

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“FRECUENCIA DEL USO DE MARCADORES DE
INMNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15”**

POR:

DRA. GEORGINA REBECA ZEBADUA RUBIN

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

MARZO DE 2025



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis "Frecuencia del uso de marcadores de inmohistoquímica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el HGO 15" que presenta la Dra. Georgina Rebeca Zebadúa Rubín, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Ginecología y obstetricia, ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DRA. DIANA PATRICIA GONZALEZ PIÑON
Jefe de Enseñanza
Hospital Gineco-obstetricia No. 15 IMSS

DR. JULIO FLOR CARRILLO
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Gineco-obstetricia No. 15 IMSS

DRA . DIANA PATRICIA GONZALEZ PIÑON
Director de tesis
Hospital Gineco-obstetricia No. 15 IMSS

DR. JOSE JULIAN ARRIETA ORNELAS
Asesor
Hospital Gineco-obstetricia No. 15 IMSS

DR. JORGE LOPEZ LEAL.
Asesor
Hospital Gineco-obstetricia No. 15 IMSS

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente a nivel mundial y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En el presente trabajo se revisan los principales marcadores Inmunohistoquímicos en nuestro medio, con el propósito de establecer la frecuencia de uso en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama

Objetivo: Este estudio busca determinar la frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama atendidas en el HGO No. 15 del IMSS en Chihuahua, en el periodo de 1 de enero del 2022 al 30 de junio del 2024.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, se utilizaron 198 expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama. Se emplearon medidas estadísticas como media y mediana, Para las variables categóricas y nominales se utilizará un valor de P a una significancia de 0.05, así como la prueba T de Student para variables continuas y razón de prevalencias con un intervalo de confianza del 95 %

Resultados y conclusiones: Los resultados mostraron que el 70,71% de los casos incluyeron reporte de inmunohistoquímica, sin diferencias significativas con las variables demográficas. El carcinoma ductal fue el tipo histológico más común, con predominio de los estadios clínicos IIA y IIIA. En cuanto a los subtipos moleculares, el más frecuente

Palabras clave: receptores hormonales, HER2, histopatología, quimioterapia.



ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second most common malignant tumor worldwide and the leading cause of cancer-related death in women. This study reviews the main immunohistochemical markers in our setting, aiming to determine their usage frequency in patients diagnosed with breast cancer.

Objective: This study seeks to determine the frequency of immunohistochemical marker use in breast cancer patients treated at HGO No. 15 of IMSS in Chihuahua from January 1, 2022, to June 30, 2024.

Materials and Methods: An observational, retrospective, cross-sectional, and descriptive study was conducted, analyzing 198 patient records with a histopathological diagnosis of breast cancer. Statistical measures such as mean and median were used. For categorical and nominal variables, a P-value of 0.05 was considered significant, and the Student's T-test was applied for continuous variables, along with prevalence ratios with a 95% confidence interval.

Results and Conclusions: The results showed that 70.71% of the cases included an immunohistochemistry report, with no significant differences concerning demographic variables. Ductal carcinoma was the most common histological type, with clinical stages IIA and IIIA being predominant. Regarding molecular subtypes, the most frequent was...

Keywords: Hormone receptors, HER2, histopathology, chemotherapy.



Gobierno de México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Chihuahua, Chih., a 26 de Febrero del 2025.

OF N° CCEIES/HGO No.15 /101/2025

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA

Asunto: LIBERACION DE TESIS

PRESENTE.-

Que la Dra. GEORGINA REBECA ZEBADÚA RUBÍN, residente de la especialidad de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA de CUARTO AÑO, entrego en forma su tesis:

"FRECUENCIA DEL USO DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15"

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno en el Hospital de Gineco- Obstetricia No.15 IMSS "Ignacio García Téllez", y después de valorar su caso en el comité de investigación del hospital se autoriza liberación de sus tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente petición de interesado para los fines que le convengan en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua.

ATENTAMENTE

"Seguridad y Solidaridad Social"


Dra. Patricia González Piñón
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud
En Salud del Hospital Gineco-Obtetricia No. 15



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Prolongación de División del Norte y Calle 39 S/N COL. Altavista cp. 31200 Chihuahua Chihuahua Tel: 6144130410 Ext. 47022

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de llevar a cabo mis metas y sueños y por darme la fortaleza, salud y perseverancia para alcanzar esta meta tan importante en mi vida, por su infinita misericordia a través de este camino recorrido.

A mi familia, por su amor incondicional, paciencia y apoyo constante durante cada etapa de este proyecto. Su confianza en mí ha sido mi mayor motivación. En especial a mis padres quienes siempre me alientan a seguir, quienes con esfuerzo y amor han aportado a mi camino profesional y han sido mi refugio y mi lugar seguro en cada paso que doy.

A mis asesores y maestros, quienes con su guía, conocimientos y consejos me ayudaron a construir este trabajo. Su dedicación y compromiso dejaron una huella profunda en mi formación profesional.

A mis compañeros y amigos, por su solidaridad, compañerismo y palabras de aliento en los momentos más desafiantes.

A las pacientes que forman parte de este estudio, por permitir que sus experiencias contribuyan al avance del conocimiento médico.

Finalmente, al personal del Hospital Gineco-obstetricia, por facilitarme los recursos y la información necesarios para la realización de esta investigación. Su colaboración fue esencial para llevar a cabo este proyecto.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este logro.



INDICE GENERAL

MARCO TEÓRICO	1
JUSTIFICACIÓN	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
OBJETIVOS	28
HIPÓTESIS	28
MATERIALES Y MÉTODOS	29
Diseño de Estudio:	29
Universo de Estudio:	29
Lugar:	29
Periodo:	29
Tamaño de la muestra y muestreo:.....	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
Criterios de Inclusión	30
Criterios de Exclusión.....	30
Criterios de Eliminación.....	30
VARIABLES.....	30
Operacionalización de variables	31
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
ASPECTOS ÉTICOS	34
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	36
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	51
CONCLUSIONES.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS.....	58
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos	58
Anexo 2. Solicitud de excepción consentimiento informado	59
Anexo 3. Hoja de no inconveniente al director.....	60
Anexo 4. Dictamen de aprobación	61
Anexos 5 Tablas.....	62



MARCO TEÓRICO

Cáncer de mama

Epidemiología

El cáncer de mama es el segundo tipo de tumor maligno más común en el mundo, después del cáncer de pulmón, y representa la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. Sin embargo, la mortalidad asociada a esta enfermedad ha disminuido en los últimos 50 años, esto se debe en gran medida a los avances en los métodos de diagnóstico y tratamiento (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su plataforma GLOBOCAN, en el año 2020 se reportaron 2,261,419 nuevos casos de cáncer de mama. Además, la NBCC registró un total de 685.000 fallecimientos de mujeres por esta enfermedad a nivel mundial durante el mismo año. Se estima que para 2040, la cifra de nuevos casos superará los 3 millones anuales, mientras que las muertes alcanzarán el millón por año. De estos casos, el 45% (aproximadamente 765.000) ocurre en países de ingresos bajos o medianos, y el 55% de los fallecimientos también se registra en estas regiones. (2).

En las últimas tres décadas en México la incidencia y mortalidad por cáncer de mama han aumentado de manera constante. Según el informe del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, entre el año 2000 y 2013, la incidencia pasó de 10,76 a 26,1 casos por cada 100.000 mujeres mayores de 25 años, con una estimación de 23.873 nuevos casos en 2013. Para el año 2020, la incidencia en el país alcanzó 39,5 casos y la tasa de mortalidad fue de 9,9 por cada 100.000 mujeres. (3). Este incremento está asociado a factores como el envejecimiento poblacional, la adopción de estilos de vida occidentales, el aumento de la obesidad, la falta de educación e información adecuada sobre la enfermedad y la ausencia de un programa nacional de detección temprana.

Actualmente, el Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI) ha ocupado el lugar del Seguro Popular con la intención de brindar cobertura a pacientes no



derechohabientes, incorporando al cáncer de mama al programa de «Gastos Catastróficos». Sin embargo, en México el diagnóstico de la enfermedad se realiza en etapas localmente avanzadas (IIb - III) en el 55.9 % de los casos, y el otro 10.5 % se encuentra en etapa metastásica (IV) (4) (5).

Existen diversos factores de riesgos como hereditarios, hormonales y reproductivos, el estilo de vida, la dieta, los factores ambientales y las condiciones mamarias benignas que pueden ser detectados mediante la información e intervenciones comunitarias dirigidas a personas adultas y así impactar positivamente en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Etiología y Factores de Riesgo

La etiopatogenia del cáncer de mama no es del todo conocida, se puede considerar una entidad multifactorial, pero se han identificado diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta patología (1); los más importantes son:

Genero y grupo etario: el cáncer de mama es cien veces más común en mujeres que en hombres, quienes representan alrededor del 1% de los casos. Asimismo, su frecuencia se incrementa progresivamente con la edad. (6).

Masa corporal y adiposidad: el exceso de peso (índice de masa corporal de 30 kg/m² o más) está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres después de la menopausia, probablemente debido a los elevados niveles de estrógenos resultantes de su producción periférica en el tejido graso. (7).

Influencias hormonales y reproductivas: el inicio temprano de la menstruación y/o la llegada tardía de la menopausia, la ausencia de embarazos y una edad avanzada en el primer parto están vinculados a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a una exposición prolongada a los estrógenos. Asimismo, la terapia de reemplazo hormonal, especialmente cuando se administra por períodos prolongados, muestra una asociación similar. (8) (9).

Alimentación y hábitos de vida: aunque no se ha demostrado una relación directa entre el sedentarismo y un mayor riesgo de cáncer de mama, realizar ejercicio regularmente se asocia con una disminución del riesgo de padecer esta



enfermedad, ya que contribuye a la reducción del peso corporal y del tejido adiposo, influyendo así en los cambios hormonales. Del mismo modo, una alimentación baja en grasas y el mantenimiento de un peso saludable ayudan a reducir dicho riesgo. Por otro lado, se ha comprobado que el consumo moderado de alcohol aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, al igual que el tabaquismo, aunque su relación sigue siendo motivo de debate. (10) (9).

Factores del entorno: la exposición especialmente en la infancia y la adolescencia a radiaciones ionizantes, representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, con un período de latencia estimado entre 10 y 15 años. (10).

Antecedentes heredo-familiares y personales: dentro de las diversas afecciones benignas de la mama, aquellas lesiones proliferativas que presentan atipia histológica, están vinculadas a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Asimismo, esta relación es particularmente evidente en pacientes con antecedentes de carcinoma ductal in situ (CDIS) o cáncer de mama invasivo, ya que tienen una mayor probabilidad de desarrollar una neoplasia en la mama contralateral. Además, la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama es un factor de riesgo significativo, aumentando conforme el número de familiares de primer grado afectados y cuando la enfermedad se presenta a edades más tempranas. Esta predisposición hereditaria se debe, entre otras razones, a mutaciones en genes asociados al cáncer de mama, como BRCA1 y BRCA2. (11) (9)

Diagnóstico del Cáncer de Mama

En la actualidad se utilizan tres métodos para el diagnóstico de cáncer de mama: examen físico, una historia clínica completa, técnicas de imagen y biopsia; estos métodos se presentan de manera amplia a continuación.

Estudios de tamizaje

En la realización de estudios de tamizaje, las recomendaciones generales de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario en su décima revisión (4) son las siguientes.



Realizar la autoexploración mamaria una vez al mes a partir de los 18 años, idealmente siete días después de finalizado el periodo menstrual.

Someterse a un examen clínico de las mamas de manera anual a partir de los 25 años.

A partir de los 40 años, efectuar una mastografía de tamizaje cada año en mujeres asintomáticas. El no concientizar a cerca de esto o retrasar esta prueba hasta los 45 o 50 años puede ocasionar pérdidas de vidas innecesarias, afectando especialmente a minorías y a mujeres en países en desarrollo que carecen de programas organizados de detección temprana del cáncer de mama.

En mujeres menores de 35 años con afecciones mamarias, el ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial.

En mujeres con tejido mamario denso, la combinación de mastografía y ultrasonido mejora la sensibilidad del diagnóstico hasta un 87%.

Las técnicas de imagen, como la mastografía, el ultrasonido, la resonancia magnética, la mastografía con contraste y estudios moleculares recientes, facilitan la detección, caracterización y evaluación de la extensión del cáncer de mama, además de contribuir al seguimiento del tratamiento y la identificación de recurrencias.

Mastografía

La mamografía es el único examen de imagen que reduce la tasa de mortalidad por cáncer de mama, logrando una disminución de hasta un 40% en mujeres de 50 a 69 años y entre un 29% y 48% en mujeres de 40 a 49 años. (12).

La mastografía desempeña un papel crucial en la detección temprana del cáncer de mama, incluso cuando aún no se presentan síntomas. Los ensayos clínicos aleatorizados sobre el cribado mamográfico han demostrado su eficacia, evidenciando una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama, ya que la mamografía permite identificar carcinomas ductales in situ y neoplasias malignas infiltrantes de menor tamaño y en etapas más tempranas que en los



grupos de control, que no recibieron el tamizaje mamográfico. Además, cada vez se acumulan más evidencias que sugieren la utilidad de combinar la mamografía con ecografía y resonancia magnética (RM) para realizar el cribado en mujeres de alto riesgo (12).

La mastografía digital: Utiliza un detector digital, donde la adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se gestionan de manera independiente, lo que ofrece una ventaja sobre el sistema analógico. Además, disminuye las repeticiones en alto porcentaje, debido al control constante de la calidad de la imagen, lo que se traduce en aumento de la productividad y disminuye la dosis de radiación ionizante. Desde el enfoque clínico, la mastografía digital mejora la detección de cáncer de mama en mujeres con mamas densas y aporta una mejor visualización de microcalcificaciones. (13). La mastografía digital ofrece otra ventaja al tener capacidad para aplicaciones avanzadas, las cuales se describen a continuación:

Telemastografía: Esta herramienta es utilizada para el envío de las imágenes y su interpretación o consulta a distancia.

Mastografía Tridimensional o con tomosíntesis (TS: es una técnica de imagen en la que el tubo de rayos X se mueve en diferentes ángulos para crear varias imágenes. Estas proyecciones utilizan una dosis baja de radiación, lo que mejora la precisión y la capacidad de detectar anomalías en las mamas. Esta modalidad aumenta la sensibilidad (85%) y la especificidad (97%) de la mamografía, es decir, mejora tanto la detección de cáncer como la precisión al identificar casos no cancerosos.

