictivo. Se analizaron quinientos ochenta y seis cánceres de mama de pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica utilizando MSK-IMPACT en el período del estudio. Se identificaron alteraciones somáticas de ESR1 en 67 muestras de cáncer de mama de 66 pacientes. Se concluye que las mutaciones ESR1 no disminuyen apreciablemente la tinción ER positiva por inmunohistoquímica. Además de las pruebas de biomarcadores estándar mediante inmunohistoquímica, la evaluación de las mutaciones ESR1 mediante pruebas moleculares puede ayudar a guiar el manejo clínico de pacientes con cáncer de mama Re positivo en el entorno de la resistencia endocrina y la progresión de Enfermedad.

En el año 2016, el Programa nacional de consensos inter -sociedades y el programa argentino de consensos de enfermedades oncológicas⁵ realizan consenso multidisciplinario teniendo como conclusiones que: los factores predictivos están asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento. Los cánceres de mama se clasifican de acuerdo al conocimiento de los: receptores hormonales (RE y RP), Her-2 y Ki-67 en: luminal A, luminal B, Her-2 positivo y triple Negativo

2.1.2 NACIONALES

En Arequipa en el año 2016, **Medina**⁶ realizó un estudio titulado “Hallazgos inmunohistoquímicos en una muestra de pacientes con cáncer de mama atendidos del 2009 al 2013 en el Hospital Ángeles Pedregal” en el cual se llegó a la conclusión que los tumores tipo luminal (receptores hormonales positivos), fueron en su mayoría de buen pronóstico, es decir; bien diferenciados, axilas negativas tamaño tumoral y estadio clínico similar. Sin embargo, los tumores que expresaron HER2- positivo eran de peor pronóstico, axila positiva y tamaño tumoral incrementado.

Linares y col.⁷ publicaron un artículo en la revista peruana de medicina experimental, en el año 2018 titulado “Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el hospital regional Lambayeque y Clínicas Privadas”. Dicho estudio tuvo por conclusión que; los subtipos moleculares confieren un significado crucial en el pronóstico del cáncer de mama, demostrando así la importancia de la determinación de diversos marcadores moleculares como los Receptores de estrógenos, Progesterona y sobreexpresión de HER -2.

En Lima, en el año 2016, **Cabrera**⁸ se realizó un estudio en la Marina de guerra del Perú, el cual se tituló: “Perfil epidemiológico y características inmunohistoquímicas e histopatológicas del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”. Donde se obtuvieron los resultados siguientes: la mayoría tenían diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante en donde la mayoría expresaban receptores para estrógenos y menor cantidad HER-2 negativo, Aprox. 70 % tenían alto grado histológico y compromiso ganglionar. Este estudio muestra la relación importante entre la presentación clínica y los tipos moleculares e histológicos.

En el año 2018, en Lambayeque- Perú, **Jambo y Torres**⁹ realizaron un estudio sobre “Perfil inmunohistoquímico del carcinoma infiltrante de mama en

menores y mayores de 40 años. Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” con un diseño metodológico: observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron 195 pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante, la cual se dividió entre pacientes mayores y menores de 40 años para estudiar la presencia de receptores hormonales, Her2 y grado y tipo histológico. Se concluye que no hubo diferencias significantes entre ambos grupos etarios.

Como indicó **Arrechea y col.**¹⁰ en el estudio de “Subtipos moleculares del cáncer de mama: Implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas”; los tumores luminales fueron de mejor diferenciación y pronóstico, menor tamaño tumoral y ganglios axilares negativos, frente a los que expresaban HER2 de tipo basal donde el tamaño del tumor era más grande, con índice de proliferación alta y estadio clínico más avanzado. Se concluye que la clasificación del cáncer de mama basada en marcadores inmunohistoquímicos permite una mejor definición pronóstica.

2.2 BASES TEÓRICAS

La neoplasia en la mama se presenta como una enfermedad heterogénea, incluyendo varias patológicas asociadas con una variedad de patrones histológicos y biológicos diferentes, puede originarse a partir de cualquier línea celular que forme el tejido mamario, sin embargo, los tumores más frecuentes se originan en células epiteliales que alinean las estructuras ductales terminales. Se ha propuesto que comience como una proliferación acelerada y desregulada de células en la región del conducto lobular terminal, que conduce a la formación de grupos de células que forman el tumor después de un tiempo. Varios factores de riesgo para el cáncer de seno son bien conocidos, sin embargo, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos.¹¹ Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1 y BRCA2, se asocian

a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto figura entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna tiene un efecto protector se ha calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física.

El síntoma más común del cáncer de mama es una nueva masa o protuberancia. Una masa no dolorosa, dura y con bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos del seno pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada. Incluso pueden causar dolor. Otros síntomas de cáncer de seno incluyen: Hinchazón de parte o de toda la mama (aunque no se sienta una protuberancia definida), irritación o hendiduras en la piel, dolor en el seno o en el pezón, retracción (contracción) de los pezones, enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel o del pezón, secreción del pezón que no sea leche maternal. El cáncer de seno se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, incluso antes de que el tumor original en el tejido mamario sea lo suficientemente grande como para poderse palpar.¹

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

En una revisión reciente sobre diagnóstico de cáncer de mama reciente reafirma que el diagnóstico de presunción de cáncer de mama se sigue realizando por mamografía y otras técnicas de imagen sin embargo requiere una confirmación histológica para el diagnóstico definitivo.¹²

El diagnóstico por imagen de este tumor ha evolucionado en los últimos años. En mamografía, se han incorporado las técnicas digitales, los aparatos de ultrasonidos son de mejor calidad, y la resonancia magnética (RM) ha adquirido mayor protagonismo en los algoritmos diagnósticos. No obstante, la mamografía sigue representando el «gold standard» para el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama en población general.¹²

En la tabla 1 se resumen las indicaciones, ventajas e inconvenientes de las técnicas de diagnóstico por imagen en el cáncer de mama.

TABLA N°1: INDICACIONES, VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL CÁNCER DE MAMA

Técnicas	Indicaciones	Ventajas	Desventajas
MAMOGRAFÍA	PRINCIPAL PRUEBA DIAGNÓSTICA EN EL CÁNCER DE MAMA	El sistema BI-RADS se encuentra estandarizado, estableciendo categorías que marcan pautas de actuación	En mamas densas su resolución es menor

<p>ECOGRAFÍA</p>	<p>Cribado del cáncer de mama. Delimitación de lesiones previas cirugía. Realización de biopsias, punciones dirigidas, mediante estereotáxica Técnica diagnóstica y de Cribado complementario a la mamografía. Pacientes jóvenes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en genes BRCA) En Mamas densas Estudio de integridad de prótesis para descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad</p>	<p>De gran ayuda en mamas densas. Muy útil para realizar Punciones diagnósticas en lesiones mamográficas sospechosas visibles por ecografía. Alta capacidad para diferenciar lesiones quísticas de sólidas Seguimiento de algunas pacientes intervenidas por cáncer de mama con cirugía conservadora Gran utilidad en la estadificación prequirúrgica por su Su sensibilidad no se afecta por la densidad mamaria.</p>	<p>No detecta las microcalcificaciones agrupadas Deficiente visualización de las zonas profundas en la hipertrofia mamaria. Muchos falsos positivos (baja especificidad para diferenciar lesiones benignas y malignas) Es una técnica operador dependiente</p>
<p>RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR</p>	<p>Ausencia radiación</p>	<p>de</p>	<p>Empleo de contraste (gadolinio). Coste Elevado Baja disponibilidad Debe realizarse entre los días 7-15 del ciclo menstrual</p>

Fuente: Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria

El informe mamográfico debe incluir los siguientes aspectos:

- Composición de la mama.
- Hallazgos: masa, calcificaciones, distorsión arquitectural, etc.
- Impresión diagnóstica.
- Recomendaciones.

La utilización del sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) permite estandarizar la terminología de los informes mamográficos, que permite así, la toma de decisiones diagnósticas (Tabla 2).

TABLA N°2: ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA BI-RADS POR MASTOGRAFÍA Y ULTRASONIDO 2014

BI-RADS 0	Mamografía: incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria y/o mastografías anteriores para su comparación Ultrasonido y resonancia magnética: incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria
BI-RADS 1	Negativa
BI-RADS 2	Benigna
BI-RADS 3	Probablemente benigna
BI-RADS 4	Sospechosa ----- Mamografía y Ultrasonido <ul style="list-style-type: none"> • 4A: Baja sospecha de malignidad • 4B: Moderada sospecha de malignidad • 4C: Alta sospecha de malignidad

BI-RADS 5	Altamente sugestiva de malignidad
BI-RADS 6	Diagnóstico maligno comprobado por biopsia

Fuente: Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad alcanzada por las técnicas de imagen, el diagnóstico de certeza de malignidad exige la confirmación histológica o citológica, previa al tratamiento definitivo.

En 2013, Caldas establece que “El cáncer de mama no es una enfermedad, sino diez enfermedades distintas”¹³ por tal motivo, en la actualidad es fundamental subdividir el cáncer de mama a nivel molecular ya que cada uno tiene un comportamiento diverso, ya sea para el tratamiento, su respuesta y sobrevida.

BIOPSIA

La biopsia permite la confirmación patológica de las lesiones sospechosas.

Se recomienda en todas las lesiones palpables, en lesiones informadas por mamografía como BIRADS 4 o 5 y lesiones sospechosas a criterio del Médico oncólogo. Los tipos de procedimientos para biopsias son las siguientes:

Biopsia Core obtenida manualmente o bajo guía ecográfica, es la más utilizada, en nódulos y/o distorsiones ^{14,15}.

Biopsia estereotáxica indicada para microcalcificaciones de alto riesgo o reciente aparición, que se visualizan por medio de ecografía. La sensibilidad para biopsia Core por ecografía o estereotáxica es 97% - 99%.

La biopsia excisional con colocación de arpón, en aquellas lesiones que no es posible una biopsia percutánea o lesiones indeterminadas por biopsia Core.

Para la evaluación de adenomegalias axilares se recomienda biopsia por trucut o biopsia por aguja fina. Las lesiones palpables pueden ser estudiadas mediante

PAAF o BAG, evitando en la medida de lo posible la exéresis del nódulo para no imposibilitar la práctica del ganglio centinela, si el tumor es de baja probabilidad de afectación ganglionar o para permitir valorar la respuesta del tumor a un tratamiento neoadyuvante.¹⁶ En el caso de lesiones no palpables, el diagnóstico se puede conseguir mediante Punción por aspiración con aguja fina (PAAF) o Biopsia por aguja gruesa bajo control radiológico, ecográfico o estereotáxica, mediante biopsia asistida por vacío con mamó tomo, siendo precisa en ocasiones la biopsia quirúrgica guiada por arpón.

Además de la valoración patológica del tumor primario, se deberá realizar PAAF de adenopatías loco-regionales sospechosas ya sea axilares, supraclaviculares y mamaria interna.

Ante una lesión sospechosa, el uso de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) permite, además el diagnóstico de las lesiones benignas evitando cirugías innecesarias, como la confirmación de malignidad para plantear el tratamiento adecuado. Entre las limitaciones de la PAAF se cuenta la incapacidad para distinguir entre carcinomas in situ y lesiones invasivas, su escasa utilidad en casos de microcalcificaciones (50% de material insuficiente) y distorsiones arquitecturales, y su gran dependencia de la experiencia del operador. En la literatura se citan cifras de falsos positivos en torno al 0,5% (0-4%) y 10% (1-20%) para los falsos negativos. Además, habitualmente no obtiene suficiente material para estudiar factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores hormonales y HER2),²⁶ por todo ello, se considera que la micro biopsia con aguja gruesa es el método de referencia para el diagnóstico anatomopatológico preoperatorio.³²

TIPO HISTOLÓGICO

El tipo histológico de un carcinoma de mama puede tener valor pronóstico. Clásicamente, se consideraron tumores de buen pronóstico al carcinoma tubular, mucinoso puro, cribiforme y de mal pronóstico a los carcinomas

metaplásicos y al micro papilar. Actualmente, son ejemplo del valor pronóstico del tipo histológico, los carcinomas adenoideo-quístico y secretorio, debido a que, a pesar de tratarse de tumores triple negativos, presentan una evolución favorable.

