



Universidad Autónoma de Querétaro

**PERFIL EPIDEMIOLOGICO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES  
BASADO EN INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL HOSPITAL GENERAL  
DE QUERÉTARO (2023)**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos  
para obtener el Diploma de

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

Presenta:

Médico general María Fernanda Ugalde Melo

Dirigido por:

Médico especialista Alejandro Ibarra Orozco

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

“Perfil epidemiológico de cáncer de mama en mujeres basado en  
inmunohistoquímica en el Hospital General de Querétaro (2023)”

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Medicina Interna

**Presenta:**

Médico general María Fernanda Ugalde Melo

**Dirigido por:**

Médico especialista Alejandro Ibarra Orozco

Med. Esp. Alejandro Ibarra Orozco  
Presidente

Med. Esp. Juan José Reyes Vieyra  
Secretario

Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez  
Vocal

Med. Esp. Teresa Nadia Flores Orta  
Suplente

Dra. Sandra Margarita Hidalgo Martínez  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

México

## i. RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de mama es un tema importante de salud pública a nivel mundial, siendo el segundo cáncer más frecuente y el cuarto en mortalidad. Se estima que estas cifras continúen aumentando, debido al aumento en la esperanza de vida y los factores ambientales a los que nos vemos expuestos en el día a día. Actualmente se cuentan con importantes avances en la detección y el tratamiento, éste último se ve determinado por el subtipo molecular del cáncer de mama definido por Perou y cols, y que se puede inferir mediante inmunohistoquímica. Se toman en cuenta en la inmunohistoquímica los receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y Ki67. En base a la presencia o ausencia de los anteriores y el porcentaje en el que se presentan se pueden inferir los siguientes subtipos moleculares: luminal A, luminal B el cual se subdivide en HER2 positivo y negativo, HER 2 positivo y triple negativo. **Objetivo general:** Determinar el perfil epidemiológico del cáncer de mama en mujeres basado en los subtipos moleculares inferidos mediante inmunohistoquímica en el Hospital General de Querétaro. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, con el objetivo de describir el perfil epidemiológico del cáncer de mama en mujeres basado en los subtipos moleculares inferidos mediante inmunohistoquímica en el Hospital General de Querétaro en del 2023. **Resultados y conclusiones:** Se encontró que las pacientes del Hospital General de Querétaro concuerdan con lo encontrado en la literatura debido a que la edad más frecuente al momento del diagnóstico  $54 \pm 12$  años además de ser la etapa clínica más frecuente encontrada fue la IIA y el subtipo molecular más frecuente con base en la inferencia por inmunohistoquímica fue el luminal A.

**Palabras claves:** cáncer de mama, inmunohistoquímica, subtipos moleculares, receptores, etapa clínica.

## ii. SUMMARY

**Background:** Breast cancer is an important public health issue worldwide, being the second most common cancer and the fourth in mortality. It is estimated that these figures will continue to increase, due to the increase in life expectancy and the environmental factors to which we are exposed on a daily basis. Currently there are important advances in detection and treatment, the latter being determined by the molecular subtype as defined by Perou and cols, and which may be derived through immunohistochemistry. Estrogen, progesterone, HER2 and Ki67 receptors are taken into account in immunohistochemistry. Based on the presence or absence of the above and the percentage in which they occur, they are divided into the following molecular subtypes can be derived: luminal A, luminal B, which is subdivided into HER2 positive and negative, HER 2 positive and triple negative. **General objective:** Determine the epidemiological profile of breast cancer in women based on molecular subtypes derived through immunohistochemistry at the General Hospital of Querétaro. **Methodology:** An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study was carried out, with the objective of describing the epidemiological profile of breast cancer in women based on immunohistochemistry at the General Hospital of Querétaro in 2023. **Results and conclusions:** It was found that the patients from the General Hospital of Querétaro agree with what was found in the literature because the most frequent age at the time of diagnosis was  $54 \pm 12$  years, in addition to being the most frequent clinical stage found, IIA as inferred through immunohistochemistry was luminal A.

**Keywords:** breast cancer, immunohistochemistry, molecular subtypes, receptors, clinical stage.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis padres, también a mi abuelita Sonia y a mi tía Mary quienes siempre han sido una fuente de apoyo y amor inagotable e incondicional, además de ser dos grandes ejemplos de trabajo, esfuerzo y resiliencia. A mi hermano David, quien yo sé que estaría muy orgulloso de mi, y quien con tan corta edad y a pesar de los pocos años que compartimos me dio grandes lecciones de vida. A Víctor, quien me ha acompañado desde el inicio de este viaje con mucho amor, siempre en las buenas en las malas y en las peores, siendo mi confidente, mejor amigo, compañero de aventura y risas. A mis mejores amigos Sara, Shantal y Juan por acompañarme en este y mil viajes más, siempre siendo una fuente de apoyo, paciencia y amor.

### **iii. AGRADECIMIENTOS**

Solo queda agradecer al Hospital General de Querétaro por ser mi sede de formación como médico internista, en especial a mi maestro el Dr. Diego Felipe García quien con su peculiar humor y personalidad siempre formo parte importante de nuestra formación. Quisiera también agradecer al Dr. Alejandro Ibarra Orozco por su apoyo, amabilidad y paciencia para elaborar este trabajo.

#### iv. ÍNDICE

Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	V
Índice de cuadros	vi
Índice de figuras	vii
I. Introducción	10
II. Antecedentes	12
i. Factores de riesgo	13
• Etnia	13
• Historia familiar y personal	13
• Anticonceptivos hormonales	15
• Obesidad y sobrepeso	15
• Tabaquismo	16
• Consumo de alcohol	17
• Dieta	17
ii. Contexto clínico	18
iii. Principales tipos de cáncer de mama en México	18
• Tipo de su origen	18
• Marcadores moleculares	19
• Receptores hormonales	19
III. Fundamentación teórica	27
IV. Hipótesis	35
V. Objetivos	36
V.1 General	
V.2 Específicos	
VI. Materiales y métodos	37
VI.1 Tipo de investigación	
VI.2 Población	
VI.3 Muestra y tipo de muestra	
VII. Resultados	42
VIII. Discusión	48
IX. Conclusiones	50
X. Propuesta	51
XI. Literatura citada	52
XII. Anexos	57



## **v. ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1 .- Ocupacion de las pacientes.....	40
Tabla 2.- Rangos de edad de los pacientes. ....	42
Tabla 3.- Escolaridad de las pacientes .....	43
Tabla 4.- Etapa clínica de las pacientes.....	44
Tabla 5 .- Clasificación por subtipo molecular .....	45
Tabla 6 .- Clasificación histológica de las pacientes.....	46

## **vi. ÍNDICE DE FIGURAS**

Grafica 1 .- Ocupacion de las pacientes.....	40
Grafica 2.- Rangos de edad de los pacientes. ....	41
Grafica 3.- Escolaridad de las pacientes. ....	43
Grafica 4 .- Etapa clínica de las pacientes .....	44
Grafica 5 .- Clasificación por subtipo molecular.....	45
Grafica 6 .- Clasificación histológica de las pacientes.....	46

## I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se cuenta con un importante desafío en cuanto la prevalencia del cáncer de mama, siendo el segundo cáncer a nivel mundial y el cuarto en mortalidad; se estima que estas cifras continúen aumentando. A pesar de ser un padecimiento tan frecuente y con una alta morbilidad y mortalidad no solo en pacientes de edad avanzada si no también en pacientes jóvenes, sigue siendo un padecimiento con poca prevención primaria ya que según los datos del Encuesta Nacional de Salud y Detección (ENSANUT) de 2022) solo el 20.2% de mujeres entre 20 y 69 años se realizaron una mastografía. Los costos que este padecimiento causa van más allá de los sistemas sanitarios pues también repercuten de manera social ya que las pacientes por lo general cuentan con una familia además de ser parte de la fuerza laboral.

Actualmente se cuentan con importantes avances en cuanto a los factores de riesgo, métodos de detección y el tratamiento del cáncer de mama, en específico nos enfocaremos en el tratamiento que se les brinda a las pacientes en base al subtipo molecular que presentan. Para definir el subtipo molecular del cáncer de mama este se infiere de manera sistemática mediante inmunohistoquímica al contar con la biopsia, en el dicho estudio nos interesa saber la presencia de: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y Ki 67. En base a lo anterior debido a la presencia o ausencia de los anteriores y los porcentajes en los que se presentan se infieren los siguientes subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER 2 positivos, triple negativo. Con base en lo anterior además de tomar en consideración otros factores importantes como la edad de nuestra pacientes, comorbilidades y etapa clínica se puede tomar la mejor decisión terapéutica de manera individual para cada paciente.

En la literatura se reporta que el subtipo molecular más frecuente a nivel mundial es el subtipo luminal A, además de que se reporta un creciente aumento de cáncer de mama en pacientes más jóvenes. Es importante conocer la población que

se atienden en el Hospital General de Querétaro, si concuerda el subtipo molecular reportado a nivel mundial con el de nuestra población, la tendencia a presentarse en pacientes más jóvenes. Dicha información podría ayudarnos en el futuro a contar con mayor difusión de la importancia de la prevención, tener mayor cantidad de insumos a nivel del sistema de salud para tratar el subtipo más frecuente de cáncer de mama que se presenta en nuestra unidad y mejorar el pronóstico de las pacientes.

