



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Ginecología y Obstetricia

“FRECUENCIA DEL MARCADOR TRIPLE NEGATIVO RE (-) / RP (-) / R HER-2 (-) EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOCIRUGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO EN EL AÑO 2012”.

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Med. Gral. Edgar Adrián Cobos Robles

Dirigido por:

Med. Esp. Gustavo Francisco Pérez Gómez

SINODALES

Med. Esp. Gustavo Francisco Pérez Gómez
Presidente

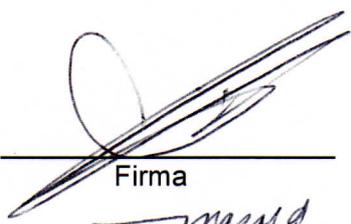
Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea
Secretario

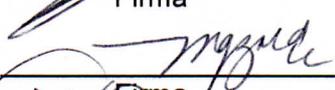
Med. Esp. Gustavo Chávez Gómez
Vocal

Doctor Genaro Vega Malagón
Suplente

Med. Esp. Fátima Anahí Loredo Anquiano
Suplente

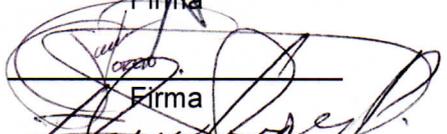
Med. Esp. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad de Medicina

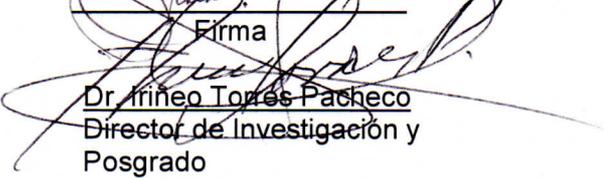

Firma


Firma


Firma


Firma


Firma


Dr. Irineo Torres Pacheco
Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Diciembre de 2013
México

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama triple negativo se define por la falta de expresión de los receptores de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y el receptor factor de crecimiento epidérmico humano 2 (R HER-2), tienden a comportarse de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. **OBJETIVO GENERAL:** Determinar la frecuencia del marcador triple negativo RE (-) / RP (-) / R HER-2(-) en las mujeres con cáncer de mama en el Servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro en el año 2012. **METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal en 98 pacientes con cáncer de mama de acuerdo al censo del programa de gastos catastróficos del Seguro popular y diagnosticado en el servicio de oncocirugía del Hospital General de Querétaro en el año 2012. Se analizó la frecuencia y se expresó en porcentaje mediante el software Excel 2010. **RESULTADOS:** El marcador triple negativo se expresó en el 14% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el 2012. **CONCLUSIONES:** El marcador triple negativo se expresa frecuentemente en mujeres que se encuentran entre los 30 y 50 años de edad, se presenta comúnmente a partir del estadio IIB y su histología se relaciona en forma de carcinoma ductal infiltrante.

(**Palabras clave:** Cáncer de mama, epidemiología, triple negativo).



SECRETARÍA
ACADÉMICA

SUMMARY

INTRODUCTION: Triple negative breast cancer is defined by the lack of expression of estrogen receptor (ER) , progesterone receptor (PR) and the receptor of human epidermal growth factor 2 (HER-2 R) and tends to behave more aggressively than other types of breast cancer. **GENERAL OBJECTIVE:**To determine the frequency of triple negative marker, ER (-) / PR (-) / HER- 2 R (-) in women with breast cancer diagnosed at the Surgical Oncology Center of the Queretaro General Hospital in 2012. **METHODOLOGY:**A descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study was carried out of 98 patients with breast cancer in accordance with the Popular Health Care Program's census of catastrophic expenses diagnosed at the Surgical Oncology Center of the Queretaro General Hospital in 2012. Frequency was analyzed and expressed in percentage using Excel 2010 software. **RESULTS:** The triple negative marker was found in 14% of the patients diagnosed with breast cancer in 2012. **CONCLUSIONS:** The triple negative marker is frequently found in women between the ages of 30 and 50. It commonly occurs beginning in stage IIB and its histology is related as invasive ductal carcinoma.

(**Key words:** Breast cancer, epidemiology, triple negative).



DEDICATORIAS

Dedico este trabajo de investigación a Dios por darme paciencia, resistencia, tolerancia para haber acabado la residencia y darme valor y confianza en situaciones difíciles y momentos de deserción.

A mi familia en especial a mi madre ya que este trabajo es el producto final de todo su esfuerzo por darme educación y no ponerme límites.

A mi abuela Beatriz que ya no está físicamente en este mundo, pero que espiritualmente siempre me protegió y me acompañó en todo momento.

A mi abuelo Luciano que diario me manda sus bendiciones.

A mis tíos y primos que siempre me han alentado a seguir adelante.

A mi novia la cual es mi amor y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Secretaria de Salud de Querétaro y al Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer por haberme aceptado como Médico residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia y ser mi segunda casa.

Le doy gracias a todos los Médicos Adscritos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer por brindarme sus conocimientos teóricos y quirúrgicos; por compartir su trayectoria y experiencia como Gineco-obstetras en mi formación como especialista.

A todos los médicos internos de pregrado que fueron mis cómplices y manos derechas al inicio de esta experiencia; al personal de enfermería, anestesiología, intendencia y camilleros que gracias a ellos pasaba mis procedimientos.

A las pacientes las cuales se convirtieron en mi herramienta de estudio teórico y práctico.

INDICE

	Página
Resumen	ii
Summary	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Índice	vi
Índice de cuadros	vii
Índice de figuras	viii
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	4
III. METODOLOGIA	35
IV. RESULTADOS	37
V. DISCUSION	42
VI. CONCLUSIONES	44
VII. LITERATURA CITADA	45
VIII. APENDICE	55

INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1.1	Clasificación del carcinoma de mama basado en perfil genético y receptor hormonal	23
1.2	Clasificación TNM para el cáncer de mama	29
1.3	Estadificación del cáncer de mama	30
4.1	Pacientes que expresan receptores en inmunohistoquímica	38
4.2	Distribución de pacientes según grupo etario.	39
4.3	Etapificación que expresan marcador triple negativo	40
4.4	Tipo histológico que expresa marcador triple negativo	41

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1.1	Imagen macroscópica de un carcinoma triple negativo	9
1.2	Características microscópicas del carcinoma ductal en un espécimen de tejido mamario	9
1.3	Función de los receptores ante el estímulo de mitogenos	12
4.1	Porcentaje de receptores en tinción de inmunohistoquímica	38
4.2	Porcentaje de pacientes con marcador triple negativo por grupo etario	39
4.3	Porcentaje de expresión del marcador triple negativo por etapificación	40
4.4	Porcentaje tipo histológico y expresión del marcador triple negativo	41

I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519,000 mujeres por cáncer de mama, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo (OMS, 2004).

En nuestro país actualmente el carcinoma mamario es la neoplasia maligna invasora más común y es la causa más frecuente de muerte por enfermedad maligna en la mujer, constituyendo el 20 a 25% de todos los casos de cáncer en la mujer y contribuyendo con un 15-20% de la mortalidad por cáncer; el número de nuevos casos que se presentaron en México en el 2004 fue de 13 895 (RHNM /SS 2004).

En México para el año 2009, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en los 10 estados con mayor incidencia fue de 14.2 fallecimientos por cada 100 mil mujeres de 25 años o más, una tasa un poco mayor al doble que la del promedio en los 10 estados con menor incidencia (7.2 mujeres fallecidas por cada 100 mil mujeres mayores de 25 años) lo interesante es que los 10 estados con mayores tasas de mortalidad por cáncer de mama son del centro y norte del país entre ellos se encuentra el estado de Querétaro. La tasa estandarizada de cáncer de mama pasó de 17.9 a 10.8 fallecimientos por cada 100 mil mujeres de 25 años o más a nivel nacional y en el estado de Querétaro paso de 21.3 a 13.4 fallecimientos por cada 100 mil mujeres de 25 años del 2005 al 2009 (INEGI, 2010).

Desde el punto de vista de técnicas convencionales como la inmunohistoquímica (IHQ), para categorizar al carcinoma mamario desde la óptica morfológica, se sabe que los tumores mamarios que son receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos y receptor Her-2 negativos (RE - / RP - / Her-2 -), es decir, los llamados “triple negativos” (TN), tienden a ser biológicamente más agresivos y de difícil tratamiento dada la falta de efectividad de los blancos terapéuticos, además del hecho de representar un porcentaje

elevado de tumores que expresan un subtipo basal en más del 90% (Díaz et al. 2007).

El fenotipo triple negativo se caracteriza por el aumento de las tasas de recaída en comparación con los cánceres de mama RE-positivos, incluyendo un mayor riesgo de recidiva locorregional, pulmonar y cerebral, representa aproximadamente el 20% de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo, lo que equivale a casi 200,000 casos cada año. El marcador triple negativo tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que causan el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar. Lo que traduce lamentablemente a una elevada recurrencia y picos de mortalidad aproximadamente 3 años después del diagnóstico; así como indirectamente a una disminución de costos en el tratamiento para el sistema de salud, debido a que estas pacientes no son candidatas a terapia blanco y hormonal.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia del marcador triple negativo en pacientes con cáncer de mama del servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro, ya que estos tumores, comparados con aquellos de “fenotipo luminal” tienden a ser de mayor grado histológico y tienen un peor pronóstico, con una mayor tendencia a cursar con metástasis pulmonares, cerebrales y una sobrevida más corta que aquellos tumores que no expresan marcadores basales.

En la actualidad no existen registros a nivel estatal e institucional del número de casos de cáncer de mama con marcador triple negativo por lo que se desconoce la tasa de morbilidad en el estado; Por lo que investigar su frecuencia podría implicar que los servicios de salud intenten en un futuro a mediano o largo plazo el uso de medicamentos que actualmente se encuentran en la fase II de ensayo clínico. Además, se podría dar seguimiento a las pacientes detectadas con este marcador y generar una nueva línea de investigación para atender las necesidades de la población.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia del marcador triple negativo RE (-) / RP (-) / R HER-2(-) en las mujeres con cáncer de mama en el Servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas (incluye la edad, estadio y la clasificación celular del cáncer) de mujeres con cáncer de mama triple negativo RE (-) / RP (-) / R HER-2(-) del Servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro.