La ubicación más frecuente de los tumores dentro de la mama es el cuadrante superior externo (50%), seguida por la porción central (20%). En torno al 4% de las mujeres con cáncer de mama tienen tumores primarios bilaterales o lesiones secuenciales en la misma mama. Los cánceres de mama se clasifican de acuerdo con si han penetrado o no la membrana basal limitante: los que se mantienen dentro de este límite se denominan carcinomas

in situ, y los que se han extendido más allá, carcinomas invasivos o infiltrante. En esta clasificación, las formas principales del carcinoma de mama son de acuerdo con su morfología evaluada con técnica de rutina (Hematoxilina - Eosina) y la clasificación de la OMS 2012 vigente.

Esta investigación incluye pacientes con diagnóstico anatómico-patológico de Carcinoma ductal infiltrante, actualmente denominado NOS: "not otherwise specified", según la última clasificación de la OMS, sin especificar el subtipo histológico.

CARCINOMA DUCTAL INVASIVO

El Carcinoma Ductal Invasivo, también conocido como CDI o como Carcinoma Ductal Infiltrante o Carcinoma No Especificado, es el cáncer de seno invasivo más común, presentándose entre un 65 al 85% de todos los casos. El CDI comienza en los conductos galactóforos del seno e invade el tejido circundante. Si no se trata en estado más temprano, puede trasladarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático.

El CDI se caracteriza por un nódulo o masa dura con bordes irregulares. El nódulo se siente más duro, más firme y adherido que los nódulos o masas benignos. La piel sobre el área afectada o el pezón puede verse retraído. En la mamografía, se

ve como una masa con bordes irradiados; algunas veces puede verse con bordes nítidos o con calcificaciones en el área de tumor.

El término carcinoma ductal infiltrante se utiliza para todos los carcinomas que no pueden ser subclasificados en uno de los tipos especializados ya mencionados. La mayoría (70-80%) de los cánceres se encuadrarían en este grupo. Este tipo de cáncer se asocia normalmente a CDIS (carcinoma ductal in situ) y, más raramente, a CLIS (carcinoma lobulillar in situ). La mayoría de los carcinomas ductales producen una respuesta desmoplásica, que reemplaza la grasa normal de la mama (lo que da lugar al aumento de densidad en la mamografía) y forma una masa palpable dura. El aspecto microscópico es bastante heterogéneo y varía desde tumores con formación de túbulos bien desarrollados y grado nuclear bajo a tumores formados por sábanas de células anaplásicas.

Los márgenes del tumor pueden ser irregulares y observarse la invasión de los espacios linfoc vasculares. Dos tercios de los casos expresan receptores para estrógenos o progesterona, y en un tercio existe sobre expresión de HER2/NEU.¹⁷

El corte o el raspado produce, en los casos típicos un sonido similar al corte de una castaña, por la existencia de pequeños focos centrales puntiformes o hileras de estroma con elastosis de color blanco yeso, y focos pequeños ocasionales de calcificación. Con menos frecuencia, los carcinomas tienen un borde bien definido y una consistencia más blanda. Existe una gama amplia de aspectos histológicos. Los carcinomas bien diferenciados muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños y raras figuras mitóticas. Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden tener túbulos, pero también contienen grupos celulares sólidos o células infiltrantes aisladas. Estos tumores tienen un grado mayor de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas. Los carcinomas poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos irregulares agrandados. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral.¹⁸

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Diversos estudios han demostrado que la presencia de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) en el tumor se correlaciona con la respuesta a la terapia hormonal. Las tasas de respuesta a la terapia hormonal en el cáncer de mama avanzado alcanzan un promedio de aproximadamente 40 % en los tumores que son positivos para unos de estos receptores y del 60 al 80 % para los tumores que son positivos a ambos, aproximadamente.

La clasificación del cáncer de mama en subtipos mediante la expresión de receptores hormonales (RH) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) por inmunohistoquímica (IHQ) es una práctica estándar para la toma de decisiones terapéuticas y poder relacionar mejor el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La elección del tratamiento sistémico debe realizarse teniendo en cuenta el fenotipo del tumor, los tumores con expresión hormonal deben ser tratados con hormonoterapia y/o bloqueo del eje gonadal y las pacientes con sobreexpresión del HER2 deben recibir tratamiento dirigido con bloqueo anti HER2. La población anciana suele presentar tumores de características más indolentes, con bajo índice de proliferación, expresión normal de p53 comparado con mujeres jóvenes. Además, los tumores tienen mayor expresión hormonal (85% vs 70% en mujeres ≥ 65 años y menores de 50 años, respectivamente) y menor sobreexpresión de HER2; sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes la sobreexpresión de HER2 está asociado a mal pronóstico.

Con el desarrollo de técnicas que analizan los perfiles genéticos tumorales, se determinaron la presencia de diversos fenotipos o firmas moleculares. Esta clasificación molecular sugiere cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y basal-like. Existen varias formas de clasificar los subtipos, como se puede ver en la tabla 3.

TABLA N°3: CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA, SEGÚN INMUNOFENOTIPO Y COMPORTAMIENTO

SUBTIPO	INMUNOFENOTIPO	COMPORTAMIENTO
LUMINAL A	<p>RE y RP: Alta expresión de receptores hormonales (>10%).</p> <p>HER 2: No amplificado</p> <p>KI 67%: Bajo índice de proliferación (<20%)</p> <p>Baja carga tumoral.</p>	<p>Subtipo menos agresivo y según la plataforma molecular multiparámetro de pronóstico favorable. Bajo grado histológico. Compromiso ganglionar bajo o ausente. Tamaño tumoral pequeño. Responden a tratamiento anti hormonal.</p>
INTERMEDIO		<p>Plataforma molecular multiparámetro con pronóstico intermedio. No hay certeza en cuanto al grado de riesgo y respuesta a la terapia anti hormonal y terapia citotóxica.</p>
LUMINAL B	<p>RE y RP: Pueden presentar niveles bajos de RE (+), RP (<20%)</p> <p>Her 2: Amplificado o no</p> <p>KI 67%: Alto índice de proliferación (>20%)</p>	<p>Similar al luminal A, pero con plataforma molecular multiparámetro de pronóstico desfavorable. Más frecuente en receptor estrógeno</p>

		positivo y progesterona negativo. Alto grado histológico. Compromiso ganglionar y linfovascular extenso. Tamaño tumoral grande
BASAL	RE y RP: Negativos Her 2: No amplificado TRIPLE NEGATIVO Presencia de citoqueratinas: CK5/6, CK14, CK16 KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (>20%)	Habitualmente es un subtipo agresivo Frecuentes en mujeres afroamericanas y premenopáusicas. Alto grado histológico.
HER 2	RE y RP: Muy baja o nula expresión Her 2: Amplificado KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (>20%)	Sub tipo altamente agresivo y de pobre pronóstico Frecuentes en mujeres afroamericanas y premenopáusicas. Alto grado histológico.

Fuente: Clasificación molecular del cáncer de mama

RECEPTORES HORMONALES

La hormona (H) y su receptor (R) forman un complejo (H-R), que presenta las siguientes características:

Adaptación inducida: la fijación de la hormona al receptor implica una adaptación estructural recíproca de ambas moléculas, similar a lo que sucede a la unión sustrato enzima.

Saturabilidad: el número de receptores existentes en una célula es limitado; si se representa en un sistema de coordenadas la cantidad de hormona fijada a receptores en una porción determinada de tejido en función de la concentración de hormona, se obtiene una curva hiperbólica.

Reversibilidad. La unión hormona-receptor es reversible.

Afinidad. Es la capacidad de fijación de un ligando al receptor, que es determinada por las propiedades moleculares del receptor.¹⁹

Los tejidos diana o blanco son aquellos que contienen los receptores específicos y resultan afectados por una hormona. El carácter y naturaleza de la respuesta dependen de la especialización funcional de la célula blanco. A veces una misma hormona desencadena respuestas diferentes en células distintas. Por ejemplo, la adrenalina produce activación de la glucogenólisis en músculo esquelético y estimula la lipólisis en adipocitos. Se denominan agonistas a los compuestos de estructura semejante a la del agente fisiológico (hormona, neurotransmisor) con capacidad para unirse al receptor y provocar una respuesta. Esta puede ser de igual, mayor, o menor intensidad que la inducida por el agente natural. Los antagonistas se fijan al receptor, pero no producen respuesta, comportándose como inhibidores competitivos. No es necesario que la totalidad de los receptores de la célula esté unida a hormona para obtener una respuesta máxima. Comúnmente esto ocurre cuando alrededor del 20% de los receptores está ocupado por hormona. El resto corresponde a los llamados "receptores de reserva". La membrana no es un dispositivo rígido, sino que dotado de un alto grado de fluidez, gracias a la cual las proteínas asociadas a la membrana tienen libertad para desplazarse en todas direcciones, por ello se habla de "receptores móviles". El número de receptores de un tipo determinado en la superficie de una célula puede variar entre 10.000 y 20.000. La cantidad de receptores intracelulares es generalmente mucho menor.

Para poder identificar dichos componentes moleculares se utiliza la técnica de Inmunohistoquímica (IHC), siendo es una herramienta confiable que permite

subclasificar estas neoplasias en diversas categorías usando marcadores, con lo cual se logra establecer parámetros necesarios en el diagnóstico y pronóstico.¹⁹

La IHC es una técnica utilizada para determinar la presencia y el nivel específico de proteínas celulares, mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés. El anticuerpo se mezcla con componentes celulares de un tumor. Después de un determinado tiempo, la mezcla se enjuaga y sólo los anticuerpos que se unieron se quedan. La presencia de anticuerpos puede

ser detectada utilizando un microscopio porque las áreas que se unieron al anticuerpo se verán diferentes. Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que el cambio de color aumentará. Esto permitirá que la prueba no sólo revele si está presente la proteína sino una cantidad relativa de la proteína.¹⁹

CLASIFICACIÓN

Algunos receptores están localizados dentro de la célula y éstos funcionan como factores de transcripción (por ejemplo, receptores para hormonas esteroides), actuando a nivel nuclear regulando la expresión génica. Otros receptores están localizados sobre la superficie celular y funcionan primariamente para transportar los ligandos dentro de la célula por un proceso llamado endocitosis mediada por receptor, que también actúan a nivel nuclear regulando la expresión génica. También en la superficie celular se localizan receptores que desencadenan caminos de señalización intracelular (transducción de señal) mediante la formación de segundos mensajeros. Receptores Nucleares (RN) Son receptores intracelulares que funcionan en el núcleo de la célula blanco para regular la expresión génica (independientemente de su ubicación original que puede ser nuclear,

citoplasmática o incluso mitocondrial, como es el caso de un subtipo de receptores de hormonas tiroideas de estrógeno y progesterona).