## II. ANTECEDENTES

Se cuenta con múltiples definiciones de cáncer sin embargo la definición actual de Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos es: “El cáncer es una enfermedad en el cual las células del cuerpo crecen de manera descontrolada y se esparcen a otras partes del cuerpo.” Cabe destacar que esta definición no refleja el entendimiento actual que se tienen de este padecimiento, ya que las células cancerígenas se transforman y evolucionan. (1)

El cáncer de mama es uno de los tipos más frecuentes de cáncer en el mundo, actualmente según Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) de 2022 fue el segundo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial con 2, 296, 840 casos y el cuarto en mortalidad con casos 666,103 defunciones. En Latinoamérica y en el Caribe hay más de 210,000 nuevos casos por año y 60,000 muertes por año. Se estima que debido al crecimiento poblacional y a los cambios en el estilo de vida, en Latinoamérica habrá un incremento de 314, 000 nuevos casos por año y 94, 600 muertes para el 2040. Mientras que en México según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) durante 2022 la incidencia de cáncer de mama fue de 23,790 entre la población de 20 años en adelante, la incidencia nacional fue de 27.64 por cada 100,000 habitantes de 20 años y más. En el año 2022 el total de muertes por tumores malignos en personas de 20 años en adelante fue de 9% por cáncer de mama, de estos casos 99.4% fue en mujeres y 0.6% en hombres. Al considera únicamente a las mujeres de 20 años y más los estados más afectados en nuestro país por este padecimiento son Colima, Durango y Jalisco, mientras que Puebla, Tlaxcala y Chiapas presentaron una tasa más baja de incidencia. (3,4)

En cuanto a la detección oportuna según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Detección (ENSANUT) de 2022 se estimó que en México habitan 20.6 millones de mujeres de entre 40 a 69 años, de las cuales solo 20.2% es decir 4.2 millones se realizaron una mastografía en los últimos 12 meses, 85.6% recibieron el resultado de su estudio y 5.6% fueron diagnosticadas con cáncer de mama. (4)

## **Factores de riesgo**

Hay múltiples factores que aumentan el riesgo de llegar a padecer cáncer de mama, entre los factores que se han estudiados se encuentran:

- **Etnia**

Se ha visto que la población mexicana cuenta con un menor índice de cáncer de mama en comparación a otras poblaciones, como las de países desarrollados. Incluso se ha visto que las mujeres mexicanas a comparación de otras mujeres latinas que residen en Estados Unidos tienen un menor riesgo de padecer cáncer de mama. Nuestra población esta genéticamente compuesta por ascendencia africana, indígena y europea, siendo mayor el riesgo en pacientes que cuentan con ascendencia europea a comparación de indígena. La distribución de la enfermedad en el país incluso pudiera verse de alguna manera explicada por lo anterior debido a que en el norte del país encontramos mayor ascendencia europea a comparación del sur del país donde predomina la ascendencia indígena. (5)

- **Historia familiar y personal**

La historia familiar es el mayor factor de riesgo para el cáncer de mama, aproximadamente 5 a 10% de los casos de cáncer de mama se asocian con un antecedente familiar (familiar de primer grado) de cáncer de mama. Se ha visto que las mujeres que cuentan con dos o más familiares con cáncer de mama tiene un riesgo de 2.5 veces de desarrollar cáncer de mama. El cáncer de mama y el cáncer de ovario son tumores susceptibles a hormonas que se encuentran relacionados de manera muy estrecha entre sí. Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes recién diagnosticados tiene una historia familiar de cáncer de mama o de ovario. Lo anterior sugiere un rol de factores genéticos y no genéticos en el desarrollo del cáncer de mama. Cabe destacar que aquellas mujeres que han sufrido cáncer de

mama tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral. (6, 5)

En México el grupo de edad en el que se registra con mayor frecuencia la aparición de nuevos casos es entre los 50 – 59 años, sin embargo, desde 2012 el Instituto Nacional de Cancerología (InCan) reportó un incremento de caso en menores de 40 años. (1)

Se ha visto que hay una relación inversamente proporcional entre la lactancia y el cáncer de mama, ya que durante la lactancia hay un cambio en la diferenciación de las células mamarias para producir leche, además de reducir la sensibilidad del tejido mamario a los efectos carcinogénicos de los estrógenos. El segundo efecto protector que se ha visto es que la lactancia reduce la exposición a los efectos mitóticos de los estrógenos al inhibir la ovulación. Se cree debido a esto que la lactancia y la amenorrea pueden disminuir el riesgo de cáncer mama al disminuir los niveles hormonales, algunos estudios apoyan esta teoría mientras que otros han tenido resultados ambiguos. (7, 8)

Otros factores que se han visto relacionados con el cáncer de mama son la regularidad del ciclo menstrual y el número de ciclos menstruales. Las mujeres que desarrollan cáncer de mama son más propensas a tener ciclos menstruales cortos, regulares y un mayor número de ciclos antes de su primer embarazo. La fase lútea es fija en el tiempo, la fase folicular es la que sí puede variar, exponiendo así a las mujeres con ciclos menstruales más cortos y numerosos, además de a una mayor cantidad de progesterona durante la fase lútea. Se ha demostrado que hay un mayor número de células epiteliales en división en la fase lútea que en la fase folicular. Se considera que la división celular es un requisito para la carcinogénesis y por lo tanto las mujeres con ciclos cortos y numerosos pueden tener mayor riesgo de desarrollar cáncer debido a que hay una mayor proliferación celular. Por otra parte, se ha visto que, aunque la progesterona protege contra el cáncer de endometrio tiene un efecto diferente sobre el tejido mamario, ya que aumenta el riesgo de padecer cáncer de

mama. Se ha asociado también la menarca temprana, antes de los 12 años, con un incremento en el riesgo, sin embargo, se cuenta con un estudio del Hospital Juárez de México publicado en 2006 donde no se encontró relación entre la menarca temprana y el cáncer de mama en población mexicana. (9, 1)

- **Anticonceptivos hormonales**

Los anticonceptivos hormonales se han asociado desde 1996 al cáncer de mama, posterior a la publicación de 54 estudios epidemiológicos que reportaban un aumento en el riesgo de cáncer de mama secundario a su uso. Se ha visto que este riesgo desaparece 10 años posteriores a suspender los anticonceptivos. En ese momento había poca información acerca de la disminución del riesgo dependiendo de la dosis de estrógeno, lo cual es relevante dado que actualmente se cuenta con distintas formulaciones que contienen menores dosis de estrógenos. Las mujeres que habían utilizado anticonceptivos orales y se les detectaba cáncer de mama se encontraban en etapas más tempranas que aquellas que nunca habían utilizado anticonceptivos. Otro hallazgo fue que mujeres que habían utilizado anticonceptivos combinados no presentaban diseminación a los ganglios axilares u otros sitios distantes. (10)

- **Obesidad y sobrepeso**

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo para presentar cáncer, más de 50 estudios han hondado en el rol que tienen estos padecimientos en el pronóstico del cáncer de mama. Un estudio reveló que la tasa de supervivencia de pacientes obesas y con sobrepeso era de 55.6% contra 79.9% de las pacientes con peso normal. Este estudio también demostró que las mujeres obesas presentaban tumores más grandes, así como invasión a nódulos linfáticos. Se ha investigado ampliamente la asociación entre un alto índice de masa corporal y el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, los resultados son ambiguos. De acuerdo con los hallazgos de varios estudios observacionales la obesidad aumenta el riesgo de

padecer cáncer de mama antes y después de la menopausia, en cambio otros estudios han demostrado que la obesidad constituye un factor protector en desarrollar cáncer en la premenopausia, mientras que en la postmenopausia se convierte en un factor de riesgo. (11).

Un análisis de los casos de cáncer de mama reportados en la zona norte de México demostró que un consumo excesivo de carbohidratos simples aumenta los tumores de tipo luminal A, HER2 + y triple negativo. Es importante señalar que las mujeres mexicanas consumen aproximadamente 322 gr de carbohidratos al día, lo cual representa el 62% del total de kilocalorías que deben consumir diariamente. (1)

- **Tabaquismo**

Hay mucha información acerca de la relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama. El tejido mamario es capaz de absorber muchos de los carcinogénicos del tabaco como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas, N – nitrosaminas. Estudios in vitro de animales han encontrado que varios carcinógenos del tabaco pueden inducir tumores en seno, además de ser más agresivos fenotípicamente. Estos carcinógenos pueden causar daño en el ADN y alterar la diferenciación y maduración de las células epiteliales mamarias. Se han encontrado una mayor prevalencia de p53 en el tejido de pacientes fumadores a comparación a los no fumadores. Varios estudios también han encontrado que el fumar se asocia a un aumento en la incidencia de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, sin embargo, sin impacto en la incidencia de cáncer de mama triple negativo. Las mujeres mexicanas e hispanas que han fumado por 30 años o más son más propensas de padecer cáncer de mama antes de la menopausia, además se ha encontrado que las mujeres expuestas al humo de leña o que han sido fumadoras pasivas (nivel moderado – alto) tienen dos veces más riesgo de fallecer de cáncer de mama a comparación de las no fumadoras. (12, 1)



- **Consumo de alcohol**

El cáncer de mama incluye la mitad de todos los tumores causados por alcohol. En 2017 el consumo de alcohol contribuyó en un 10% del total de muertes por cáncer de mama en mujeres a nivel mundial. Este porcentaje fue mayor en Europa Occidental, Latinoamérica, Australia y Asia. En un metaanálisis de estudios de cohorte prospectivo se evaluaron 22 cohortes y 45,350 casos de cáncer de mama. Se observó una relación entre el total de alcohol y vino que se consumía y el aumento de riesgo de presentar cáncer de mama. Cuando se consumían más de 10 gr de alcohol o vino por día el riesgo aumentaba 10.5% en total con alcohol y 8.9% con vino. Lo anterior sugiere que el efecto en el consumo de alcohol en la incidencia de cáncer de mama es en su mayoría en el subtipo positivo a receptores de estrógeno. Cabe mencionar que el riesgo es mayor en mujeres postmenopáusicas. Se ha encontrado que las mujeres mexicanas cuentan con una asociación entre polimorfismo rs2981582 del gen *FGFR2* (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y el padecer cáncer de mama en pacientes consumidoras de alcohol de manera frecuente. El alcohol es un antagonista del ácido fólico, el cual es necesario como metabolito para reparar el ADN. (13, 1)

- **Dieta**

Un gran número de estudios epidemiológicos han examinado la asociación entre la comida y el riesgo de cáncer de mama. Una alta ingesta de carne roja, grasas animales, carbohidratos refinados se ha asociado con mayor riesgo de padecer de cáncer de mama, mientras que el consumo de frutas, vegetales, granos y fibra se ha relacionado con un menor riesgo. En 2010 se publicó un metaanálisis, que incluía 8 estudios de casos y controles y 8 estudios de cohortes, el cual demostró que una dieta saludable se asociaba a una reducción del riesgo de cáncer de mama, sin embargo, no había una asociación entre una dieta Occidental o poco saludable con el aumento de riesgo de padecer cáncer de mama. (14)

## **Contexto clínico**

Por lo general el cáncer de mama en sus estadios más tempranos no suele presentar síntomas. Los síntomas más frecuentemente asociados son: cambios en el tamaño y forma de la mama, aparición de un nódulo, telorrea, adenopatías axilares, cambios en la piel (eritema, calor, rubor, descamación, cambios de coloración, úlceras, piel de naranja), mastodinia. Al ir progresando la enfermedad se pueden encontrar astenia, anorexia, disnea secundaria a derrame pleural, fiebre, dolor óseo y linfedema en brazos. (15)

## **Principales tipos de cáncer de mama en México**

### **- Tipificación de su origen**

Todos los tumores surgen de la unidad ductolobulillar terminal, de las células madre que se ubican en la unión del conducto del lobulillo. Se dividen en ductales y lobulillares dependiente del tipo de célula de la cual se diferencien las células tumorales. Histológicamente se puede clasificar como in situ o invasivo, representado el 25% y el 75% respectivamente. En México contamos con un estudio retrospectivo que abarca de desde el 2005 hasta el 2014, el cual fue respaldado por el Instituto de enfermedades de la mama, Fundación de cáncer de mama. En dicho estudio de se reportó que el 79.9% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama presentaron en un 79.7% lesiones ductales, un 7.8% lobulares y un 4.2% lesiones mixtas. (1, 16).