II. REVISION DE LITERATURA

El cáncer de mama triple negativo se define por la falta de expresión de los receptores de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), y del receptor factor de crecimiento epidérmico humano 2 (R HER-2). Estos tipos de cáncer tienden a comportarse de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama (es decir, los subtipos RE-positivos, HER2-positivo), no existen tratamientos específicos disponibles, excepto la administración de quimioterapia. Aunque los principios básicos del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama triple negativo son similares a los del cáncer de mama en general, existen aspectos exclusivos del cáncer de mama triple negativo como los factores de riesgo, las características moleculares y patológicas, historia natural de la enfermedad y la sensibilidad a la quimioterapia.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente el 20% de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo, lo que equivale a casi 200,000 casos cada año (Swain, 2008). El cáncer de mama triple negativo se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres menores de 40 años en comparación con el cáncer de mama hormono-positivo. Trivers et al. (2009) encontraron que había un riesgo dos veces mayor de cáncer de mama triple negativo en las mujeres menores de 40 años en comparación con las mujeres mayores de 50 años (odds ratio (OR) 2,13, IC del 95%: 1,34 a 3,39). Además, el cáncer de mama triple negativo parece ser más común en mujeres de raza negra en comparación con las mujeres blancas (OR 2.41, IC del 95%: 1,81 a 3,21).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo son:

Paridad: Algunos estudios sugieren que la nuliparidad se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama triple negativo (OR 0,61, IC 95 desde 0,37 hasta 0,97%). Sin embargo, para las mujeres que tuvieron tres o más hijos se asoció un mayor riesgo de cáncer de mama triple negativo en comparación con las que tienen un solo hijo (OR 1,46, IC 95% 0,82-2,63) (Phipps et al. 2011).

La edad del primer embarazo: Algunos estudios han encontrado una asociación entre la edad del primer embarazo y un mayor riesgo de cáncer de mama triple negativo, aunque no se ha demostrado de forma consistente (Millikan et al. 2008; Trivers et al. 2009).

Lactancia: Un estudio realizado por Diaz et al. (2007) sugirió que había un menor riesgo de cáncer de mama triple negativo / *basal-like* asociado a la lactancia. Sin embargo, esto no se ha replicado en otros estudios. Además, quienes usaron métodos para suprimir la lactancia tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama *basal-like* que uno luminal A (Millikan et al. 2008; Phipps et al. 2011).

Obesidad: En un estudio poblacional de casos y controles en mujeres blancas y afroamericanas Millikan et al. (2008) encontraron que una relación cintura-cadera elevada (utilizada para definir la obesidad) se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama tipo luminal A en mujeres posmenopáusicas y un riesgo aumentado de cáncer de mama de tipo basal en mujeres pre y posmenopáusicas. Un meta-análisis de 11 estudios que incluía a 24,479 mujeres (3845 diagnosticadas con esta forma de cáncer) realizado por Pierobon y Frankenfeld, (2013) informó que la obesidad (definida como un índice de masa corporal ≥ 30) se asoció con un mayor riesgo de esta forma de cáncer (OR 1,2, 95 % CI 1,03-1,40). Este riesgo fue significativamente mayor para mujeres premenopáusicas (OR 1,43, IC del 95% 1,23 a 1,65), pero no fue mayor en mujeres posmenopáusicas (OR 0,99, IC del 95% 0,79 a 1,24)

Mutación del gen breast cancer (BRCA): Hasta un 20% de los pacientes con triple negativo tienen una mutación BRCA, en particular el BRCA1. En contraste, menos del 6% de todos los cánceres de mama se asocia con una mutación BRCA (González-Angulo et al. 2011).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Dent et al. (2007) sugieren que el cáncer de mama triple negativo es más probable que se detecte a través de un examen clínico que a través de un estudio de gabinete en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Además, un informe separado indicó que se pueden producir cánceres de mama triple negativo con más frecuencia en el intervalo entre estudios mastográficos. Estas observaciones pueden reflejar la tasa de crecimiento rápido y agresivo de los tumores de mama triple negativo, o tal vez las diferencias intrínsecas en la densidad del tejido mamario en las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo (Collett et al. 2005).

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El cáncer de mama triple negativo es por lo general un carcinoma ductal infiltrante de alto grado, ocasionalmente metaplásico, atípico, de tipo medular o adenoideo quístico (Jacquemier et al. 2005; Fulford et al. 2006; Reis-Filho et al. 2006). Característicamente tienen una cuenta mitótica alta, escaso contenido estromal, necrosis central, un borde de invasión agresivo, células apoptósicas y una respuesta estromal linfocítica notable (Tsuda et al. 1999, 2000; Lakhani et al. 2005; Livasy et al. 2005; Fulford et al. 2006; Lin et al. 2009).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Van de Rijn et al. (2002) y Foulkes et al. (2004) describieron que los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva;

Además varias series histológicas realizadas por Abd et al. (2004, 2005) y Fulford et al. (2006) reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo. Sorlie et al. (2003) y Abd et al. (2005) describen que las pacientes tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer), tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) y tienen 16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos y aún entre las etapas tempranas (I Y II) con alto grado tienen 31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2 (Stark et al. 2008).

El carcinoma triple negativo tiende a afectar a mujeres jóvenes (Kwan et al. 2009). Millikan et al. (2008) describen dos subtipos en menores de 35 años donde 57.1% tuvo cáncer de mama *basal-like* comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron *basal-like* y 55% luminal A. El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor (Bauer et al. 2007).

Young et al. (2009) propusieron que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo deben ser consideradas para realizar pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 (p 0.01).

Carey et al. (2006) descubren una mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas premenopáusicas y Morris et al. (2007) en premenopáusicas con descendencia afroamericana. Lo que no se sabe es si

está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Los tumores triple negativos muestran un rango de variación en su aspecto macroscópico. Estos tumores son propensos a mostrar un aspecto macroscópico más circunscrito en comparación con los tumores con receptores hormonales positivos (*Ver figura 1.1*). Cuando estos tumores esféricos circunscritos se presentan en mujeres jóvenes se pueden confundir con un fibroadenoma en el examen físico y en estudios mastográficos. Debido a la alta tasa de proliferación de la mayoría de estos tumores, el tamaño del tumor es mayor que la observada para los tumores con receptores hormonales positivos y son más propensos a presentarse en el intervalo en de estudios mastográficos. La superficie de corte de estos tumores varía de color gris-blanco y puede mostrar diferentes grados de necrosis. Los focos necróticos a menudo aparecen de color amarillo o rojo-marrón cuando se asocia con hemorragia. Algunas variantes muestran extensa necrosis central o una gran zona de fibrosis central (Chad, 2009).

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los carcinomas de mama triple negativo muestran una enorme diversidad en su apariencia histopatológica. Los más comunes son los carcinomas ductales y carcinomas no específicos; muchos de estos tumores muestran algunas características histopatológicas similares. Las características microscópicas observadas con mayor frecuencia en los carcinomas ductales no específicos con un fenotipo triple negativo incluyen un alto grado histológico, desplazamiento de márgenes, estroma linfoide, necrosis y fibrosis central (*Ver figura 1.2*) (Putti et al. 2005). No es sorprendente que muchas de estas características histopatológicas coinciden con las descritas y asociadas al cáncer de mama invasor tipo basal. Las características histológicas asociadas con cánceres de mama de tipo basal

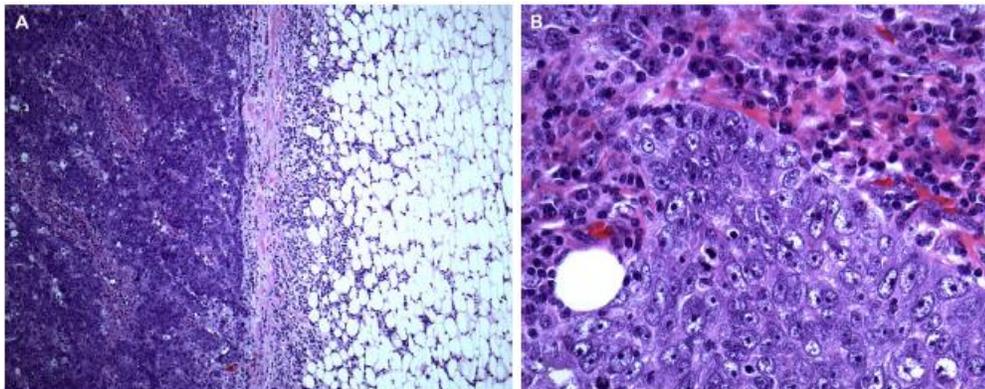
identificados por el análisis de microarreglo de ADN incluyen una elevada tasa mitótica ($P < 0.0001$), necrosis tumoral geográfica ($P < 0.0001$), desplazamiento de márgenes ($P < 0.0001$) y respuesta linfocítica ($P = 0.01$). (Livasy et al. 2006).

Figura 1.1. Imagen macroscópica de un carcinoma triple negativo.



Fuente: Chad, 2009.

Figura 1.2. Características microscópicas del carcinoma ductal en un espécimen de tejido mamario.



Fuente: Putti et al. 2005.

Muchos carcinomas ductales no específicos triple negativo también muestran células tumorales con elevadas relaciones de núcleo-citoplasma, patrón de arquitectura sólida similar a una lámina y una disposición sincitial de células tumorales (Gaffey et al. 1995). Otros patrones de arquitectura menos comunes asociados con triple negativo son una gran zona acelular, fibrosis central y una arquitectura en forma de cinta asociada con necrosis central. (Chad, 2009).