Los receptores nucleares son proteínas, en algunos casos hay múltiples genes que codifican para múltiples receptores. Además, hay múltiples receptores para una misma hormona que pueden derivar de un solo gen, ya sea por utilización de un promotor alternativo o por “splicing” (corte y empalme) alternativo. Finalmente, algunos receptores pueden mediar la señal de más de una hormona, por ejemplo, el receptor de mineralocorticoides (aldosterona) tiene igual afinidad por el cortisol y probablemente funciona como receptor de glucocorticoides en algunos tejidos, como el cerebro.¹⁹

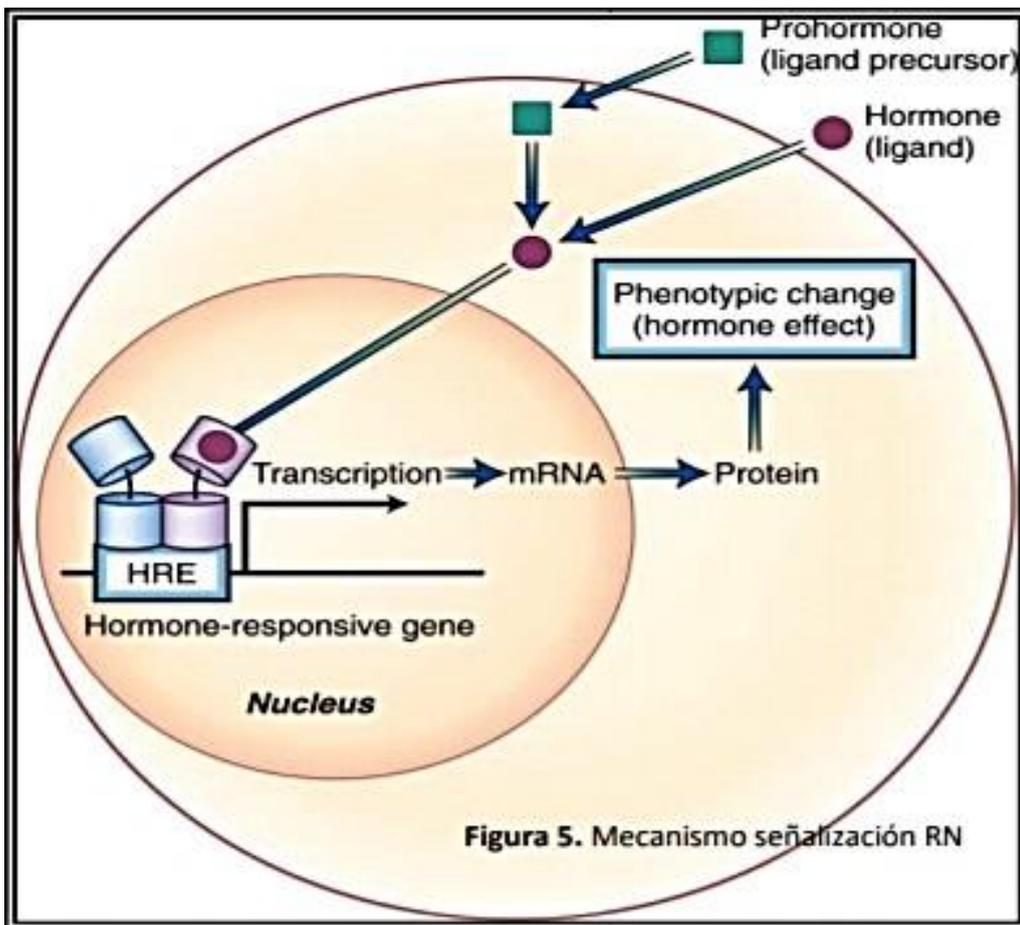
Los resultados de la prueba se basan en la capacidad de las células teñidas o el porcentaje de células teñidas. La IHC es comúnmente utilizada en nuestro medio porque no es cara, no requiere equipos especiales y generalmente es precisa.¹⁹

SECUENCIA DEL MECANISMO DE ACCIÓN. (figura 1)

- Ingreso de la hormona al interior de la célula.
- Unión de la hormona a su receptor específico (en el citosol o núcleo) con desplazamiento de las Hsp: formación del complejo Hormona-Receptor (H-R).
- Cambio conformacional del receptor con formación de dímeros (homo o heterodímeros).
- Traslocación del complejo H-R al núcleo (si antes se hallaba en citosol).
- Unión del complejo H-R a secuencias específicas del ADN denominadas “Elementos de Respuesta a Hormona” (HRE; hormon receptor element), generalmente ubicados corrientes arriba del promotor del gen blanco.
- Interacción del complejo H-R con factores de transcripción unidos al sitio promotor. Esta unión influye sobre el complejo de iniciación para ubicar correctamente a la ARN Polimerasa.

- Iniciación o represión de la transcripción del gen blanco.

Figura 1: Secuencia de mecanismo de acción de los Receptores Hormonales.



RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

El receptor de estrógeno (RE) es una proteína perteneciente a la súper familia de receptores nucleares, la cual incluye también otros receptores de hormonas esteroideas, el receptor de la vitamina D, retinoides, hormona tiroidea y algunos receptores huérfanos,²⁰ fue identificado hace aproximadamente 40 años, en 1962 Jensen et al. y escribieron la presencia de sitios de unión de estrógeno en diferentes tejidos de ratas.²⁰

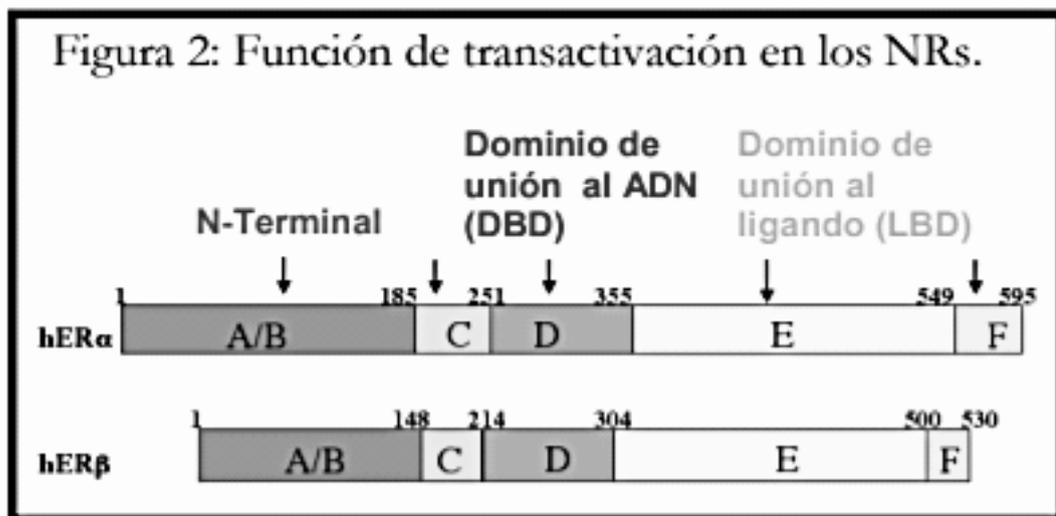
En el pasado se creía que el estrógeno ejercía sus efectos a través de un receptor clásicamente conocido como RE α . Luego se identificó otra molécula en próstata de rata que contiene dominios estructurales y funcionales comunes al RE α y que fue llamada RE β . Se conoce que estos RE se diferencian en su origen genómico, encontrándose al RE α localizado en el brazo largo del cromosoma 6 en humanos, mientras que el RE β está ubicado en la banda q22-24 del cromosoma 14.^{21,22} La existencia de dos isoformas para el RE podría explicar el porqué de los efectos selectivos de los estrógenos, sugiriendo que éstos radican en el control de diferentes subgrupos de promotores de respuesta para cada subtipo de receptor, lo que implica que se produzca una expresión diferente de los RE en cada tejido blanco.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS.

Actualmente se conoce que la estructura del RE α está formada por 595 aminoácidos y tiene tres dominios, uno amino-terminal regulador, hipervariable, relacionado con la función de transactivación, otro central de unión al AND (DBD), altamente conservado, responsable de la dimerización, especificidad de unión y localización nuclear del receptor, y uno carboxi-terminal de unión al ligando (LBD). En cambio, RE β contiene 530 amino ácidos y es más corto porque le falta una porción del dominio carboxi-terminal, que determina la unión de ciertos anti estrógenos, (figura 1).

Tanto el RE α como el RE β presentan dominios estructurales y funcionales comunes, la más alta homología entre ellos corresponde al DBD (97%), mientras que el LBD presenta una homología menor (55%). Ambos receptores se unen al estrógeno y a los elementos de respuesta a estrógeno (EREs) con alta afinidad; sin embargo, algunas diferencias en su estructura y en la distribución en los tejidos los hacen comportarse en forma distinta con respecto a la función. el RE β ejerce funciones biológicas distintas al RE α , incluso ciertas observaciones indican que RE β puede tener efectos opuestos a los del Re α .En este sentido, se ha observado que el RE α y RE β varían su expresión durante la proliferación y diferenciación celular, de forma tal que el RE α parece ser necesario para el desarrollo básico y crecimiento de tejidos sensibles a estrógeno y el RE β se considera el responsable de la maduración funcional y está involucrado en la inhibición de la proliferación celular. De esta manera, los RE ejercen roles determinantes en el mecanismo de acción de estrógenos.²¹

Figura 2: Función de transactivación en los NRs



MECANISMO MOLECULAR DE ACCIÓN DE RE.

El estrógeno y ligandos similares circulan en el plasma sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas, éstos se disocian para entrar en la célula donde se unen a sus receptores en el citoplasma. los efectos génicos de estas hormonas producen cambios a largo plazo, desencadenando repuestas biológicas mediadas por la interacción con el ADN, lo que modifica la expresión genética e induce a la síntesis de enzimas específicas u otras proteínas, como sucede en el cáncer.

La unión del RE con estrógeno o moléculas similares le producen un cambio conformacional que promueve el homo o hetero dimerización del receptor, facilitando su traslado al núcleo y la unión de este con alta afinidad a regiones promotoras ubicadas en el ADN, llamadas elementos de respuestas a estrógeno (RE). El complejo ligando-RE-ADN provoca la unión de co reguladores que controlan la expresión de genes que responden a estrógeno. El RE media la transcripción genética a través de dos dominios distintos de transactivación, que están localizados en la región A/B, amino-terminal (AF-1) y en la región E (AF-2), carboxi-terminal del receptor. Para que se produzca la actividad transcripcional máxima del RE se requiere de ambos dominios; sin embargo, con ciertos promotores AF-1 y AF-2 pueden funcionar independientemente. Además, actualmente se sabe que el dominio AF-1 es independiente de hormona, mientras que AF-2 es hormona-dependiente y recientemente se demostró que la actividad de la región AF-1 del RE β es insignificante comparada con la AF-1 del RE α , pero la actividad de AF-2 es comparable para ambos receptores. En consecuencia, los genes que requieren la activación de ambos dominios presentarán una actividad transcripcional mayor cuando funcionan con RE α . También es claro que ciertos ligandos se comportan como agonistas parciales cuando la transactivación es producida sólo a través de AF-1, mientras que cuando trabajan sólo con AF-2 funcionan como anti-estrógenos o antagonistas puros.

De esta manera, un mismo ligando puede presentar diferentes efectos dependiendo del tipo de RE presente en el tejido.²¹

VÍAS ALTERNATIVAS DE ACCION DE LOS RE.

Además del mecanismo clásico de activación del receptor por medio de la unión directa al ADN, existen otras vías que también pueden activar ambas isoformas y que aumentan la complejidad de la traducción de la señal.²⁹

La primera, consiste en la fosforilación dependiente de la hormona, y es importante para la unión del receptor a los RE.

Otra vía es la comunicación cruzada entre diferentes vías de señalización, que también puede promover la activación del RE; así los receptores del factor de crecimiento similar a insulina (IGF) y de Tiroxina quinasa pueden activar el RE a través de la fosforilación directa de residuos específicos.

De esta manera, cuando un agonista se une al RE, la hélice alfa (H12) del dominio C-terminal en el LBD, se coloca de tal forma que expone el sitio para que se una el coactivador y en consecuencia se aumenta la transcripción. En cambio, al unirse un ligando antagonista que tiene una cadena lateral grande, esto obliga a H12 a disponerse de una manera que produce impedimento estérico imposibilitando la unión de coactivadores y disminuyendo de esta forma la expresión genética.

Otro mecanismo del RE para regular la transcripción es por medio de los elementos de respuesta AP-1, éste depende del subtipo de RE presente y de la interacción directa de esa isoforma con los factores de transcripción c-fos y c-jun de AP-1, los cuales regulan genes involucrados en la proliferación, diferenciación, motilidad celular y apoptosis.