### **- Marcadores moleculares**

De acuerdo con el US National Institute of Health's (NIH) Working Group and Biomarkers Consortium, un marcador molecular es una característica que puede ser objetivamente medida como un indicador de procesos normales o patogénicos, o como una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. A pesar de que la mayoría de estos marcadores son proteínas, recientemente la

expresión de patrones génicos y ADN alterado identificado en tejido tumoral también han probado ser marcadores tumorales.

Un factor pronóstico aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Se puede definir como cualquier medida que se correlaciona de manera independiente con el período libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento y que se puede correlacionar con la historia natural de la enfermedad. Estos factores han sido ampliamente estudiados, sin embargo, la evolución del cáncer de mama es, con frecuencia, impredecible. De esta manera, los marcadores pronósticos nos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de esta, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar las estrategias terapéuticas informando adecuadamente al paciente. Un factor predictivo en cambio aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado, son variables relacionadas en distinta medida con

Es conocido que el cáncer de mama representa una enfermedad compleja y heterogénea que comprende diferentes patologías, etiologías, histologías y escenarios clínicos. También, se encuentra bien establecido que estas neoplasias tienen subgrupos moleculares bien definidos basados en la expresión génica. Actualmente, el estado del receptor de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico se han usado como marcadores predictivos para identificar fenotipos de alto riesgo y seleccionar las terapias más eficaces. (18)

- **Receptores hormonales**

Los receptores hormonales mejor estudiados en cáncer de mama son los receptores de estrógeno y progesterona. Pertenecen a la superfamilia de receptores esteroideos, comparten una estructura similar que incluye dominios de unión a hormonas, translocación nuclear, unión a ADN y dominios de transactivación. Estos

receptores se activan después de la unión a hormonas de alta afinidad y una vez activos se comportan como factores de transcripción al unirse a promotores de genes diana en sitios de unión específicos. De manera alternativa se pueden activar en ausencia de ligando ya que pueden ser fosforilados por quinasas que generalmente están sobre activadas en procesos neoplásicos. Descubrir los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas ha sido un gran paso para entender los mecanismos de resistencia endocrina. (18)

Considerando que las terapias endocrinas son mucho menos invasivas que las terapias no específicas, como la quimioterapia, es importante descubrir los mecanismos subyacentes mediante los cuales el crecimiento tumoral se encuentra regulado por hormonas, y si es que bloquear otros receptores hormonales pudiera ser una alternativa terapéutica que mejore los resultados de las terapias endocrinas actuales. (18)

- **Receptores de estrógenos**

Actualmente la presencia de receptores de estrógeno en cáncer de mama se determina mediante inmunohistoquímica. Se consideran positivos cuando la tinción se encuentra en el núcleo celular mientras que si la tinción se encuentra en citoplasma se considera negativa. (18)

Los anticuerpos que se utilizan para el diagnóstico patológico buscan de manera específica la expresión de receptores de estrógeno alfa. Sin embargo, la detección mediante inmunohistoquímica no puede diferenciar si el receptor se encuentra mutado, si es funcional o si es una isoforma con un peso molecular más bajo que mantiene el reconocimiento del epítipo por el anticuerpo. (18)

Desde ya hace un tiempo se ha postulado por Fuqua y colaboradores (2003) que uno de los mecanismos que explica la resistencia a la terapia endocrina sería la presencia de receptores mutados. Esta teoría ha tomado fuerza

recientemente debido a que se ha encontrado que los pacientes con metástasis expresan receptores de estrógenos mutados, los cuales no estaban presentes en el tumor primario. (18)

- **Receptores de progesterona**

Factores complejos contribuyen al reto de definir el rol de la progesterona en la fisiopatología del cáncer de mama, entre estos factores podemos encontrar: la dependencia con los estrógenos y otras hormonas (andrógenos y la prolactina), el nivel de variación en su exposición (ciclo menstrual y el embarazo), información limitada acerca de sus metabolitos y por último la dificultad para evaluar los isotipos de su receptor. (19)

La progesterona al igual que las demás hormonas esteroideas funcionan mediante la unión a proteínas nucleares y citoplasmáticas. La progesterona se une predominantemente a dos isoformas, PR – Alfa y PR – Beta. Estas isoformas se transcriben del mismo gen mediante dos diferentes promotores, los cuales tienen diferentes actividades funcionales y transcripcionales. Debido a las similitudes en su estructura actualmente no se cuenta con un método de inmunohistoquímica para identificar entre una isoforma u otra de manera confiable. (19)

Actualmente el consenso es que una glándula mamaria normal tiene la misma cantidad de ambas isoformas de progesterona, mientras que esta relación se encuentra alterada en los tumores en los cuales PR – A es el que predomina. Algunos autores incluso han propuesto que los tumores con mayor proporción de PR – A tiene una menor respuesta al tratamiento con tamoxifeno y por lo tanto peor pronóstico. (18)

A pesar de que en la actualidad no hay un tratamiento específico contra los receptores de progesterona es necesario evaluar la presencia de dichos receptores ya que como se comenta tiene un valor pronóstico. Se ha visto que los subgrupos

de pacientes que presentan ER+ y PR – tiene un peor pronóstico, ya sea porque es una entidad diferente o porque implica que los receptores de estrógeno no se encuentran funcionales, ya que uno de los efectos fisiológicos de los receptores de estrógeno es reducir la síntesis de progesterona. (18)

Se ha propuesto que los factores de riesgo se encuentran estrechamente relacionados con los tumores de mama positivos para receptores de estrógeno y de progesterona, y que los mecanismos involucrados se encuentren relacionados con la exposición a estrógenos y progesterona, mientras que aquellos con receptores negativos para dichas hormonas sean independientes a la exposición a ellas. Cabe destacar que los receptores de estrógenos y progesterona se encuentran íntimamente relacionados con la edad del paciente al diagnóstico, aumentando con la edad. (19)

- **Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER - 2)**

Desde que Slamon et al (2016) demostraron la asociación entre la amplificación de HER-2 y el mal pronóstico, este gen ha sido estudiado ampliamente. HER-2 es un receptor transmembrana tirosin cinasa, el cual pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico los cuales se encuentran estructuralmente relacionados con el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y es codificado por el gen ERBB2/HER2 localizado en el cromosoma 17 locus q21. Este oncogen se encuentra amplificado en el 20% al 30% de los pacientes con cáncer de mama y es considerado un marcador de mal pronóstico, ya que su sobreexpresión se encuentra asociada con un fenotipo de células tumores más agresivas, resistencia a anti -hormonales, terapias citotóxicas y una baja tasa de supervivencia.

En la señalización celular, la homodimerización o heterodimerización de dos cadenas de alguno o algunos de los miembros de la familia de receptores HER

activa de manera intracelular el dominio de tirosin cinasa lo cual promueve la autofosforilación de los residuos de la tirocina de la cola citoplasmática, lo cual desencadena que haya proliferación celular.

Actualmente se cuenta con el anticuerpo monoclonal humanizado, trastuzumab, dirigido contra el dominio extracelular de HER-2. Se encuentra indicado para el tratamiento de cáncer de mama HER-2 positivo. Su eficacia ha sido validada por varios estudios clínicos donde se ha visto que este anticuerpo inhibe el crecimiento tumoral y sensibiliza el tumor a la quimioterapia. A pesar de que no se ha logrado comprender del todo el mecanismo por el cual trastuzumab inhibe la señalización mediada por HER -2, se le confiere sus efectos a la inhibición de la interacción receptor – receptor impidiendo la heterodimerización antes comentada, disminución del número de receptores debido a endocitosis, bloqueo de la unión del dominio extracelular con el receptor, activación del anticuerpo dependiente de citotoxicidad celular. Se ha desarrollado otras terapias como el inhibidor de la tirosin cinasa, lapatinib, el cual también tiene como blanco la proteína HER -2.

Para conocer el estado de HER -2 en el cáncer de mama se evalúa de manera rutinaria mediante inmunohistoquímica de la proteína HER -2 o mediante análisis de hibridación in situ (FISH) del número de copias de genes en tejido de tumores primarios. (20)

- **Antígeno Ki-67**

El antígeno Ki 67 fue descrito por primera vez en 1983, es una proteína lábil nuclear no histona que se encuentra estrechamente ligada al ciclo celular y se expresa en las fases de proliferación celular mid – G1, S, G2 y M. La puntuación de Ki – 67 se mide con mayor frecuencia en secciones histológicas mediante inmunohistoquímica y se define como el porcentaje de células de carcinoma invasivo teñidas. Vielh et al. Demostraron una fuerte correlación entre la fase S y Ki-67 y demostraron que la evaluación cuantitativa de Ki-67 puede ofrecer una

estimación precisa del índice de proliferación tumoral. Según el Consenso de St. Gallen de 2011, el índice de proliferación se considera bajo o negativo, cuando hay un 14% o menos de núcleos teñidos y se considera positivo o alto, cuando hay más de 14% de núcleos teñidos.

Tawfik et al. demostraron por primera vez que la alta expresión de Ki – 67 en los ganglios linfáticos axilares, pero no en el tejido mamario se asociaba de manera significativa a una supervivencia más corta de los pacientes.

El pronóstico y el valor predictivo de Ki – 67 fue evaluado en una revisión realizada por Luporsi et al. en la cual concluyeron que este biomarcador podría ser considerado como un factor pronóstico para decisiones terapéuticas. (20)

#### ○ **Proteína tumoral p53**

La proteína tumoral p53 está involucrada en varias vías muy importantes que incluyen la detención del ciclo celular, apoptosis, reparación del ADN, senescencia celular, los cuales son esenciales para la homeostasis celular y mantener la integridad del genoma. Alteraciones del gen TP53 o modificaciones post transcripcionales en la proteína p53 pueden alterar su respuesta al estrés celular. En el cáncer de mama, aproximadamente en el 30% de las pacientes puede presentar mutaciones del gen TP53, pero esta frecuencia fluctúa.

De acuerdo con Allred et al. (2006) la de la proteína mutante p53 estaba asociada con una alta proliferación celular, recurrencia temprana de la enfermedad, muerte temprana en cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos.