Mastografía sintetizada: Esta técnica tiene la peculiaridad de reconstruir imágenes tridimensionales y con ellas obtener las bidimensionales, con esto se reduce la dosis de radiación hasta en un 39%. Este estudio de imagen tiene la ventaja de mejorar la visibilidad de las distorsiones de la arquitectura, masas y microcalcificaciones.

Biopsia guiada por estereotaxia con tomosíntesis: Cuando se detecta una alteración en la arquitectura mamaria sin demostrar una relación en la ecografía, es necesario



realizar la biopsia utilizando un sistema de corte-aspirado con estereotaxia combinado con tomosíntesis. Esto se debe a que, en la mayoría de los casos, estas anomalías corresponden a carcinomas invasores.

Mastografía con contraste: Es un examen funcional realizado en un mastógrafo digital de energía dual, que emplea la administración intravenosa de un medio de contraste yodado. Esta técnica facilita la identificación de anomalías en el tejido glandular y resulta especialmente útil en la etapificación tumoral, la evaluación de mamas densas y como una alternativa a la resonancia magnética (RM), ofreciendo resultados comparables pero a un costo menor.

BI-RADS

Los estudios de mamá deben ser realizados por técnicos radiólogos capacitados y su interpretación debe estar a cargo de médicos radiólogos certificados con experiencia en el área. Además, la mastografía debe ser analizada y su conclusión presentada utilizando el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, por sus siglas en inglés). (13).

El léxico del Sistema de datos e informes de imágenes de mama (BI-RADS) es actualmente la principal herramienta de comunicación utilizada en los informes de mamografía en la mayoría de los países que han establecido programas de detección del cáncer de mama. El léxico BI-RADS es la brújula que guía eficazmente a los radiólogos a lo largo de su práctica diaria, para poder comunicar de manera efectiva los hallazgos de las imágenes mamarias representadas en la mamografía.

El léxico BI-RADS no fue concebido como un sistema estático, sino que ha evolucionado desde su creación en 1993. A lo largo del tiempo, se han publicado cuatro ediciones en 1995, 1998, 2003, 2013 y 2016. Inicialmente, BI-RADS se desarrolló como un sistema de garantía de calidad para estandarizar la recopilación de datos en mamografías. Sin embargo, en su quinta edición, se amplió para ser aplicado también en el ultrasonido y la resonancia magnética. Este sistema clasifica los hallazgos en imágenes mamarias en siete categorías, que van de BI-RADS 0 a



6. En una mamografía, la categoría BI-RADS 0 indica que se requieren imágenes complementarias para una evaluación más precisa. La categoría BI-RADS 1 señala un resultado negativo para malignidad. Por otro lado, las categorías BI-RADS 2 y 3 corresponden a hallazgos benignos y probablemente benignos, respectivamente. A medida que aumenta el número de categoría, también lo hace la sospecha de cáncer, siendo las categorías BI-RADS 4 y 5 indicativas de una mayor probabilidad de malignidad. Finalmente, la categoría BI-RADS 6 confirma la presencia de cáncer previamente diagnosticado mediante biopsia. (14) (15).

Vocabulario BI-RADS:

Nódulo: El término "nódulo" se refiere a las lesiones tridimensionales que pueden identificarse en dos proyecciones mamográficas distintas. Estas formaciones presentan un borde total o parcialmente convexo hacia el exterior y, en el caso de ser radiodensas, su densidad es mayor en el centro que en la periferia. (15).

Calcificaciones: Las calcificaciones que, según su apariencia mamográfica, se consideran benignas suelen ser más grandes, gruesas y evidentes que las malignas. Además, presentan una forma redondeada y bordes lisos. Por otro lado, las calcificaciones relacionadas con tumores malignos, así como muchas de origen benigno, suelen ser diminutas, lo que a menudo requiere el uso de técnicas de magnificación para su detección. Si no se puede determinar con certeza una causa benigna específica, es necesario describir tanto su morfología como su distribución. (15).

Distorsión de la arquitectura: El parénquima mamario muestra distorsión, pero no se observa ningún nódulo. En la mamografía, esta distorsión se manifiesta como finas líneas rectas o espiculaciones que se extienden desde un punto, así como retracción, distorsión o cambios focales en el borde anterior o posterior del parénquima. Además, las alteraciones en la arquitectura mamaria pueden ir acompañadas de asimetría y calcificaciones.

Asimetrías: Los diferentes tipos de asimetrías constituyen una variedad de hallazgos mamográficos que reflejan depósitos unilaterales de tejido fibroglandular,



los cuales no deben considerarse como un nódulo. (15); La diferencia de los nódulos y las asimetrías es que estas últimas solo aparecen en una proyección.

Los ganglios linfáticos intramamarios son estructuras con forma de riñón, bien delimitadas, que contienen grasa hiliar y generalmente miden menos de 1 cm. Algunos ganglios pueden superar este tamaño, pero se consideran normales si presentan un reemplazo adiposo significativo. Es común localizarlos en las áreas externas y superiores de la mama, cerca de la axila, aunque pueden estar presentes en cualquier parte del tejido mamario. (15).

Lesión cutánea: Las lesiones en la piel pueden documentarse incluyéndolas en el informe de la mamografía o agregando una anotación en la imagen mamográfica si se superponen con la mama, especialmente cuando aparecen en dos proyecciones distintas. Además, existe el riesgo de confundirlas con lesiones intramamarias. (15).

Conducto dilatado solitario: Los conductos dilatados solitarios son formaciones tubulares o ramificadas que aparecen de manera unilateral y, con alta probabilidad, corresponden a un conducto mamario expandido o agrandado de alguna forma. (15). Este es un hallazgo poco frecuente.

Hallazgos asociados: Los hallazgos asociados se describen con el propósito de proporcionar una caracterización más precisa de los nódulos, asimetrías y calcificaciones, o bien para identificar aquellos casos en los que no se detecta ninguna otra anomalía.

Ubicación de la lesión: Para describir la ubicación de las lesiones sospechosas, es fundamental utilizar la orientación clínica convencional basada en la posición horaria, que se determina a partir de la localización en las imágenes. Para establecer esta referencia, la mamá se visualiza como un reloj orientado hacia el observador. Se recomienda indicar tanto la posición horaria como el cuadrante en el que se encuentra la lesión, ya que ambos términos son utilizados por los médicos. Además, proporcionar ambas referencias garantiza mayor coherencia y ayuda a evitar confusiones entre los lados derecho e izquierdo. (15).



Categorías:

Las categorías a continuación descritas se resumen en la Figura 1

Categoría 0: Estudio no concluyente o incompleto; es necesario efectuar otros estudios y/o comparar la mamografía actual con las anteriores.

Categoría 1: Negativo. No hay evidencia de hallazgo sobre el cual añadir comentarios. Estudio normal.

Categoría 2: Hallazgo benigno. Se trata de un estudio normal, al igual que la categoría 1, pero en este caso el radiólogo describe el hallazgo benigno en el informe. Tienen características benignas, de manera que pueden describirse con seguridad. Algunos ejemplos son; fibroadenomas calcificados en involución, las calcificaciones cutáneas, los cuerpos extraños de componente metálico (como los clips quirúrgicos) y las lesiones de tejido adiposo (como los quistes oleosos, los lipomas, los galactoceles y los hamartomas de densidad mixta.)

Categoría 3: Un hallazgo clasificado como probablemente benigno tiene una probabilidad de malignidad del 2%, aunque esta sigue siendo superior a la de una lesión con características típicamente benignas, cuya probabilidad es prácticamente nula. Se supone que estos hallazgos no presentarán cambios durante el período de seguimiento recomendado para una nueva mamografía de control. Sin embargo, el radiólogo suele optar por verificar su estabilidad antes de limitar la evaluación a un tamizaje mamográfico de rutina.

Categoría 4: Hallazgo sospechoso. Esta categoría se asigna a hallazgos que, aunque no presentan las características mamográficas clásicas de un tumor maligno, muestran rasgos lo suficientemente sospechosos como para justificar la indicación de una biopsia. La categoría 3 establece un límite superior con una probabilidad de malignidad del 2%, mientras que la categoría 5 marca un umbral inferior del 95%, dejando la categoría 4 como un amplio rango intermedio de probabilidad de malignidad. Por esta razón, la mayoría de las recomendaciones para realizar procedimientos intervencionistas en la mamá provienen de informes



que incluyen esta clasificación. Para mayor precisión, la categoría 4 se subdivide en tres grupos: 4A, 4B y 4C.

Categoría 4A: Escasa sospecha de malignidad.

Categoría 4B: Moderada sospecha de malignidad.

Categoría 4C: Gran sospecha de malignidad.

Categoría 5: Hallazgo muy probable de malignidad. Esta categoría indica una alta probabilidad de cáncer, superior al 95%. En la práctica oncológica actual, es común realizar un diagnóstico histológico del tumor mediante biopsia percutánea para orientar las decisiones terapéuticas. Esto permite, por ejemplo, la inclusión de la biopsia del ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico o la administración de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía.

Categoría 6: Diagnóstico confirmado por reporte de biopsia. Esta categoría se asigna a mamografías realizadas tras la confirmación histológica de malignidad mediante biopsia. Las imágenes se obtienen después de la biopsia percutánea pero antes de la cirugía definitiva. En estos casos, además del tumor ya identificado, no se detectan otras alteraciones mamográficas que requieran estudios adicionales.

Lo anterior se puede expresar de forma sumaria en la siguiente tabla expuesta por Cárdenas-Sánchez et al (3):

Figura 1 Sistema Bi-RADS

Categorías	Recomendaciones
0: Insuficiente para diagnóstico existe 13% de malignidad.	Se requiere evaluación con imagen mastográfica adicional y/o complementar con otros estudios, así como la comparación con los previos.
1: Negativo Ningún hallazgo para comentar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2: Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años



3: Hallazgos probablemente benignos. < de 2% de probabilidad de malignidad.	Seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años. Esta categoría solo se recomienda en mastografía diagnóstica.
4: Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a-Baja sospecha de malignidad 4b-Moderada presuncion de malignidad 4c- Alta sospecha de malignidad	4 (>2 <95%) 4 a (>2-<10%) 4 b (>10-<50%) 4 c (>50-95%)
5: Muy sugestivo de malignidad.	Requiere biopsia. VPP >95%
6: Diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

D'Orsi C, Sickles A, Mendelson E. BI-RADS. 5th ed. Buenos Aires: Journal; 2016

Ultrasonido (US) mamario

La ecografía (US) es un recurso complementario de gran utilidad en el diagnóstico mamográfico. Para su adecuada implementación, es fundamental contar con equipos de alta resolución, así como con especialistas experimentados y con un sólido conocimiento de la anatomía y las patologías de la glándula mamaria. La evaluación ecológica debe realizarse utilizando un transductor lineal de alta frecuencia, con banda ancha y zona focal ajustable, idealmente entre 10 y 23 MHz.

La ecografía dirigida es un método complementario a la mastografía diagnóstica, ya que permite diferenciar entre nódulos químicos y sólidos, así como distinguir los tumores benignos de los malignos. Además, proporciona información sobre la vascularidad y elasticidad de una lesión. Esta técnica es especialmente útil en la etapificación inicial del cáncer de mama, ya que permite evaluar la presencia de lesiones multifocales o multicéntricas, su extensión o afectación intraductal, así como el estado de los ganglios linfáticos en la axila, las regiones supraclavicular e



infraclavicular y la cadena mamaria interna. Su aplicación puede llevar a ajustes en el tratamiento en hasta un 28% de los casos.

Resonancia magnética

Es un método complementario a la mastografía y la ecografía, sin reemplazarlas. No emplea radiación ionizante y ofrece información tanto morfológica como funcional mediante la inyección intravenosa de un medio de contraste paramagnético (gadolinio). La resonancia magnética (RM) presenta una sensibilidad que varía entre el 77% y el 96%, aunque su especificidad es más baja, pero mejora al utilizar la evaluación multiparamétrica. La especificidad de este método aumenta mediante la espectroscopia, que proporciona datos sobre la composición química del tejido, al medir la colina, un marcador de proliferación celular que está presente y aumenta su concentración en el cáncer de mama.

PET-CT (Tomografía por Emisión de Positrones)

Es un método que fusiona la obtención de imágenes morfológicas (tomografía computarizada, TC) con funcional (tomografía por emisión de positrones, PET), evaluar permitiendo la actividad glicolítica de las células tumorales. Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no recomiendan el uso de PET-TC con 18F-FDG (18 Fluorodeoxiglucosa) para la estadificación temprana del cáncer de mama, pero sí es útil para detectar enfermedades ganglionares regionales o metástasis no previamente identificadas. (5).

Biopsia

Biopsia por aspiración (citología)

En la actualidad, su aplicación ha ido en decremento. Se lleva a cabo mediante un muestreo percutáneo de lesiones sospechosas, utilizando aguja fina de calibre 22 a 25 G, hoy en día es útil en algunas situaciones especiales, como: tratamiento de quistes palpables mediante aspiración, en lesiones quísticas / sólidas para diferenciación, extracción de líquido en lesiones con componente quístico y solido para posteriormente toma de biopsia con aguja gruesa de la porción sólida, evaluación de ganglios axilares y supraclaviculares.



Biopsia con aguja de corte (histológica)

Método ideal para diagnóstico de las lesiones no palpables; Es un procedimiento tolerado adecuadamente, ambulatorio, se realiza bajo anestesia local con mínimas complicaciones.

En las lesiones que se categorizan como BI-RADS 4 y 5, ya sean nódulos o microcalcificaciones, se dispone de la opción de realizar una biopsia guiada por ultrasonido o por estereotaxia con sistemas de corte asistido por vacío; siendo este último esencial en microcalcificaciones. Para corroborar la extracción correcta de las microcalcificaciones se lleva a cabo un control mastográfico de los fragmentos, antes del análisis histopatológico. Cuando no exista correlación entre el resultado de patología de la biopsia con aguja de corte e imagen, esta indicada la escisión completa, se requiere la realización de biopsia quirúrgica con propósito diagnóstico y terapéutico, la elección del tipo de biopsia será de acuerdo a las características de la lesión, lo anterior se resume en tabla 2 expuesta por Cárdenas-Sánchez et al (3).

Biopsia abierta (quirúrgica)

Se recomienda la realización de una biopsia quirúrgica con objetivos tanto diagnósticos como terapéuticos cuando los resultados histopatológicos obtenidos mediante biopsia con aguja de corte o sistema de aspiración asistida por corte no coinciden con los hallazgos de imagen, o cuando el estudio histopatológico sugiere la necesidad de una escisión.