Debido a que los RE responden a la hormona con la expresión de genes blanco, los RE son considerados como factores determinantes en el mecanismo de acción de estrógeno, y ejercen su acción tanto en la transcripción como en la traducción de la señal. los estrógenos median sus efectos a través de la unión a proteínas nucleares conocidas como receptores de estrógeno. Antes de entrar a

un órgano blanco para ejercer su acción, los estrógenos se disocian de la proteína que lo transporta por la sangre y se unen a los RE los cuales alteran su conformación y van a sitios específicos del ADN llamados ERE, activándose de esta manera la transcripción de genes específicos.²²

El ligando en este caso los estrógenos, se unen al receptor de célula blanco causándole cambios, que condicionan secuencias de reacciones, permitiendo un cambio en la función celular. Diferentes grupos de células puede tener diferentes grupos de receptores para el mismo ligando, cada uno de los cuales inicia una respuesta diferente; o puede estar el mismo receptor en varios tipos celulares y la unión al mismo ligando, puede desencadenar una respuesta diferente en cada tipo de célula. Está claro que un receptor proteico se une en forma específica a un ligando; en la mayoría de los sistemas receptor-ligando la función del ligando es sólo unirse al receptor, la sola función del ligando es cambiar las propiedades del receptor. La comunicación intercelular puede ser endocrina (la cual discute), paracrina y autocrina.

Investigadores de la universidad de Illinois acaban de encontrar que los niveles altos del gen XPO1 indican si un paciente está en riesgo a presentar resistencia al tratamiento con un conocido fármaco contra el cáncer.²³

Aproximadamente un 70% de casos de cáncer de mama son positivos para el receptor de estrógenos. En la actualidad, este tipo de cáncer suele estar asociado a un mejor pronóstico. No obstante, las terapias endocrinas disponibles muestran un efecto limitado, puesto que en un 30% de las pacientes se produce recurrencia del tumor, lo que empeora las perspectivas para las pacientes (la mayor parte de las muertes por cáncer de mama se producen en estos casos de cáncer recurrentes). Esta situación hace necesario el diseño de nuevas aproximaciones para actuar contra el cáncer, mejorar la capacidad para detectar si una paciente concreta presenta riesgo a desarrollar resistencia al tratamiento o evitar la aparición de resistencia.

El tamoxifeno es un fármaco comúnmente utilizado como tratamiento complementario en el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos. El tamoxifeno actúa como modulador de este receptor en las células tumorales, evitando su activación ante la presencia de estrógenos y con ello el crecimiento y proliferación de las células cancerosas.

En estudios previos, los investigadores habían demostrado que el receptor de estrógenos interviene en la activación y regulación de ERK5, una proteína quinasa que regula la capacidad de invasión de las células tumorales circulantes facilitando la comunicación de las señales del exterior de la célula al interior del núcleo. Además, el bloqueo del receptor de estrógenos con inhibidores frenaba el transporte de ERK5 al núcleo. El equipo planteó entonces que podría haber una relación entre aquellas rutas moleculares implicadas en el transporte de factores desde el citoplasma al núcleo (y viceversa) y la respuesta de las células tumorales al tratamiento.

Apoyando esta teoría, los investigadores observaron que la localización nuclear de la proteína ERK5 se reduce durante el desarrollo de la resistencia al tamoxifeno, por lo que decidieron estudiar en profundidad los genes relacionados con el transporte molecular hacia y desde el núcleo celular y su relación con ERK5.

El equipo analizó la expresión de genes relacionados con el transporte de moléculas hacia y desde el núcleo celular y combinó esa información con la disponible de bases de datos de tumores de mama. De este modo crearon una lista de 13 genes relacionados con el transporte nuclear relevantes clínicamente para los pacientes. La elevada expresión de los 13 genes tenía valor predictivo respecto a una menor supervivencia de los pacientes y mayor recurrencia tumoral. Uno de los genes, XPO1, destacaba especialmente por ser el único cuya elevada expresión estaba asociada a ambas características, la peor supervivencia y la mayor recurrencia del tumor.²³

A partir de diferentes experimentos con cultivo de células de cáncer de mama, los investigadores encontraron que XPO1 regula la localización de ERK5 dentro de la célula. Además, el aumento de la expresión del gen está relacionado con la aparición de células resistentes al tamoxifeno. Por último, observaron que cuando XPO1 es inhibido, las células resistentes al tamoxifeno recuperan la sensibilidad al tratamiento lo que plantea posibles aproximaciones terapéuticas para las pacientes con tumores de mama positivos para el receptor de estrógenos.²³

Según Tolosa ¹² señala que: “Cuando se trata aquellos tumores resistentes a tamoxifeno con el inhibidor de XPO1 en combinación con el tamoxifeno, fuimos capaces de bloquear completamente la progresión del tumor,” “Incluso semanas después de que se llevara a cabo el tratamiento, no vimos ninguna recurrencia del tumor.”

Este equipo propone un modelo según el cual conforme los tumores positivos para el receptor de estrógenos adquieren resistencia al tamoxifeno, un grupo de proteínas implicadas en el transporte nuclear aumentan su expresión, lo que lleva al aumento de la exportación de ERK5 desde el núcleo. Esto hace por una parte que el receptor de estrógenos no pueda responder al tamoxifeno y por otra que ERK5 permanezca en el citoplasma y se una a otras proteínas para contribuir a la tumorigenicidad y la resistencia al tamoxifeno.

Los resultados del trabajo señalan por primera vez a la ruta de transporte nuclear como implicada en cáncer y resaltan la importancia de evaluar no sólo la actividad de las proteínas sino también su localización en el contexto del cáncer. Además, sugieren que la relocalización de las proteínas como ERK5 al núcleo podría mejorar la respuesta al tamoxifeno. En este sentido, los primeros resultados apuntan a que la inhibición del transporte del núcleo al citoplasma podría mejorar la respuesta al tratamiento y retrasar la aparición de resistencia y recurrencia.¹²

RECEPTORES DE PROGESTERONA

La progesterona es esencial para el desarrollo de la glándula mamaria normal durante la pubertad y en la preparación de la mama para la lactación. Está implicada en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. In vitro, tanto estrógenos como progesterona inducen proliferación de líneas celulares derivadas de tumores de mama de seres humanos, mientras que en mujeres posmenopáusicas que tomaron terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada con estrógenos y progesterona, tienen una mayor incidencia de cáncer de mama que las mujeres que sólo tomaron estrógenos. Estas observaciones implican fuertemente a la progesterona en la etiología de la enfermedad, aunque la acción y los mecanismos moleculares por medio de los cuales la progesterona promueve crecimiento aún no están bien comprendidos.²⁴

Estos receptores son miembros de la superfamilia de receptores nucleares esteroides, considerados como factores de transcripción activados mediante unión a hormona. El gen del RP se encuentra en el cromosoma 11 q22-23.

La progesterona ejerce una serie de efectos biológicos en una variedad de sistemas orgánicos, entre los que se incluyen los sistemas cardiovasculares, nervioso central y óseo. No obstante, esta hormona se conoce sobre todo por su papel primordial en la regulación del sistema reproductor femenino, incluso durante el embarazo y el desarrollo de las glándulas mamarias. La función de la progesterona es regulada por su interacción con el receptor de la progesterona (PR, en sus siglas en inglés), miembro de una superfamilia de 50 factores de transcripción nuclear activadas por ligandos que se pueden dividir en seis subfamilias. Otros miembros de esta vasta familia incluyen los receptores del glucocorticoide, andrógeno, estrógeno, las hormonas tiroideas y el ácido retinoico.²⁴

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA PROGESTERONA.

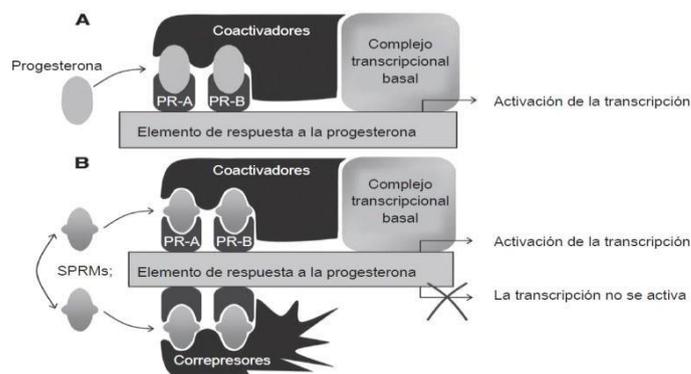
La acción de la progesterona está mediada por RP. A través de una vía genómica o no genómica. La vía genómica fue la primera que se estudió, se lleva a cabo directamente en el núcleo de las células. Sin embargo, recientemente se ha identificado una acción no genómica o no transcripcional de la progesterona, mediante mecanismos de transducción de señales a través de receptores de membrana citoplasmática o citoplasma de las células.

ACCIÓN DE LA PROGESTERONA A TRAVÉS DE LA VÍA GENÓMICA

Después de penetrar en el citoplasma de la célula diana, la progesterona se une a su receptor (PR), lo cual produce un cambio de la conformación del PR que resulta en la disociación de las proteínas chaperonas, la dimerización del PR y la unión del complejo progesterona- PR a los elementos de respuesta a la progesterona en el promotor de las células diana. Las dos isoformas distintas del PR (PR-A y PR-B) ejercen actividades biológicas diferentes según selectividad para diferentes genes. Esto permite al complejo proteico Progesterona- PR interactuar con coactivadores, así facilitando la comunicación con el complejo transcripcional basal, lo cual produce, en última instancia la transcripción del gen diana. Los receptores de las hormonas esteroideas, incluyendo PR, También puede activar las vías de señalización no genómicas en ausencia de las hormonas esteroideas. La interacción de los SPRMs con las isoformas del receptor de Progesterona (PR-A/B) induce un cambio de la conformación del PR, lo cual permite una captación más potente de los correpresores (tales son el correpresor del receptor nuclear [NcoR]) y el mediador silenciador del receptor de la hormona retinoidea y tiroidea [SMRT]) que la inducida por la progesterona. No obstante, bajo estas condiciones el dominio Ligando - Unión del PR También puede interactuar con los coactivadores SRC-1 y AIB1. Como las características exactas el cambio de conformación del PR, y por lo tanto el equilibrio de la interacción con los coactivadores y correpresores dependen de la identidad de la molécula individual SPRM al que se une el PR, cada SPRM posee una firma molecular singular. Además, la actividad exacta de cada SPRM varía según el

tejido, dependiendo de los niveles relativos de los coactivadores y correpresores en cada entorno celular.²⁴

Figura 3. Mecanismo de Acción



ACCIÓN NO GENÓMICA O DIRECTA DE LA PROGESTERONA

La acción esteroide genómica clásica que implica la transcripción de ADN y la síntesis de proteínas, es un proceso relativamente lento que puede tomar horas a días para provocar una respuesta biológica. Sin embargo, muchas acciones de la progesterona se producen en cuestión de segundos o minutos (<30 min). Estas acciones no genómicas, han sido bien reconocidas y estudiadas extensamente durante las últimas décadas.

En la forma no genómica, el RP puede rápidamente estimular el uso de vías de señalización citoplasmática mediada por cinasas. Estos efectos biológicos incluyen cambios en la secreción de hormona, el transporte de moléculas pequeñas, activación de canales iónicos y estimulación de enzimas citoplasmáticas tales como MAPK, PKA y PI3K, los cuales no explican la actividad transcripcional del RP. La progesterona causa activación de MAPK a través de la activación directa o indirecta de la cinasa c-Src, y la activación de MAPK por expresión de la cinasa de MAPK activa exógena 1 o mediante la activación transcripcional dependiente de ligando del RP. La activación de c-Src/MAPK por RP es mediado indirectamente por la interacción del dominio SH2 de Src, con la fosfotirosina 537 del RE- α .

Interesantemente, en la forma no genómica algunas de las acciones se producen en ausencia del RP nuclear. En este sentido, recientemente se han identificado sitios de unión específicos de progesterona en la membrana celular. Actualmente, se reconocen tres formas de RP que median la acción no genómica:

Los receptores de membrana de progesterona (RP m), los de componente de membrana (PGRMC1), y los nucleares de progesterona (NPR). Al parecer el RP, también puede residir en la membrana celular externa en un subconjunto de carcinomas mamarios.