Las mutaciones en el gen TP53 dan como resultado una conformación molecular alterada y una vida media prolongada de la proteína que conduce a la acumulación nuclear de la proteína p53 alterada. El método de la



inmunohistoquímica detecta esta acumulación anormal y actúa como un indicativo indirecto de la mutación en el gen. Esta acumulación nuclear es un indicador de un mal pronóstico para las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de su valor pronóstico, todavía no existe un tratamiento adecuado que tenga en cuenta este marcador. (20)

- **Carbohidrato 15-3 (CA 15-3)**

El carbohidrato 15-3 es el marcador tumoral sérico más frecuentemente usado en cáncer de mama invasivo. A pesar de que se asocia a un mal pronóstico cuando se encuentra con un valor inicial alto, las sociedades científicas aun no recomiendan su determinación con fines diagnósticos en la evaluación inicial de la enfermedad. Sin embargo, en algunas instituciones como si realiza de manera rutinaria su determinación antes de iniciar el tratamiento de cáncer de mama avanzado como medición basal para el seguimiento, en particular post- tratamiento. (21)

- **Antígenos carcinoembrionarios (CEA)**

El CEA es una glicoproteína la cual se ha demostrado que se expresa en la mayoría de los cánceres como son el cáncer de páncreas, gástrico, colorrectal, de pulmón, así como el cáncer de mama. La determinación de CEA en el cáncer de mama es un indicador del tamaño del tumor y del involucro de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, las concentraciones del CEA mayores a 7.5 µg/L se encuentran asociadas a una alta probabilidad de metástasis subclínicas. El pronóstico de aquellas pacientes cuyos niveles de CEA se encontraban dentro de rangos normales al momento del diagnóstico era significativamente mejor que aquellas en las que se encontraban niveles elevados.

De acuerdo con Mendes et al., la medición de marcadores tumorales es una herramienta de detección de metástasis a distancia, y el marcador CA 15-3

parece ser más eficiente cuando se compara con el CEA. El seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico de las pacientes con estos dos marcadores es insuficiente, sin embargo, el uso simultáneo de ambos marcadores nos permite el diagnóstico temprano de metástasis hasta en un 60% a 80% de las pacientes con cáncer de mama. (21)

- **Genes de susceptibilidad del cáncer de mama (BRCA 1 y BRCA2)**

Aproximadamente el 80% de los casos familiares de cáncer de mama se encuentran asociados a uno de los genes de susceptibilidad heredada para cáncer de mama y ovario, BRCA 1 y BRCA 2. Los genes BRCA se han clasificado como genes de supresión tumoral. Las proteínas BRCA juegan un papel importante en diferentes procesos celulares, incluyendo la regulación de la activación y la transcripción, reparación del daño en el ADN, controlar la proliferación celular y la diferenciación.

Además del cáncer de mama estos genes se encuentran asociados a un alto riesgo de presentar cáncer de ovario, próstata y páncreas. Sin embargo, a pesar de su asociación con la predisposición hereditaria, las mutaciones somáticas que causan enfermedades en BRCA 1 y BRCA 2 son extremadamente raras en el cáncer de mama esporádico.

La frecuencia y el espectro de mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 muestran una considerable variación entre los grupos étnicos, regiones geográficas, probablemente debido a interacciones entre los diferentes estilos de vida y características genéticas.

Los antecedentes familiares pueden predecir mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2, principalmente en aquellos caracterizados por familiares de primer grado afectados por cáncer de ovario o de mama a temprana edad, afección bilateral y un número elevado de familiares afectados. Estos predictores serían útiles en el

asesoramiento genético y la toma de decisiones para una prueba genética, pero todavía tienen un valor limitado ya que se observa un número considerable de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 en familias con cáncer de mama sin tales factores de riesgo. (21)

Se cuenta con un estudio publicado en 2016 donde se dio seguimiento a 40 pacientes marroquíes quienes contaban con cáncer de mama y antecedentes familiares para dicha enfermedad. Se observó que 11 de las 40 mujeres presentaba mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2 (5 de ellas en BCRA 1 y 1 en BCRA 2). En cuanto a la histología el cáncer más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, el tamaño tumoral más frecuente fue T1 y T2 y el grado III en las portadoras de dichas mutaciones. En conclusión, se observó que estas pacientes presentan un cáncer de mama en edad más tempranas con un alto grado histológico y mayor probabilidad de ser triple negativo que las no portadoras, lo cual las hace más propensas a presentar tumores más agresivos y por lo tanto tener peor pronóstico que el resto. (22)

### **III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

El trabajo de Perou, Sorlie y colegas (2011) a principios del milenio clasificó el cáncer de mama de manera molecular en distintos subgrupos basado en las similitudes de los perfiles de la expresión génica. Estos estudios demostraron que hay subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión génica, reflejando el fenotipo individual, el pronóstico de la enfermedad y la planeación del tratamiento sistémico. Actualmente se cuenta con 4 subtipos moleculares:

- **Luminal A:**

Es el subtipo molecular más frecuente y comprende aproximadamente hasta el 40% de los nuevos casos de cáncer de mama. Se definió según la actualización de 2013 de St. Gallen, que este subtipo se puede inferir con base en

la inmunohistoquímica en casos con el siguiente perfil: Receptor de estrógeno (RE) >1%, alta expresión de progesterona (PR) >20% y HER2 (<10%), con bajos niveles de Ki 67 (<14%). Este subtipo se ha asociado a un mejor pronóstico además de mostrar una menor invasión a ganglios linfáticos. Debido a que cuenta con receptores hormonales las pacientes se benefician de terapias endocrinas con modulares selectivos de los receptores de estrógenos o inhibidores de aromatasa. (23)

- **Luminal B:**

Este subtipo es responsable de entre el 20% y 30% de los cánceres de mama de tipo invasor, se puede inferir y catalogar inmunofenotípicamente en 2 subtipos: Luminal B (HER -): ER + (>1%), PR – o (<20%), HER2- (<10%) y altos niveles de Ki – 67 (>20%) o Luminal B (HER+): ER+ (>1%), HER2 + (>10%) y cualquier nivel de progesterona y Ki67. El subtipo luminal B es la forma más agresiva de ER+ y por lo general no se beneficia de una terapia hormonal, por lo general requiere de quimioterapia y una terapia blanco cuando presentar HER+. (23)

Según el Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama los tumores con receptores hormonales positivos, es decir luminal A y B abarcan el 60% de todos los tumores de cáncer de mama. (15)

- **HER2+:**

Representa del 15% al 20% de los nuevos casos de cáncer de mama. Este subtipo se caracteriza y por tanto infiere, mediante inmunohistoquímica por una alta expresión de HER 2 (>10%), ER negativo (<1%) y PR negativo (<20%) y una alta expresión de Ki-67 (>20%). Además de la caracterización inmunofenotípica también se ha utilizado la técnica FISH (Hibridación in situ fluorescente) para valorar la amplificación génica que guarda una estrecha correlación con la expresión aumentada del marcador por inmunohistoquímica. De acuerdo con la última guía de

práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, si la inmunohistoquímica resulta en una membrana celular completamente teñida con fuerte marcaje, el diagnóstico es positivo para HER2; mientras que si la tinción es baja o moderada será necesario utilizar FISH con un observador adicional para confirmar la positividad, por último, en los casos que cuenten con un marcaje completamente negativo se puede confirmar que es HER2 negativo. La amplificación del gen y la elevada expresión de HER2 se ha relacionado con tumores con mayor grado histológico, mayor índice de alta proliferación y ser más propensos a metástasis, lo anterior lleva a un peor pronóstico y menor tiempo libre de enfermedad. Sin embargo, estos tumores responden bien a medicamentos que bloquean la actividad de HER2, especialmente los anticuerpos monoclonales humanos y los inhibidores de los receptores de tirosina cinasa. (23)

- **Triple negativo:**

Este tipo de tumores constituye del 10% al 20% de todos los casos de cáncer de mama. Este subtipo molecular se caracteriza mediante inmunohistoquímica por la falta de expresión de los receptores ER (<1%), PR (<20%) y de la oncoproteína HER2 (<10%). A pesar de ello tienen una alta proliferación. Estos tumores son por lo general más prevalentes en pacientes con mutaciones BRCA1 y en mujeres jóvenes, con un alto grado histológico, riesgo de recurrencia locoregional, enfermedad contralateral y recaída sistémica. A pesar de contar con una definición simple, este subtipo ha constituido un reto debido a su heterogeneidad molecular, clínica y morfológica además de falta de terapias blanco. (23).

**Tabla 6. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica (IHQ) según este Consenso**

Subtipo	Aproximación por IHQ
<b>Luminal A</b>	RE +, RP >20%, Ki 67 <20% GH 1 o 2 y HER2 –
<b>Luminal B</b>	(HER2 –) RE +, HER2 –, RP <20% o Ki 67 >20% GH 3
<b>Luminal B</b>	(HER2 +) RE +, HER2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
<b>HER2</b>	HER2 +, RE – y RP –
<b>Triple negativo</b>	RE –, RP – y HER2 –

GH: grado histológico.

Cárdenas-Sánchez, J., Bargalló-Rocha, E., Erazo. Valle, A., Maafs-Molina, E., & Poitevin Chacón, A. (s/f).  
Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.

## Tratamiento de tumores luminales

Las decisiones terapéuticas deben ser tomadas en base a varios puntos como la edad de la paciente, comorbilidades, subtipo molecular y la etapa clínica. El tratamiento quirúrgico depende también de otros factores como son el tamaño tumoral, etapa clínica, clasificación histológica y la presencia o ausencia de metástasis. Actualmente, se cuenta con varias estrategias quirúrgicas como son la mastectomía o la cuadrantectomía, seguida de radioterapia. Estudios recientes han reportado la recurrencia post quirúrgica, así como la presencia de metástasis posteriores a la cirugía sin embargo estos casos están más relacionados con tumores no luminales, los cuales tienen un peor pronóstico.

La radioterapia y la quimioterapia son comúnmente utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama, pueden ser utilizadas de manera individual o como terapia adyuvante. La radioterapia se basa en radiación ionizante dirigida contra el tumor, lo cual ayuda a la reducción de este, sin embargo, al ser un tratamiento local

por lo general no es capaz de eliminar las células tumorales circulantes. Los tumores luminales son los que más se benefician de la radioterapia a diferencia de los HER2 positivos y los triples negativos los cuales tienen menos respuesta.