Tsuda et al. (1999 y 2000) han descrito una serie de carcinomas ductales invasivos de alto grado, muestra una gran zona acelular central que muestra el comportamiento clínico agresivo y una diferenciación mioepitelial; los tumores con esta morfología frecuentemente muestran un fenotipo triple negativo. Los carcinomas metaplásicos muestran una marcada diversidad en sus características histopatológicas y son casi exclusivamente triple negativo. Estos tumores inusuales comprenden aproximadamente el 1% de todos los cánceres de mama (Chad, 2009).

RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS, RECEPTORES DE PROGESTERONA Y HER2

Existen diversos compuestos que actúan como factores de crecimiento o mitógenos en las células cancerosas, como lo son citocinas, hormonas, proteínas, neurotransmisores, entre otros, mediante su anclaje, con receptores específicos que se encuentran en las células blanco (Knaul et al. 2009, Del Socorro et al. 2010). Dichos receptores están acoplados a proteínas con actividad tirosina/serina/ treonina cinasas, fosfatasas, lipidocinasas, proteínas G y ciclasas de nucleótidos, que activan diferentes vías de señalización intracelular, que culminan con la activación de la transcripción de diversos genes, que regulan el metabolismo, ciclo celular, apoptosis, diferenciación, entre otras funciones (Alberts, 2002).

La existencia de un tipo de receptor en una célula hace que ésta sea sensible o responda a los efectos biológicos, de la sustancia por la que es a fin el receptor.

Se ha visto que la presencia de diversos receptores en células neoplásicas de diferentes orígenes, permite que muchas sustancias actúen como mitógenos, al activar genes que promueven la carcinogénesis; promoviendo la transformación maligna de las células, su desarrollo y progresión, ejemplo de estos genes son: *c-myc*, *cyclin D1*, *p21 waf1*, *cjun*, *junB*, *erg-1* y *Bcl-2*, por citar algunos. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores reprime la estimulación positiva de las células neoplásicas por dichos factores de crecimiento, al degradar al receptor, al unirse y evitar su unión con el mitógeno, o desde bloquear su expresión génica (*knock out*) (Cooper, 2002; Tomita, 2011.).

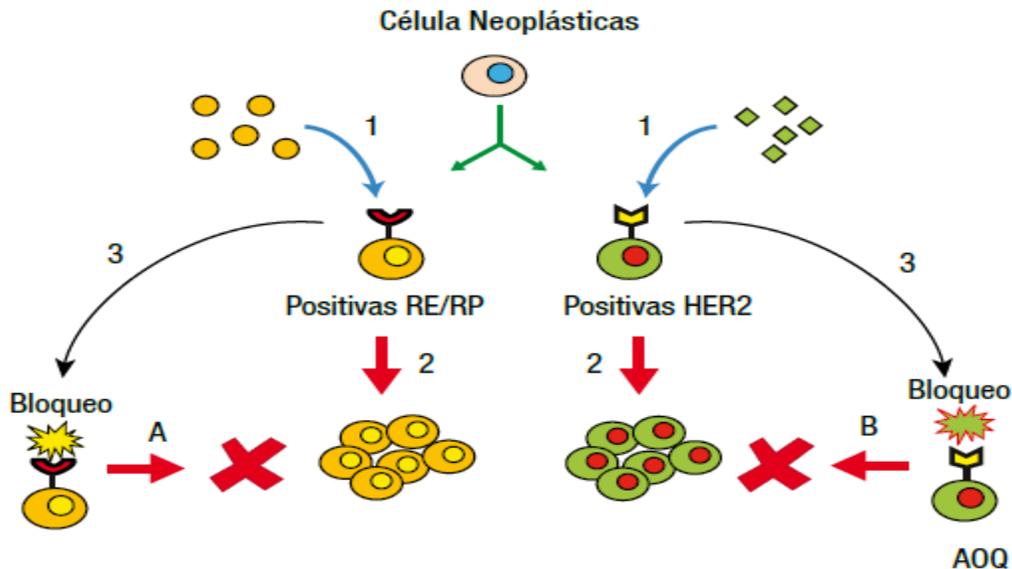
Gareau et al. (2011) esquematizan la función de los receptores en la sensibilización de la célula ante sustancias que actúan como mitógenos, y su importancia clínica para la selección del tipo de tratamiento en cáncer de mama para receptores hormonales (RE/RP) y HER2. (1) El mitógeno se une al receptor. (2) Se activan genes que promueven la proliferación celular. (3) La determinación del tipo de receptor, permita la selección del tratamiento más oportuno, que bloquea a los receptores (acción mitógena inhibida). (A) El uso de tamoxifeno y (B) trastuzumab; en cáncer de mama positivo a receptores hormonales y HER2, respectivamente, disminuye la proliferación de las células (*Ver Figura 1.3*).

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

Los RE pertenecen a la súper familia de receptores nucleares, al actuar y encontrarse preferentemente en el núcleo celular. Se conocen 3 tipos de receptores de estrógenos: RE α , RE β y RE m (membrana). Los 2 primeros forman dímeros en el núcleo, después de unirse con su estrógeno (estradiol17, E2), los cuales se unen al ADN activando la transcripción de genes, como lo son el *c-fos* y

c-myc, los cuales están fuertemente relacionados con carcinogénesis (Bland, 2007).

Figura 1.3. Función de los receptores ante el estímulo de mitógenos.



Fuente: Gareau et al. 2011 .

También se ha descrito que los RE α y RE β , promueven la transcripción mediante la participación de proteínas Sp1 Y AP-1 (Cortés et al. 2001). Por otro lado, el RE γ , también es conocido como receptor de efectos “no genómicos”, no actúa directamente sobre el ADN, sino que activa diversas vías de señalización como lo son MAPK y Akt, las cuales se ven sobre estimuladas en diversos tipos de cáncer y cumplen una función importante en el desarrollo y progresión de células neoplásicas. Los RE γ actúan como una respuesta rápida a los efectos del estradiol por parte de la célula. La determinación de los RE tiene gran utilidad como marcador tumoral, ya que se ha descrito que los tumores mamarios positivos a RE, presentan características de: ser bien diferenciados, con baja proliferación, tiempo prolongado de supervivencia libre de enfermedad y buena respuesta a terapia dirigida a RE. Mientras que los tumores negativos a RE, son

poco diferenciados, aneuploides, altamente proliferativos y baja respuesta a tratamientos anti-RE (Weisz y Bresciani 1988).

Los receptores RE α y RE β son los más estudiados en cáncer de mama, de hecho su importancia clínica radica en la sobreactivación de la transcripción de genes oncogénicos (*cfos*, *c-myc*) por los estrógenos en mujeres, que a través de estos receptores promueven el desarrollo de un fenotipo maligno en las células, al producir un descontrol del ciclo celular y apoptosis. Además, los recientes estudios de la participación de RE α en carcinogénesis, aumenta su contribución de los RE en la carcinogénesis mamaria. Lo anterior permite considerar actualmente a los niveles elevados de estrógenos en el organismo, como un factor de riesgo al desarrollo de cáncer de mama (Nilsson, 2001).

Dada la importancia de los estrógenos y sus receptores en la carcinogénesis mamaria, el desarrollo de una terapia dirigida contra los RE, ha permitido ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes con cáncer de mama positivo a RE, revelado por inmunohistoquímica. El tratamiento más común en estos pacientes es el uso de tamoxifeno, un inhibidor de los receptores de estrógenos, conocido también como SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, por sus siglas en inglés), ya que permite inhibir los efectos de los estrógenos en células neoplásicas de cáncer de mama, sin alterar los efectos benéficos que tiene sobre hueso, sistema cardiovascular y nervioso (Cammarata-Scalisi et al. 2008).

Los receptores de progesterona son sintetizados en mayor cantidad en tejidos sensibles a estrógenos, como lo es el tejido mamario. Se ha atribuido que la expresión de RP, son resultado de la acción biológica de los estrógenos, lo cual explica mayores niveles de RP en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. Comúnmente se reportan a la par los RE y RP, en un resultado de inmunohistoquímica, los cuales tienen valor predictivo en respuesta a la terapia endocrina. Se ha visto que la determinación de RP, es ligeramente mayor a la de RE, en cuanto valor predictivo en respuesta al tratamiento endocrino (Hull, 1983).

En los receptores hormonales es importante mencionar que la progesterona puede llegar a afectar los resultados de inmunohistoquímica, en la fase lútea del ciclo menstrual donde se ven elevadas las concentraciones de progesterona saturarán sus receptores presentes en las células de cáncer de mama y por tanto, dan falsos negativos. Por otro lado, los estrógenos no afectan los resultados dada su baja concentración en el organismo (Hull, 1983).

RECEPTORES HER2

Existen 4 miembros de receptores del factor de crecimiento epidérmico: EGFR-HER1, HER2, HER3 y HER4, las cuales participan en procesos bioquímicos dentro de la célula que regulan la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células. De éstas, la de mayor estudio en cáncer de mama es la HER 2, aunque ya hay estudios que le atribuyen también participación a EGFR, al formar heterodímeros con HER 2. En las células cancerosas podemos tener ya sea un aumento en el número de la proteína HER2, del gen *HER2/neu* o ambas. Lo cual permite que sus efectos biológicos sobre las células se vean amplificadas, al interactuar con el ligando EGF, en conjunto con EGFR (HER1) (Piccart-Gebhart, 2005).

La sobreexpresión de la proteína y/o gen se presenta en aproximadamente el 25% de las pacientes con cáncer de mama (un cuarto de la población con esta enfermedad). La determinación de la sobreexpresión de HER2 se realiza por inmunohistoquímica, mientras que el número de copias del gen de *HER2/neu*, se realiza por FISH y CISH. Los receptores HER2 al encontrarse en mayor número en las células neoplásicas de cáncer de mama, facilitan su desarrollo y progresión mediante la activación de diversas vías de señalización intracelular como: MAPK, Akt, RAS, y STAT's (Slamon y Leyland; Yarden y Sliwkowski, 2001).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El fenotipo clínico del triple negativo está compuesto principalmente por el subtipo molecular de tipo basal-*like*, que se caracteriza por la expresión del "grupo basal", un único grupo de genes que incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también llamado HER1), citoqueratinas 5/6, y c-Kit; proliferación en racimo y una baja expresión de los genes relacionados con los receptores de hormonas y HER-2 (Nielsen et al. 2004.). Algunos subtipos de cáncer de mama triple negativo se han caracterizado por la expresión de genes, incluyendo 2 subtipos basal-*like* (BL1 y BL2) (Teschendorff et al. 2007; Prat et al. 2010).