Figura 2 Tipos de Biopsias

Tipo de Biopsia	Tipo de Lesión	Calibre de aguja
BAAF	Quistes. Ganglios axilares. No se recomienda en tumor primario de mama.	22-25G
Aguja de corte.	Lesiones sólidas.	11 y 14 G
Corte aspiración automática con guía por estereotaxia o por ecografía.	Calcificaciones sospechosas biopsia por estereotaxia.	8 a 14 G
Corte aspiración automática con guía por estereotaxia o por ecografía.	Asimetrías focales y distorsiones de la arquitectura solo visibles en tomosíntesis con USG negativo, se sugiere biopsia con estereotaxia y tomosíntesis integrada.	Mínimo 8 muestras, el número depende del tamaño de la lesión.
Biopsia quirúrgica.	Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea o biopsias previas con aguja de corte no concordantes.	

Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico y Tratamiento del cáncer de mama 2023, pág 35

Evaluación Patológica

Tipos Histológicos

De acuerdo con la OMS en su última edición sobre la clasificación de tipos histológicos de cáncer de mama, se les clasifica en (16):

Carcinomas in situ: Carcinoma ductal in situ (CDIS) son de grado nuclear bajo, grado nuclear intermedio y grado nuclear alto; y las neoplasias papilares in situ (CDIS papilar, carcinoma papilar encapsulado, carcinoma papilar sólido in situ) (1) (16).

Carcinomas invasivos: En el carcinoma vascular de mama sin tipo especial, esto es, ductal y otros patrones especiales. Entre este tipo de carcinomas los subtipos que lo conforman son: Carcinoma microinvasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma micropapilar invasivo, carcinoma papilar invasivo, carcinoma papilar sólido invasivo, carcinoma con diferenciación apocrina, carcinoma metaplásico (de células fusiformes, escamoso, con diferenciación heteróloga, carcinoma adenoescamoso de bajo grado, similar a fibromatosis de bajo grado y mixto metaplásico); tumor neuroendocrino (NET), carcinoma



neuroendocrino (ECN), tipo de glándula salival (célula acínica, adenoide quística, secretora, mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo) y carcinoma de células altas con polaridad invertida (1) (16).

Tipos histológicos favorables: Entre los cuales se encuentran el carcinoma tubular Carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso adenoide quístico, carcinoma metaplásico de carcinoma adenoescamoso de bajo grado y carcinoma metaplásico similar a fibromatosis de bajo grado (16) (17).

Grado Histológico

Las variantes histológicas deben graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson el cual se describe a continuación (13):

Formación de túbulos

- Calificación de 1: el 75 % o más del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 2: del 10 al 75 % del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 3: menos de 10 % del tumor compuesto por túbulos.

Grado nuclear

- Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
- Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo poco aparente.
- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

Número de mitosis

- Calificación de 1: ≤ 7 mitosis en 10 Campos Gran Aumento (CGA).
- Calificación de 2: 8 a 14 mitosis en 10 CGA.
- Calificación de 3: ≥ 15 mitosis en 10 CGA.

Se deberán reportar por separado los tres parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico. Una puntuación combinada de 3 a 5 puntos se designa como grado 1; una puntuación combinada de 6 a 7 puntos es grado 2; una puntuación combinada de 8 a 9 puntos es el grado 3.



Estadificación

La estadificación del cáncer de mama se realiza de acuerdo con la clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) que cuenta para su valoración con el clásico TNM, que tiene criterios anatómicos, siendo la T el tamaño del tumor, la N los ganglios afectados y la M las metástasis a distancia, lo cual se expone en la Figura 3 así como los estadios clínicos en la Figura 4 (13).

Figura 3

Tumor	Criterios
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma ductal in situ
T1	Tumor de 2 cms o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor de 2 cms y menor de 5 cms en su mayor dimensión
T3	Tumor mayor de 5 cms en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier dimensión con extensión directa a pared torácica o piel
Nódulos	
N0	No nódulos linfáticos regionales
N1	Ganglios movibles en el lado del tumor a nivel axilar I y II
N2	Ganglios fijos en el lado del tumor a nivel axilar I y II
N3	Metástasis en los ganglios ipsilaterales supra e infraclaviculares a nivel axilar III
Metástasis	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Estadificación TNM Obtenida del libro de la AJCC, Cáncer Stagin Manual, 2017, págs. 620



Figura 4

Estadios clínicos	
0	Tis
IA	T1, N0, M0
IB	T0, N1, M0, o T1, N1, M0
IIA	T0, N1, M0, o T1, N1, M0 o T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0 o T3, N0, M0
IIIA	T0, N2, M0, o T1, N2, M0 o T2, N2, M0 o T3, N1-N2, M0
IIIB	T4, N0-N1-N2, M0
IIIC	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Estatificación TNM Obtenida del libro de la AJCC, Cáncer Stagin Manual, 2017, págs. 620

Los factores pronósticos mas importantes son, el tamaño tumoral en aquellos tumores sin afectación ganglionar y la propia afectación ganglionar (13).

Actualmente existen tres esquemas para la estadificación correcta:

- Etapa anatómica. Basada exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad, se define por las categorías T, N y M.
- Etapa clínica pronostica. En esta además del estadio determinado por el T, N y M el cual es basado en la exploración física y estudios de imagen, se incluye tambien el grado tumoral, la presencia de los receptores hormonales y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- Estadio patológico pronóstico. Utilizado en pacientes ya sometias a cirugía para asignar el estadio, especificando si fue tratamiento primario o posterior a neoadyuvancia.



Evaluación patológica por inmunohistoquímica

Un componente fundamental en el tratamiento del cáncer de mama es el conocer a cerca de la extensión de la enfermedad y sus características biológicas.

Estos elementos contribuirán en la determinación del estadio de la enfermedad, así como en la estimación del riesgo de recurrencia y aportan información que predice la respuesta al tratamiento. Estos factores son determinados mediante el examen del tejido extirpado y son documentados en un informe escrito de anatomía patológica.

A partir del análisis de perfiles genéticos mediante microarreglos, se logró identificar distintos subtipos moleculares, conocidos como subgrupos intrínsecos. Este hallazgo tuvo un impacto significativo en la comprensión de la biología y la heterogeneidad del cáncer de mama. Entre los primeros subtipos identificados se encuentran los llamados “luminales”, caracterizados por la expresión de genes asociados al receptor de estrógeno (RE). Estos, a su vez, se subdividen en Luminal A, con baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular, y Luminal B, con una expresión elevada de genes como HER2 o Ki-67. (18) (13).

Los tumores luminales-A, se caracterizan por tener una mayor expresión de genes denominados “luminales” (como RP y FOXA1), así como por presentar una menor cantidad de mutaciones en su genoma. A diferencia de los Luminal B tienen menor frecuencia de mutación en TP53 y mayor probabilidad de alteraciones en el gen PIK3CA (13). Como resultado de esto, las neoplasias luminales-A han demostrado tener mejor pronóstico en comparación con cualquier otro subtipo intrínseco (18).

El subtipo HER2- sobre expresado se distingue por una elevada proliferación de genes asociados con HER2 y baja expresión tanto de receptores de estrógeno como de genes luminales. Estos tumores muestran el mayor número de mutaciones en su genoma (72% presentan mutación de TP53) (13).



Por último, el subtipo “basaloide” se define por una baja expresión de genes asociados a HER2 y el receptor de estrógeno, pero presenta una mayor expresión de proteínas que estimulan la proliferación como EGFR, así como citoqueratinas 5/6 y c-KIT17. Además, se ha observado una asociación con pacientes que poseen una variante patogénica germinal de BRCA1 (17).

Las investigaciones genéticas muestran que el subtipo basaloide representa una entidad molecular diferente, con características que lo alejan del cáncer mamario clásico y lo asemejan a otro tipo de tumores, como el carcinoma escamoso de pulmón. Esto indica que es probable que tenga un proceso de carcinogénesis distinto a otros subtipos de cáncer de mama.

“The Cáncer Genome Atlas Project” (TCGA), realizó uno de los estudios más relevantes jamás realizado en cáncer de mama, sobre caracterización molecular, en donde más de 500 tumores fueron profundamente analizados a nivel de ADN, ARN y proteínas (17). Los hallazgos obtenidos del estudio fueron útiles para identificar la existencia de cuatro entidades en cáncer de mama. Investigaciones posteriores han demostrado que los subgrupos intrínsecos se correlacionan con los pronósticos y la respuesta a distintos tratamientos sistémicos en diversos contextos.

No obstante, a pesar del consenso sobre la relevancia de su identificación, su aplicación clínica en la práctica estándar sigue siendo limitada debido a los altos costos y la ausencia de estudios aleatorios y prospectivos que respalden su uso con esta clasificación. (13).

Por esta razón se han propuesto definiciones alternativas de estos perfiles genómicos basadas principalmente inmunohistoquímica. Aunque esta asociación es común y de uso frecuente, no es completamente precisa. Se calcula que casi 1 de cada 3 pacientes tendrá discrepancia entre ambas clasificaciones, por lo que no deben ser considerados equivalentes.



Marcadores Inmunohistoquímicos

Receptores hormonales: Se trata de receptores ubicados en la superficie celular, que se encargan de regular procesos de transcripción. En la glándula mamaria se pueden encontrar presentes receptores importantes como el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona. Estos facilitan los procesos de replicación celular que en condiciones fisiológicas ayudan a mantener el equilibrio, pero en procesos patológicos favorecen la replicación descontrolada de células que los sobre expresan, lo que contribuye al rápido crecimiento tumoral (19).

Los receptores de estrógeno y progesterona, son proteínas que se encuentran principalmente en el núcleo, estos al unirse a las hormonas esteroideas van a regular el proceso de transcripción de genes. Existe una relación importante entre ambos tipos de receptores ya que los estrógenos al unirse a sus receptores inducen la síntesis de receptores de progesterona mediante la transcripción. La presencia de receptores estrogénicos en el cáncer de mama se ve asociado en la mayoría de los estudios que han sido publicados actualmente, con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE), y una mayor supervivencia global (SG). A diferencia que, con los receptores de progesterona, que por unanimidad se considera su relación con mayor supervivencia global, pero existe más controversia acerca de su implicación en la supervivencia libre de la enfermedad.

Her-2: El oncogén Her-2 fue identificado por primera vez en 1984 en tumores cerebrales de ratas inducidos por agentes carcinógenos. Este gen ha sido clonado por distintos grupos recibiendo nombres como neu, c-erbB-2, Her-2 o Her-2/neu4. Se caracteriza por una mutación en la zona correspondiente al dominio de transmembrana de la proteína. El Her-2 codifica una proteína que se localiza en la membrana celular y que tiene la estructura de un receptor de factores de crecimiento, con la presencia de un dominio extracelular y uno intracelular que presenta actividad tirosina-quinasa (13). Dos de las principales aplicaciones clínicas de este oncogén residen en su valor pronóstico y su valor predictivo. Una tercera aplicación es su función como diana terapéutica para los nuevos tratamientos



dirigidos a la proteína o a el propio gen Her-2. Su expresión se considera de mal pronóstico, pero ayuda a predecir la respuesta a los tratamientos dirigidos, como el trastuzumab (20).

Ki-67: Anticuerpo monoclonal que detecta un antígeno nuclear encontrado en células durante las fases proliferativas del ciclo celular, pero en las células en etapa de descanso. La proliferación celular ha sido un factor clave para la clasificación tumoral, por lo que lo convierte en un componente importante de los factores pronósticos y predictivos. Se incluye dentro del grado histológico tumoral, tomando en cuenta las mitosis celulares del tumor. El Ki-67 es utilizado para medir la proliferación celular del tumor, mediante técnicas de inmunohistoquímica (13). Múltiples estudios reconocen su valor como factor predictivo, por su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, sus altos niveles predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico se dice que altos niveles de Ki-67 se asocian a mayor probabilidad de recaída de la enfermedad sin importar el grado de la afectación axilar.

Subtipos Moleculares

Luminal: Es el subtipo más común, representando un 75-80 % de los tumores de mama. Caracterizado por expresar receptores de estrógeno (RE) y por tener una elevada expresión de genes que se asocian a las células epiteliales luminales localizadas en el ducto mamario, tales como la citoqueratina 8 y 18. Dentro de este grupo se subclasifican dos subtipos con pronóstico diferente (21).

Luminal A: RE (+), RP \geq 20, HER2(-), Ki67 \leq 20%. Representan el 50 al 60% de los tumores luminales. Es considerado el de mejor pronóstico, con menos riesgo de recaída y con mayor índice de supervivencia. Presenta una alta respuesta a la hormonoterapia sin embargo un beneficio menor a la quimioterapia. Por lo que se recomienda según las Guías de ESMO y NCCN utilizar plataformas genéticas para establecer adecuadamente los pacientes que obtendrán un beneficio del tratamiento quimioterápico adyuvante, esto en función del riesgo de progresión. La recurrencia es más frecuente a nivel óseo, presentando menor proporción recaídas



a nivel visceral y del sistema nervioso central (SNC). Además, en caso de recaída, se caracterizan por presentar mayor supervivencia (21).

Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2(+/-), Ki67>20%. Este subtipo constituye entre el 10-20% de los tumores luminales. Caracterizados por una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y una mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Son el grupo de tumores luminales de peor pronóstico. Sin embargo se benefician de la hormonoterapia y en mayor porcentaje de la quimioterapia en comparación con el grupo anterior. La recidiva ósea es la más frecuente, pero presentan mayor tasa de recidivas viscerales. Cuando se presenta recurrencia la supervivencia es inferior (21).

HER2 positivo: RE (-), RP (-), HER (+). Estos tumores tienen un peor pronóstico si los comparamos con los tumores luminales, son blanco de tratamientos dirigidos antiHER2, que incluye el trastuzumab solo o en combinación con emtasina (T-DM1), pertuzumab, y lapatinib y neratinib que son inhibidores de la tirosina quinasa, entre otros. Estos tumores tienen una buena respuesta a esquemas de quimioterapia. La enfermedad diseminada es más habitual a nivel ósea, siendo también más frecuentes las recurrencias viscerales si los comparamos con el grupo anterior. Además, es el grupo que más frecuentemente tienen afectación al SNC en las recurrencias (22).