La quimioterapia por su parte consiste en la administración sistémica de compuestos químicos que tienen como objetivo células normales y malignas. Los tumores luminales A son menos sensibles a la quimioterapia con paclitaxel y doxorubicina, a diferencia de tumores más agresivos. Sin embargo, actualmente las guías internacionales recomiendan el uso de antracíclicos y taxanos para pacientes con cáncer de mama desde estadios tempranos que no expresen HER2. (24)

Tumores con receptores de estrógeno positivos son candidatos a terapia hormonal, la cual tendrá una duración de entre 5 y 10 años. El objetivo de la terapia endocrina es disminuir el crecimiento de los tumores dependientes de hormonas. Actualmente la terapia endocrina para el cáncer de mama consiste en los siguientes medicamentos:

- **Moduladores selectivos de receptores de estrógeno**

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos pertenecen a un grupo farmacológico cuyas características en su estructura química les otorgan una afinidad para unirse a receptores de estrógeno y dependiendo del tejido es el efecto que inducen siendo agonistas (hueso, hígado, corazón) o antagonistas estrogénicos (endometrio y mama). Por otra parte, permiten la formación de un complejo de proteína inestable que induce la degradación de receptores de estrógeno.

Se clasifican de acuerdo con su estructura química:

- Derivados del trifeniletileno: Tamoxifeno.

- Derivados de benzotiofeno: Droloxifeno, ospemifeno e idoxifeno.
- Derivados de benzotiofeno: Raloxifeno y arzoxifeno.
- Derivados de benzopiranos: Ormeloxifeno, lenormeloxifeno, lasofoxifeno.
- Hidronaftalenos: Trioxifeno.

El tamoxifeno es el más utilizado en la actualidad, es una pro-droga y cuenta con un metabolismo hepático por el citocromo P – 450 en metabolitos primarios y secundarios. Se ha visto que el tratamiento con tamoxifeno por 10 años reduce de manera significativa el riesgo de recurrencia, además de aumenta la supervivencia en los pacientes, a diferencia del tratamiento por solo 5 años. (24,25)

- **Degradador selectivo del receptor de estrógeno**

Los degradadores selectivos del receptor de estrógeno actúan promoviendo su degradación vía proteosómica y por lo tanto cuenta con efectos anti estrogénicos. El fulvestrant es el único aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama, tiene aproximadamente 100 veces más afinidad por el receptor de estrógeno alfa comparado con el tamoxifeno, sin efectos secundarios a nivel uterino. Se encuentra indicado en pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados y como un tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes con resistencia al tamoxifeno. Además, el fulvestrant tiene la capacidad de sensibilizar los tumores con receptores de estrógeno negativos a la quimioterapia, mostrando una actividad sinérgica con agentes citotóxicos como docetaxel. Sin embargo, este medicamento ha probado una baja biodisponibilidad y un efecto neoadyuvante controversial. (24)



- **Inhibidores de la aromatasa**

Los estrógenos, como otras hormonas esteroideas, son sintetizados en una compleja secuencia de transformaciones químicas que empiezan con el colesterol. El paso final es la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol por una enzima llamada aromatasa. El último paso ocurre en los ovarios de mujeres premenopáusicas y en los tejidos periféricos como el tejido adiposo y las mamas de mujeres postmenopáusicas. Curiosamente, mientras que las células epiteliales normales de los ductos mamarios carecen de aromatasa, aquellas células que han sufrido una transformación maligna expresan altos niveles de esta enzima. Las células tumorales pueden ser estimuladas por estrógenos producidos localmente de manera paracrina o autocrina. Estudios han documentado que mientras mayor actividad de aromatasa tienen las células tumorales mayor es su capacidad de proliferación; por lo cual la aromatasa es un blanco atractivo para el tratamiento del cáncer de mama, ya que cataliza el paso final de la síntesis de estrógenos. (26)

El exemestano es un inhibidor de la aromatasa esteroideo que inhibe de forma irreversible la aromatasa actuando como un substrato falso de la enzima, por lo cual suprime la síntesis de estrógeno, principalmente en el tejido adiposo periférico. El tratamiento con exemestano ha demostrado efectividad al reducir la recurrencia y mortalidad en comparación al tamoxifeno. A diferencia del exemestano, el anastrozol y el letrozol son inhibidores de la aromatasa no esteroideos, inhiben de manera reversible la aromatasa y se administran durante 5 años al término de la quimioterapia adyuvante. Tienen un mayor beneficio que el tamoxifeno, especialmente en pacientes con estadios avanzados. Se ha visto que inhibe hasta en un 95% la estrona y el estradiol. Cuando se utiliza en mujeres premenopáusicas se debe realizar una supresión ovárica mediante la administración de hormona liberadora de gonadotropina. (25,26)

## **Efectos secundarios de la terapia hormonal**

La terapia hormonal adyuvante reduce el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un 40% y la mortalidad a un tercio. Sin embargo, puede causar una gran cantidad de efectos secundarios que a pesar de ser menos severos que los de la quimioterapia deben tenerse en mente ya que el tratamiento es considerablemente largo, desde 5 hasta 10 años. (27)

Las pacientes reportan presentar bochornos, aumento de peso, disfunción sexual, osteoporosis, síntomas músculo esqueléticos, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, insomnio. El tamoxifeno es el que más se ha asociado a efectos secundarios más serios. Los inhibidores de la aromatasa por lo general se asocian a síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea, mientras que el sangrado transvaginal y eventos tromboembólicos son menos comunes. (24, 27)

A pesar del gran impacto de los efectos secundarios causados por el tratamiento hormonal del cáncer de mama se le da poca importancia al tema. Los estudios que hay al respecto tienen limitaciones como el carecer de un grupo control o que se enfocan en seguir a las pacientes durante un corto período de tiempo a pesar de que el tratamiento es largo. (27)

## **Resistencia la terapia hormonal**

La terapia endocrina es uno de los tratamientos más efectivos para el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. En el cáncer metastásico, es el tratamiento de elección, excepto cuando existe un riesgo inminente para la vida como una crisis visceral.

Uno de los mayores retos en tratar el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos es la resistencia endocrina. La resistencia hormonal primaria se define como una recaída a los 2 años de tratamiento con terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad durante los primeros 6 meses del

tratamiento endocrino de primera línea para cáncer de mama metastásico. La resistencia secundaria se define en etapas tempranas como una recaída que ocurre después de dos años de terapia endocrina y/o durante el primer año de haber terminado la terapia hormonal adyuvante. (28)

En el 15% a 20% de los casos, la resistencia se asocia a una activación de RE alfa independientemente del mecanismo de proliferación. Puede acompañarse de cambios fenotípicos en las células de receptores alfa positivos a negativos. Se ha visto que el subtipo luminal B tiene una menor expresión de RE alfa por lo cual tiene una mayor probabilidad de perder la expresión de éstos. (29)

Si bien ha habido una mejora en la calidad de vida y ha incrementado la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama con las nuevas terapias dirigidas a los receptores de estrógeno la resistencia endocrina persiste. La vía de señalización de la resistencia hormonal representa una compleja cascada de eventos con varios reguladores y una interacción entre vías de señalización. Los investigadores consideran que las células madre y el sistema inmunológico deben ser los focos de todos los estudios a futuro para superar la resistencia endocrina en el cáncer de mama. (30)

#### **IV. HIPÓTESIS**

El subtipo molecular de cáncer de mama en mujeres basado inferido a través de inmunohistoquímica más frecuente en el Hospital General de Querétaro del 2023 es el luminal A como lo reportado en la literatura que es del 40%.

#### **V. OBJETIVOS**

##### **V.1 Objetivo general**

Describir el perfil epidemiológico del cáncer de mama en mujeres basado en inmunohistoquímica en el Hospital General de Querétaro.

##### **V.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar la población en estudio (edad, escolaridad, ocupación).
- Describir el subtipo molecular por inmunohistoquímica más frecuente de cáncer de mama.
- Identificar el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama.
- Describir la etapa clínica más frecuente en el momento del diagnóstico.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **VI.1 Tipo de investigación**

Se llevo a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, con el objetivo de describir el perfil epidemiológico del cáncer de mama en mujeres basado en los subtipos moleculares inferidos mediante inmunohistoquímica en el Hospital General de Querétaro en del 2023.

### **VI.2 Población**

Se reviso el registro de todas las pacientes diagnosticada con cáncer de mama de enero a diciembre 2023 en el Hospital General de Querétaro.

### **VI.3 Muestra y tipo de muestreo**

Se realizo un muestreo probabilístico del total de expedientes de dichas pacientes, fueron 120 de los cuales para obtener una muestra representativa se revisaron 93 de ellos llevando a cabo el registro de variables de edad, escolaridad, ocupación, tipo histológico, etapa clínica y subtipo molecular por inmunohistoquímica.

Se realizo una base de datos y se comparó lo reportado en la literatura, posteriormente se realizó una descripción De los resultados encontrados en base a los objetivos que se tenían.

#### **VI.3.1 Características de la población:**

##### **3.5.1 Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con cáncer de mama etapa clínica I a IV tratadas en el Hospital General de Querétaro de enero a diciembre 2023

- Expedientes de pacientes que cuenten con reporte histopatológico y de inmunohistoquímica

- Expediente de pacientes que cuenten con cáncer de mama y que se encuentren con tratamiento en curso o que hayan concluido el mismo de enero a diciembre 2023.

### **3.5.2 Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes con cáncer de mama de enero a diciembre 2023 que cuenten con un segundo tumor primario.

### **3.5.3 Criterios de eliminación:**

- Expedientes de pacientes de cáncer de mama que no fueron tratadas o no dieron seguimiento en el Hospital General de Querétaro.

## **VI 3.2 Variables estudiadas**

En cuanto a las variables estudiadas fueron seis, las cuales desglosaremos a continuación:

- Edad: La definición conceptual que se le dio es el tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo hasta el momento que se considera, la definición operacional fue en años y es una variable discreta cuantitativa y con una escala de entre 15 y 80 años, la fuente de esta información fue reporte histopatológico en el expediente.

- Escolaridad: Se definió como los estudios que una persona ha acreditado en una institución educativa, para la definición operacional se tomo analfabeta, primaria, secundaria y licenciatura ya fueran completas o incompletas, así como el contar con un posgrado. Es una variable cualitativa discreta y la fuente de información fue la historia clínica del expediente clínico.

- Ocupación: Es aquella actividad o trabajo que se desempeña en un puesto específico y por el cual se recibe remuneración. Para la definición operacional de tomo el se desempleada, estudiante, ama de casa o empleada. Es una variable cualitativa nominal y la fuente de información fue la historia clínica del expediente.

- Reporte histológico: Es el diagnóstico final realizado por el patólogo basado en un análisis del tejido visualizado macroscópicamente y microscópicamente, en combinación con información clínica relevante. Se dividió en carcinoma ductal, lobulillar, mixto u otros. Dicha información se recabo del reporte histopatológico del expediente.