Sin embargo, el cáncer de mama triple negativo y el cáncer de mama basal no son sinónimos. Como un ejemplo de 172 tumores triple negativo basado en la tinción de inmunohistoquímica se correlacionaron con los perfiles de expresión génica que definen el subtipo basal pero sólo 71 por ciento de los cánceres de mama triple negativo se les asignó el subtipo basal. En un análisis inverso (donde el subtipo se identificó y se correlacionó con la tinción inmunohistoquímica) de 160 tumores, el 77% de los tumores basales eran triple negativo por IHC (Bertucci et al. 2008). La expresión de genes también ha revelado que el gen supresor de tumores p53 y varios genes de reparación del Ácido Dexosirribonucleico (ADN), en particular los genes BRCA, mutan o se expresan de forma aberrante en el cáncer de mama triple negativo. Estas características moleculares pueden tener implicaciones para la sensibilidad a la quimioterapia de agentes de platino (Sørlie et al. 2001; Troester et al. 2006).

Perou et al. (1999,2000) estudiaron los patrones de expresión génica en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. Con la utilización de microarreglos de cADN, se apoya la factibilidad y utilidad de este método para estudiar la variación en el patrón de expresión génica del cáncer. Empleando un agrupamiento jerárquico es posible diferenciar firmas genómicas en el cáncer de

mama parecidas a las encontradas en linfocitos, células epiteliales, adiposas y estromales. Brenton et al. (2005). sugirieron que la diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética que puede capturarse utilizando microarreglos de cADN.

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos y pérdida de 16q, en cambio los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación de HER-2 con cariotipos complejos. El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) o incluso inmunohistoquímica (Mauriac et al. 2005). Las señales de transducción y sus sistemas reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma. El análisis de la expresión genética por microarreglos permitiría la definición de un panel de genes discriminatorios útiles clínicamente (Perou et al. 2000). Se determinaron por microarreglos de cADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética (Perou et al. 2000; Sorlie et al. 2001) y en su pronóstico (Sotiriou et al. 2003) y el patrón que persiste en sus metástasis (Weigelt et al. 2003, 2005). El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular (Perou et al. 2000).

Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2, al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el

tipo basal (Sourli et al. 2001; Gruvberger-Saa et al. 2006; Pusztai et al. 2006). Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos (Abd et al. 2004; Callagy et al. 2005; Jaquemier et al. 2005; Carey et al. 2006).

Carey et al. (2006) refinaron esta clasificación utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER-2 neu, HER1 y citoqueratina 5/ 6). Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible (Eden et al. 2004).

TUMORES CON RECEPTOR ESTROGÉNICO POSITIVO

- *Subtipos luminal*

Expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria (Perou et al. 2000). Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1 (Perou et al. 2000, Sotiriou et al. 2003). Menos del 20% de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1 (Sotiriou et al. 2003). Existen dos subtipos: luminal A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el luminal B (Perou et al. 2000; Sorlie et al. 2003). El subtipo luminal A demostró, además, alta expresión de genes *Rea* (Sorlie et al. 2001).

Características clínicas

El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores (68). Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado. Carey et al.

(2004) encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; Demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %, $p = 0.0003$) y en premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %, $p = 0.02$). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres (Carey et al. 2004).

Respuesta al tratamiento

Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A (Sorlie et al. 2003). Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento. Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE- tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+ (Ring et al. 2004). Los tumores luminales tienen 6% de respuesta patológica a quimioterapia preoperatoria basada en paclitaxel seguida de 5-flouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45% de respuesta patológica en los subtipos basal y HER2+ (Rouzier et al. 2005). Se realizó una evaluación y validación por Paik et al. (2004) de 16 genes predictivos con RT-PCR en pacientes tratados con tamoxifeno con expresión de receptor hormonal positivo y ganglios negativos, obteniendo una puntuación de recaída la cual ha mostrado ser pronostica en pacientes no tratados y predictiva de eficacia del tamoxifeno y de respuesta a quimioterapia. Ocho de los 16 genes incluidos, tales como genes relacionados al RE y ligados a la proliferación celular, están comprendidos en las series de genes que distinguen al subtipo luminal A; este hallazgo sugiere que los tumores con puntuaciones bajas son luminal A y el resto con puntuaciones altas son luminal B. Los tumores luminales A pueden ser tratados sólo con hormonoterapia, y los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia. Los luminal B tienen peor resultado que los luminal A al utilizarse tamoxifeno. Puede ser que los

pacientes con el subtipo luminal B se beneficien al recibir un inhibidor de aromatasa o que sean totalmente refractarios al tratamiento endocrino (Brenton et al. 2005).

El bevacizumab, anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (antiVEGF), recientemente ha demostrado mejorar la supervivencia en cáncer de mama metastásico cuando es combinado con paclitaxel. Fue interesante que más del 60 % de los pacientes fueron RE+ y virtualmente ninguno fue HER2+, lo que sugiere que las terapias antiangiogénicas pueden ser efectivas en los subtipos luminales (Miller et al 2005).

TUMORES RECEPTOR ESTROGÉNICO NEGATIVO

- *Subtipo HER 2*

La identificación por microarreglos de un subtipo HER 2 de cáncer de mama confirmó que los tumores con sobreexpresión HER2 han sido sistemáticamente distintos. El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH por sus siglas en ingles), ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ácido ribonucleico (ARN) para definir el grupo. El subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE– (baja expresión de RE y genes relacionados) identificados por expresión genética. La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales (Sorlie et al 2001; Weigelt et al. 2003). Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7 (Perou et al. 2000). Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de

mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ($p = 0.0002$) (Sorlie et al. 2000; Carey et al., 2004).

Características clínicas

No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo (28). Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico (51). Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos (Carey et al., 2004).

Respuesta al tratamiento

La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico, también muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % *versus* 6 %; $p < 0.001$). Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre el subtipo basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar (Rouzier et al. 2005). Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana (Carey et al. 2004). Los subtipos basales y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab. La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos

aislados (Piccart-Gebhart y Romond et al. 2005). Sin embargo, no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab (Brenton et al. 2005). Se han vinculado genes como PTEN y CXCR4 a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje (Nagata et al., 2004; Piccart-Gebhart et al., 2005).

- *Subtipo basal*

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario (Pierobon et al. 2013). Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2, intensa expresión de citoqueratinas 5/6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular (Perou et al. 2000; Sotiriou et al. 2003). Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha definido por inmunohistoquímica como RE-, RP-, HER2-, y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos (Carey et al. 2006). Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1 (Nielsen et al. 2004; Foulkes et al. 2004; Tripathy et al. 2005). Ribeiro et al., (2005) demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas. Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado (Carey et al. 2004).

Características clínicas

Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90 % es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo (Ribeiro-Silva et al. 2005). Carey et al. (2004) reportaron una incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39 %) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14 %) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16 %, $p = 0.0001$). Estos tumores también tienen menor afectación de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal *in situ*, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide (Katz et al. 2008).

Respuesta al tratamiento

Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo (Ribeiro-Silva et al. 2008). Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. No es claro aún si este pronóstico se debe a falta de opciones terapéuticas o a una agresividad inherente (Brenton et al. 2005). Por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia (Rouzier et al. 2005).

Analizado desde el punto de vista de la inmunohistoquímica el cáncer de mama se ha clasificado por las características del tumor en cinco grupos

fundamentales, donde la presencia o no de receptores de estrógenos son definitivos para la categorización de esta clasificación. (Ver Cuadro 1.1).

Cuadro 1.1 Clasificación del carcinoma de mama basado en perfil genético y receptor hormonal

Tipo de Expresión	Grado	Característica	Estado del Receptor hormonal *
Luminal A	Usualmente bajo grado	Buen pronostico	E y P +
Luminal B	Grado variable	Pronostico variable	E y P +, Her 2 (Neu) +
Her 2 (Neu)	Alto grado	Pobre pronostico	E y P -, Her 2 (Neu) +
Basal	Usualmente grado 3	Pobre pronostico	Triple negativo
Mama normal **	Usualmente bajo grado	Buen pronostico	Triple negativo

* E. Receptor de estrógeno, P. Receptor de progesterona.

** Mama normal no expresa genes de elementos basales, expresión genica mioepitelial

Fuente: Traducido de Katz y Dotters, 2008.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y el de otros subtipos de cáncer de mama requiere pruebas para RE, RP y R- HER2. (BCO, Diagnóstico, 2013).

- Análisis de inmunohistoquímica (IHQ)

La inmunohistoquímica es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre el tejido mamario con cáncer. Se utiliza para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER2 y receptores de hormonas en su superficie.

- IHQ para pruebas HER2

La IHQ es el análisis que se usa con más frecuencia para determinar si un tumor presenta gran cantidad de proteínas receptoras HER2 en la superficie de las células cancerosas. Si tienen una cantidad excesiva de receptores, las células reciben demasiadas señales de crecimiento.

El análisis de IHQ proporciona un resultado de 0 a 3+ que revela la cantidad de proteínas receptoras HER2 en las células de una muestra de tejido con cáncer de mama. Si el tumor presenta un resultado de 0 a 1+, se lo denomina “HER2 negativo”. Si presenta un resultado de 2+ a 3+, se lo denomina “HER2 positivo”. Si presenta un resultado de entre 1 y 2, se lo considera ambiguo.

Si los resultados de la prueba son negativos o ambiguos, es conveniente realizar un Análisis por hibridación fluorescente *in situ* (FISH por sus siglas en ingles), que utiliza una tecnología diferente para medir el estado del HER2 (BCO, Inmunohistoquímica, 2013).