Triple negativo (CMTN): RE (-), RP (-), HER2 (-). Constituyen el 10-15%. Tienen la característica de expresar <1% de RE y RP, el HER2 negativo (0 o 1+ por IHQ; o IHQ 2+ y negativo por FISH) en la inmunohistoquímica. Tiene un comportamiento agresivo con alta probabilidad de recurrencia a distancia (23). Los afectados suelen ser de un grupo más joven. Cuando la enfermedad es localizada la quimioterapia es el único tratamiento disponible. Los esquemas de primera elección para enfermedad avanzada son con antraciclinas y taxanos, con excepción de las pacientes con mutación en BRCA, quienes son candidatas al tratamiento con sales de platino. La adición de inmunoterapia con atezolizumab al tratamiento quimioterápico ha aumentado el porcentaje de la respuesta patológica completa en enfermedad avanzada (estadios localmente avanzados irresecable o metastásico)



cuya expresión de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) sea $\geq 1\%$, siendo este la primera línea de tratamiento recientemente aprobado en ficha técnica para estas pacientes (24) (22).

Firmas Génicas

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que se compone por varios subtipos con características propias tanto clínicas como biológicas. Es por eso que el uso de plataformas génicas ha adquirido relevancia y se ha considerado una herramienta útil para poder realizar una correcta estadificación, definir el pronóstico y tratamiento individualizado del cáncer de mama. Los ensayos clínicos desarrollados para aportar información en la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, se basan en los análisis cuantitativos de la expresión (ARN) de genes que habitualmente se encuentran en dicho grupo de tumores. Estos ensayos capturan el «transcriptoma» y tienden a correlacionarse con otras características patológicas como el grado y la proliferación celular, con esto proporcionan pruebas fuertes y reproducibles a demás de información independiente (25).

Pruebas Genéticas

En la actualidad existen diversos ensayos que agrupan a los tumores de mama con receptores de estrógenos positivos, en categorías según el riesgo de metástasis «alto/bajo» o «Luminal A/B», Sin embargo existen diferencias tanto en su desarrollo como en la validación técnica, clínica y las firmas moleculares que forman parte del estándar diagnóstico del cáncer de mama con expresión de receptores estrogénicos en estadio 1 y 2 (25).

MAMMAPRINT Y BLUEPRINT

El ensayo MammaPrint (MmP) (70 genes), está basado en la expresión génica de microarrays, este es el primer test en revelar la «anatomía genómica» del cáncer de mama y su relación con la probabilidad de metástasis. Está conformado por 2 firmas genéticas, MmP propiamente dicho, de 70 genes y el BluePrint, que consta de 80 genes. En este ensayo se identificaron 70 genes cuyos patrones de



expresión aportaron características para la distinción de los cánceres de mama de «bajo riesgo» (10% de riesgo de metástasis a los 10 años sin beneficio de quimioterapia adyuvante), de los cánceres de mama de «alto riesgo» (30% de riesgo de metástasis a los 10 años con beneficio de terapia sistémica). Después de este descubrimiento el estudio fue validado por 2 cohortes más grandes. Este ensayo genético es el único aprobado por la FDA para mujeres de todas las edades y ha sido nuevamente validado en múltiples ocasiones en estudios con más de 13.000 pacientes (25). Esta prueba incluye la firma BluePrint de 80 genes, que ayuda a realizar una subclasificación molecular (Luminal, HER2 o Basal) e identificar junto con MmP las subpoblaciones de las pacientes que tienen una respuesta al tratamiento distinta a la establecida por los métodos convencionales (25)

TEST ONCOTYPE DX

Oncotype DX fue realizado por la compañía Genomic Health Inc., quien actualmente es propiedad de Exact Sciences Corp. Este fue el primer test validado clínicamente y es considerado como la plataforma con mayor evidencia científica. El test Oncotype DX cuantifica la expresión de 21 genes de los cuales 16 son tumorales y los otros 5 son genes de referencia, se realiza en muestras de cáncer de mama en etapas tempranas con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT PCR). Esta prueba es realizada en muestras tumorales fijadas en formaldehído e incrustado en parafina. El resultado de esta prueba se realiza con un algoritmo que calcula un resultado Recurrence Score (RS), en base a la expresión de los 21 genes que se analizan, con un valor entre 0 y 100. El resultado permite identificar que pacientes necesitan recibir tratamiento con quimioterapia adyuvante en base a la expresión de HR+ y HER2- en los tumores . (26) (25).

ENDOPREDICT

Es un perfil de expresión génica de segunda generación el cual tiene un diseño que permite determinar el riesgo de recaída en etapas tempranas y avanzadas, en las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama RE+ /HER2- que tengan hasta 3 ganglios linfáticos axilares positivos y que hayan sido tratadas



únicamente con terapia endocrina. Esta prueba muestra los niveles de expresión de ARNm de 12 genes a través de un proceso de reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR) cuantitativa en un tejido fijado en formol y con inclusión de parafina. Con estos genes, la prueba nos aporta un índice molecular (actualmente denominado índice molecular de 12 genes). La puntuación tiene un rango de valores entre 0 y 15, tomando el 5 como el punto de corte que ayuda a discriminar dicotómicamente entre bajo y alto riesgo de metástasis a distancia. Además, con la combinación de la información molecular del índice EP y las 2 variables clínico-patológicas (tamaño del tumor y metástasis en ganglios linfáticos) se elabora un índice denominado EPCLin, que termina por clasificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de recurrencia de forma más certera que EP. Aquí el punto de corte se establece en 3,3, lo que traduce un riesgo de recaída a 10 años del 10% (EPCLin de bajo riesgo < 3,3; EPCLin de alto riesgo \geq 3,3). El índice EPCLin demostró su beneficio en la predicción del riesgo de recaída temprana y tardía de la enfermedad, por lo que se emplea en clínica con la intención de ofrecer el tratamiento quimioterápico adyuvante solo a las pacientes con un riesgo alto de recidiva asociado según el resultado (26) (25).

TEST PROSIGNA

También denominado “La prueba PAM50”, es un test que realiza un algoritmo a través de la integración de datos genómicos que están basados en el subtipo intrínseco del tumor (los 50 genes anteriormente descritos) y datos clínicos que incluyen: el tamaño, la afectación ganglionar y la proliferación celular. Este algoritmo, proporciona el subtipo intrínseco pero también indica un índice de recurrencia (Risk of Recurrence) score, utilizando un valor que va de 0 a 100, y asigna una categoría de riesgo: riesgo bajo, riesgo intermedio o riesgo alto, que se va ver relacionado con la probabilidad del riesgo de recurrencia a distancia en los próximos 10 años (25).



JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores ginecológicos más frecuentes en la población mexicana, siendo la incidencia durante el 2020 registrada por el INEGI en 2023 de 23 790 casos nuevos de cáncer de mama en el año. Tan solo en el estado de Chihuahua está registrada una incidencia de 59.42-80.34%, razón por la cual es importante realizar un abordaje adecuado en las pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado en nuestro sector salud con la finalidad de personalizar el tratamiento para cada paciente, optimizando las posibilidades de éxito del tratamiento y mejorando los resultados a largo plazo.

Actualmente se ha incorporado la utilización de biomarcadores en la práctica clínica que ha venido a generar un impacto positivo en la toma de decisiones respecto a tratamiento, contando con marcadores pronósticos y predictivos de respuesta, desde los clásicos detectados por inmunohistoquímicos (receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y Ki67) hasta los más actuales en desarrollo basados principalmente en expresión genética (BRCA, PI3K) y del sistema inmune (PD-L1, TILS), estos biomarcadores son fundamentales para la clasificación de la enfermedad y la elección de los tratamientos para beneficio en el pronóstico y riesgo de recurrencia de la enfermedad.

En el presente trabajo se analiza el porcentaje de pacientes que cuentan con diagnóstico de cáncer de mama por reporte histopatológico y que cuentan con reporte de inmunohistoquímica, importante para definir el comportamiento del tumor en cuanto a la sensibilidad a quimioterapia además de la intención de esta, sea neoadyuvancia o adyuvancia para disminuir el riesgo de recidiva, persistencia o progresión de la enfermedad.

Los datos recabados durante el presente estudio mostrarán el tipo molecular más frecuente mediante inmunohistoquímica en el hospital durante el periodo establecido de tiempo y el adecuado protocolo oncológico que incluye además de la estadificación y el grado histológico, los marcadores inmunohistoquímicos que llevarán a un tratamiento correcto y mejor pronóstico de la enfermedad.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La clasificación histológica del cáncer de mama esta basada principalmente en la morfología. El carcinoma ductal representa la variante más común en 70-80% de los casos, lo que supone su mayor mortalidad. Aun cuando los tumores tengan un perfil clínico, histopatológico o por estadios, pueden tener diferencias en las respuestas, tanto en la conducta clínica a seguir y el pronóstico de la enfermedad, que son debidas a factores moleculares.

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea que obtiene su diagnóstico histológico por extracción de tejido tumoral mediante biopsia y este se estudia actualmente con perfiles de expresión génica que permite cambiar la forma de clasificar el cáncer de mama. Sin embargo, no es factible en la clínica obtener información de la matriz genómica por lo que se utiliza un panel de biomarcadores por inmunohistoquímica que permiten categorizar a los carcinomas en subtipos equivalentes a los intrínsecos, siendo una alternativa válida frente a los microarreglos genómicos los cuales son costosos.

En el hospital HGO 15, del estado de Chihuahua se cuenta con la disponibilidad de dichos estudios, que permiten complementar y categorizar a los tumores diagnosticados histopatológicamente con la finalidad de definir el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo a pesar del acceso a ellos existe evidencia que durante la protocolización de estas pacientes no se cuenta con el resultado en el expediente clínico, por diversos factores como el retraso en la expedición de resultado por el patólogo lo que evidencia la infraclasificación de subtipos moleculares por inmunohistoquímica, por lo que en el presente estudio se contestara la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-Obstétrica No. 15?



OBJETIVOS

General

Determinar la frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15. (HGO No. 15).

Específicos

- Identificar el tipo molecular más frecuente reportado por medio de la inmunohistoquímica en las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15.
- Identificar la etapa clínica más frecuente del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15.
- Establecer la relación entre los resultados de inmunohistoquímica y la etapa clínica de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

La proporción de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2022 y el 30 de junio de 2024, que cuentan con un reporte de inmunohistoquímica en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 es inferior al 80%.

Hipótesis nula

La proporción de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2022 y el 30 de junio de 2024, que cuentan con un reporte de inmunohistoquímica en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 es mayor o igual 80% y se realizan igualmente en todas las pacientes.



MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio:

Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Universo de Estudio:

Pacientes de 35 a 75 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama y reporte histopatológico positivo, hospitalizadas en el periodo 1 de enero del 2022 al 30 de junio del 2024.

Lugar:

Hospital en el Hospital de Gineco-Obstetricia No.15 del Instituto Mexicano del Seguro Social

Periodo:

Del 1 de enero del 2022 al 30 de junio del 2024.

Tamaño de la muestra y muestreo:

Se realizó un muestreo probabilístico estratificado y para el cálculo del tamaño mínimo de muestra por medio de revisión de historias clínicas de pacientes atendidas durante el 1 de enero del 2022 al 30 de junio del 2024 en el Hospital de Gineco-Obstetricia No.15; con lo cual se elaborará una base de datos en el programa operativo Excel con recolección del reporte histopatológico de cáncer de mama y reporte inmunohistoquímico.

Se utiliza la fórmula para estimar a una proporción de población finita, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5 % tomada como base de la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de mama; calculándose en base de la siguiente fórmula.

Tomándose en cuenta la ecuación:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{(E^2 \cdot (N - 1)) + Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}$$



Donde:

N es el tamaño de la población (492).

Z es el valor de Z para el nivel de confianza (para un 95%, Z=1.96).

p es la proporción esperada (80%, o p=0.80).

E es el margen de error (5%, o E=0.05)

N es el tamaño de la muestra ajustado para la población finita.

$$n = \frac{492 \cdot 1.96^2 \cdot 0.80 \cdot (1 - 0.80)}{(0.05^2 \cdot (492 - 1)) + 1.96^2 \cdot 0.80 \cdot (1 - 0.80)}$$

Obteniendo una n= 164 pacientes

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes en edad entre 35-75 años
- Con expediente clínico completo
- Con registro de solicitud de estudio de inmunohistoquímica

Criterios de Exclusión

- Pacientes tratadas en otra unidad médica

Criterios de Eliminación

- No aplica por ser un estudio de tipo transversal

VARIABLES

Definición de variables

Reporte inmunohistoquímica: Presencia de reporte de resultados de la inmunohistoquímica antes del inicio del tratamiento

Etapas Clínicas: De acuerdo con el TNM la estadificación del cáncer de mama



Receptores Estrógeno: Proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes.

Receptores Progesterona: Proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes.

HER2: Producto de un protooncogen específico, un gen que tiene el potencial de producir cáncer.

Ki67: Anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular.

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala	Indicador
Reporte Inmunoquímicos	Presencia de reporte de resultados de la inmunohistoquímica antes del inicio del tratamiento	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Etapa Clínica	De acuerdo con el TNM la estadificación del cáncer de mama	Cualitativa	Ordinal	EC 0 = 0 EC IA =1 EC IB =2 EC IIA=3 EC IIB=4 EC IIIA =5 EC IIIB=6 EC IIIC=7 EC IV = 8
Receptores Estrógeno	Proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes.	Cualitativa	Nominal	1.Positivo 2.Negativo
Receptores Progesterona	Proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas	Cualitativa	Ordinal	1.Negativo

	esteroideas regulan la transcripción de genes.			2. Positivo Mas Del 20% 3. Positivo Menos Del 20%
HER2	Producto de un protooncogen específico, un gen que tiene el potencial de producir cáncer.	Cualitativa	Nominal	1. Positivo 2. Negativo
Ki67	Anticuerpo monoclonal que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular.	Cualitativa	Nominal	1. Negativo 2. No reportado 3. Positivo más de 20% 4. Positivo menos del 20%

TERCERAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Escala	Indicador
Edad	Años cumplidos al momento de la realización de la cirugía por el cáncer de mama.	Cuantitativo	Discontinua	Años
Índice de masa corporal	Medida que se utiliza para evaluar el peso corporal de una persona en relación con su altura al momento de la cirugía por el cáncer de mama.	Cuantitativo	Continua	$IMC = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}^2]$
Tabaquismo	Antecedente de la Adicción o dependencia al tabaco, registrado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Lactancia Materna	Antecedentes de haber dado sen materno en alguno de los embarazos previos, registrado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No



DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, que se realizará en el Hospital de Gineco

-Obstetricia No.15 en Chihuahua, Chihuahua mediante la obtención de datos de expedientes clínicos de derechohabientes que cumplan con la definición operacional de diagnóstico de cáncer de mama con presencia de biomarcadores específicos en el periodo comprendido del 1 de enero del 2022 al 30 de junio del 2024.