Los RP m recientemente descritos son proteínas que tienen siete dominios transmembranales integrales, que median su función a través de proteínas G acopladas a vías de señalización. En la Tabla 4 se resumen las principales características de cada forma de RP.²⁴

TABLA N°4: CARACTERÍSTICAS DE LAS TRES FORMAS DE RECEPTORES DE PROGESTERONA

Tipo	Localizacion	Subtipos	Función	Papel en el cáncer de mama en humanos
RN	Citoplasma /nucleo	A,B,C	FT	Transcripción de genes (Ciclinas D1, c-myc,c-fos,p21).
RM	Membrana celular	A, β, γ	RM	Activacion de las vías de señalización (EGFR, MAPK,c-Src)
CRMP	Menbrana celular	1,2	RM	Se encuentra disminuida su expresión en etapas avanzadas (III-IV) .Sin embargo , aún no se conoce que papel juega.

RN:Receptor nuclear de progesterona; RM: Receptor de membrana de progesterona ; CRMP: Componente del receptor de progesterona-1. Ft: Factor de transcripción,Rm : Receptor de membrana

Al parecer cada uno con diferentes funciones. Los tres subtipos de receptores han sido detectados en células humanas de cáncer de mama. Evidencias experimentales en líneas celulares de cáncer de mama sugieren que la progesterona puede activar vías de señalización a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y de las proteínas G heterotriméricas dependientes del RP m.

Si bien, muchos aspectos de la acción del RP originalmente se han descubierto en modelos animales o en líneas celulares de cáncer de mama. También existen evidencias clínicas que sugieren un papel directo para los RP en cáncer de mama. El estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (Women's health Initiative) y el estudio de un Millón de Mujeres (Million women study), demostraron que las mujeres posmenopáusicas que recibieron TRH a base de progesterona en combinación con estrógenos, experimentaron un mayor riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en comparación con las que sólo tomaron estrógenos. Además, los tumores fueron más grandes y de alto grado. El estudio de un Millón de Mujeres también encontró que las mujeres que tomaban TRH en el momento del diagnóstico, mostraron un mayor riesgo para morir por cáncer de mama. Los datos preclínicos sugieren fuertemente un papel importante de los RP, en la biología del cáncer de mama.²⁴

HER2

El HER2, conocido también como ErbB2 y designado como cúmulo de diferenciación CD340 y p185, es un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17, concretamente en la región 17q21.1. Codifica una glicoproteína de 185 kDa con actividad tirosina quinasa en su dominio intracitosólico. Se trata de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano, aunque, a la fecha no se le conocen ligandos y se lo considera un receptor huérfano. Es clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. Se ha convertido en un importante marcador y diana de tratamiento oncogénico, especialmente del cáncer de mama.²⁵

Se sobre expresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con cáncer de mama. Esto está asociado a una incrementada actividad biológica del tumor, es decir, una tasa de división acelerada por mayor respuesta de la célula a los niveles normales de factores de crecimiento. Generalmente es indicativo de una evolución desfavorable del cáncer de mama.

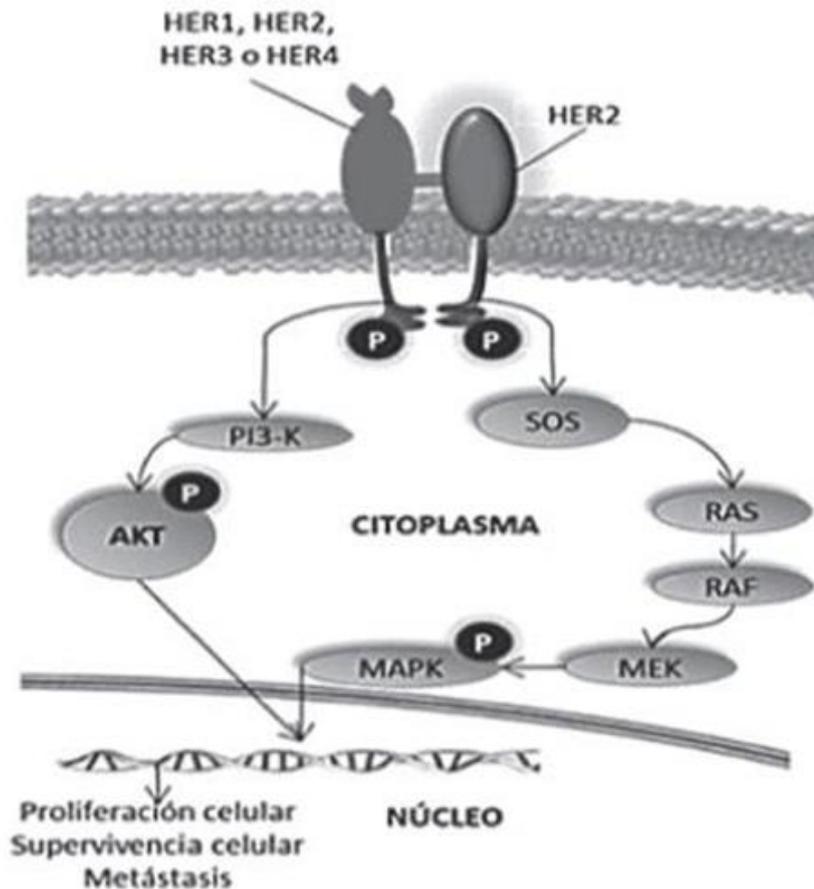
Las pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de HER2/neu presentan generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales.²⁵

Cerca del 30% de los cánceres de mama están caracterizados por una amplificación de este gen y por la sobreexpresión de su producto proteico. Una célula que produzca este receptor en niveles normales tiene dos copias del gen y 50.000 copias de la proteína. Sin embargo, en células cancerígenas con HER2 amplificado hay más de dos copias del gen y aproximadamente

1.000.000 de copias de la proteína.

HER2 es un componente fundamental de complejas vías de señalización (figura que incluyen a los miembros de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER), muchos de los cuales también están involucrados en la formación de procesos oncogénicos. Su alteración en células normales puede dar lugar a una sobreexpresión, conduciendo a la proliferación y crecimiento. La existencia de varios receptores anormales de esta familia se ha vinculado al crecimiento del tumor, su supervivencia y metástasis. La dimerización es un requerimiento esencial de la funcionalidad y de las vías de señalización en las que participa HER2. Esta ocurre entre dos receptores iguales (homo dimerización) o dos receptores distintos (hetero dimerización). Sin embargo, en cánceres HER2 positivos la sobreexpresión de este receptor está asociada con la dimerización excesiva que contribuye a supervivencia celular, proliferación celular y carcinogénesis.²⁶

Figura 4: Vías de transducción de señales por la familia HER.



La positividad de HER2 (c-erbB-2) es un excelente factor predictivo que se correlaciona con alta proliferación, grado histológico y compromiso ganglionar la evaluación de la sobre expresión de este gen debe determinarse en todos los pacientes, sea enfermedad temprana o avanzada.

Actualmente la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomienda la investigación de la sobreexpresión de este gen según

- técnica de Inmunohistoquímica (IHC).
- técnica de Hibridación in situ Fluorescente.
- Según Hibridación in situ (ISH).²⁷

Actualmente se plantea el Principio de detección de la técnica DISH que se basa en el uso de anticuerpos reporteros etiquetados con peroxidasa o fosfatasa alcalina que son detectados mediante una reacción enzimática. El sistema emplea dos tipos de sondas de ADN, una para la detección del gen HER2 y otra para el cromosoma 17 (Chr17). Su especificidad está parcialmente garantizada por el uso de segmentos de ADN idénticos a los usados en FISH. Las sondas híbridadas se visualizan con ayuda del microscopio óptico como puntos discretos negros y rojos en los núcleos de las células del tumor que representan el gen HER2 y el cromosoma 17, respectivamente.²⁶

Un diagnóstico preciso y confiable de HER2 es crucial a la hora de dirigir el tratamiento y establecer el pronóstico clínico correcto. Los resultados indeterminados (2+) del estado de HER2 obtenidos por inmunohistoquímica deben ser esclarecidos por técnicas de hibridación In situ para así evitar sobrecostos e ineffectividad del tratamiento con Trastuzumab y otros medicamentos en pacientes con resultados falsos positivos. Hasta la fecha, las técnicas de inmunohistoquímica e hibridación In situ con fluorescencia (FISH) son las más utilizadas para el diagnóstico In vitro de HER2. Las técnicas de hibridación In situ se han destacado por su alta especificidad y sensibilidad para determinar el estado de HER2, siendo sugeridas por el Colegio Americano de Patólogos como pruebas confirmatorias para la evaluación de casos no concluyentes por IHQ.

TRIPLE NEGATIVO

El fenotipo del cáncer de mama triple negativo (TN) es muy heterogéneo: la mayoría de los casos se caracterizan por no expresar inmunohistoquímicamente receptores de estrógeno, progesterona ni HER-2 en la membrana de la célula tumoral, otros expresan receptores de andrógeno, algunos muestran características mesenquimales y subtipo más primitivo en una escala de diferenciación, y otros presentan una alta expresión génica de respuesta inmunitaria e infiltración linfocitaria.²⁸

Presenta algunos aspectos que le son propios –por ejemplo, características moleculares y patológicas, historia natural y quimio sensibilidad– que merecen

ser tenidos en cuenta. Este subgrupo representa entre el 10 y hasta el 20% de todos los cánceres de mama. Se diferencia de los demás tumores de mama por presentarse con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, a predominio en mujeres premenopáusicas, con más antecedentes familiares (mutaciones BRCA1) y en afroamericanas.

Usualmente, son de alto grado histológico, siendo mayoritariamente carcinomas ductales, presentando necrosis geográficas e infiltrados linfocitarios estromales.²⁸

En los estudios por imágenes aparecen principalmente como nódulos/ masas y masas. Pueden quedar ocultos en la mamografía o generar una imagen de morfología benigna.

La RM identifica hallazgos sospechosos con algunos elementos característicos (captación en anillo, hiper señal marcada en T2, localización profunda), es un método poco disponible o, como en nuestra práctica, no es relevante en el diagnóstico temprano, ya que por protocolo se realiza después de las biopsias percutáneas en pacientes con histología ya disponible.²⁹

La ecografía es un método diagnóstico de alto valor, al alcance de todos. Se puede sospechar un TN frente un nódulo único, marcadamente hiperecogénico con refuerzo posterior, de contornos circunscritos o borrosos que aparece hipo o avascular al Doppler color (o vascularizado en la periferia, pero sin vasos centrales) con varios pedículos aferentes.²⁹

En 2011, Lehmann y col.³³ describieron seis diferentes subtipos dentro del cáncer de mama Triple Negativo: Basal-like 1 y 2 (bl1 y bl2), inmunomodulador, mesenquimático, mesenquimático stem-like y luminal receptor androgénico. Estos difieren entre sí en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y sobrevida. Una vez identificadas las características propias, permiten tratamientos dirigidos, encontrándose estos actualmente en estudio. En su conjunto, los cánceres de mama Triple Negativos tienen un comportamiento más agresivo respecto de los demás,

con menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global, presentado las metástasis mayor compromiso visceral.²⁸

En la actualidad, el estándar de tratamiento sistémico de este grupo de tumores es la quimioterapia convencional, y es de destacar su respuesta a esta última. El esquema más ampliamente utilizado contiene antraciclinas y taxanos, con incorporación de platinos en el último tiempo. La neo adyuvancia es altamente utilizada, preferentemente en pacientes con tumores localmente avanzados. En estos, la respuesta patológica completa se asocia a mejor sobrevida libre de enfermedad. La indicación de adyuvancia se ajusta a cada paciente. En pacientes con enfermedad metastásica pueden utilizarse otras líneas de tratamiento. El seguimiento no difiere del resto de los tumores de mama.²⁸

TRATAMIENTO ENDOCRINO ADYUVANTE

Las Directrices de la NCCN sugiere que para los pacientes con cánceres de mama invasivos que son RE o PR positivo deben ser considerados para terapia endocrina adyuvante, independientemente de la edad del paciente, de ganglios linfáticos de estado, o si la quimioterapia adyuvante se va a administrar. Los estudios sugieren que los cánceres de mama HER2-positivos pueden ser menos sensibles a algunas terapias endocrinas, aunque otros estudios no han podido confirmar este hallazgo.³⁰