- IHQ para pruebas de receptores de hormonas

La mayoría de los análisis de laboratorio emplean el procedimiento de coloración con tinta de IHQ para que aparezcan los receptores de hormonas en las células del tejido canceroso de la mama. La manera de reportar el resultado es la siguiente:

- Un porcentaje que indica cuántas células de 100 presentan receptores de hormonas. Verás un número entre 0 % (ninguna tiene receptores) y 100 % (todas tienen receptores).
 - Un número entre 0 y 3. “0” significa que no hay receptores, “1” significa que hay una pequeña cantidad, “2” indica una cantidad media y “3” indica una gran cantidad.
 - Un puntaje Allred entre 0 y 8. Este sistema de puntuación se conoce así por el nombre del médico que lo diseñó. El sistema analiza el porcentaje de células que contienen receptores de hormonas positivos y, a la vez, qué tan definidos se ven los receptores después de la tinción (esto se denomina “intensidad”). Luego, esta información se combina para determinar el resultado de la muestra en una escala de 0 a 8. El resultado es mayor cuando se han detectado más receptores y más fácil resultó verlos en la muestra.
 - El término “positivo” o “negativo”.

- Análisis por hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

El análisis por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) “mapea” el material genético presente en las células. Este análisis puede servir para visualizar genes o porciones de genes específicos. El análisis por FISH se realiza con el fin de determinar si las células poseen copias adicionales del gen HER2 o no. Cuanto mayor sea la cantidad de copias del gen HER2, mayor será la cantidad de receptores HER2 que poseen las células. Estos receptores de HER2 reciben señales que estimulan la multiplicación de células del cáncer de mama. Los resultados del análisis por FISH dirán si el cáncer es “positivo” o “negativo”

- Análisis de HER2 mediante hibridación cromogénica *in situ* (CISH) SPoT-Light

El análisis de HER2 mediante CISH SPoT-Light (hibridación cromogénica *in situ* con tecnología de sonda por sustracción) es un análisis utilizado para determinar si las células del cáncer de mama presentan receptores HER2 positivos. Las células con HER2 positivos tienen demasiadas proteínas receptoras HER2 en la superficie de la célula. Estos receptores reciben señales del exterior de la célula que le indican que se multiplique y se divida.

El análisis SPoT-Light utiliza un procedimiento de coloración con tinta que hace que los genes HER2 cambien de color. Una vez que se aplica la coloración al tejido de cáncer de mama, la muestra se examina con un microscopio. Esto revela cuántas copias del gen HER2 están presentes en las células tumorales. Cuando existen copias adicionales del gen, hay proteínas receptoras adicionales en la superficie de la célula. Con el análisis SPoT-Light, se obtiene un puntaje de “HER2 positivo” o de “HER2 negativo”.

CLASIFICACIÓN CELULAR DEL CÁNCER DE MAMA

La siguiente es una lista de clasificaciones histológicas del cáncer de mama. El cáncer ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama que se presenta y abarca entre 70 y 80% de todos los casos. (AJCC, 2002).

- Carcinoma, SAI (sin otra especificación).
- Ductal.
 - Intraductal (*in situ*).
 - Invasivo con componente predominante intraductal.
 - Invasivo, SAI.
 - Comedón.
 - Inflamatorio.
 - Medular con infiltración linfocítica.
 - Mucinoso (coloide).
 - Papilar.
 - Escirroso.
 - Tubular.
 - Otro.
- Lobular.
 - In situ*.
 - Invasivo con componente predominante *in situ*.
 - Invasivo.
- Pezón.
 - Enfermedad de Paget, SAI.
 - Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
 - Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo.
- Otro.

Carcinoma indiferenciado.

Los siguientes son subtipos de tumores que se presentan en la mama, pero que no se consideran cánceres típicos de mama:

- Tumor filoide.
- Angiosarcoma.
- Linfoma primario

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO HISTOLÓGICO

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado que consta de los siguientes parámetros (Simpson y Page, 1994):

a. Formación de túbulos. Cuando el 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10 a 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y el tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.

b. Grado nuclear. Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).

c. Número de mitosis. Sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas, siempre

tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve.

Grado 1. Bien diferenciados (calificación de 3 a 5 puntos).

Grado 2. Moderadamente diferenciados (calificación de 5 a 7 puntos).

Grado 3. Poco diferenciados (calificación de 8 a 9 puntos).

El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación clínica de cáncer de mama es idéntica en todos los subtipos de cáncer de mama por lo que se utiliza el sistema de clasificación TNM avalado por *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2010); (ASC, 2013).

Sistema de estadificación TNM

Este sistema toma en cuenta el tamaño y propagación del tumor (**T**), si el cáncer se ha propagado a los ganglios o nódulos (**N**) linfáticos, y existe metástasis (**M**), lo que traduce si el cáncer ha alcanzado algún otro órgano distante. Los números después de la *T*, *N* y *M* proporcionan más información sobre el cáncer (*Ver cuadro 1.2*).

Cuadro 1.2. Clasificación TNM para el cáncer de mama

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

CDIS = carcinoma ductal *in situ*; CLIS = carcinoma lobular *in situ*.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^bLa clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

^cLa invasión de la demis por sí sola no califica como T4.

Fuente: National Cancer Institute , 2013.

Esta información se combina en un proceso llamado *agrupamiento por etapas*. La etapa se expresa en números romanos. Después de la etapa 0 (carcinoma *in situ*), las otras etapas son del I al IV (1-4). Algunas de las etapas se dividen aún más en sub etapas usando las letras A, B y C. Como regla general, mientras más bajo sea el número de la etapa, menos se ha propagado el cáncer. Un número más alto, como la etapa IV (4), significa un cáncer más avanzado. Y dentro de una etapa, una letra menor significa una etapa menos avanzada (y a menudo mejor). Los cánceres con etapas similares tienden a tener un pronóstico similar, y a menudo son tratados de la misma manera. (*Ver cuadro 1.3*).

Cuadro 1.3. Estadificación del cáncer de mama

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	Nx	M0
	Tx	N3	M0
Estadio IV	Tx	Nx	M1

(Tx cualquier T, Nx cualquier N)

Fuente: National Cancer Institute, 2013.

TRATAMIENTO

Los principios para el manejo quirúrgico y las opciones de la radioterapia para el cáncer de mama triple negativo se aplican de manera similar en todos los subtipos de cáncer de mama. Además, las opciones de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante para los pacientes con cáncer de mama triple negativo es similar al utilizado en otros fenotipos de cáncer de mama.

La quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria)

Para las mujeres con cáncer de mama triple negativo, la quimioterapia neoadyuvante es una alternativa razonable a la quimioterapia adyuvante (postoperatoria), particularmente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no se consideran operables o que no son candidatas para cirugía de conservación de la mama.

Sin embargo, la respuesta del cáncer de mama triple negativo a la quimioterapia neoadyuvante ha sido comúnmente conocido como "paradójica" debido a la relativa alta probabilidad de excelente respuesta pero con un resultado global más pobre en comparación con los pacientes con receptores hormonales positivos y / o HER2 positivo.

En uno de los estudios más amplios de 1118 pacientes identificados en una base de datos clínicos recogidos prospectivamente, las mujeres con cáncer de mama triple negativo tuvieron una tasa de mayor respuesta patológica completa (PCR) en comparación con otros tipos de cáncer de mama (22 frente a 11 por ciento, $p = 0,034$). Sin embargo, hubo un mayor riesgo de recurrencia o de muerte entre las mujeres con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante (HR 1,5, IC 95% 1.3 a 1.8). Esta paradoja se puede explicar por el mejor pronóstico global del cáncer de mama con receptores hormonales positivos después del tratamiento quirúrgico, el cual mejora con la adición de la terapia endocrina adyuvante en los próximos cinco a diez años después del diagnóstico.

La quimioterapia adyuvante (posoperatoria)

Se recomienda para las mujeres con cáncer de mama triple negativo con un tumor $\geq 0,5$ cm o con cáncer de mama triple negativo con ganglios positivos (independientemente del tamaño del tumor). Estos pacientes tienen un mayor riesgo de recaída en comparación con otros fenotipos de cáncer de mama ya que

no son candidatas para otras formas de terapia adyuvante (es decir, el tratamiento dirigido de HER2 o terapia endocrina).

Hay un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo en comparación con aquellos con enfermedad hormonal positivo. Berry et al. (2006) encontraron en un análisis de tres ensayos aleatorios que incluyeron un total de 6.644 mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos, en comparación con aquellos con cáncer de mama RE-positivos, los pacientes con cáncer de mama RE-negativo tuvieron los siguientes resultados significativos a los cinco años después de la quimioterapia adyuvante:

- Una mayor reducción en el riesgo de recurrencia (55 frente a 26 %). Esto se tradujo en una mayor mejoría absoluta en la supervivencia libre de enfermedad (23 frente a 7 %).
- Una mayor reducción en el riesgo de muerte (55 versus 23 por ciento). Esto se tradujo en una mayor mejoría absoluta en la supervivencia global (17 frente a 4 %).

Estos datos ponen de relieve la importancia de la quimioterapia adyuvante para las mujeres con cáncer de mama triple negativo, que (a diferencia de las personas con cáncer de mama RE-positivo o HER2-positivo) no son elegibles para las terapias dirigidas. Aunque no existe un régimen de quimioterapia estándar que se aplica específicamente a las mujeres con cáncer de mama triple negativo, antraciclina y la quimioterapia basada en taxanos sigue siendo el régimen más comúnmente usado, especialmente desde que los taxanos tienen una actividad significativa en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo (Hayes et al. 2007; Hugh et al 2009; Martín et al 2010). Como un ejemplo, en el ensayo de 9906 GEICAM de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) frente a FEC seguido de paclitaxel, la adición de paclitaxel se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad a los siete años (74 frente a 56%, respectivamente) (Martín et al. 2010).