Posterior a la revisión y aceptación por parte del Comité de Ética se solicitará el registro de todas las pacientes que han sido operadas por cáncer de mama durante el periodo de estudio señalado. Este estudio se iniciará desde el momento en que el comité de investigación y ética apruebe el protocolo de investigación y tres meses posterior a la aceptación de este.

Los casos serán separados por año y por mes, seleccionando las pacientes que serán incluidas en el estudio. Se solicitará el expediente clínico y se verificará que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión señalados en el estudio.

Posteriormente se revisará el expediente clínico, se identificará la edad que tenía la paciente al momento de la cirugía, en el apartado de antecedentes personales patológicos se identificará si tiene hábito de tabaquismo, en el apartado de antecedente gineco obstétricos si hay antecedente previo de lactancia materna. En el apartado de índice de masa corporal, etapa clínica, marcadores de inmunohistoquímica, reporte de patología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán capturados en formato Excel, se utilizará el software estadístico EPIINFO ver 7.2.60 y MINITAB ver 21.

Se realizará un análisis univariado, utilizando medidas de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; medidas de tendencia central y de medidas de dispersión para las variables cuantitativas.



Para analizar la relación entre los resultados inmunohistoquímicos y es estadio clínico, se utilizará X^2 con valor de $p < 0.05$ para establecer diferencia estadísticamente significativa.

Los datos serán presentados en tablas y gráficas de barras e histogramas.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se apegará a las normas éticas y reglamentos institucionales, con el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación de seres humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 y enmiendas posteriores.

Siguiendo el artículo quinto de la Ley General de salud en la reforma del 02 de abril del 2014, esta investigación contribuye al conocimiento de los procesos biológicos y tecnológicos en los seres humanos, al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, a la prevención y control de problemas de salud que se consideran prioritarios para la población. Será sometido a una comisión de ética, ya que, aunque no se interviene directamente en seres humanos, se interviene aspectos de su atención médica.

Esta investigación se desarrollará conforme las siguientes bases:

1. Se adapta a los principios básicos de la investigación y la ética que justifica la investigación médica con una posible contribución a la solución del problema a investigar.
2. Es el método más idóneo para la investigación en este tema.
3. Existe la seguridad de que no se expone a riesgos ni daños a los pacientes de la institución en la cual se llevará a cabo este protocolo.
4. Se cuenta con la aprobación del comité de ética local antes de interferir en el entorno hospitalario.
5. Cuenta con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en el caso de incapacidad legal de aquel, en los términos de lo dispuesto por el reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables.



6. La investigación es realizada por profesionales de salud en una institución médica que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

7. Cuenta con el dictamen favorable de los comités de investigación, de ética de la investigación y bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables.

8. Debe ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así cuando este lo solicite.

9. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Toda información obtenida será protegida, utilizando para la identificación de los sujetos únicamente las iniciales de sus nombres y apellidos, los resultados serán utilizados cuando se requieran y cuando sea necesario. Esta investigación se clasifica como **sin riesgo**, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, éste tipo de estudios sin riesgo se definen como estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Este estudio cumplirá con lo establecido en la declaración de Helsinki de la AMM principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos, de la 64ª asamblea fortaleza, Brasil, octubre 2013, se solicitará una carta de excepción de consentimiento informado. En el presente estudio no existen riesgos, ni



beneficios económicos o de tratamiento para la participación, antes o después del estudio. Los resultados de este estudio ayudan para obtener información.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se utilizarán los recursos propios designados por el Instituto Mexicano del Seguro Social para la atención médica de los derechohabientes y por parte del investigador los insumos como: hojas de máquina, impresiones, programa estadístico.

Actualmente en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 “Licenciado Ignacio García Téllez” de Chihuahua, no cuenta datos sobre la prevalencia del reporte de inmunohistoquímica en pacientes con diagnósticos de cáncer de mama que son tratadas en esta unidad, por lo que conocerla daría lugar a un beneficio en el pronóstico de la enfermedad y la disminución de recurrencia como la disminución de costos operativos que conlleva la persistencia o progresión de dicha patología.

Material	Contenido	Cantidad	Precio Unitario	Total
Plumas para escribir	3	50	13	\$650
Hojas blancas	500	20	90	\$1,800
Impresión de datos obtenidos de las hojas de captura de datos en expedientes		600	1.50	\$1,500
TOTAL				\$3,950

Infraestructura y participantes

El presente estudio se realizará en las áreas de trabajo brindadas por el Hospital de Gineco-Obstetricia No.15 en Chihuahua, Chihuahua, con apoyo de los médicos gineco obstetras adscritos, personal de enfermería y asistencia médica, así como el



permiso del personal directivo, bajo la asesoría de la Dra. Diana Patricia González Piñón como asesor clínico y metodológico el Dr. José Julián Arrieta Ornelas.

Recursos humanos

Tesista.

Dra. Georgina Zebadúa Rubín

Director de tesis.

Dra. Diana Patricia González Piñón

Co-Director de tesis.

Dr. José Julián Arrieta Ornelas

Recursos físicos

- Distintos espacios físicos del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 “Lic. Ignacio García Téllez” Chihuahua, Chihuahua.
- Expediente clínico del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 “Lic. Ignacio García Téllez” Chihuahua, Chihuahua.

Recursos financieros:

- Propios de los investigadores, no cuenta con financiamiento externo, y serán a cargo de la Tesista Dra. Georgina Rebeca Zebadúa Rubín.

Factibilidad:

- El proyecto es viable porque se puede investigar sobre la frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mamas atendidas HGO 15
- Se cuenta con pacientes candidatos para su inclusión en la investigación.
- El proyecto es factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico.



- Por otro lado, no se alterarán ni se modificarán las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se solicitará de la aprobación de las autoridades del HGO 15.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Título: Frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el HGO 15”

Mes/ Actividad	Septiembre 2024	Octubre 2024	Noviembre 2024	Diciembre 2024	Enero 2025	Febrero 2025
Inicio de anteproyecto	X					
1ª revisión		X				
Corrección final		X				
Entrega al comité de investigación local			X			
Entrega de correcciones			X			
Inicio real del estudio				X		
Recolección de datos				X		
Captura de datos				X		
Análisis de datos				X		
Resultados preliminares				X		
Conclusiones y recomendaciones				X		
Informe final					X	
Presentación en eventos académicos						X



RESULTADOS

El presente estudio tiene como objetivo identificar la frecuencia del uso de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mamas atendidas HGO 15. Se incluyeron 198 pacientes, la edad promedio fue de 55.87 ± 11.62 años, mientras que el índice de masa corporal (IMC) tuvo un promedio de 29.05 ± 5.1 , indicando un predominio de sobrepeso en el grupo. En relación con la lactancia materna, el 81% (n=161) de los participantes reportó haberla practicado, mientras que el 19% (n=37) no lo hizo. Respecto al tabaquismo, el 24% (n=47) de los sujetos indicó ser fumador, y el 76% (n=151) negó dicho hábito. También se evaluaron el índice de masa corporal, tabaquismo y lactancia materna. Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Variables	Valor
Edad en años (media \pm DE)	55.87 \pm 11.62.
Índice de masa corporal (media \pm DE)	29.05 \pm 5.1
Lactancia materna	
Si, N (%)	161(81)
No, N (%)	37 (19)
Tabaquismo	
Si, N (%)	47 (24)
No, N (%)	151 (76)

En la distribución por etapa clínica se concentró principalmente en las etapas EC IIA (33%, n=65), EC IIIA (25%, n=49) y EC IA (16%, n=33), mientras que las etapas EC 0, EC IIIC y EC IV representaron menos del 1% cada una. En cuanto al tipo histológico, predominó el carcinoma ductal (CD) con un 87.88% (n=174), seguido por el carcinoma lobulillar (CL) con un 8.08% (n=16), mientras que los tipos mucinoso, papilar y metaplásico representaron menos del 3% cada uno. Tabla 2.



Tabla 2. Características clínicas de la población estudiada

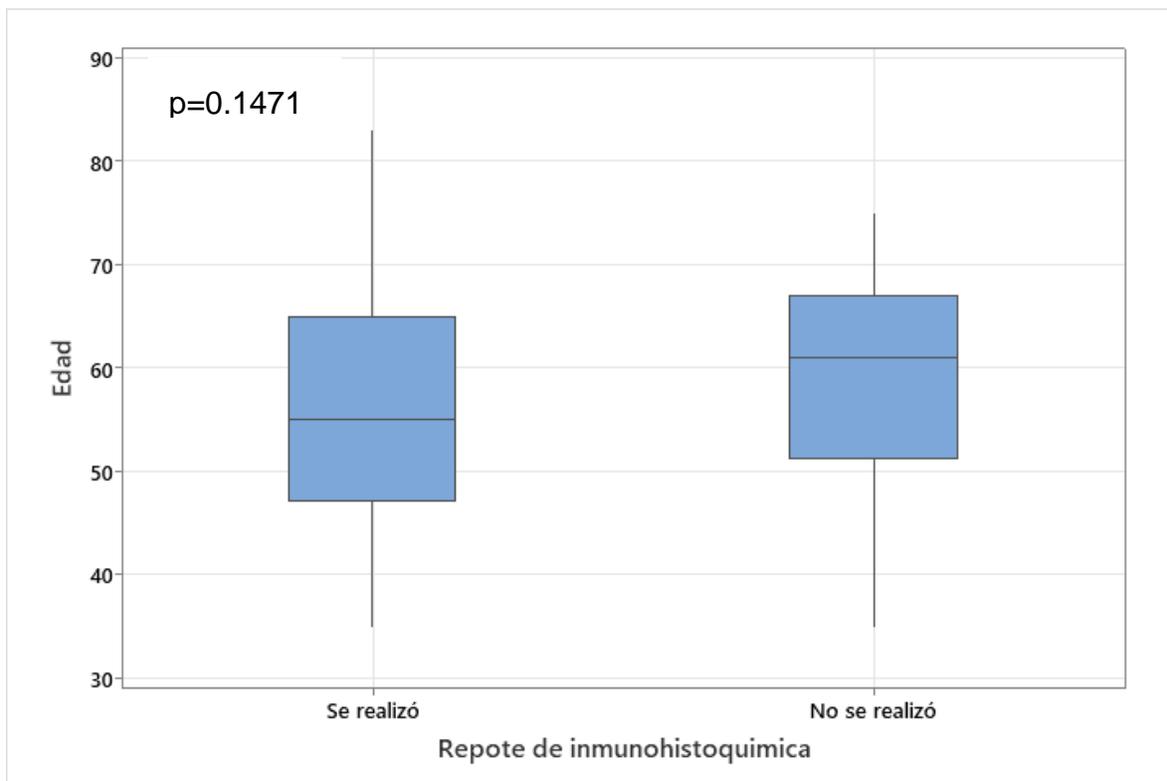
Variables	Valor
Etapa clínica	
EC 0, N (%)	1 (0.5)
EC IA, N (%)	33 (16)
EC IB, N (%)	11 (6)
EC IIA, N (%)	65 (33)
EC IIB, N (%)	22(11)
EC IIIA, N (%)	49 (25)
EC IIIB, N (%)	12 (6)
EC IIIC, N (%)	4 (2)
EC IV, N (%)	1 (0.5)
Tipo histológico	
CL, N (%)	16 (8.08)
CD, N (%)	174(87.88)
MUCINOSO, N (%)	5(2.53)
PAPILAR, N (%)	1(0.51)
METAPLASICO, N (%)	2(1.01)
Estudio de Inmunohistoquímica	
SI, N (%)	140(70.61)
NO, N (%)	58 (29.29)



La frecuencia de la realización de un estudio de inmunohistoquímica muestra que al 70.71% de los casos (140) se les realizó el estudio, mientras que el 29.29% restante (58) no lo tuvo o no se registró en su expediente.

La edad promedio de los pacientes a los que se les realizó el reporte inmunohistoquímico fue de 55.87 ± 11.62 . Por otro lado, aquellos a quienes no se les realizó el reporte inmunohistoquímico tuvieron una edad promedio de 58 ± 11.42 . El valor t de -1.46, con un valor p de 0.1471, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad promedio entre los grupos de pacientes con y sin reporte inmunohistoquímico. Gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución de edad de acuerdo a la realización del reporte Inmunohistoquímica



En el grupo de pacientes con reporte de inmunohistoquímica, el 26% de los eran fumadores, mientras que el 74% no lo eran. Por otro lado, en el grupo de pacientes sin reporte, el 19% eran fumadores y el 81% no lo eran.

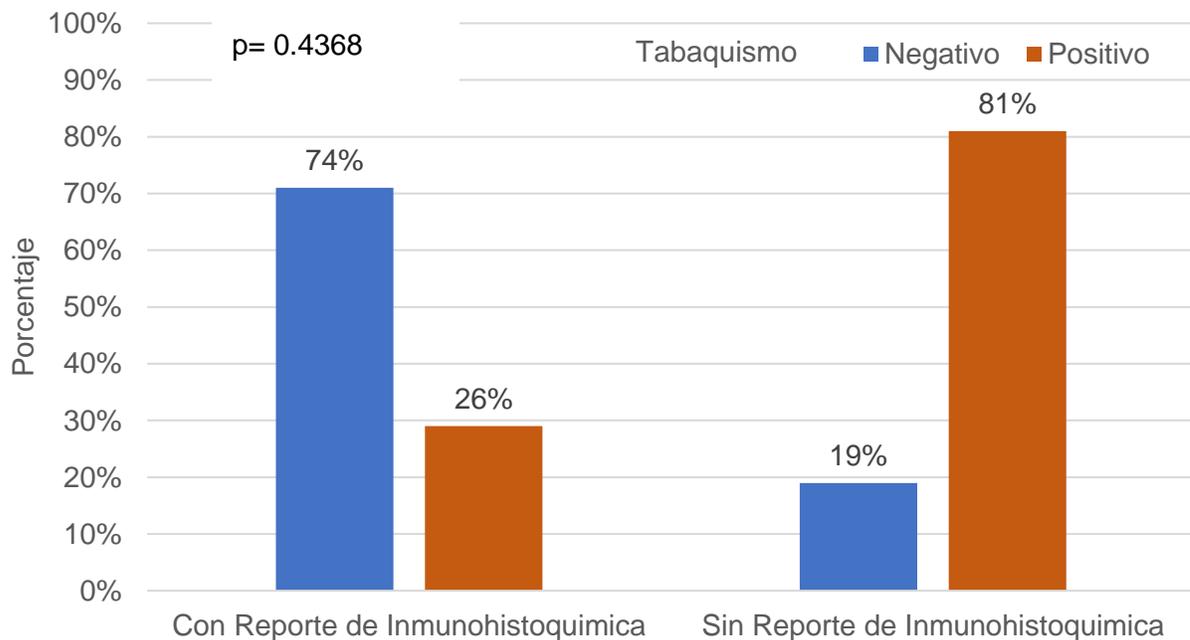


El análisis estadístico mediante la prueba de $X^2 = 6.924$ y $p = 0.4368$, indicando que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y la presencia de reporte de inmunohistoquímica. Tabla 3, Gráfica 2.