Un análisis retrospectivo de bloques tumorales recogidos en el ensayo ATAC indicó que la amplificación de HER2 es un marcador de resistencia relativa independiente a la terapia endocrina. Sin embargo, dado el perfil de baja toxicidad de las terapias endocrinas, el panel recomienda el uso de la terapia endocrina adyuvante en la mayoría de las mujeres con receptores positivos de cáncer de mama hormonal independientemente del estado de la menopausia, la edad o el estado de HER2 del tumor.³⁰

EL TAMOXIFENO

Terapia endocrina adyuvante más firmemente establecida es el tamoxifeno, tanto para premenopáusicas y posmenopáusicas.³⁰ En las mujeres con cáncer de mama ER-positivo, el tamoxifeno adyuvante disminuye la probabilidad anual de recurrencia en un 39% y la probabilidad anual de muerte en un 31%, independientemente del uso de quimioterapia, la edad del paciente, el estado menopáusico, o el estado de ALN (ganglios axilares). En pacientes que reciben ambos tamoxifeno y quimioterapia, la quimioterapia se debe dar primero, seguido por tamoxifeno. Ensayos aleatorios han demostrado que 5 años de tamoxifeno es más eficaz que la de 1 o 2 años.³⁰

El ensayo ATLAS³⁴ asignó aleatoriamente a 12.894 mujeres continuar con el tamoxifeno hasta 10 años o para discontinuar el tamoxifeno (control). Los resultados para RE positivos mostraron que al extender el tratamiento la mortalidad se redujo, el riesgo de recurrencia durante 5 a 14 años fue del 21,4% para las mujeres que reciben tamoxifeno frente a 25,1% de los de la recurrencia absoluta 3,7%. Los pacientes que reciben tamoxifeno más allá de 10 años de tratamiento tuvieron una reducción mayor en el riesgo de progresión, posiblemente debido a un “efecto de arrastre”.³⁰

En cuanto a los efectos adversos más importantes observados en el estudio ATLAS después del tratamiento con 10 años de tamoxifeno fueron un mayor riesgo de cáncer de endometrio y de la embolia pulmonar. La relación de la tasa de recurrencia reportado para embolia pulmonar era 1,87 % y para el cáncer endometrial fue 1,74 %. El riesgo acumulativo de cáncer de endometrio durante 5 a 14 años fue del 3,1%, con una mortalidad del 0,4% asociada con el cáncer endometrial, superior a lo que se observó en el grupo control de pacientes que reciben sólo 5 años de tratamiento.³⁰

La NCCN recomienda Terapia endocrina adyuvante para mujeres posmenopáusicas: las siguientes opciones para cáncer de mama en estadio temprano:

Un inhibidor de aromatasa como terapia adyuvante inicial de 5 años y

Tamoxifeno durante 2 a 3 años, seguida por una de las siguientes opciones:

Un inhibidor de aromatasa para completar 5 años de terapia endocrina adyuvante o

5 años de tratamiento con inhibidores de la aromatasa ó

Tamoxifeno durante 4,5 a 6 años seguido de 5 años de un inhibidor de aromatasa o

La consideración de tamoxifeno durante hasta 10 años.

En las mujeres posmenopáusicas, el uso de tamoxifeno solo durante 5 años o hasta 10 años se limita a aquellos que tienen una contraindicación para inhibidores de la aromatasa

En las mujeres que son Premenopáusicas, el Grupo NCCN recomienda:

5 años de tamoxifeno, con o sin supresión ovárica o

La supresión ovárica más un inhibidor de la aromatasa durante 5 años.

Las mujeres que están en la menopausia al momento del diagnóstico se recomienda la evaluación sérica de LH, FSH y estradiol para asegurar un verdadero estado posmenopáusico es obligatorio para este subgrupo de mujeres para considerarlo en terapia con un inhibidor de la aromatasa.³⁰

TRATAMIENTO “TARGET” PARA HER -2 POSITIVO.

Las pautas de la NCCN recomiendan el uso de Trastuzumab (anticuerpo monoclonal específico para HER2 positivo). Resultados de estudios randomizados es la terapia adyuvante mejor establecida.

El Panel NCCN³⁰ sugiere trastuzumab y quimioterapia para las mujeres con tumores HER2 positivo, ganglios negativos medición de 0,6 a 1,0 cm (es decir,

T1b) y para tumores más pequeños que tienen menos de o igual a 2 metástasis en los ganglios axilares.

La supervivencia a 10 años específica por cáncer de mama y la supervivencia libre de enfermedad a 10 años fueron del 85% y 75%, respectivamente, en mujeres con tumores caracterizados como tumores HER2 positivo, ER-positivo, y el 70% y 61%, respectivamente, en mujeres con HER2 positivo, los tumores ER-negativos.³⁰

Con respecto a la terapia adyuvante con quimioterapia, se ha incluido Paclitaxel y trastuzumab como una opción para los pacientes con bajo riesgo, HER2-positivo, y tumores en etapa 1.

Esto se basa en un ensayo que estudió esta combinación en 406 pacientes con tumores pequeños HER2-positivos. Y los resultados mostraron que la tasa de 3-años de DFS fue 98,7% (IC del 95%, 97,6-99,8) y el riesgo de efectos tóxicos graves con este régimen fue baja (incidencia de insuficiencia cardíaca informó fue de 0,5%).

TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA TUMORES TRIPLE NEGATIVO

El tratamiento indicado para carcinomas triple negativos es sistémico, es decir quimioterapia ya sea adyuvante o en Neo adyuvancia. Éste tiene menos opciones de tratamiento que otros tipos de cáncer de seno invasivo. Esto se debe a que las células cancerosas no tienen los receptores de estrógeno o progesterona o suficiente cantidad de la proteína HER2 para hacer que la terapia hormonal o los medicamentos de terapia dirigida sean eficaces.

Si el tumor en etapa temprana es lo suficientemente pequeño como para hacer la cirugía, se puede realizar una cirugía con conservación o una mastectomía, con el examen de los ganglios linfáticos. En ciertos casos, como un tumor grande o si se descubre y ganglios positivos, se puede administrar radioterapia después de la cirugía.³¹

Si se detecta cáncer residual, después de la quimioterapia neoadyuvante, se puede recomendar Capecitabina; quimioterapia oral durante 18 a 24 semanas. Además, se le puede administrar la quimioterapia después de la cirugía (quimioterapia adyuvante) para reducir las probabilidades de recurrencias.³¹

Para las mutaciones BRCA, se pueden considerar medicamentos con platino (como el cisplatino o el carboplatino) o inhibidores de PARP dirigidos, olaparib (Lynparza) y talazoparib (Talzenna).

El cáncer de seno triple negativo avanzado que produce la proteína PD-L1 puede tratarse primero con el medicamento de inmunoterapia atezolizumab junto con Abraxane (paclitaxel ligado a albúmina). La proteína PD-L1 se encuentra en aproximadamente el 20% de tumores Triple Negativo. La cirugía y la radiación también pueden ser opciones en determinadas situaciones.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE: Es el tipo más frecuente; constituye del 65 al 80% de todos los tumores mamarios. De acuerdo con la definición de la OMS se clasifican como ductales invasores todas aquellas lesiones que no puedan ser clasificadas en ninguna de las otras categorías. Tiene comienzo en un canal o conducto lácteo, penetra la pared del conducto e invade el tejido del seno, realizando metástasis. Resulta muy difícil predecir su comportamiento y la sobrevida por la amplia variedad de grados histológicos y la respuesta de cada paciente.³⁵

RECEPTORES DE ESTROGENOS: El receptor de estrógenos pertenece a una superfamilia de receptores nucleares , los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica de manera dependiente de su unión a ligando y en respuesta específica a señales fisiológicas y patológicas.³⁶ Existen 2 tipos de receptores estrogénicos: alfa y beta ,ambos son independientes, codificados por genes diferentes ; el gen del receptor alfa

se ubica en el brazo largo del cromosoma 6, mientras que el receptor beta ubicado en la banda q22-24 del cromosoma 14.³⁷

RECEPTORES DE PROGESTERONA: Es un ligando natural de la superfamilia de los receptores nucleares. Presenta 2 isoformas que, dependiendo de la acción de los promotores diferentes que determina su acción como homodímeros o heterodímeros. La respuesta fisiológica varía según la concentración de cada isoforma específica.³⁸

HER 2: o C-ERB-B2, la proteína que codifica este oncogén pertenece a la familia de los receptores tirosina quinasa y a la proteína que forma el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se halla en el cromosoma 17 q21, denominada p185. Posee un dominio extracelular de 650 aminoácidos con dos regiones ricas en cisteína, para unión del ligando, una región transmembrana y otro dominio intracelular de 580 aminoácidos con actividad de tirosina quinasa involucrada en la transducción de la señal luego de la unión con su ligando. En humanos se expresa en la membrana celular de la glándula mamaria y salival, también en células epiteliales del intestino y células tubulares del riñón. Estudios demuestran que la expresión se produce en microvellosidades y pseudópodos.³⁹

TRIPLE NEGATIVO: El tipo triple negativo se caracteriza por la ausencia de la expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. Investigaciones recientes señalan que; es un grupo heterogéneo de diferentes neoplasias, con pronósticos distintos. Tiene perfiles epidemiológicos de alta incidencia en afroamericanas y latinas, y menores en población caucásica constituyendo así un problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad. Ante la ausencia de blancos terapéuticos, la quimioterapia cumple un rol importantísimo en el tratamiento.⁴⁰

2.4 HIPÓTESIS

La presente investigación, por ser de nivel descriptivo, no cuenta con hipótesis.

2.5 VARIABLES

1. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS
2. RECEPTORES DE PROGESTERONA.
3. HER 2.
4. TRIPLE NEGATIVO

2.6 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS: es una proteína perteneciente a la súper familia de receptores nucleares, la cual incluye también otros receptores de hormonas esteroideas. Se unen a estrógenos provocando un cambio conformacional para así desencadenar respuestas biológicas mediadas por la interacción con el ADN.

RECEPTORES DE PROGESTERONA: Pertenecen también a la super familia de receptores nucleares considerados como factores de transcripción activados mediante hormona. Su mecanismo de acción con la progesterona esta mediado a través de dos vías: Genómica (llevada a cabo directamente en el núcleo de las células) y No genómica (a través de transducción de señales)

HER 2: Protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17, concretamente en la región 17q21.1. Codifica una glicoproteína de 185KDa cono actividad tirosina quinasa. Se trata de un receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano, aunque, a la fecha no se le conocen ligandos y se le considera un receptor huérfano.

TRIPLE NEGATIVO: Subtipo de cáncer de mama que se caracteriza por no expresar en la inmunohistoquímica receptores de estrógenos, progesterona ni Her2 en la membrana de la célula tumoral. Fenotípicamente muy heterogéneo y agresivo, suele responder solo a quimioterapia sistémica.

CAPÍTULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO METODOLOGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional, Descriptivo, Transversal, Retrospectivo

3.1.2. NIVEL: Descriptivo.

3.2 POBLACION Y MUESTRA:

3.2.1 POBLACIÓN: Pacientes con Diagnostico de Cáncer de mama con resultado Anatomopatológico positivo.

N = : 540

3.2.2 MUESTRA: Pacientes con Diagnostico de Cáncer de mama y resultado Anatomopatológico para Carcinoma Ductal Infiltrante.

N=: 168

Muestreo: No Probabilístico

Criterios de selección: Por conveniencia. Todas las pacientes con resultado anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna , periodo 2016-2017.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que se utilizo fue el análisis documental y el instrumento a utilizar es la ficha de recolección de datos.