- Subtipo molecular: Término que se usa para describir los grupos más pequeños en los que un tipo de cáncer se puede dividir de acuerdo a si tiene ciertos cambios genéticos u otros biomarcadores. Se subdivide en luminal A, luminal B, HER2 +, triple negativo y es una variable cuantitativa nominal. Se infirió el subtipo molecular a partir del reporte de inmunohistoquímica del expediente clínico.

- Etapa clínicaaEl estadio describe los detalles de su cáncer, como el tamaño del tumor y si se ha extendido. Los estadios son I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV y se obtuvieron de la primera nota de oncología médica del expediente clínico. Es una variable cualitativa ordinal.

#### **VI.4 Técnicas e instrumentos**

#### **VI.5 Procedimientos**

Una vez aceptado por el Comité de Investigación del Hospital General de Querétaro se solicitó un el archivo de dicho hospital los expedientes de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el año 2023. Posteriormente se llevó a cabo una revisión de cada uno de ellos, al revisarlos se llenó la hoja de recolección de datos de cada uno de los pacientes. Al contar todos los datos se llevó a cabo el análisis estadístico.

### **VI.5.1 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis univariado a través de estadística descriptiva como son las tendencias de medida central (moda, media y mediana y desviación estándar) con el paquete estadístico SPSS versión 23.

### **VI.5.2 Consideraciones éticas**

Los procesos de este trabajo se apegaron a las normas de ética de la Declaración del Helsinki donde el investigador garantiza que: El estudio se llevó a cabo posterior a la revisión y aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital General de Querétaro además fue realizado por personal calificado y supervisado por personal médico competente. La presente investigación es acorde al código de Nuremberg y SIOS, además de la Ley General de Salud Capítulo V Título Único, la cual clasifica los riesgos en las investigaciones que se realizan en humanos en: sin riesgo, con riesgo mínimo, con riesgo mayor que mínimo, en este caso es sin riesgo ya que solo se realizará la revisión de expedientes. El reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación tiene como objetivo que se cumpla en todas las investigaciones en todos los sectores de salud, ya sean públicos o privados. En cuanto a los cuatro principios éticos básicos nos comprometimos con cumplir con ellos, siendo el respeto por las personas, beneficio, no maleficencia.

El investigador principal se compromete a la confidencialidad de la información y a resguardar los datos personales que contienen los expedientes clínicos. Se anexa carta de confidencialidad.



## VII. RESULTADOS

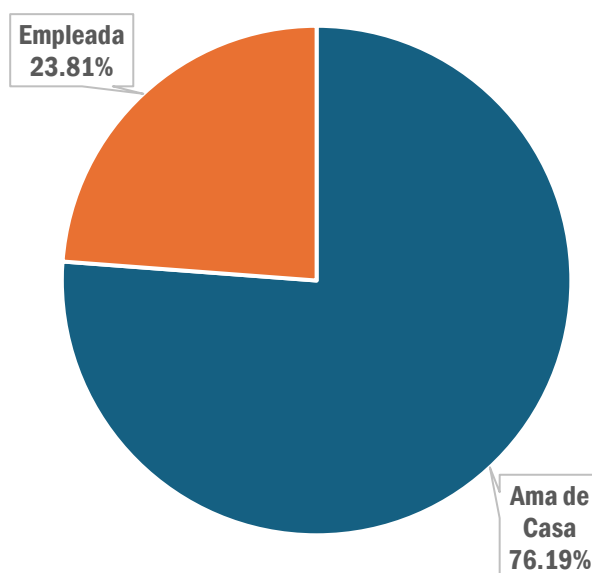
Se trabajo con un total de 120 pacientes diagnosticados durante el 2023 con Cáncer de Mama en el hospital general de Querétaro, de los cuales se eliminaron 36 pacientes del estudio al incumplir los criterios de inclusión o mantener criterios de exclusión o eliminación, por lo cual para fines de este estudio se trabajó con 84 pacientes, del mismo modo se considera que el total de la muestra fue del sexo femenino.

La ocupación de las pacientes se centra en dos grandes actividades amas de casa 76.19% (64 pacientes), y personal empleado 23.81% (20 participantes).

*Tabla 1 .- Ocupacion de las pacientes*

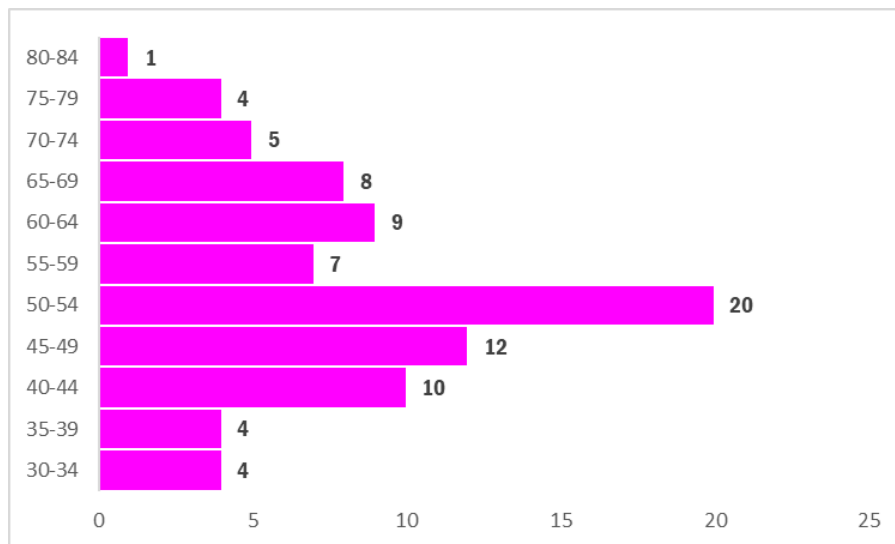
Ocupacion	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ama de Casa	64	76.19%
Empleada	20	23.81%

*Grafica 1 .- Ocupacion de las pacientes*



De acuerdo a la edad de los pacientes y como se puede observar en la Grafica 1.- Distribución por quinquenios de edad, la concentración mayor de pacientes se encuentra entre los 50-54 años con 20 pacientes, se tiene una edad promedio de  $54.15 \pm 11.97$  años, teniendo un rango de edad entre los 32 como edad mínima y 83 como edad máxima.

*Grafica 2.- Rangos de edad de los pacientes.*



*Tabla 2.- Rangos de edad de los pacientes.*

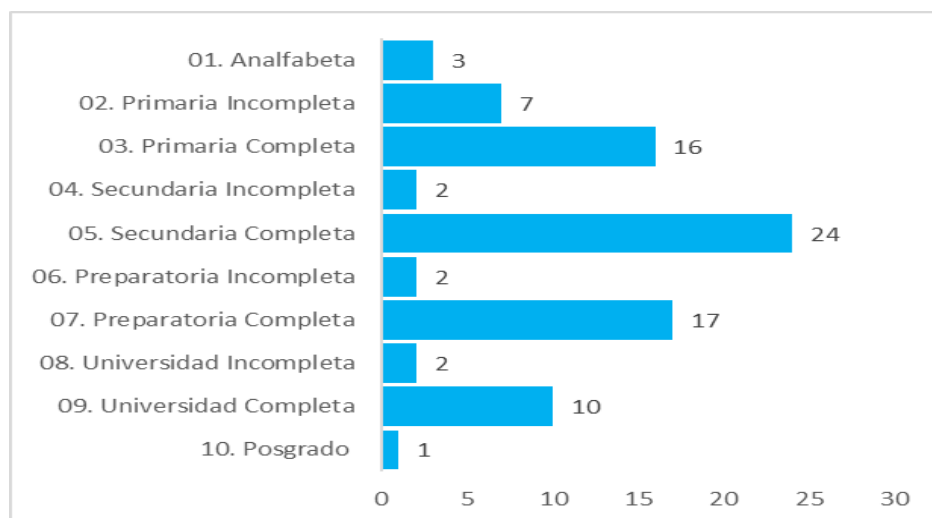
Rango de edad	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
30-34	4	4.76%
35-39	4	4.76%
40-44	10	11.90%
45-49	12	14.29%
50-54	20	23.81%
55-59	7	8.33%
60-64	9	10.71%
65-69	8	9.52%
70-74	5	5.95%
75-79	4	4.76%
80-84	1	1.19%

En lo que respecta a la escolaridad de las pacientes se observan 3 grandes bloques (67.86% del total de la población) siendo de mayor a menor los grupos de secundaria completa con 24 pacientes correspondiendo a un 28.57%, seguido del grupo de preparatoria completa con 17 pacientes y un 20.24%, para concluir con primaria completa con 16 participantes 19.05% del total de los participantes, en contra parte el grupo con menor número de pacientes corresponde a los participantes con posgrado 1.19% (1 paciente).

*Tabla 3.- Escolaridad de las pacientes*

Escolaridad	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
01. Analfabeta	3	3.57%
02. Primaria Incompleta	7	8.33%
03. Primaria Completa	16	19.05%
04. Secundaria Incompleta	2	2.38%
05. Secundaria Completa	24	28.57%
06. Preparatoria Incompleta	2	2.38%
07. Preparatoria Completa	17	20.24%
08. Universidad Incompleta	2	2.38%
09. Universidad Completa	10	11.90%
10. Posgrado	1	1.19%

*Grafica 3.- Escolaridad de las pacientes.*

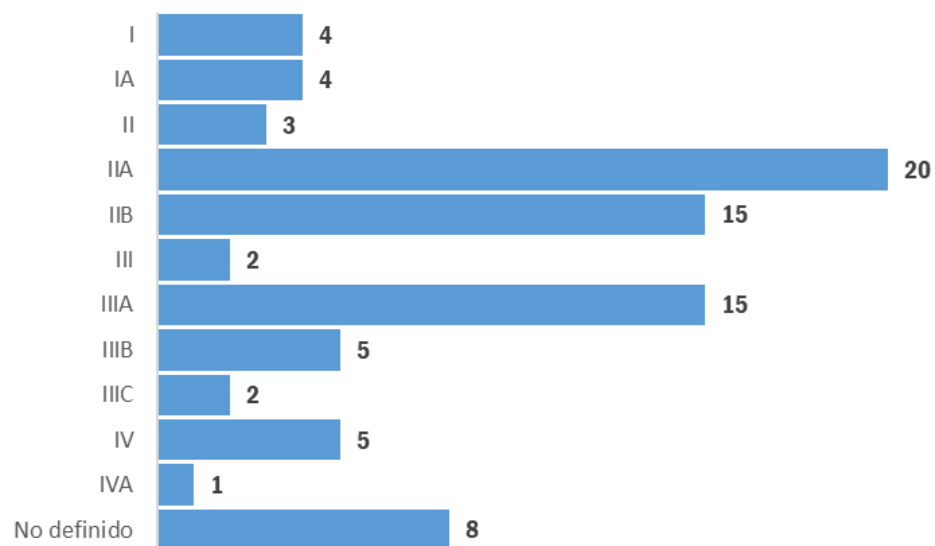


Dentro de la clasificación de la etapa clínica, se reportan con mayor incidencia las etapas IIA con 20 pacientes (23.8%) IIB y IIIA con 15 pacientes cada uno correspondientes a un 17.86%, siendo la etapa IVA la que menor incidencia tuvo con 1 paciente (1.19%)