Tabla 3. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y tabaquismo

Tabaquismo	Reporte de Inmunohistoquímica		Prueba de Hipótesis y valor de p
	Si	No	
Positivo, <i>N</i> (%)	36 (26)	11(19)	$X^2 = 6.924$ y $p = 0.4368$
Negativo, <i>N</i> (%)	104 (74)	47(81)	
Total, <i>N</i> (%)	140(100)	58(100)	

Gráfica 2. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y tabaquismo



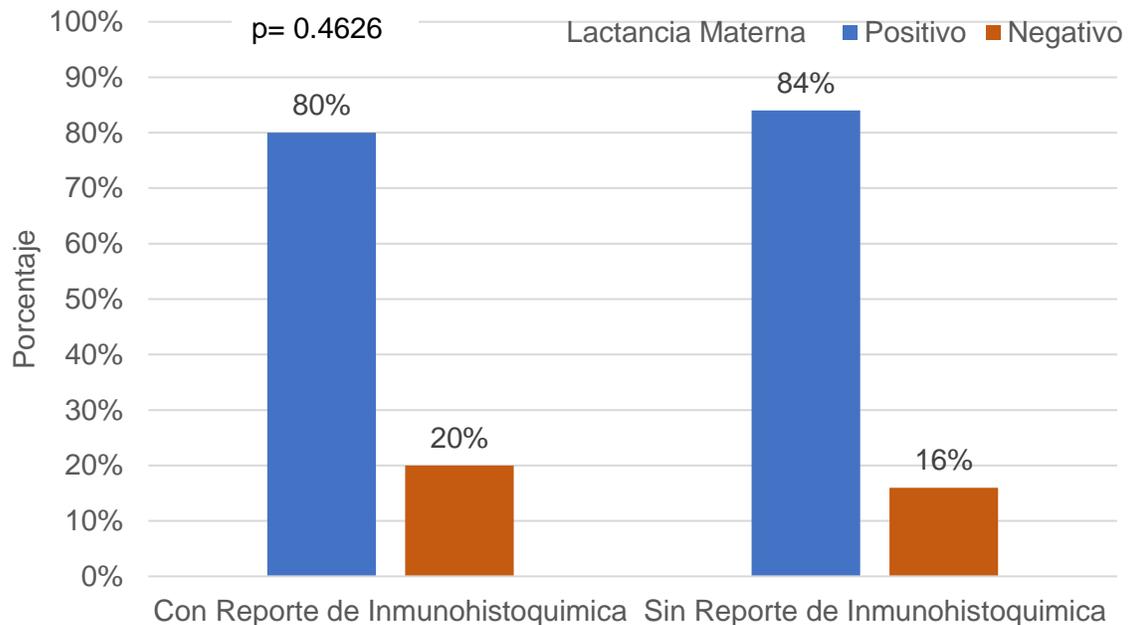


Entre los pacientes a los que se les realizó el estudio de inmunohistoquímica, el 80% tenía antecedente de haber dado lactancia materna, mientras que el 20% no. En el grupo de pacientes sin estudio, el 84% otorgó lactancia materna y el 16% no. El análisis estadístico mediante la prueba de $X^2=0.5396$ y una $p= 0.4626$, indicando que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la lactancia materna y el reporte. Tabla 4, Gráfica 3.

Tabla 4. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y antecedente de lactancia materna

Lactancia materna	Reporte de Inmunohistoquímica		Prueba de Hipótesis y valor de p
	Si	No	
Positivo, N (%)	112(80)	49(84)	$X^2=0.5396$ $p= 0.4626$
Negativo, N (%)	28 (20)	9(16)	
Total, N (%)	140(100)	58(100)	

Gráfica 3. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y antecedente de lactancia materna





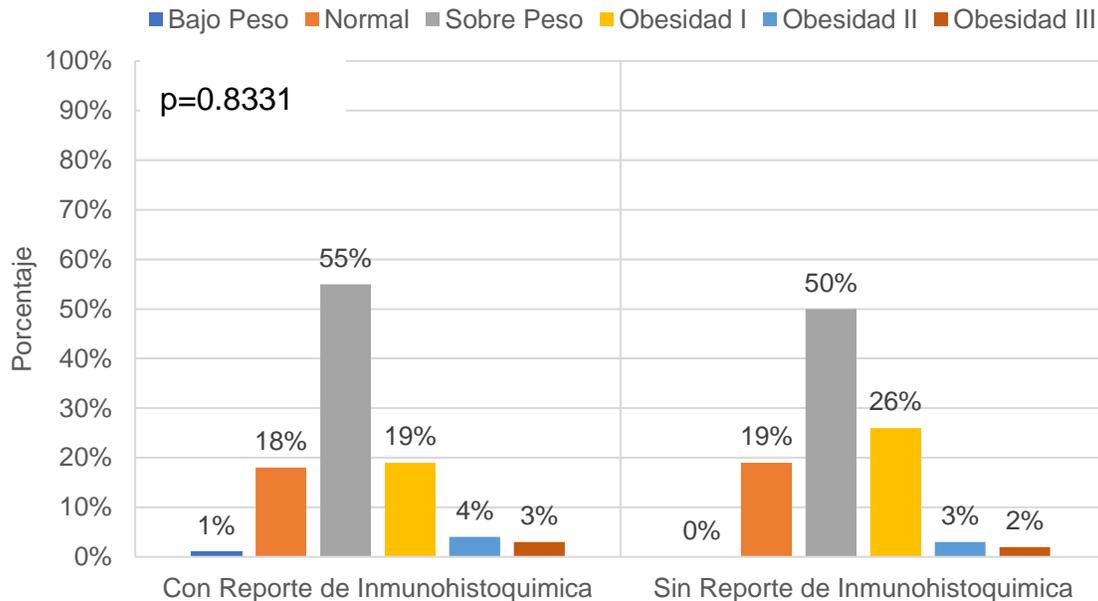
De acuerdo con el IMC muestra que la mayoría de los pacientes se encuentran en las categorías de sobrepeso, con un 55% en el grupo con reporte y un 50% en el grupo sin reporte. Los porcentajes de obesidad en sus diferentes grados fueron similares entre ambos grupos, mientras que los casos con bajo peso se observaron únicamente en el grupo con reporte (1%). Con $X^2=2.1141$ y una $p=0.8331$, indicando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el IMC y la realización del reporte inmunohistoquímico. Tabla 5, Gráfica 4.

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica e IMC

Grupo de IMC	Reporte de Inmunohistoquímica		Prueba de Hipótesis y valor de p
	Si	No	
Bajo peso, <i>N (%)</i>	2(1)	0(0)	$X^2=2.1141$ $p=0.8331$
Normal, <i>N (%)</i>	25(18)	11(19)	
Sobre peso, <i>N (%)</i>	76(55)	29(50)	
Obesidad I, <i>N (%)</i>	2 (19)	15(26)	
Obesidad II, <i>N (%)</i>	6(4)	2(3)	
Obesidad III, <i>N (%)</i>	4(3)	1(2)	
Total, <i>N (%)</i>	140(100)	58(100)	



Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica e IMC



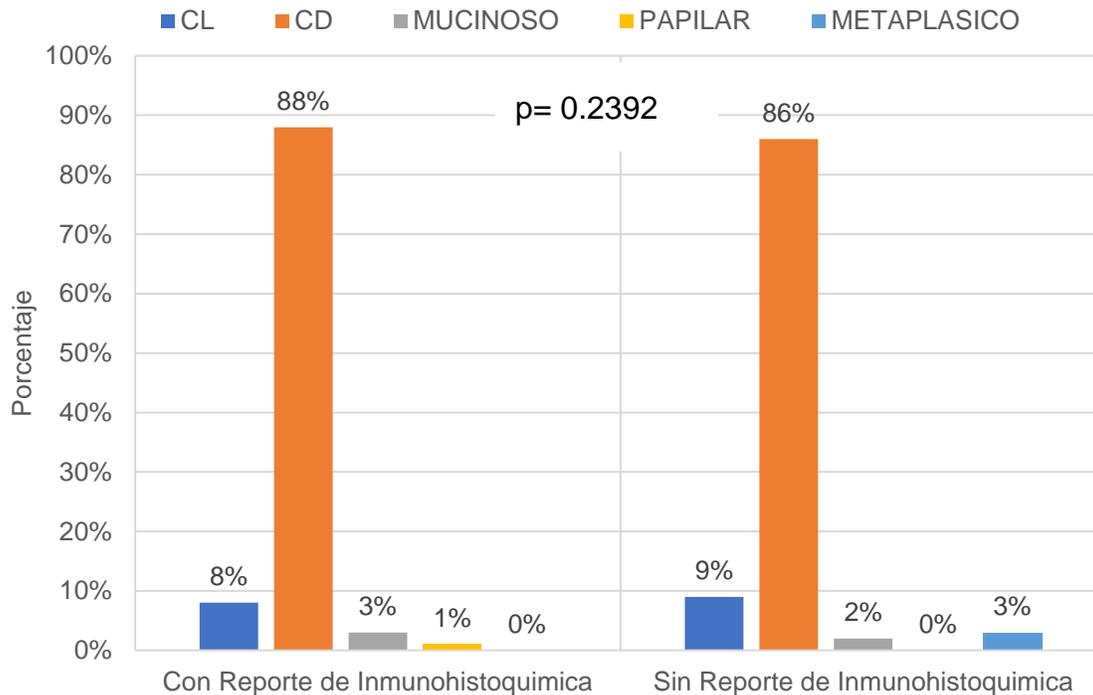
La distribución de pacientes según la realización del reporte inmunohistoquímico y el tipo histológico muestra que el carcinoma ductal (CD) fue el más frecuente en ambos grupos, representando el 88% de los casos con reporte positivo y el 86% de los casos sin reporte. Otros tipos histológicos, como el carcinoma lobulillar (CL) y el mucinoso, tuvieron una menor representación, mientras que el carcinoma papilar y el metaplásico fueron menos comunes, con casos aislados. La prueba de $X^2 = 5.506$ y $p = 0.2392$, indicando que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y la realización del reporte inmunohistoquímico. Tabla 6, Gráfica 5.



Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y el Tipo Histológico

Tipo Histológico	Reporte de Inmunohistoquímica		Prueba de Hipótesis y valor de p
	Si	No	
CL, N (%)	11(8)	5(9)	X ² = 5.506 y p= 0.2392
CD, N (%)	124 (88)	50(86)	
MUCINOSO, N (%)	4(3)	1(2)	
PAPILAR, N (%)	1 (1)	0(0)	
METAPLASICO, N (%)	0(0)	2(3)	
Total, N (%)	140(100)	58(100)	

Gráfica 5. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y el Tipo Histológico



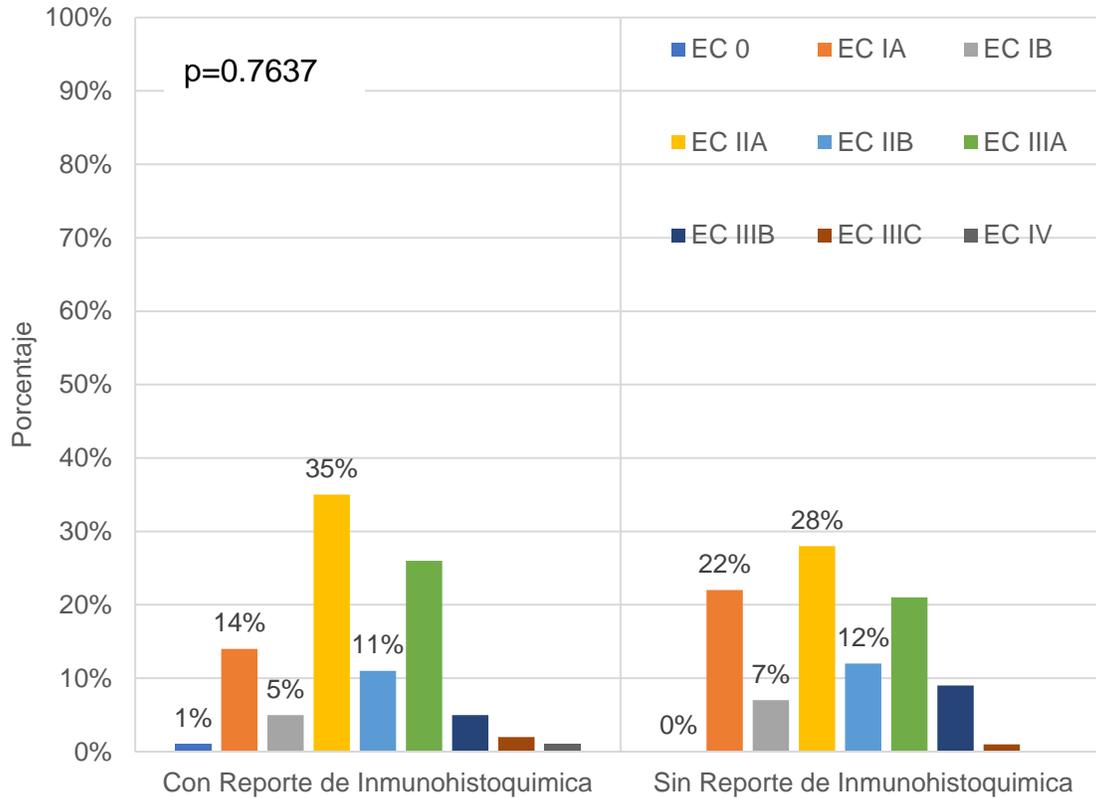


La distribución de pacientes según la realización del reporte inmunohistoquímico y la etapa clínica muestra que las etapas más frecuentes fueron EC IIA y EC IIIA, representando el 35% y el 26% de los casos con reporte positivo, y el 28% y el 21% de los casos con reporte negativo, respectivamente. Las etapas menos comunes incluyeron EC 0 y EC IV, presentes únicamente en casos con reporte positivo. El $X^2= 4.9425$ y una $p=0.7637$, lo que indica que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la etapa clínica y la realización del reporte inmunohistoquímico. Tabla 7, Gráfica 6.