3.3 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que se utilizó para la recopilación de la información será por medio de exploración minuciosa de las historias clínicas.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La recolección de datos del presente trabajo de investigación se realizó de manera manual y digital empleando los programas: Microsoft Excel y Word; para el vaciado y almacenamiento de los datos, además del programa estadístico SPSS* para el procesamiento y análisis de los datos además de la elaboración de los gráficos y tablas.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio, no se requirió de la participación directa de pacientes ni el uso de fluidos o tejidos biológicos; por tanto, no fue necesario realizar algún consentimiento informado. Además, se respetó los datos personales de las pacientes. No obstante, se solicitó la respectiva autorización de ONCOSALUD- AUNA para que se posible el uso de información de las historias clínicas, con la obligación de mantener confidencialidad, individualidad y seguridad de la identidad de todos los pacientes incluidos en el estudio, por ello, no se consideró nombre ni apellidos de las pacientes. De esta manera no se atentará contra los principios éticos de autonomía y de no maleficencia de los pacientes que intervengan en este estudio.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

TABLA 5: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.

VARIABLES	PORCENTAJE %	FRECUENCIA
RECEPTORES DE ESTRÓGENOS	74.4 %	125
RECEPTORES DE PROGESTERONA	60.7 %	102
HER 2	20.8 %	35
TRIPLE NEGATIVO	21.4 %	36

Fuente: Ficha de recolección de datos

Interpretación

La presencia de receptores de estrógenos en el tumor representa el 74,4 % (125 pacientes) del total de la muestra.

La presencia de receptores de progesterona en el tumor representa el 60.7 % (102 pacientes) del total de la muestra.

La sobreexpresión del Oncogén HER 2, representa un total de 20.8 % (35 pacientes) del total de la muestra.

Asimismo, los carcinomas Triple negativo representaron 21.4 % (36 pacientes) del total de la muestra.

4.1.1 RECEPTORES DE ESTROGENOS

N	VALIDO	168
	PERDIDOS	0

TABLA 6: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.

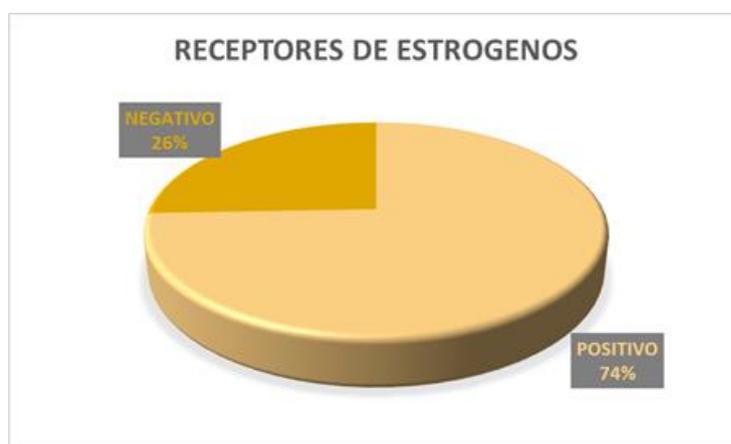
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Si	125	74,4	74,4	74,4
	No	43	25,6	25,6	100,0
Total		168	100,0	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Interpretación

Los receptores de estrógenos positivos en el tumor representan el 74.4 % (125 pacientes) del total de la muestra.

GRAFICO N°1: PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.



4.1.2 RECEPTORES DE PROGESTERONA

N	VALIDO	168
	PERDIDOS	0

TABLA 7: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Si	102	60,7	60,7	60,7
	No	66	39,3	39,3	100,0
Total		168	100,0	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Interpretación

Los receptores para progesterona positivos en el tumor representan el 60,7 % (102 pacientes) del total de la muestra.

GRÁFICO N°2: PORCENTAJE DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.



4.1.3 HER 2

N	VALIDO	168
	PERDIDOS	0

TABLA 8: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LA SOBREEXPRESION DE HER 2 EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.

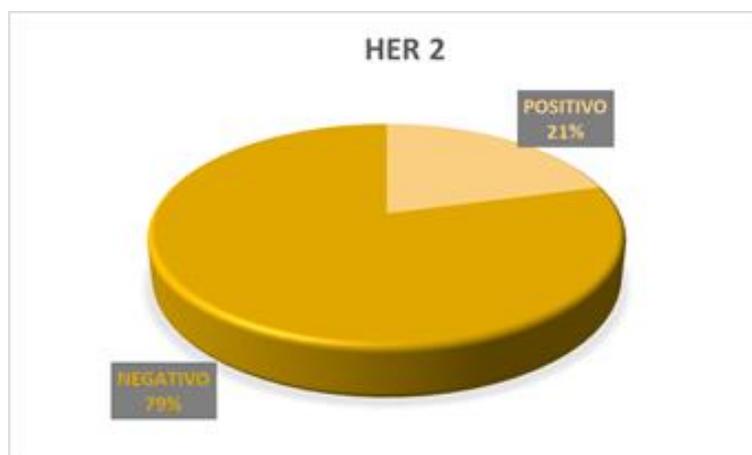
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Si	35	20,8	20,8	20,8
	No	133	79,2	79,2	100,0
	Total	168	100,0	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Interpretación

La sobreexpresión del oncogén HER 2 en le tumor, representó el 20.8 % (35 pacientes) del total de la muestra.

GRAFICO N°3: PORCENTAJE DE LA SOBREEXPRESION DE HER 2 EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.



4.1.4 TRIPLE NEGATIVO

N	VALIDO	168
	PERDIDOS	0

TABLA 9: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DEL TRIPLE EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.

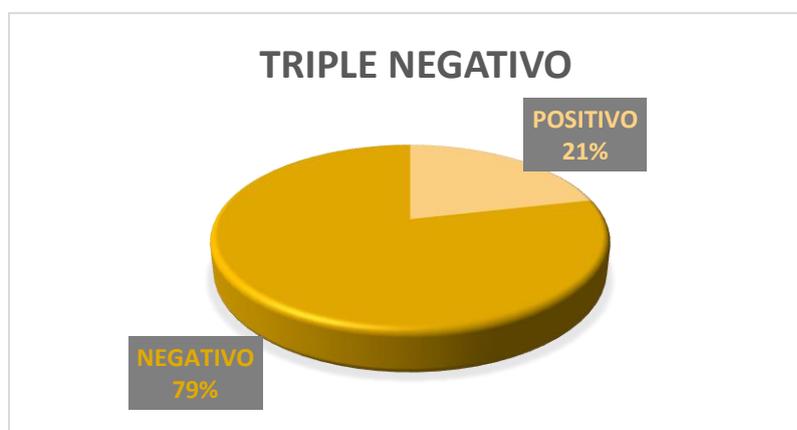
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Si	36	21,4	21,4	21,4
	No	132	78,6	78,6	100,0
	Total	168	100,0	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Interpretación

Los carcinomas Triple Negativos representaron el 21,4% (36 pacientes) del total de la muestra.

GRÁFICO N° 4: POCENTAJE DEL TRIPLE EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD-AUNA, PERÍODO 2016-2017.



4.2 DISCUSIÓN

En la presente investigación se estudiaron 168 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma ductal infiltrante de la mama, de las cuales se observa que, en su mayoría fueron positivos para receptores de estrógenos (RE) con un 74,4% (125 pacientes) esto es apoyado por la literatura actual.

Imigo⁴¹ apoya que los carcinomas Luminales (positivo para receptores de estrógenos y/o progesterona) responden bien al tratamiento endocrino y por tanto no requieren quimioterapia (salvo excepciones), es decir de “bajo riesgo”. La presencia o ausencia de receptores hormonales tiene relevancia sobre todo en pacientes que padecen cáncer de mama con ganglios negativos, sin embargo, la clasificación de los subtipos luminales A y B se basa en la expresión génica y su correlación con la inmunohistoquímica no está completa. No hay evidencia que sugiera que la subclasificación del tipo luminal A o B utilizando técnica de decisiones terapéuticas.

Moyano y col.⁴² revisó un metaanálisis que incluyó el análisis de 39 estudios y encontró que las tasas de conversión de receptores en metástasis de pacientes con cáncer de mama avanzado son altas. Se recomienda que se realicen biopsias para confirmar el estado de estos receptores en la metástasis, aunque sería necesario realizar más estudios prospectivos para determinar si esta conversión tiene algún tipo de impacto en la efectividad del tratamiento en términos de supervivencia⁴².

Asimismo, los tumores con receptores de progesterona (RP) representaron el 60,7 % (102 pacientes, algunos en combinación con receptores de estrógenos positivos) éstos se utilizan como valor “pronóstico” en combinación con los receptores de estrógenos; por otro lado, Candanedo²⁴ indica que los receptores de progesterona presentan 2 isoformas que no se logran identificar en la inmunohistoquímica convencional. En nuestra investigación tampoco se pudo obtener resultados sobre las isoformas de los receptores de progesterona.

Las evidencias indicarían que la proporción de isoformas de RP podría tener tanto un valor pronóstico como predictivo de la respuesta a un tratamiento con anti progestágenos.²⁴

Nuestros resultados para la sobreexpresión del HER 2, en los tumores ductales infiltrantes de la mama, fueron 20,7% (35 pacientes) se debe tener en cuenta que está relacionado con un mal pronóstico y una alta agresividad cuando se sobre expresa en cáncer de mama. La frecuencia de la sobreexpresión de este gen se reporta en la literatura internacional ^{25, 26} entre 15 y 30% aproximadamente esto coincide con lo alcanzado en este estudio (20.7 %), además la frecuencia de la sobreexpresión de esta proteína se asocia con receptores hormonales negativos, eso también se observó en la población de este estudio. Lopez⁴³ en el 2013, estudió pacientes con sobreexpresión del HER-2 asociado con RH positivos, tiene una mala respuesta al tratamiento endocrino con tamoxifeno, aunque la información es inconstante y controversial, sobre todo en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico avanzado.⁴³

El papel de la sobreexpresión del HER-2 en los tumores con ganglios negativos es polémico; sin embargo, se cree que su presencia tiene implicaciones desfavorables, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo (grado de diferenciación histológica y tamaño del tumor, entre otros). Fernandez⁴⁴ asevera que un mismo tumor pueden tener diferentes patrones de amplificación del oncogén HER2, y esta heterogeneidad se asocia con mayor agresividad del tumor y respuesta variable a la terapia empleada para combatirlos HER2 es un importante marcador predictivo de respuesta a Trastuzumab en cáncer de mama⁴³.

El cáncer de mama triple negativo se refiere a la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, ésta identificación ayuda a determinar el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama²⁸. Los resultados en la presente investigación fueron 21.4 % (36 pacientes), que coinciden con la frecuencia en población

general. El tipo Triple Negativo tiene una alta incidencia en la población afrolatino-americana, con una frecuencia de 21,3% en Perú, similar a nuestra población. Orban y Horvath^{28,29} en sus investigaciones reportan que el carcinoma triple negativo está asociado a mayor tamaño y elevado grado histológico, presentando alta morbilidad y solo se beneficiaría de tratamiento sistémico con quimioterapia.^{28,29}

Hace solo dos décadas, el cáncer de mama era considerado una enfermedad simple, con foco especialmente en saber si era estrógenos positivos o no, situación que ha permanecido por más de una centuria. En tiempos actuales, el cáncer de mama está caracterizado por su heterogeneidad molecular y clínica. Se requieren más estudios base poblacional para disponer de la frecuencia de los subtipos de cáncer de mama en poblaciones latinas e incluso en diversos grupos étnicos. Finalmente, esta nueva clasificación del cáncer de mama triple negativo presenta una real oportunidad para mejorar los tratamientos y las opciones terapéuticas y arribara una mayor comprensión del rol de los factores del estilo de vida en la etiología del cáncer de mama.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- En este estudio, se observó que la principal característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama, fue la presencia de receptores para estrógenos representando un 74%, siendo estos de mejor pronóstico.
- De manera similar, los receptores para progesterona en el tumor representaron el 61%.
- La sobreexpresión de HER 2 en las pacientes con carcinoma ductal infiltrante de la mama, represento el 20.8 %.
- Los carcinomas triple negativos fueron el 21%, aproximadamente, siendo estos de peor pronóstico.