El tratamiento de los tumores <0,5 cm - No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores muy pequeños triple negativo (<0,5 cm). La historia natural de los tumores triple negativos pequeños se demostró en un estudio de 965 pacientes con tumores de hasta 1,0 cm de tamaño, diagnosticados entre 1990 y 2002, que no fueron tratados con quimioterapia adyuvante. Los pacientes con tumores triple negativos tuvieron una menor tasa de supervivencia libre de recurrencia a los cinco años en comparación con aquellos con cánceres ER-positivos (85,2 frente a 95,2 %) (González-Angulo et al. 2009).

PRONÓSTICO

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo, tienen un peor pronóstico en comparación con pacientes con otros subtipos de cáncer de mama. En un realizado por Lin et al. (2012) aplicado 12,902 mujeres en el 2012 que acudieron a centros de National Comprehensive Cancer Network, en comparación con las mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos; las mujeres con HER2 negativo y triple negativo experimentaron:

1. Peor supervivencia específica del cáncer de mama (HR 2,99, IC 95% 2,59-3,45).
2. Peor supervivencia global (HR 2,72, IC 95% 2,39-3,10).
3. Un aumento dramático en la muerte dentro de los dos años del diagnóstico (HR 6,10, IC del 95% 4,81 a 7,74). Sin embargo, la magnitud de este riesgo se redujo sustancialmente con el tiempo (HR de muerte dos a seis años a partir del diagnóstico 2,30, IC del 95% 1,39-3,82;

El peor pronóstico se puede atribuir a las características biológicas de los cánceres de mama triple negativo.

VIGILANCIA POSTRATAMIENTO

No hay pautas específicas de vigilancia después del tratamiento para las pacientes con cáncer de mama triple negativo; pero deben someterse a una vigilancia de rutina similar según directrices de la ASCO después del tratamiento del cáncer de mama, independientemente del subtipo de cáncer. Esto debe incluir historia y examen físico completo cada tres meses durante los tres primeros años y luego cada 6 a 12 meses.

LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El riesgo de recurrencia distante y picos de mortalidad de aproximadamente tres años después del diagnóstico y disminuye rápidamente a partir de entonces (Liedtke et al. 2008). El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por el aumento de las tasas de recaída en comparación con los cánceres de mama RE-positivos, incluyendo un mayor riesgo de recidiva locorregional, a pulmón y cerebro (Hicks et al. 2006; Smid et al. 2008), pero es menos probable que se repita en el hueso (Lin et al. 2012). En un estudio que incluyó a 116 pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, las metástasis cerebrales eran el sitio inicial de la enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de metástasis en el SNC es menor de seis meses (Anders et al. 2010; Nawińska et al. 2010).

Muchos de los principios generales aplicables al cáncer de mama avanzado de otros fenotipos se aplican a la del cáncer de mama triple negativo. La quimioterapia ha sido el pilar del tratamiento sistémico del cáncer de mama triple negativo, ya que la terapia endocrina y dirigida HER2 son ineficaces.

III. METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal en el Hospital General de Querétaro con pacientes a las cuales se les diagnosticó cáncer de mama en el servicio de Oncocirugía en el año 2012.

El universo de estudio fueron expedientes de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el servicio de Oncocirugía en el año 2012. El tamaño de la muestra fue no probabilística y de acuerdo al censo del programa de gastos catastróficos del Seguro popular de cáncer de mama del 2012.

Se incluyeron 98 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que incluían la edad, etapa y tipo histológico del cáncer de mama y el resultado de la tinción de inmunohistoquímica del receptor de estrógeno, progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

El procedimiento para la recolección de la información fue la siguiente: se acudió al Hospital General de Querétaro, previo consentimiento de la jefatura de enseñanza y la gestoría del programa de gastos catastróficos del seguro popular, se extrajeron los expedientes de las pacientes que ingresaron al programa de gastos catastróficos con diagnóstico de cáncer de mama en el 2012, y se vaciaron los datos del expediente a una hoja de datos elaborado especialmente para la investigación, donde se extrajeron la información de la variable de las características sociodemográficas siguientes: La edad, etapa y tipo histológico del cáncer de mama y el resultado de la tinción de inmunohistoquímica del receptor de estrógeno, progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este proyecto de investigación se consideró lo normado por los Comités internacionales de Bioética así como la Declaración de Helsinki y de

Tokio y su última revisión de Seúl, Corea. Asimismo, lo contenido en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos en el que se garantiza la confidencialidad de los datos para fines de investigación.

Primero se determinó el número y la frecuencia del marcador triple negativo RE (-) / RP (-) / R HER-2 (-) en las pacientes con cáncer de mama del censo del programa de gastos catastróficos y se expresó en porcentaje.

Dentro de la variable de estudio características sociodemográficas se estudió:

El porcentaje por grupos etarios en la que se presentó el marcador triple negativo.

El porcentaje del estadio o etapa del cáncer de mama que expresó el marcador triple negativo.

El porcentaje del tipo histológico del cáncer de mama que expresó el triple negativo en la tinción de inmunohistoquímica.

El análisis se realizó con estadística descriptiva a manera de porcentaje y se utilizó el paquete Software Excel 2010.

Se presentaron los datos en tablas y gráficas.

IV. RESULTADOS

El estudio se basó de acuerdo al censo de gastos catastróficos de cáncer de mama del seguro popular del año 2012 el cual incluía a 127 pacientes; de los cuales solo hubo acceso a 98 expedientes clínicos.

Las pacientes que expresaron los receptores hormonales en la tinción de inmunohistoquímica fue la siguiente RE (+) , RP (+) y R Her 2 (-) con un total de 50 pacientes (52%), RE (-) , RP (-) y R Her 2 (-) con un total de 14 pacientes (14%), RE (-) , RP (-) y R Her 2 (+) con un total de 6 pacientes (6%), RE (-), RP (+) y R Her 2 (+) con un total de 2 (2%), RE (+), RP (-) y R Her 2 (+) con un total de 1 paciente (1%), RE (+), RP (+) y R Her 2 (+) con un total de 16 pacientes (17%), RE (+) , RP (-) y R Her 2 (-) con un total de 5 pacientes (5%), RE (-), RP (+) y R Her 2 (-) con un total de 3 (3%) (**Ver cuadro y figura 4.1**).

La expresión del marcador triple negativo por grupo etario fue de menores de 30 años con un total de 0 pacientes (0%), de 30 a 39 años con un total de 5 pacientes (36%), de 40 a 49 años con un total de 5 pacientes (36%) de 50 a 59 años con un total de 2 pacientes (14%) y el grupo de 60 años o más con un total de 2 pacientes (14%) observándose que la expresión del marcador predomina en pacientes de 30 a 49 años de edad (**Ver cuadro y figura 4.2**).

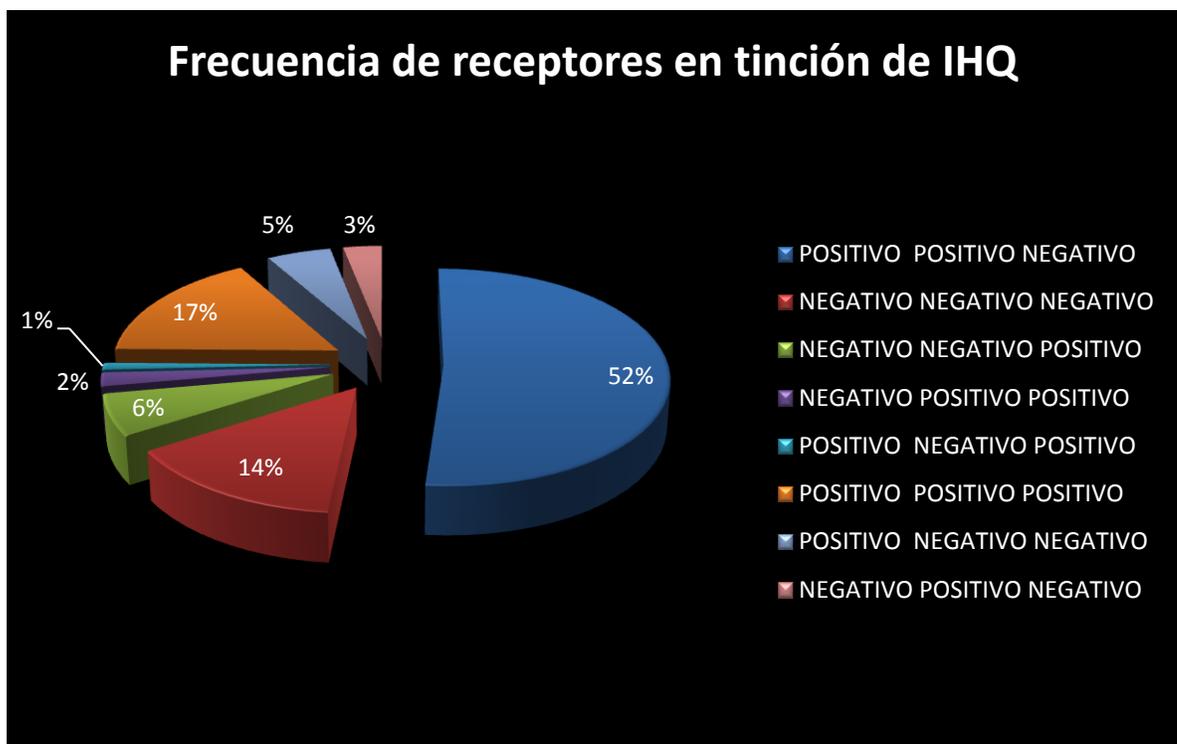
El estadio de cáncer de mama en el que se presenta el marcador triple negativo fue etapa IIA con un total de 1 paciente (7%), etapa IIB con un total de 5 (36%), etapa IIIA con un total de 2 pacientes (14%), etapa IIIB con un total de 2 pacientes (14%), IIIC con un total de 2 pacientes (14%) y etapa IV con un total de 2 pacientes (14%) (**Ver cuadro y figura 4.3**).

El tipo histológico que expresó el marcador triple negativo fue carcinoma ductal infiltrante con un total de 12 pacientes (86%) y carcinoma lobulillar con un total de 2 pacientes (14%) (**Ver cuadro y figura 4.4**).