*Tabla 4.- Etapa clínica de las pacientes*

Etapa	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No definido	8	9.52%
I	4	4.76%
IA	4	4.76%
II	3	3.57%
IIA	20	23.81%
IIB	15	17.86%
III	2	2.38%
IIIA	15	17.86%
IIIB	5	5.95%
IIIC	2	2.38%
IV	5	5.95%
IVA	1	1.19%

*Grafica 4.- Etapa clínica de las pacientes*

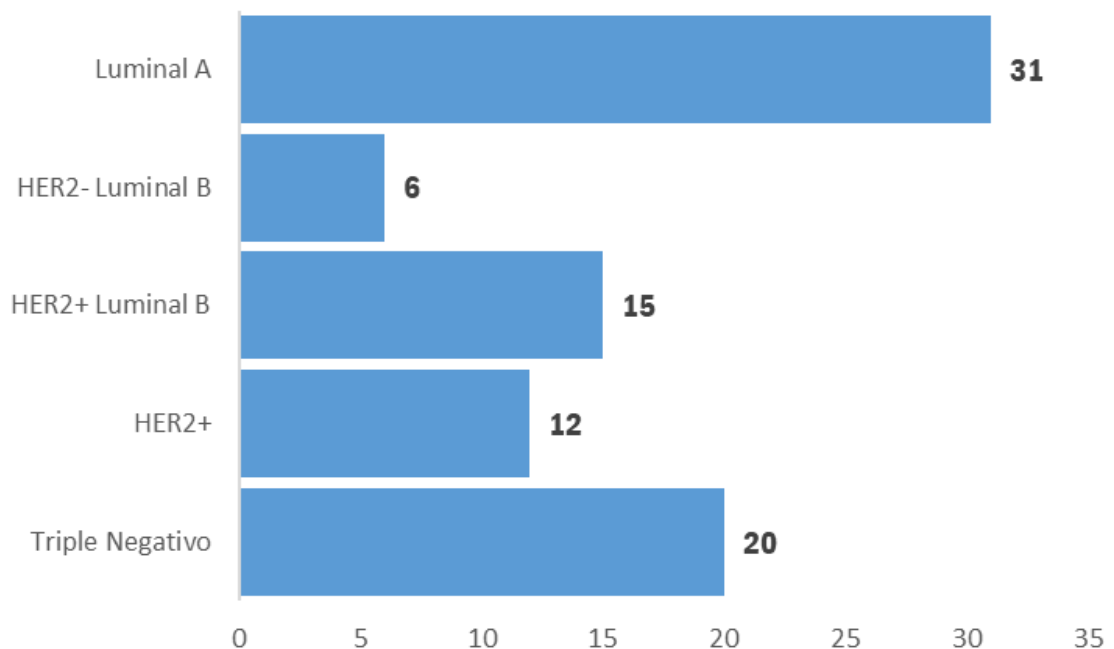


En cuanto al subtipo molecular de las pacientes se encontró que el subtipo más frecuente fue el luminal A con un 36.9% (31 pacientes), seguido del subtipo triple negativo con 23.81% (20 pacientes), mientras que el subtipo menos frecuente fue el HER2- Luminal B con 6 pacientes (7.14%).

*Tabla 5 .- Clasificación por subtipo molecular*

Clasificacion	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Luminal A	31	36.90%
HER2- Luminal B	6	7.14%
HER2+ Luminal B	15	17.86%
HER2+	12	14.29%
Triple Negativo	20	23.81%

*Grafica 5 .- Clasificación por subtipo molecular*

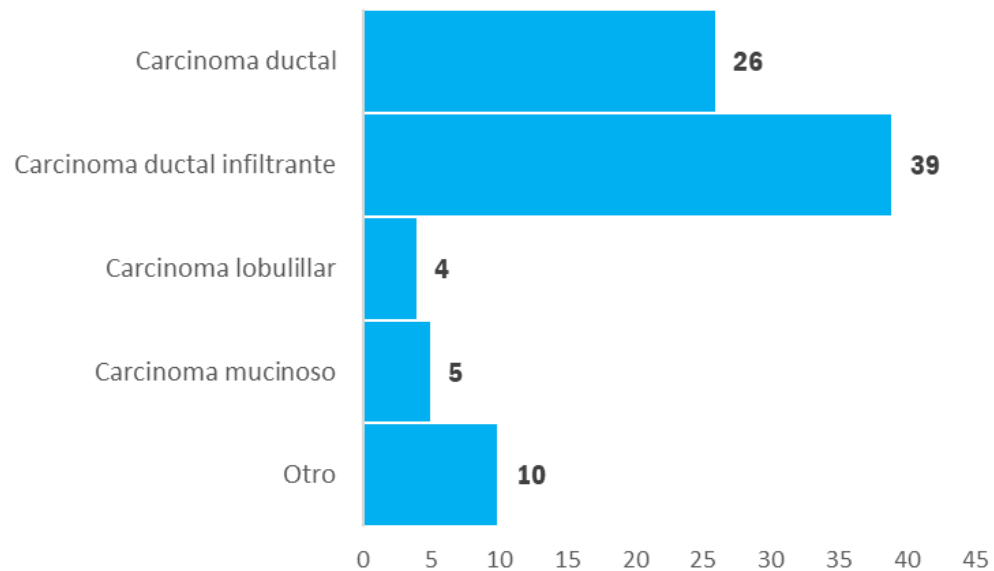


En lo que respecta a los reportes histológicos observamos que el tipo más común reportado es el Carcinoma ductal infiltrante con un 46.43% de las pacientes (39 pacientes). Seguido de Carcinoma ductal con 26 pacientes (30.95%) y los menos comunes son el carcinoma mucinoso 5.95% (5 pacientes), y carcinoma lobulillar 4 pacientes (4.76%).

*Tabla 6 .- Clasificación histológica de las pacientes.*

<b>Clasificacion</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Carcinoma ductal	26	30.95%
Carcinoma ductal infiltrante	39	46.43%
Carcinoma lobulillar	4	4.76%
Carcinoma mucinoso	5	5.95%
Otro	10	11.90%

*Grafica 6 .- Clasificación histológica de las pacientes.*



## VIII. DISCUSIÓN

El Hospital General de Querétaro es el hospital de referencia para todas aquellas pacientes que no cuentan con ningún otro tipo de seguridad social y en muchas ocasiones un estrato socioeconómico bajo, por lo cual como se puede observar que la escolaridad más frecuente es la secundaria completa y la mayoría de ellas se dedica al hogar.

Para iniciar la discusión es importante abordar el tema de la edad con que las pacientes actualmente están siendo diagnosticadas con cáncer de mamá, en la literatura se reporta que se ha visto un incremento en pacientes más jóvenes. En esta revisión la paciente más joven fue de 31 años, lo cual concuerda con lo reportado por el Instituto Nacional de Cancerología (InCan) ya que reporto un aumento de casos en menores de 40 años. De la misma manera el promedio de edad de las pacientes fue de 54 años lo cual concuerda con lo que se reporta en la literatura donde el rango de edad con mayor incidencia corresponde a entre los 50 y 59 años de edad (1).

La etapa clínica más frecuente en la que se diagnostican las pacientes fue la IIA, en dicha etapa ya se cuenta con compromiso metastásico axilar, esto pudiera tener relación con la falta de autoexploración y de tamizaje ya que como reporta la Encuesta Nacional de Salud y Detección (ENSANUT) de 2022 se estimó que en México habitan 20.6 millones de mujeres de entre 40 a 69 años, de las cuales solo 20.2% de las mujeres de entre 40 a 69 años se realizaron una mastografía en el último año (4).

El subtipo molecular por inmunohistoquímica más frecuente encontrado en esta cohorte el luminal A, seguido del luminal B lo cual concuerda con la literatura, sin embargo, sería muy útil contar en los reportes de inmunohistoquímica con Ki 67 para su mejor clasificación debido a que dicho marcador molecular además de hablarnos del índice de proliferación nos permitiría diferenciar adecuadamente entre



el luminal A y B debido a que también se toma en consideración para discernir entre estos dos debido a que un Ki-67  $<14\%$  se encuentra en el luminal A mientras que uno mayor a  $14\%$  nos habla de un luminal B. Cabe recordar que aquellas pacientes quienes cuentan con un tumor triple positivo tienen mejor respuesta al tratamiento y un mejor pronóstico. Lo cual nos habla de que la mayoría de los pacientes quienes se atienden en esta unidad tienen buen pronóstico, y se benefician de terapia hormonal (1,4,23).

## **IX. CONCLUSIONES**

- El subtipo molecular con mayor incidencia en el estudio es el Luminal A con un 36.90%.
- Las pacientes tienen una edad promedio de  $54.15 \pm 11.97$  años.
- El 28.57% de las pacientes cuentan con preparatoria completa.
- El 76.19 % de las pacientes se dedican al hogar.
- El tipo histológico con mayor incidencia corresponde al grupo carcinoma ductual infiltrado con un 46.43%
- La etapa clínica con mayor numero de pacientes corresponde al IIA con un 23.8%

## **X. PROPUESTAS**

En cuanto a propuestas sería beneficioso seguir realizando estudios para entender mejor la población del Hospital General de Querétaro y poder abordar también otro tipo de factores de riesgo como la obesidad o el tabaquismo, por ejemplo. En cuanto a otras propuestas es importante continuar con las campañas para detección y concientizar a la población de la importancia de la autoexploración ya que solo el 20.2% de las pacientes a nivel nacional se realizaron una mastografía en los últimos 12 meses y de ellas 15% no recibieron el resultado de su estudio.

Sería importante que se contará en la unidad con el marcador Ki-67 el cual como ya se comento anteriormente sería muy útil para la mejor clasificación de las pacientes en cuanto al luminal A y luminal B, debido a que es una herramienta para su clasificación, pronóstico y tratamiento de las pacientes.