Tabla 7. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y la Etapa Clínica

Etapa Clínica	Reporte de Inmunohistoquímica		Prueba de Hipótesis y valor de p
	Si	No	
EC 0, N (%)	1(1)	0(0)	$X^2= 4.9425$ $p=0.7637$
EC IA, N (%)	20(14)	13(22)	
EC IB, N (%)	7(5)	4(7)	
EC IIA, N (%)	49(35)	16(28)	
EC IIB, N (%)	15(11)	7(12)	
EC IIIA, N (%)	37(26)	12(21)	
EC IIIB, N (%)	7(5)	5(9)	
EC IIIC, N (%)	3(2)	1(1)	
EC IV, N (%)	1(1)	0(0)	
Total, N (%)	140(100)	58(100)	

Gráfica 6. Distribución de pacientes de acuerdo con la realización de reporte Inmunohistoquímica y la etapa clínica



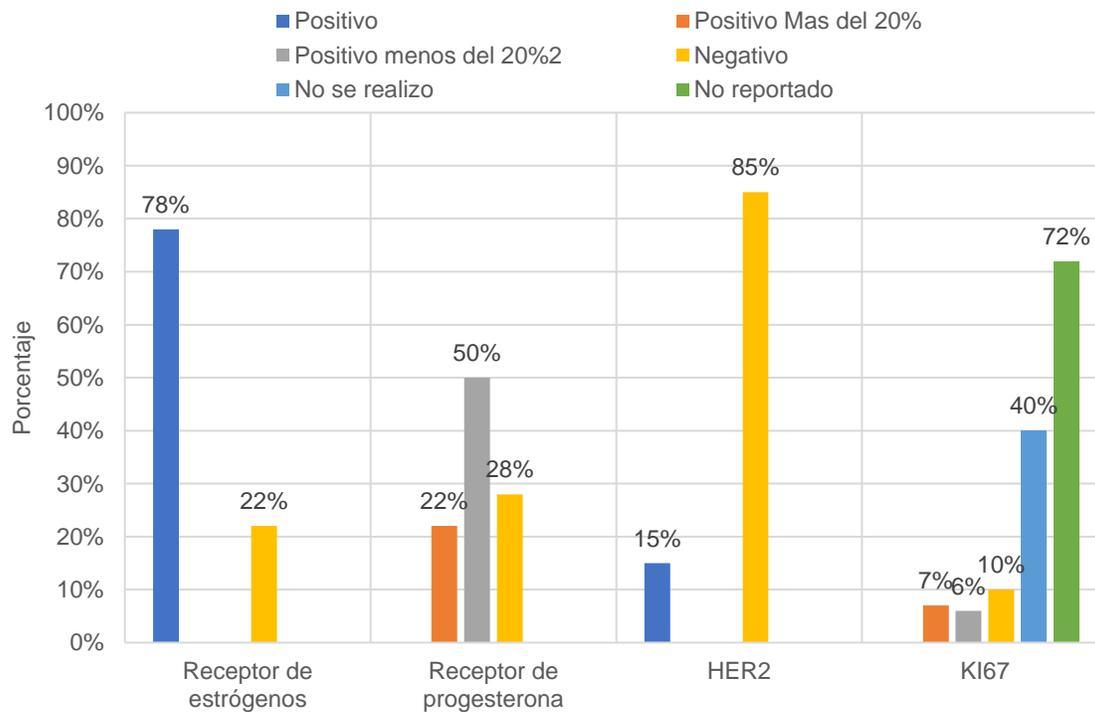
Los resultados del reporte inmunohistoquímico muestran que el receptor de estrógenos fue positivo en el 78% de los casos y negativo en el 22%. Para el receptor de progesterona, el 22% presentó niveles mayores al 20%, mientras que el 50% tuvo niveles menores al 20% en los casos positivos, comparado con el 28% en los casos negativos. En cuanto a HER2, el 15% de los casos fueron positivos y el 85% negativos. Para KI67, el 7% mostró niveles mayores al 20% y el 6% menor al 20% en los casos positivos; sin embargo, el 72% no reportó resultados, el 10% no se realizó, y el 4% no fue reportado. Estos datos destacan la variabilidad en la expresión de biomarcadores en los pacientes. Tabla 8, Gráfica 7.



Tabla 8. Resultados del reporte Inmunohistoquímica

Reporte Inmunohistoquímica	Resultado
Receptor de estrógenos, N (%)	Positivo 109 (78)
	Negativo 31 (22)
Receptor de progesterona, N (%)	Más del 20% 31(22)
	Menos del 20% 70(50)
HER2, N (%)	Positivo 21(15)
	Negativo 119(85)
KI67, N (%)	Más del 20% 10(7)
	Menos del 20% 9(6)
	Negativo 14(10)
	No se realizó 6(4)
	No reportado 101(72)

Gráfica 7. Resultados del reporte Inmunohistoquímica



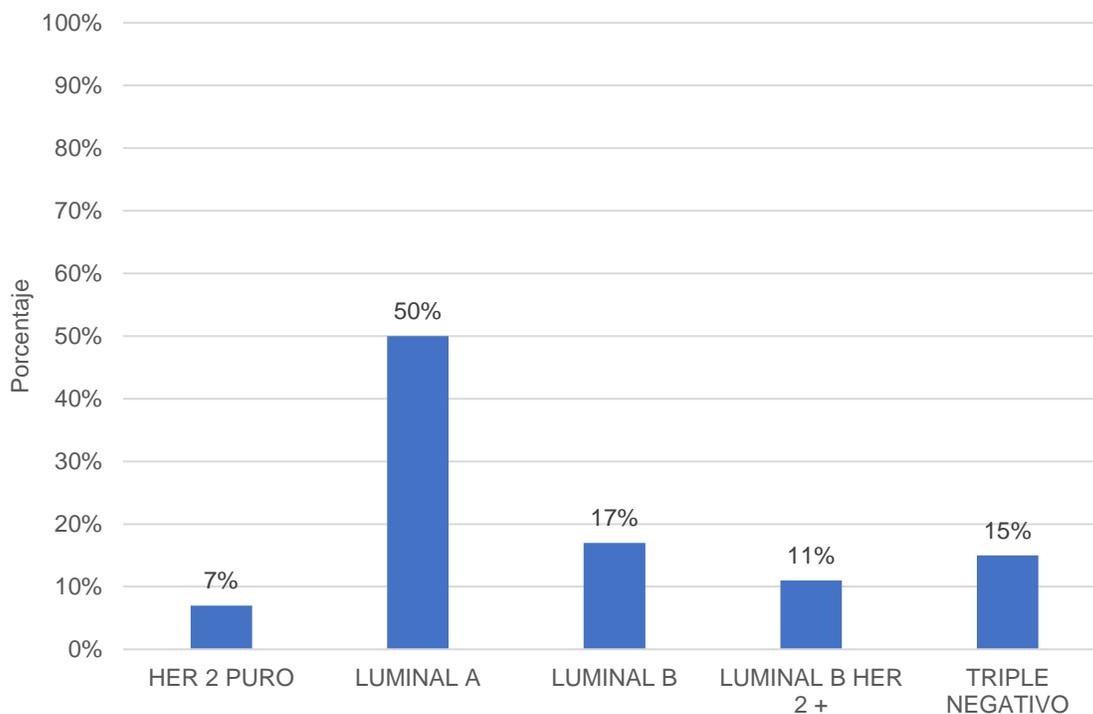


La distribución de los tipos moleculares muestra que el subtipo más frecuente fue Luminal A, presente en el 50% de los casos, seguido por Luminal B (17%) y Triple Negativo (15%). Los subtipos Luminal B HER2+ y HER2 puro representaron el 11% y el 7% de los casos, respectivamente. Estos resultados reflejan una predominancia de los tipos moleculares relacionados con la expresión hormonal. Tabla 9 y Gráfica 8.

Tabla 9. Tipos moleculares

Tipos Moleculares	Valor
HER 2 PURO, N (%)	8 (7)
LUMINAL A, N (%)	70(50)
LUMINAL B, N (%)	24(17)
LUMINAL B HER 2 +, N (%)	16(11)
TRIPLE NEGATIVO, N (%)	22(15)
Total, N (%)	140(100)

Gráfica 8. Tipos moleculares





DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente a nivel mundial tras el cáncer de pulmón, constituyendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres (6) . Actualmente representa un reto para el personal de salud por su diversidad genética, sin embargo gracias a la implementación de diversos test de firmas genéticas se ha podido optimizar el tratamiento especializado de acuerdo a las características de cada tumor (25), estos pueden ser de difícil acceso para las pacientes, es por eso que en el ámbito hospitalario es común utilizar la inmunohistoquímica que consiste en el estudio de receptores hormonales (progesterona y estrógenos), genes (HER2) y anticuerpos monoclonales los cuales contribuyen a la determinación del estadio de la enfermedad, ayudan en la estimación del riesgo de que el cáncer recidive y aportan información que predice la respuesta al tratamiento.

Los resultados del presente estudio muestran que la mayoría de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 15 fueron sometidas a estudios de inmunohistoquímica, con una frecuencia del 70,71%. Este hallazgo resalta la importancia del uso de estos marcadores en la caracterización molecular del cáncer de mama, dado su papel crítico en la orientación del tratamiento y previsión de los pacientes, actualmente siendo un pilar en la toma de decisiones (4). Sin embargo, el hecho de que un 29.29% de los casos no contaran con estos estudios evidencia una oportunidad de mejora en la sistematización y registro de los biomarcadores antes mencionados en el expediente clínico con la finalidad de obtener una correcta estadificación y registro de subtipos moleculares y optimizar el tratamiento personalizado.

Al analizar las características demográficas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad promedio de los grupos con y sin reporte de inmunohistoquímica ($p=0.1471$). Este resultado sugiere que la realización del estudio no estuvo influenciada por la edad, lo cual coincide con la literatura que señala la utilidad de la inmunohistoquímica en pacientes de distinto grupo de edad sin que esta sea una limitante para su estudio, (López et. al., 2021) (13)



En relación con los factores de riesgo analizados, como el tabaquismo y la lactancia materna, tampoco se obtiene una asociación estadísticamente significativa con la realización de estudios de inmunohistoquímica ($p=0.4368$ y $p=0.4626$, respectivamente). Esto indica que la decisión de realizar el informe no estuvo condicionada por estos antecedentes, lo cual es congruente con su aplicación basada en características clínicas y patológicas específicas más que en factores de estilo de vida. (3)

En cuanto a los tipos histológicos, el carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente, con una proporción superior al 85%. Este hallazgo es consistente con la literatura y en estudios realizados en otros hospitales del país. Se realizó un estudio en el Hospital General no. 72 IMSS de la ciudad de México en el 2015 a 1380 pacientes en donde se identificó al carcinoma ductal como el subtipo histológico más común del cáncer de mama (19), A pesar de ello en nuestra población, no se observará una asociación significativa entre el tipo histológico y la realización del informe inmunohistoquímica ($p=0,2392$).

Un hallazgo relevante fue la caracterización de los subtipos moleculares. El subtipo Luminal A fue el más prevalente, seguido de Luminal B y Triple Negativo. Estos resultados subrayan la importancia de los biomarcadores hormonales en la clasificación molecular del cáncer de mama, lo que tiene implicaciones directas en la elección de terapias dirigidas, como el uso de inhibidores de aromatasa o tratamientos anti-HER2, reafirmando así que en la actualidad el subtipo molecular más común a nivel mundial y nacional es el Luminal A según el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en su décima edición realizada en el 2021(19). Esto confiere un mejor pronóstico para la paciente por su buena respuesta a tratamiento neoadyuvante o adyuvante al ser especializado de acuerdo a las características tumorales. (27) (18)

Sin embargo, se observará una alta proporción de casos sin reporte de KI67 (72%), lo que podría limitar una evaluación precisa del índice de proliferación celular, un factor relevante en la estratificación de los subtipos Luminal B y en la toma de decisiones terapéuticas. (28)



Finalmente, la ausencia de asociaciones significativas entre la realización del informe inmunohistoquímico y factores como la etapa clínica ($p=0.7637$) destaca la necesidad de evaluar posibles barreras institucionales o logísticas que puedan influir en la aplicación de estos estudios.

Estos resultados subrayan la necesidad de reforzar la implementación sistemática de los estudios de inmunohistoquímica, no solo para optimizar la caracterización de los subtipos moleculares, sino también para garantizar un enfoque personalizado en el manejo del cáncer de mama. (4)

Limitaciones: Diferencias en la técnica de inmunohistoquímica y la ausencia de información clínica detallada en el expediente clínico.

CONCLUSIONES

El 70.71% de los casos incluyeron reporte de inmunohistoquímica, sin diferencias estadísticamente significativas en la edad promedio, el tabaquismo, la lactancia materna, o el índice de masa corporal entre los pacientes con y sin reporte.

El carcinoma ductal fue el tipo histológico más frecuente y las etapas clínicas predominantes fueron EC IIA y EC IIIA, sin asociación estadísticamente significativa con la realización del reporte.

Respecto a los biomarcadores, el receptor de estrógenos fue positivo en el 78% de los casos y HER2 en el 15%, mientras que la mayoría de los casos no reportó niveles de KI67.

En cuanto a los tipos moleculares, Luminal A fue el más común, seguido por Luminal B y Triple Negativo, evidenciando la importancia de los subtipos relacionados con la expresión hormonal.