Cuadro 4.1. Pacientes que expresan receptores en tinción de inmunohistoquímica

Receptor de estrógeno	Receptor de progesterona	Receptor Her-2	Total
POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	50
NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	14
NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	6
NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	2
POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1
POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	16
POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	5
NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3

Figura 4.1. Porcentajes de receptores en tinción de inmunohistoquímica

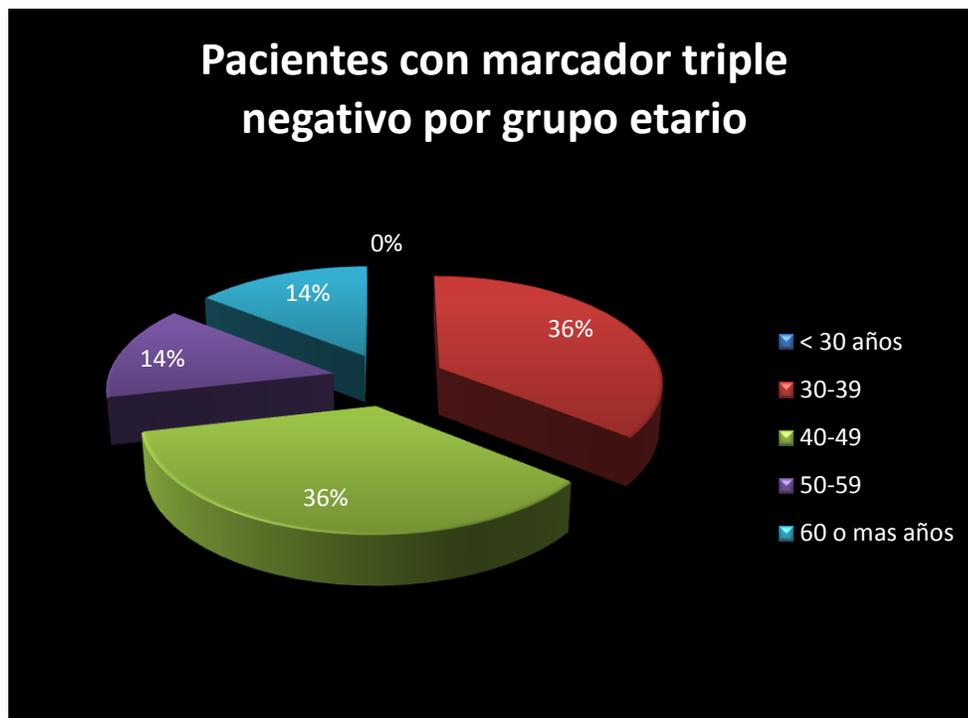


*Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 4.2. Distribución de pacientes según grupo etario.

Grupos etarios	Número de pacientes
< 30 años	0
30-39	5
40-49	5
50-59	2
60 o mas años	2

Figura 4.2. Porcentaje de pacientes con marcador triple negativo por grupo etario

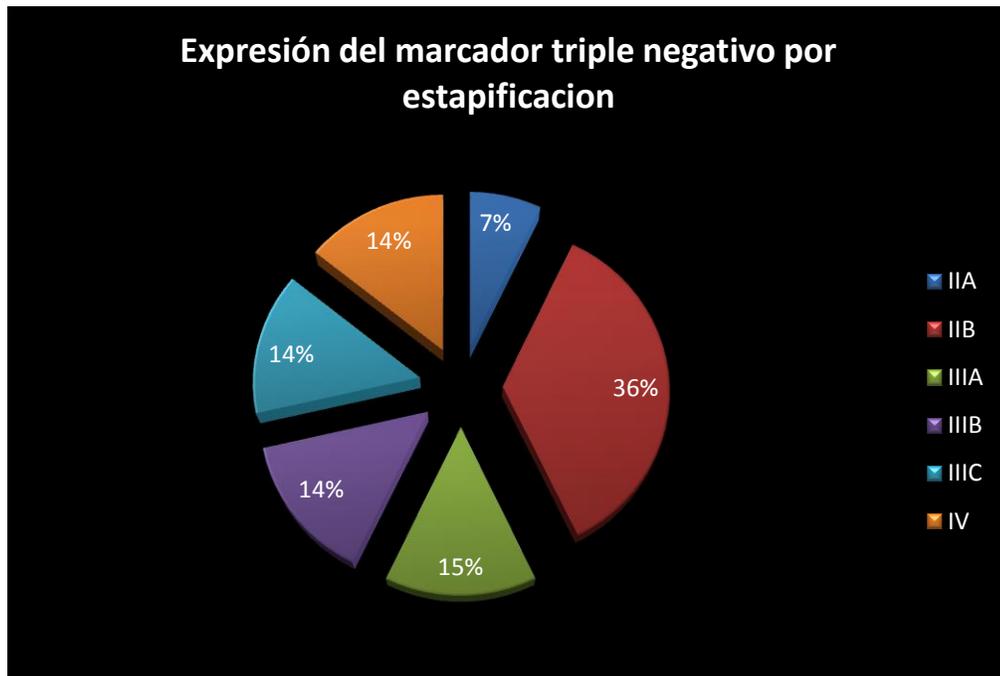


*Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 4.3. Etapificación que expresan marcador triple negativo

Estadio del cáncer de mama	Total
IIA	1
IIB	5
IIIA	2
IIIB	2
IIIC	2
IV	2

Figura 4.3. Porcentaje de expresión del marcador triple negativo por etapificación

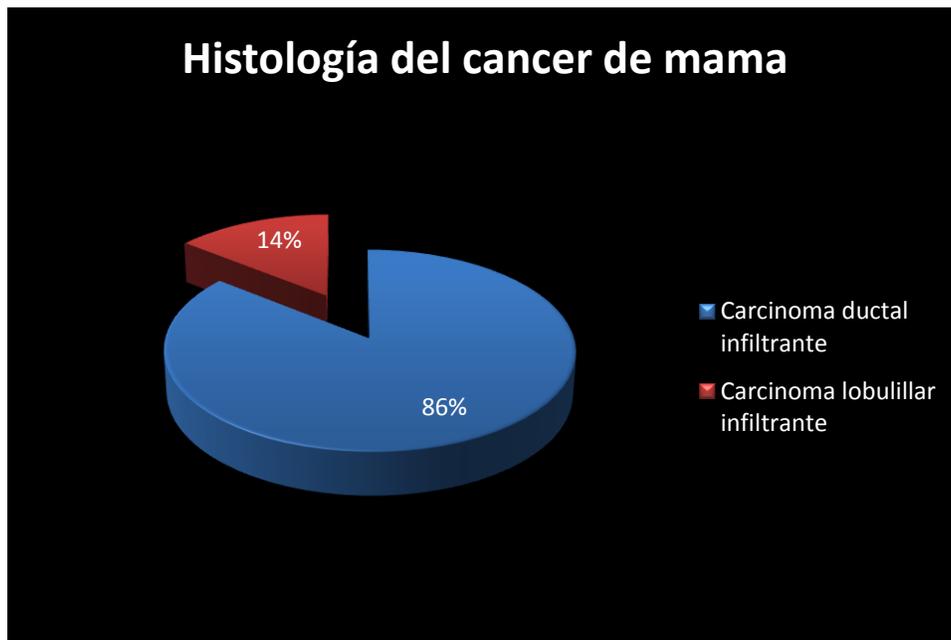


*Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 4.4 Tipo histológico que expresan marcador triple negativo

Tipo histológico	Total
Carcinoma ductal infiltrante	12
Carcinoma lobulillar infiltrante	2

Figura 4.4. Porcentaje tipo histológico y marcador triple negativo



*Fuente: Expedientes clínicos

V. DISCUSION

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519,000 mujeres por cáncer de mama, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo (OMS, 2004).

Desde el punto de vista de técnicas convencionales como la inmunohistoquímica (IHQ), para categorizar al carcinoma mamario desde la óptica morfológica, se sabe que los tumores mamarios que son receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos y receptor Her-2 negativos RE (-) / RP (-) / Her-2 (-), es decir, los “triple negativos” (TN), tienden a ser biológicamente más agresivos y de difícil tratamiento dada la falta de efectividad de los blancos terapéuticos, además del hecho de representar un porcentaje elevado de tumores que expresan un subtipo basal en más del 90% (Díaz et al. 2007).

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia del marcador triple negativo RE (-) / RP (-) / R HER-2(-) en las mujeres con cáncer de mama en el Servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro, este estudio encontró que de 98 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el 2012 en el servicio de Oncocirugía del Hospital General de Querétaro el 14% expresó el fenotipo triple negativo lo cual corresponde a una frecuencia menor al menos nivel estatal comparado con la literatura mundial como la descrita por Swain (2008) el cual describe que el cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente el 20% de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo, lo que equivale a casi 200,000 casos cada año.

Trivers et al. (2009) describieron que el cáncer de mama triple negativo se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres menores de 40 años en comparación con el cáncer de mama hormono positivo RE (+) / RP (+) / R HER-

2(+)) y existe un riesgo dos veces mayor de cáncer de mama triple negativo en mujeres menores de 40 años lo que corresponde con este estudio ya que se observó que el cáncer de mama triple negativo se expresó en pacientes con edad de entre 30 y 49 años de edad en un 72% de las pacientes con este marcador; Además Trivers et al. (2009) hicieron esta comparación con mujeres mayores de 50 años, dicha edad en este estudio representó solo el 28% de las pacientes con este fenotipo.

En este estudio se encontró que el 36% de las pacientes que expresaron el marcador triple negativo se encontraban en etapa IIB lo que corresponde con lo descrito por Stark et al. (2008) que aún entre las etapas tempranas (I y II) con un alto grado tienen 31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados menores 1 y 2.

En esta investigación se encontró que el tipo histológico que más expresó el marcador triple negativo fue en su variedad infiltrante ya sea localizado a nivel ductal 12 pacientes (86%) o lobulillar 2 pacientes (14%). Lo que corresponde a lo reportado por AJCC, (2002) el cáncer ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama que se presenta y abarca entre 70 y 80% de todos los casos.