5.2 RECOMENDACIONES

- Considerar a los receptores de estrógenos como la característica molecular más frecuente, la cual no resulta ser agresiva y que responde bien a la terapia endocrina.
- Realizar más estudios e investigaciones sobre los subtipos moleculares de receptores para progesterona, ya que en la inmunohistoquímica convencional, no se determina. Esto podría cambiar la respuesta y beneficiarse de la terapia anti androgénica.
- Conocer la frecuencia y comportamiento de los subtipos HER 2 positivos, saber que son más agresivos que los de receptores hormonales positivos y que se benefician de terapia adyuvante o neoadyuvante con Traztuzumab.

- Identificar oportunamente al subtipo triple negativo puesto que se asocia a grados histológicos y estadio tumoral más avanzado en edades jóvenes y que solo responde a terapia sistémica (Quimioterapia).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar C, y Estrada M. Aplicación actual de la clasificación inmunohistoquímica de cáncer de mama, Rev Guatem Cir.2017; 23: 3-8
2. Sharma M, et al. Características inmunohistoquímicas de pacientes con cáncer de mama con el estudio comparativo de BRCA1, ER, PR, BCL2, P53 y Marcadores inmunohistoquímicos Ki-67: Un estudio poblacional, Anales de Patología y Medicina de Laboratorio.2016; 3 (6):491-494.
3. Tang P, y Tse M. Sustitutos inmunohistoquímicos para la clasificación molecular del carcinoma de mama: una actualización de 2015. Arch Pathol Lab Med.2016; 140 (8): 806-814.
4. Ross S, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptor in breast cancer with ESR1 mutations detected by hybrid capture-based next-generation sequencing, Mod Pathol. 2019 Jan; 32(1): 81–87.
5. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano consenso nacional inter-sociedades. En: actores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano consenso nacional inter-sociedades. Buenos aires; 2016: 21–22.
6. Medina B. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(3): 472-477
7. Linares B, y Falla A. Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el hospital regional Lambayeque y clínicas privadas.2018; 4(4): 143-148.
8. Cabrera Aguilar M del P. Perfil epidemiológico y características inmunohistoquímicas e histopatológicas del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara [MD]. Escuela de post grado. Escuela superior de guerra naval.; 2016.

9. Jambo Mendoza J, Torres Tafur K. Perfil inmunohistoquímico del carcinoma infiltrante de la mama en menores y mayores de 40 años de edad. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Chiclayo, 2014-2015 [Bachiller]. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2016.
10. Arrechea I, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas, An. Sist. Sanit. 2011; 34 (2): 219-233.
11. Lacey V, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, BMC Cancer. 2009; 9 (84): 1-8
12. Vich M, et al. Update of breast cancer in Primary Care, Med Fami. 2014; 6 (1): 326–333.
13. Van't Veer L, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Ncbi [internet]. 2002 [citado 16 de Ene 2020]; 415 (6871): 530-6. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>.
14. Santaballa A. Cáncer de Mama. SEOM [Internet]. 2017 [citado el 15 de Ene 2020]; 124(1): 25-33. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
15. Ciruelos E. Diagnóstico y Tratamiento del cáncer de Mama. Madrid: 2007.
16. Fishman J, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: ¿how many specimens are necessary? Epub. 2003; 206(3): 86-89.
17. Guzman S, y col. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. iMedPub. 2012; 8 (1): 2-4.

18. Arancibia HP, et al. Microcalcificaciones mamarias: revisión de los descriptores y categorías BI-RADS. Rev. chil. obstet. ginecol. 2013; 78(5): 4-5.
19. Brandan N, Llanos C, Miño C, Ragazzoli M, Ruiz D. Principios de Endocrinología. Hormonas - Receptores. Buenos Aires ; 2008
20. Márquez C. Receptor de Estrógeno: Bases Moleculares Aplicadas a Medicina. <https://docplayer.es/6634501-Receptor-de-estrogeno-bases-moleculares-aplicadas-a-medicina.html> (consultado el 27 de enero de 2020).
21. Coromoto G. Receptores de estrógeno: Estructura, mecanismo de acción y su relación con el desarrollo de embriones de mamíferos en la etapa de Pre-implantación, Boletín Médico de Postgrado. 2009; 25: 3-5.
22. Locia E, y col. El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. Neurobiología. Rev. electronica 2016; 7
<https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/Locia/HTML.html> (consultado el 15 de enero de 2020).
23. Tolosa A. El gen XPO1 y la resistencia al tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama. Genética medica News 2016;3 (60): 17. <https://genotipia.com/wp-content/uploads/2019/04/Newsletter-60-web.pdf> (consultado el 16 de enero de 2020).
24. Candanedo GF, Pérez SE. El papel de la progesterona en cáncer de mama. Gaceta Mexicana de Oncología 2012; 11(3): 11-19.
25. Caleiras E. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. Investigación Clínica [Internet]. 2008;49(1):69-78. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937670008>
26. Colonia A, Rivera J, Orozco J, Marín D. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. Revista médica Risaralda 2015; 21 (1): 23-29.

27. Vigil RC, et al. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) Con preferencias institucionales, 1 ed. Lima: Oncosalud - Auna; 2015.
28. Orban M, et al. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. Revista Argentina de Mastología 2017; 36(130): 73-86.
29. Horvath E, et al. Triple receptor-negative breast cancer. How is it seen on imaging findings?. Revista chilena de radiología 2012; 18(3):. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v18n3/art03.pdf> (accessed 18 de Enero de 2020).
30. Gradishar W, et al. Clinical practice Guidelines of Breast Cancer.: NCCN; 2020.
31. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Tratamiento del cáncer de seno triple negativo. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-de-triple-negativo.html> (accessed 22 de enero de 2020).
32. Ciruelos E, Cortez H, Enrech S, Jara C, Lara M, Manso L, editores. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama; Fundación Médica Mutua Madrileña; 2007
33. Lehmann y col. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies, J Clin Invest. 2011; 121(7): 2750–2767
34. Davis C, y col. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial, Lancet. 2013; 381: 805–16
35. Guzman S, y col. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común, iMedPub. 2012; (8): 1-8

36. Noriega R, y Langley M. Correguladores del Receptor de Estrógenos y su Implicación en el Cáncer Mamario, *Cancerología*. 2008; (3): 29-40
37. Parra F, y Vegué B. Receptores hormonales en cáncer de mama, *Rev Senología y Patol Mam*. 2002;15(3):115-122
38. Michelin S, y Mayo, J. El oncogen c-erbB-2 (neu/HER-2) y su expresión en el cáncer de mama humano, *Revista Latinoamericana de Mastología*. 1997; 2(3): 181-190.
39. Zaharia M, y Gomez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento, *Rev Perú med exp salud pública*. 2013; 30 (4): 649-656.
40. Imigo F, y col. Clasificación molecular del cáncer de mama, *Cuad Cir*. 2011; 25: 67-74
41. Moyano L, y col. Revisión de la literatura sobre actualizaciones en diagnóstico patológico en cáncer de mama, *Medwave*. 2010;10(1): 10-14
42. López C, Sánchez M, y Santiago G. Cáncer de mama con Her-2-neu y receptores hormonales positivos. Tratamiento sistémico primario, biopsia del ganglio centinela y hormonoterapia, *Rev chil obstet ginecol*. 2013; 78(1): 44-47
43. Fernández A, et al. Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH), *Revistade la Facultad de Ciencias de la Salud*. 2014 ;18 (1):7-11.

ANEXOS

ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA.			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Receptores de estrógenos	Positivo ó Negativo	Nominal	Ficha de recolección de datos
Receptores de estrógenos	Positivo ó Negativo	Nominal	Ficha de recolección de datos
HER 2	Positivo ó Negativo	Nominal	Ficha de recolección de datos
Triple negativo	Positivo ó Negativo	Nominal	Ficha de recolección de datos

ANEXO N° 2: INSTRUMENTO

	<p>UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA</p>
---	--

Título: CARACTERISTICAS MOLECULARES DEL CARCINOMA INTRADUCTAL INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN ONCOSALUD - AUNA, PERIODO 2016-2017.

Autor: ALVARADO SUGAHARA KATERINE ALEJANDRA.

Fecha: 20.01.2020

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS (INSTRUMENTO)

Ficha de Recolección de Datos N° ____

- **EDAD:**
- **DIAGNOSTICO ANÁTOMOPATOLOGICO:**
- **CIRUJANO:**

RESULTADO DE INMUNOHISTOQUIMICA:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. RECEPTORES DE ESTROGENOS | POSITIVO () NEGATIVO () |
| 2. RECEPTORES DE PROGESTERONA | POSITIVO () NEGATIVO () |
| 3. SOBRE- EXPRESION HER2 | POSITIVO () NEGATIVO () |
| 4. TRIPLE NEGATIVO | POSITIVO () NEGATIVO () |

INMUNOFENOTIPO DE LA PIEZA:

ANEXO N° 3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO- CONSULTA DE EXPERTOS

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: **DR. FUENTES TAFÚR, LUIS ALBERTO.**
 1.2 Cargo e institución donde labora:
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:

ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					85
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					88
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					85
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					85
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					85
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer y definir las Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					85
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					85
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					85
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación Observacional					85

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

85%

Lima, 8 de Enero 2020

Luis A. Fuentes Tafur
 CMP 1871
 Decente

DR. FUENTES TAFUR, LUIS ALBERTO.

D.N.I
 Telef.

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: **DR. VIGIL ROJAS, CARLOS**
 1.2 Cargo e institución donde labora:
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:

ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					85%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					90%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					95%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					95%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer y definir las Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					95%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					95%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					95%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación Observacional					90%

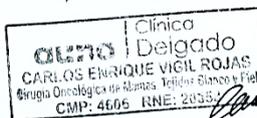
III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplica (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

92.7%

Lima, 8 de Enero 2020



DR. VIGIL ROJAS, CARLOS

D.N.I 07731764
 Telef. 998450670



Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: **LIC. BAZÁN RODRIGUEZ, ELSIE**
 1.2 Cargo e institución donde labora: *Docente UPSTB*
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:

ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					85%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					85%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					85%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					85%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					85%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer y definir las Características moleculares del Carcinoma Ductal de la mama.					85%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					85%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					85%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación Observacional					85%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... *Aplica* (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

85%

Lima, 8 de Enero 2020

Elsie Rodríguez

 ELSIE BAZÁN RODRIGUEZ
 COESPEN° 444

LIC. BAZÁN RODRIGUEZ, ELSIE
 D.N.I *19209583*
 Telef. *977 464 879*

ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES E INDIADORES
<p>FORMULACIÓN DEL PROBLEMA ¿Cuáles son las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?</p> <p>GENERAL ¿Cuáles son las características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?</p> <p>ESPECÍFICOS 1. ¿Los receptores de estrógenos en el tumor son característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017? 2. ¿Los receptores para progesterona en el tumor son característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017? 3. ¿La sobreexpresión de HER 2 en el tumor es característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017? 4. ¿El tipo triple negativo es característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017?</p>	<p>GENERAL Describir las características moleculares del carcinoma intraductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.</p> <p>ESPECÍFICOS 1. Identificar a los receptores de estrógenos del tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017. 2. Identificar a los receptores de progesterona del tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017. 3. Identificar la sobreexpresión de HER2 en el tumor como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017. 4. Identificar al triple negativo como característica molecular del carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna, período 2016-2017.</p>	<p>VARIABLE: Características moleculares del carcinoma ductal infiltrante de la mama.</p> <p>INDICADORES 1. Receptores de Estrógenos 2. Receptores de Progesterona 3. HER 2 4. Triple Negativo</p>

DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional, Descriptivo, Transversal, Retrospectivo</p> <p>NIVEL: Descriptivo.</p>	<p>POBLACIÓN: Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama con resultado Anatomopatológico positivo. N = : 540</p> <p>MUESTRA: Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama y resultado Anatomopatológico para Carcinoma Ductal Infiltrante. N=:168</p> <p>Muestreo: No Probabilístico</p> <p>Criterios de selección: Por conveniencia. Todas las pacientes con resultado anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante de la mama en pacientes atendidas en Oncosalud- Auna , período 2016- 2017.</p>	<p>TECNICA : Análisis documental</p> <p>INSTRUMENTO: Ficha de Recolección de datos</p>