En general, los resultados resaltan la variabilidad en las características clínicas y moleculares de los pacientes, lo que subraya la necesidad de personalizar el abordaje diagnóstico y terapéutico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Fernández J, Palacios Ozorez P, Cebey López V, Cortegoso Mosquera A, López López R. Cáncer de mama. Medicine Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2021 [citado 01 noviembre 2023]; 13(27). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.002>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin.[Internet]. 2021 [citado 01 noviembre 2023]; 71(3). Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Cárdenas-Sánchez J, Valles-Solís A, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha J, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Concenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. Gac. Mex. Onc [Internet]. 2019. [citado 03 noviembre 2023]; 18(3). Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_D E_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
4. Cárdenas Sánchez J, Maffuz Aziz A, Bargalló Rocha J, Pérez Sánchez V, Cervantes Sánchez G, Poitevín Chacón A, et al. Concenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Décima Revisión. 10th ed. Colima: Consejo Mexicano de Oncología [Internet]. 2023 [citado 03 noviembre 2024]; 8 (3). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2565-005X2019000300141
5. Coalición Nacional contra el Cáncer de Mama (NBCC). El Cáncer de mama 2023. [Online].; 2023. Acceso 02 de Nov de 2023. Disponible en: https://www.stopbreastcancer.org/wp-content/uploads/2023/09/2023-Breast-Cancer-Facts-Figures_Spanish_FNL.pdf.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. .CA CANCER [Internet]. 2018 [citado 05 noviembre 2023]; 68(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
7. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. New Engl J Medicine [Internet]. 2016 [citado 05 noviembre 2023]; 375(8). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMSr1606602>



8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 [citado 06 noviembre 2023]; 13(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488186/?report=printable>
9. Espié M, Nguyen O, Douchet G, Castelbajac V, Bourstyn E, Cuvier C, et al. Epidemiología del cáncer de mama. *EMC Ginecol Obst* [Internet]. 2020; [citado 09 noviembre 2023]; 56(2). Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(20\)43722-1](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(20)43722-1)
10. Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017 [citado 09 noviembre 2023]; 13(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/pdf/ijbsv13p1387.pdf>
11. Pritchard K, Bergh J, Dowsett M, Hayes D. 20 Years Risk of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 10 noviembre 2023]; 377(19). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1701830>
12. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Formación Continuada -Actualizaciones en Medicina Familiar [Internet]. 2014 [citado 10 noviembre 2023]; 40(8). DOI: [10.1016/j.semerg.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.04.006)
13. Cebey López V, Álvarez Fernández J, Palacios Ozores P, Cortegoso Mosquera A, López López R. Marcadores moleculares en el cáncer de mama. Implicaciones terapéuticas. *Medicine* [Internet]. 2021 [citado 10 noviembre 2023]; 13(27). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.006>.
14. Enríquez Reyna M, Vargas Flores M. Factores personales que afectan la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama del noroeste de México. *Hisp Health Care Int* [Internet]. 2018 [citado 10 noviembre 2023]; 16(2). DOI: [10.1177/1540415318786675](https://doi.org/10.1177/1540415318786675)
15. D'Orsi C, Sickles A, Mendelson E. BI-RADS. 5th ed. Buenos Aires: Journal; 2016.
16. Tan P, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox S, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* [Internet]. 2020. [citado 10 noviembre 2023]; 77(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056259/>



17. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast cancer: a molecularly heterogenous disease needing Subtype-Specific treatments. *Med Sci* [Internet]. 2020 [citado 11 noviembre 2023]; 8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151639/>
18. Fragomeni S, Sciallis A, Jeruss J. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*[Internet]. 2018 [citado 11 noviembre 2023]; 27(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132568/>
19. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cirugia y Cirujanos* [Internet]. 2015 [citado 12 noviembre 2023]; 83(3). DOI: [10.1016/j.circir.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.003)
20. Zhao J, Krishnamurti U, Zhang C, Meisel J, Wei Z, Suo A, et al. HER2 immunohistochemistry staining positivity is strongly predictive of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *Pathol Res Prac* [Internet]. 2020 [citado 12 noviembre 2023]; 216(11). DOI: [10.1016/j.prp.2020.153155](https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153155)
21. Blanco Sánchez A, Yébenes L, Berjón A. Evaluación de la respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: correlación con el fenotipo molecular. *Rev Española de Patología* [Internet]. 2021 [citado 13 noviembre 2023]; 54(1). DOI: [10.1016/j.patol.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.07.003)
22. Wang K, Li L, Franch-Expósito S, Le X, Tang J, Li Q, et al. Integrated multi-omics profiling of high-grade estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Mol Oncol*[Internet]. 2022 [citado 13 noviembre 2023]; 16(12). DOI: [10.1002/1878-0261.13043](https://doi.org/10.1002/1878-0261.13043)
23. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 2021 [citado 13 noviembre 2023]; 72. DOI: [10.1016/j.semcancer.2020.06.005](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.06.005)
24. Yin L, J D, X B, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2020 [citado 14 noviembre 2023]; 9(22). DOI: [10.1186/s13058-020-01296-5](https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5)
25. Bernet L, Fernández P, Hardisson D, Chic N, Pascual T. Firmas genéticas en el cáncer de mama. *Senología Patología Mamaria* [Internet]. 2022 [citado 15 noviembre 2023]; 35(2). DOI: [10.1016/j.senol.2022.04.007](https://doi.org/10.1016/j.senol.2022.04.007)



26. Sechrist H, Glasgow A, Bomeisl P, Gilmore H, Harbhajanka A. Concordance of breast cancer biomarker status between routine immunohistochemistry/in situ hybridization and Oncotype DX qRT-PCR with investigation of discordance, a study of 591 cases. *Hum Pathol* [Internet]. 2022 [citado 16 noviembre 2023]; 104. DOI: [10.1016/j.humpath.2020.07.022](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.022)
27. Burgués O, Terrádez L, Buch E, Martínez M, Cejalvo J, Bermejo B. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo. *Rev Senología y Patología Mamaria* [Internet]. 2022; [citado 17 noviembre 2023]; 35(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214158222000743>
28. Ballesteros A, López M, Mondejar R, Pacheco-Barcia V, Donnay O, Hernández B, et al. Progress and oncological outcome of neoadjuvant therapy in breast cancer patients during a 10-year period. *Rev Senología y Patología Mamaria* [Internet]. 2022 [citado 20 noviembre 2023]; 35(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.09.002>
29. Arciero C, Guo Y, Jiang R, Behera M, O'Regan R, Peng L, et al. ER+/HER2+ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER-/HER2+ Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 [citado 25 noviembre 2023]; 19(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.02.001>
30. Iwamoto T, Kajiwara Y, Zhu Y, Iha S. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chinese Clin Onc* [Internet]. 2020 [citado 29 noviembre 2023]; 9(3). Disponible en: <https://doi.org/10.21037/cco.2020.01.06>
31. Hong B, Ying F, Zhaoging F, Xichun H, Man L, Qiao L, et al. Consensus on clinical diagnosis and medical treatment of HER2-low breast cancer. *J Nat Cancer Center* [Internet]. 2023 [citado 01 diciembre 2023]; 3(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.09.002>
32. Dulgar O, Orsal Ibisoglu E, Ay S, Uslu H, Gümüs M. ¿Es la actividad metabólica del tejido adiposo un predictor de respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama? *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* [Internet]. 2023 [citado 02 diciembre 2023]; 42(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.remn.2022.05.002>



ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos



“FRECUENCIA DEL USO DE MARCADORES DE INMNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15”

Tesista: Dra. Georgina Rebeca Zebadua Rubin

Número de expediente: _____ Edad: _____

Fecha del diagnóstico de Ca de Mama: _____

Datos de la Paciente

Edad	
Mujer	
Tabaquismo	
Lactancia materna	
IMC	

Reporte de inmunohistoquímica	
-------------------------------	--

Tipo Histológico

Carcinoma ductal in situ	
Carcinoma lobulillar in situ	
Carcinoma lobulillar	
Carcinoma ductal	
Carcinoma mucinoso	
Carcinoma tubular	
Carcinoma papilar	
Carcinoma metaplásico	

RE	
RP	
HER2	
KI 67	

Luminal A	
Luminal B	
HER2 positivo	
Triple negativo	

Etapa Clínica de inicio:

EC 0	
EC IA	
EC IB	
EC IIA	
EC IIB	
EC IIIA	
EC IIIB	
EC IIIC	
EC IV	



Anexo 2. Solicitud de excepción consentimiento informado

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA EN
CHIHUAHUA
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NO 15 "LIC IGNACIO GARCIA
TELLEZ"

 **GOBIERNO DE MÉXICO** | 

Chihuahua, Chih., a 28 de julio de 2024

Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado. Guía para la evaluación de protocolos de investigación en salud 2810-006-001.

Comité Local de Investigación en Salud No. 801
Comité de Ética en Investigación No. 801 - 8
Presente:

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigaciones 801, que apruebe la excepción de la Carta de Consentimiento Informado debido a que el protocolo de investigación "FRECUENCIA DE USO DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15" es una propuesta de investigación Sin Riesgo, que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

1. Edad
2. Índice de masa corporal
3. Antecedente de lactancia materna
4. Tabaquismo
5. Etapa clínica
6. Resultado histopatológico:
 - Tipo histológico
 - Marcadores de Inmunohistoquímica

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y este contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "FRECUENCIA DE USO DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15" cuyo propósito es obtener la tesis para titulación de especialidad médica.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigente y aplicable.

ATENTAMENTE


Dra. Georgina Rebeca Zebadua Rubin
Investigador responsable


 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
H.G.O. No. 15
COORD. CLINICA DE EDUCACION E
INVESTIGACION EN SALUD
Dra. Diana Patricia González Piñón
Jefatura de enseñanza e investigación HGO #15

Prolongación Av. División del Norte y C. 39 y tel.6141669610



Anexo 3. Hoja de no inconveniente al director

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA EN CHIHUAHUA
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GINECO-OBSTETRICIA NO.15
Chihuahua, Chih., a 23 de octubre de 2024
Asunto: Carta de No Inconveniencia

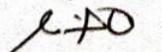
Comité Local de Investigación en Salud
Comité de Ética en Investigación No.805
Presente:

Por medio de la presente me permito informar en mi carácter de Director (a) General del Hospital de Gineco-obstetricia No.15 "Lic. Ignacio García Téllez", que en relación al proyecto de investigación con fines de tesis titulado: **"FRECUENCIA DEL USO DE MARCADORES DE INMNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15"**. A cargo de los investigadores:

Investigador Responsable: Diana Patricia González Piñón
Investigador Asociado (s): José Julián Arrieta Ornelas
Alumno (Tesisista): Georgina Rebeca Zebadúa Rubín

Por parte de esta Unidad *"No existe inconveniente"* para la realización de dicho proyecto de investigación en las instalaciones de esta Unidad por el grupo de investigadores, toda vez que dicho proyecto haya sido evaluado y aceptado por el ambos Comités de Evaluación y se otorgue el número de Registro de Autorización en el Dictamen correspondiente, para lo cual agradeceré se me notifique dicha resolución para otorgar las facilidades para el desarrollo del mismo.

Se expide la presente para los fines correspondientes.

ATENTAMENTE
"Seguridad y Solidaridad Social"

Dr. Roque Torres Macías
Director del Hospital Gineco-Obstetricia No.15 "Lic. Ignacio García Téllez"

Prolongación División del norte y 39 S/N Col. Alta Vista 31200, Chihuahua, Chihuahua tel: 6141669618



Anexo 4. Dictamen de aprobación



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **805**.
U MED FAMILIAR NUM 33

Registro COFEPRIS **17 CI 08 019 026**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 08 CEI 003 2018072**

FECHA **Miércoles, 18 de diciembre de 2024**

Doctor (a) DIANA PATRICIA GONZALEZ PIÑÓN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DEL USO DE MARCADORES DE INMNOHISTOQUIMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HGO 15** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2024-805-060

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

ATENTAMENTE

María Luisa Carrasco Anchondo

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 805

C.M.N Siglo XXI, Avs. Cuauhtémoc No. 330, Piso 4 Edificio Bloque B, Anexo a la Unidad de Congresos, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06720,
Ciudad de México, Tel. (55) 5627 6900, Ext. 21963 y 21968, www.imss.gob.mx





Anexos 5 Tablas.

Tabla 1. Sistema Bi-RADS.

Categorías	Recomendaciones
0: Insuficiente para diagnóstico existe 13% de malignidad.	Se requiere evaluación con imagen mastográfica adicional u otros estudios, así como la comparación con estudios previos. Esta categoría no debe ser usada para realización de resonancia magnética.
1: Negativo Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2: Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
3: Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2% de probabilidad de malignidad.	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años. Esta categoría solo se recomienda en mastografía diagnóstica.
4: Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a-Baja sospecha de malignidad 4b-Moderada sospecha de malignidad 4c- Alta sospecha de malignidad	4 (>2 <95%) 4 a (>2-<10%) 4 b (>10-<50%) 4 c (>50-95%)
5: Altamente sugestivo de malignidad.	Requiere biopsia. VPP >95%
6: Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

D'Orsi C, Sickles A, Mendelson E. BI-RADS. 5th ed. Buenos Aires: Journal; 2016.

Tabla 2 Criterios de selección de tipos de biopsias de mama

Tipo de Biopsia	Tipo de Lesión	Calibre de aguja
BAAF	Quistes. Ganglios axilares. No se recomienda en tumor primario de mama.	22-25G
Aguja de corte.	Lesiones sólidas.	11 y 14 G son las más utilizadas.
Corte aspiración automática con guía por estereotaxia o por ecografía.	Calcificaciones sospechosas biopsia por estereotaxia.	8 a 14 G
Corte aspiración automática con guía por estereotaxia o por ecografía.	Asimetrías focales y distorsiones de la arquitectura solo visibles en tomosíntesis con USG negativo, se sugiere biopsia con estereotaxia y tomosíntesis integrada.	Mínimo 8 muestras, el numero depende del tamaño de la lesión.
Biopsia quirúrgica.	Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea o biopsias previas con aguja de corte no concordantes.	

Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico y Tratamiento del cáncer de mama 2023, pag 35

Tabla 3 Clasificación TNM del cáncer de mama

Tumor	Criterios
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma ductal in situ
T1	Tumor de 2 cms o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor de 2 cms y menor de 5 cms en su mayor dimensión
T3	Tumor mayor de 5 cms en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier dimensión con extensión directa a pared torácica o piel
Nódulos	
N0	No nódulos linfáticos regionales
N1	Ganglios movibles en el lado del tumor a nivel axilar I y II
N2	Ganglios fijos en el lado del tumor a nivel axilar I y II
N3	Metástasis en los ganglios ipsilaterales supra e infraclaviculares a nivel axilar III
Metástasis	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Estatificación TNM Obtenida del libro de la AJCC, Cáncer Stagin Manual, 2017, pags 620



Tabla 4. Clasificación TNM según estadio clínico del cáncer de mama

Estadios clínicos	
0	Tis
IA	T1, N0, M0
IB	T0, N1, M0, o T1, N1, M0
IIA	T0, N1, M0, o T1, N1, M0 o T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0 o T3, N0, M0
IIIA	T0, N2, M0, o T1, N2, M0 o T2, N2, M0 o T3, N1-N2, M0
IIIB	T4, N0-N1-N2, M0
IIIC	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Estadificación TNM Obtenida del libro de la AJCC, Cáncer Stagin Manual, 2017, págs. 620