Del 14% de las pacientes que expresaron el marcador triple negativo un factor de riesgo para la expresión del fenotipo triple negativo que no se puede determinar en estas pacientes es la mutación del gen breast cancer (BRCA); González-Angulo et al. 2011 describieron que hasta un 20% de los pacientes con triple negativo tienen una mutación BRCA, en particular el BRCA1. Sin embargo la prueba para la detección de la mutación del gen no se realiza a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de manera rutinaria al menos en el Estado de Querétaro, lo cual sería interesante conocer si las mujeres mexicanas con marcador triple negativo realmente presentan una mutación del Gen BRCA1 o BRCA 2.

VI. CONCLUSIONES

El marcador triple negativo se expresa en el 14% de las pacientes con cáncer de mama.

El marcador triple negativo se expresa frecuentemente en mujeres que se encuentran entre los 30 y 50 años de edad.

El marcador triple negativo se expresa en estadios avanzados del cáncer de mama.

El tipo histológico que mayor expresa el marcador triple negativo es el carcinoma ductal infiltrante.

PROPUESTA:

Es conveniente el seguimiento de las pacientes que expresan el fenotipo triple negativo ya que se caracteriza por el aumento de las tasas de recaída en comparación con los cánceres de mama RE-positivos, incluyendo un mayor riesgo de recidiva locorregional, pulmonar y cerebral, lo que traduce lamentablemente a una elevada recurrencia y picos de mortalidad aproximadamente 3 años después del diagnóstico; así como indirectamente a una disminución de costos en el tratamiento para el sistema de salud, debido a que estas pacientes no son candidatas a terapia blanco y hormonal.

VII. LITERATURA CITADA

Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Apish CE, et al. 2004. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol*; 203:661-671.

Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. 2005. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterized series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer*; 116:340-50.

Alberts B. 2002. *Molecular Biology of the Cell*. 4th Edition. New York & London: Garland Publishing, Inc.;

American Cancer Society (ASC). Guía detallada del cáncer de seno 2013. Disponible en la web: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/index>

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast. 2002. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer. 171-180.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast. 2010 In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 347–369.

Anders CK, Deal AM, Miller CR, et al. 2010. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. .

Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. 2007. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California cancer Registry. *Cancer*; 109:1721-1728.

Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. 2006. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*; 295:1658.

Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. 2008. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*; 123:236.

Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C. 2005. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*; 23:7350-7360.

Breast Cancer Organization (BCO) 2013. Analisis de Inmunohistoquímica. Disponible en la web: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq>

Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow LG, Pharoah PD, et al. 2003. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol*;12:27-34.

Chad A. Livasy, MD. 2009. Department of Pathology and Lab Medicine, University of North Carolina, Triple-negative breast cancer Surgical Pathology 2 247–261.

Cammarata-Scalisi F, Pierina P, Balza M, Asimira AS. 2008. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA*.2(2):70-76.

Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. 2004. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol (Suppl)*: abstr 9510.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. 2006. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA*; 295:2492-2502.

Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. 2007. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*; 13:2329.

Carey LA, Rugo HS, Marcom IW, et al. 2008. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer (abstract 1009). *J Clin Oncol*; 26:1009.

Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. 2005. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14:1108.

Cooper GM. 2002. *The Cell - A Molecular Approach*. 2nd Edition. Sunderland, Massachusetts: ASM Press, Washington, D.C. & Sinauer Associates, Inc.

Cortés J, Bellet M, Munoz-Couselo E, Ramirez-Merino N, Calvo V, et al. 2011. HER2 and hormone receptor-positive breast cancer- blocking the right target. *Nat Rev Clin Oncol*. 8:307-311.

- Das SN, Khare P, Singh MK, et al. 2011. Correlation of cyclin D1 expression with aggressive DNA pattern in patients with tobacco-related intraoral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res.* 133(4):381-386.
- Del Socorro Romero-Figueroa M, Santillán-Arreygüe L, Miranda-García M, et al. 2010. Epidemiological pattern of breast cancer mortality in Mexico State. *Rev Med IMSS.* 48(3):253-258.
- De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, et al. 2010. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives. *Cancer Treat Rev;* 36 Suppl 3:S80.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. 2007. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res;* 13:4429.
- Diaz Lk, Cryns VL, Symmans WF, Sneige 2007 N. Triple negative carcinoma and the basal phenotype: From expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol.* ; 14(6):419-430.
- Eden P, Ritz C, Rose C, Fernon M, Peterson C. 2004. “Good old” clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer;* 40:1837-1841.
- Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. 2004. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/ glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. *Cancer Res;* 64:830- 835.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. 2010. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med;* 363:1938.
- Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, et al. 2006. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* ; 49:22-34.
- Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF, et al. 1995. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol;*8:31–8.
- Gareau C, Fournier MJ, Fillion C, et al. 2011. p21(WAF1/CIP1) up regulation through the stress granule-associated protein CUGBP1 confers resistance to bortezomib-mediated apoptosis. *PLoS One.* 6(5):e20254.
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. 2009. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor

- receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*; 27:5700.
- Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. 2011. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*; 17:1082.
- Gruvberger-Saal S, Cunliffe HE, Carr KM, Hedenfalk IA. 2006. Microarrays in breast cancer research and clinical practice—the future lies ahead. *Endocr Relat Cancer*; 13:1017-1031.
- Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. 2007. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 357:1496.
- Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. 2006. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*; 30:1097.
- Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. 2009. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*; 27:1168.
- Hull DF. 1983. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Lancet Res*.43:413.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía (INEGI). Mortalidad cáncer de mama, 2010.
- Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J, et al. 2005. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res*; 65:767-779.
- Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. 2005. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 207:260-268.
- Katz Vern and Dotters. 2008. *Breast Diseases Diagnosis and Treatment of Benign and Malignant Disease*.
- Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. 2002. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest*; 82:1525.

- Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. 2009. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 11:R31.
- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. 2005. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res.* 11:5175-5180.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest;* 121:2750.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. 2008. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol;* 26:1275.
- Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. 2008. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer;* 113:2638.
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. 2009. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J Clin Oncol;* 27:(Abstr 543).
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. 2012. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer;* 118:5463.
- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. 2006. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol;* 19:264.
- Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. 2005. When will more useful predictive factors be ready for use? *Breast;*14:617–623.
- Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. 2010. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat;* 123:149.
- Miller KD, Burstein HJ, Elias A, Rugo HS, Cobleigh MA, Pegram MD, et al. 2005. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (Suppl):*abstr 563.
- Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. 2008. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat;* 109:123-139.

- Morris G, Naidu S, Topham A, et al. 2007. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: A single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*; 110:876-884.
- Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. 2004. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*; 6:117-127.
- National Cancer Institute (NCI). Guía detallada cáncer de mama (2013).
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*; 10:5367.
- Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, et al. 2001. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*.81(4):1535-1565.
- Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. 2010. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer*; 116:4238.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Carga Mundial de Morbilidad, 2004.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. 2004. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*; 351: 2817-2826.
- Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. 1999. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96:9212–9217.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Christian A.Rees CA, et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* ;406:747-752.
- Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. 2011. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 103:470.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 353:1659-1672.

- Pierobon M, Frankenfeld CL. 2013. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*; 137:307.
- Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. 2010. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*; 12:R68.
- Pusztai L, Mazouni CH, Anderson K, Wu Y, Symmans F. 2006. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*; 11:868-877.
- Putti TC, Abd El-Rahim DM, Rakha EA, et al. 2005. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol*; 18:26–35.
- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), Secretaria de Salud, México. 2004.
- Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D, et al. 2006. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*; 49:10-21.
- Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, et al. 2007. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*; 8:R157.
- Tripathy D, Hassan S, Verma U, Gurnani P, Nandi A, Rosenblatt K. 2005. Phenotypic and proteomic alterations of acquired trastuzumab resistance. *J Clin Oncol*; (Suppl):abstr 3121.
- Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. 2009. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*; 20:1071.
- Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, et al. 2006. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. *BMC Cancer*; 6:276.
- Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, et al. 1999 Myoepithelial differentiation in highgrade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol* ; 30:1134-1139.
- Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. 2000. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol*; 24:197-202.

- Turner N, Tutt A, Ashworth A. 2004. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*; 4:814.
- Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud S, Zucoloto S. 2005. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology*; 47:458-466.
- Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. 2004. Estrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*; 91: 2012-2017.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 353:1673-1684.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. 2005. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*; 11:5678.
- Santana-Davila R, Perez EA. 2010. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol*; 3:42.
- Simpson JF, Page DL. 1994. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 102 (suppl 1): S3-S8
- Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. 2005. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol*; 205:248-254.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 344(11):783-792.
- Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. 2008. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*; 68:3108.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98:10869-10874.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100:8418-8423.

- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. 2003. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci US*; 100:10393-10398.
- Stark A, Kapke A, Schultz D, et al. 2008. Advanced stages and poorly differentiated carcinoma only in white women: findings from a prospective cohort study of African-American and White-American women. *Breast Cancer Res Treat*;107:405-414.
- Swain S. 2008. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents ASCO Clinical Science Symposium.
- Tomita N. 2011. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J Clin Exp Hematop*. 51(1):7-12.
- Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. 2002. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* ; 161:1991-1996.
- Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, Yudong DH, Hart AA, Mao M, et al. 2002. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*; 415:530-536.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*; 30:1796.
- Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. 2003. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*.100:15901-15905.
- Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al. 2005. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res*; 65:9155-9158.
- Weisz A, Bresciani F. 1988. Estrogen induces expression of c-fos and c-myc protooncogenes in rat uterus. *Mol Endocrinol*. 2:816-824.
- Yarden Y, Sliwkowski M.2001. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2:127-137.

Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. 2009. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*; 9:86.

VIII. APENDICE

N.	Nombre	Edad	Etapa	Exp.	RE	RP	R HER 2	Tipo histológico
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

Exp. Expediente

RE Receptor de estrógenos

RP Receptor de progesterona

R HER 2 Receptor de Factor de crecimiento epidérmico humano 2.