## **XI. LITERATURA CITADA**

1. Arceo-Martínez, M. T., López-Meza, J. E., Ochoa-Zarzosa, A., & Palomera-Sanchez, Z. (2021). Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 20(3). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.21000134>
2. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Ayala, N., Barchuk, S., Inurrigarro, G., Celano, C., Soriano-García, J. L., Bolaños, P., Mohs-Alfaro, M., Tapia-González, H., Perez-Martinez, R., Samtani, S., Alvarado-Cabrero, I., Villarreal-Garza, C., Tamez-Salazar, J., Magallanes-Garza, G. I., Vazquez, D., Castro, J., Gómez-Macías, G. S., Ferrigno, A., Morante, Z., ... Gomez, H. L. (2023). Status of breast cancer in Latin American: Results of the breast cancer revealed initiative. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 181(103890), 103890. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103890>
4. de La Lucha Contra El Cáncer de Mama, E. A. P. D. E. L. D. I. (s/f). Comunicado de prensa número 595/23. Org.mx. Recuperado el 31 de marzo de 2025, [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP\\_CMAMA23.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_CMAMA23.pdf)
5. Liu, L., Hao, X., Song, Z., Zhi, X., Zhang, S., & Zhang, J. (2021). Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*, 11(1), 6360. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>
6. AlEdeilah, R. D., Alanazi, O. H. A., AlHarby, B. S. F., Al Issa, M. S. A., Al-Dhahry, S. A. S., AlAnazi, A. N. K., AlAnazi, H. O. H., & Alanazi, S. N. S. (2022).

Breastfeeding as a protective factor against breast cancer: A systematic review. *Clinical cancer investigation journal*, 11(5), 36–41. <https://doi.org/10.51847/cyzvpnmb4r>

7. Olsson, H. L., & Olsson, M. L. (2020). The menstrual cycle and risk of breast cancer: A review. *Frontiers in Oncology*, 10, 21. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00021>

8. Satish, S., Moore, J. F., Littlefield, J. M., Bishop, I. J., & Rojas, K. E. (2023). Re-evaluating the association between hormonal contraception and breast cancer risk. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 15, 227–235. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S390664>

9. Dehesh, T., Fadaghi, S., Seyedi, M., Abolhadi, E., Ilaghi, M., Shams, P., Ajam, F., Mosleh-Shirazi, M. A., & Dehesh, P. (2023). The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 23(1).

10. Goldvaser, H., Gal, O., Rizel, S., Hendler, D., Neiman, V., Shochat, T., Sulkes, A., Brenner, B., & Yerushalmi, R. (2017). The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer*, 17(1).

11. Starek-Świechowicz, B., Budziszewska, B., & Starek, A. (2023). Alcohol and breast cancer. *Pharmacological Reports: PR*, 75(1), 69–84. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00426-4>

12. Xiao, Y., Xia, J., Li, L., Ke, Y., Cheng, J., Xie, Y., Chu, W., Cheung, P., Kim, J. H., Colditz, G. A., Tamimi, R. M., & Su, X. (2019). Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Research: BCR*, 21(1).

13. Hernández, Á., Vich Pérez, C., Brusint, P., Cuadrado Rouco, B., Díaz García, C., & Robles Díaz, N. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *Semergen*, 8, 460–472.
14. Palmero Picazo, J., Lassard Rosenthal, J., Juárez Aguilar, L. A., & Medina Núñez, C. A. (2021). Cáncer de mama: una visión general. *Acta médica Grupo Ángeles*, 19(3), 354–360. <https://doi.org/10.35366/101727>
15. Cárdenas-Sánchez, J. (2022). Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 20(92). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.m21000213>
16. del Carmen Lara Tamburrino, M., Tapia-Vega, A. X., & Rojas, L. Y. Q. (2013). Integración de la imagen en la patología mamaria. *Gaceta mexicana de oncología*, 12(2), 116–123. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-integracion-imagen-patologia-mamaria-X1665920113025801>
17. Banin Hirata, B. K., Oda, J. M. M., Losi Guembarovski, R., Ariza, C. B., de Oliveira, C. E. C., & Watanabe, M. A. E. (2014). Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Disease Markers*, 2014, 513158. <https://doi.org/10.1155/2014/513158>
18. Lamb, C. A., Vanzulli, S. I., & Lanari, C. (2019). Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina*, 79(Spec 6/1), 540–545.
19. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 [citado el 27 de agosto de 2024];41(2):320–44. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/2/320/5568276>
20. Chourin, S., Georgescu, D., Gray, C., Guillemet, C., Loeb, A., Veyret, C., & Basuyau, J.-P. (2009). Value of CA 15-3 determination in the initial management of

breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 20(5), 962–964. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp061>

21. Nascimento, R. G. do, & Otoni, K. M. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30.

22. Vista de Cáncer de mama asociado a mutación en genes BRCA-1 y BRCA-2 | *Revista Medica Sinergia*. (s/f).

23. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287.

24. da Silva, F. C., Brandão, D. C., Ferreira, E. A., Siqueira, R. P., Ferreira, H. S. V., Da Silva Filho, A. A., & Araújo, T. G. (2023). Tailoring potential natural compounds for the treatment of luminal breast cancer. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(10), 1466. <https://doi.org/10.3390/ph16101466>

25. Pérez Edo, L. (2004). Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM). *Revista española de reumatología : organo oficial de la Sociedad Española de Reumatología*, 31(1), 13–17. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-moduladores-selectivos-los-receptores-estrogenicos-13057079>

26. Hill, J., & Moore, H. (s/f). Current drug therapy. *Ccjm.org*. Recuperado el 31 de marzo de 2025, de <https://www.ccjm.org/content/ccjom/69/7/561.full.pdf>

27. Andreu, Y., Soto-Rubio, A., Ramos-Campos, M., Escriche-Saura, A., Martínez, M., & Gavilá, J. (2022). Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 12(1), 18673. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22971-x>

28. Hartkopf, A. D., Grischke, E.-M., & Brucker, S. Y. (2020). Endocrine-resistant breast cancer: Mechanisms and treatment. *Breast Care*, 15(4), 347–354.
29. Szostakowska, M., Trębińska-Stryjewska, A., Grzybowska, E. A., & Fabisiewicz, A. (2019). Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals. *Breast Cancer Research and Treatment*, 173(3), 489–497. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5023-4>
30. Rani, A., Stebbing, J., Giamas, G., & Murphy, J. (2019). Endocrine resistance in hormone receptor positive breast cancer-from mechanism to therapy. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00245>



## XII. ANEXOS:

### XII.1 Instrumento de Recolección de Datos

Edad	Escolaridad	Ocupación	Reporte histopatológico	Subtipo molecular	Etapas clínicas

<b>Edad</b>	
<b>Escolaridad</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analfabeta</li> <li>2. Primaria incompleta</li> <li>3. Primaria completa</li> <li>4. Secundaria incompleta</li> <li>5. Secundaria completa</li> <li>6. Preparatoria incompleta</li> <li>7. Preparatoria completa</li> <li>8. Universidad completa</li> <li>9. Universidad incompleta</li> <li>10. Posgrado</li> </ol>
<b>Ocupación</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desempleada</li> <li>2. Estudiante</li> <li>3. Ama de casa</li> <li>4. Empleada</li> </ol>

<b>Reporte histopatológico</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ductal</li> <li>2. Lobulillar</li> <li>3. Mixto</li> <li>4. Otros</li> </ol>
<b>Subtipo molecular</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Luminal A</li> <li>2. Luminal B</li> <li>3. HER 2 +</li> <li>4. Triple negativo</li> </ol>
<b>Etapas clínicas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estadio I</li> <li>2. Estadio IIA</li> <li>3. Estadio IIB</li> <li>4. Estadio IIIA</li> <li>5. Estadio IIIB</li> <li>6. Estadio IIIC</li> <li>7. Estadio IV</li> </ol>

## XII.2 Carta de consentimiento informado

 SECRETARÍA DE SALUD - SESEQ  
Dirección de Servicios Médicos  
Hospitales

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (U500-DSMH-F03)**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ CURP: \_\_\_\_\_

CAMA: \_\_\_\_\_ SERVICIO: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ y en su caso de menores de edad e incapacitados

Nombre del padre, tutor o representante legal designado por el paciente para otorgar su consentimiento y/o autorización:

En apego a los artículos 80 al 83 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Atención Médica y a la NOM-004-SSA3-2012 relativa al Expediente Clínico numerales 4.2, 10.1 al 10.1.2, se otorga la presente autorización al personal médico y paramédico de la Unidad Médica:

\_\_\_\_\_ Unidad Médica

Para realizar los procedimientos médicos y/o quirúrgicos necesarios al paciente en cuestión, y para tal efecto, declara:

Acepto ☐ No Acepto ☐

Que los médicos del hospital le han explicado de manera detallada y con un lenguaje que puede comprender, los procedimientos médico / quirúrgicos que se planean realizar y que tienen como objetivo primordial coadyuvar a la solución del problema de salud citado, utilizando las técnicas vigentes para tal efecto, en virtud de que el personal de salud que labora en dicha institución se declara ampliamente capacitado y que cuenta con autorización legal con efecto de patente y registro correspondiente para el libre ejercicio de su especialidad médica o quirúrgica en su caso, además de comprometerse a actuar con ética y responsabilidad en beneficio del paciente.

Que cualquier procedimiento médico implica una serie de riesgos no siempre previsible debido a diversas circunstancias que entre otras se consideran su estado físico previo, enfermedades pre o coexistentes, tratamientos previos, etcétera. Y que existe la posibilidad de complicaciones debidas al tratamiento médico y/o quirúrgico, ya que cada paciente puede reaccionar en forma diversa a la aplicación de tal fármaco o bien a la realización de determinado procedimiento, dichas complicaciones pueden ser transitorias o permanentes y pueden ir desde leves hasta severas y pueden poner en peligro la vida del paciente e incluso provocar la muerte.

Que, en circunstancias especiales, el personal de salud se verá obligado a utilizar técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento, conforme a los protocolos médicos actualizados con el objetivo de mantener una vigilancia estrecha de las constantes vitales o bien de proporcionar una terapéutica oportuna que puede salvar la vida del paciente, pero para las cuales, se requiere la aplicación de sondas, catéteres, marcapasos o algún otro mecanismo según sea el caso.

Que algunas enfermedades pueden requerir de un procedimiento quirúrgico para su resolución y que ésta necesidad puede presentarse en cualquier momento de su estancia hospitalaria, para lo cual se solicitará una autorización previa del paciente o su representante legal en su caso, sin embargo en dado caso que dicha persona no autorice el procedimiento en cuestión, o bien solicite su egreso voluntario por cualquier motivo, la Unidad y el personal que en el labora, quedará automáticamente exento de cualquier implicación médica y legal derivada de la decisión, así como de la evolución consecutiva del paciente.