



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**CLASES MOLECULARES DEL CANCER DE MAMA: CORRELACION CLINICO,  
HISTOLOGICO E INMUNOHISTOQUIMICA**

Trabajo Especial de Grado presentado como requisito parcial para optar al Título de: Especialista  
en Cirugía Oncológica

**Autora:** Revilla, Nairim

**Tutor Clínico:** Mora Verónica

Valencia, Noviembre de 2023



## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

### CLASES MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA: CORRELACIÓN CLÍNICO, HISTOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:

**REVILLA H., NAIRIM N.**  
C.I. V – 14796249

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Eddy Verónica Mora C.I. 8726223, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: 16/04/2024 **16/12/2023**

**Prof. Felipe Saldivia**  
(Pdte)  
C.I. 7323216  
Fecha

*Dr. Nestor Gutierrez*  
CIRUJANO ONCOLOGO  
MASTOLOGO  
C.M. 7890 M.P.P.S. 56544  
CEL. 0414 454 62 RR  
**Prof. Nestor Gutierrez**  
C.I. 10901735  
Fecha  
TG:78-23



**Prof. Carlos Gadea**  
C.I. 12474529  
Fecha

	<b>ÍNDICE DE CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b>		3
<b>ABSTRACT</b>		4
<b>INTRODUCCIÓN</b>		5
<b>OBJETIVOS</b>		12
Objetivo general		12
Objetivos específicos		12
<b>METODOLOGÍA</b>		13
<b>RESULTADOS</b>		14
<b>DISCUSIÓN</b>		17
<b>CONCLUSIONES</b>		19
<b>BIBLIOGRAFÍAS</b>		20
<b>ANEXOS</b>		24



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

## CLASES MOLECULARES DEL CANCER DE MAMA: CORRELACION CLINICO, HISTOLOGICO E INMUNOHISTOQUIMICA

C.I.: V-14.796.249

**Tutor Clínico:** Verónica Mora

### RESUMEN

**Introducción:** Las altas tasas de morbimortalidad del cáncer de mama justifican el tratamiento para controlar y/o erradicar las micrometástasis, y predecir el curso clínico mediante el conocimiento de características del tumor capaces de predecir el potencial de invasión. Es a través de sus características biológicas, morfológicas, inmunohistoquímica y clasificación molecular que podemos predecir el curso clínico. **Objetivo:** El objetivo de la investigación fue identificar las clases moleculares del carcinoma de mama en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC), Valencia - Venezuela, 2005 – 2015. **Material y métodos:** Para esto se realizó un estudio retrospectivo en 65 pacientes con adenocarcinoma de mama infiltrante, a quienes se les estudio los Receptores de estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP), HER2, Ki 67, además en algunos casos p53 y BCL2 de acuerdo con el concenso de San Gallen de 2015. **Resultados:** El promedio de edad fue 55 años ( $\pm 0,84$ ), los tipos moleculares fueron: Luminal B (38%), Luminal A (31 %), Triple negativo (22%), Her2 positivo (9%). El tamaño tumoral fue menor de 5 cm en 62% de los casos, 68 % sin metástasis a distancia, 76% grado histológico 1 - 2, 66% grado nuclear 1 – 2. El 62% expresaron RE, 57% receptores progesterona, Her-2 positivo 17%, P53 (18%) y Bcl2. **Conclusión:** El empleo de pruebas de inmunohistoquímicas para el diagnóstico molecular del cáncer de mama, permite recomendar esta técnica para decidir conductas terapéuticas y tratamiento.

**Palabras clave:** Carcinoma de mama; clase molecular; características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

## MOLECULAR CLASS OF BREAST CARCINOMA. CORRELATION CLINICAL, HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL

**Author:** Nairim Revilla

**C.I.:** V-14.796.249

**Clinical Tutor:** Verónica Mora

### ABSTRACT

**Introduction:** The high morbidity and mortality rates of breast cancer justify treatment to control and / or eradicate micrometastases, and to predict the clinical course is necessary the molecular classification. **Objective:** The purpose of this work was determining the distribution of the molecular subtypes in women affected with breast adenocarcinoma between 2005 and 2015 at the Dr. Miguel Pérez Carreño Institute of Oncology (IOMPC), Valencia – Venezuela. **Materials and methods:** A retrospective study was carried out in 65 patients with infiltrating adenocarcinoma of the breast and a study of the estrogen and progesterone hormone receptors, HER2 and Ki 67. They were classified in Luminal A, Luminal B, HER2 and Triple Negative, according to 2015 Sant Gallen Consensus. **Results:** The median age was 55 years ( $\pm 0.84$ ). Luminal B subtype was the most frequent (38%), Luminal A was 31%, 22% were Triple negative and 9% Her2 positive. The tumor size was 5 cm or less, in 62% metastasis was absent and 76 % were histological grade 1 – 2. The RE was present in 62%, PR in 57%, Her-2 positive 17 %, p53 (18%), Bcl2 (18%), 34% early stage (I - IIa), 15 % relapse. **Conclusions:** This allows us to recommend this technique to predict the clinical course of the disease and decide on treatment considering the molecular class.

**Key words:** Breast carcinoma; molecular class; clinical, histological and immunohistochemical characteristics.

## INTRODUCCION

El cáncer de mama es común en mujeres a nivel mundial, constituyéndose en un problema sanitario para este género debido a su alta tasa de morbilidad la cual está relacionada con aspectos clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y el tipo molecular, todo lo que determina en conjunto la posibilidad de extensión, recaída, y respuesta ante la terapéutica <sup>(1 - 5)</sup>.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. En 2020, se estimó 2,3 millones de nuevos casos y 685 000 muertes por esta enfermedad. La carga de enfermedad que representa el cáncer de mama es mayor en los países en desarrollo, donde la mayoría de las muertes ocurren prematuramente, en mujeres menores de 70 años <sup>(6)</sup>.

En las Américas, el cáncer de mama es el cáncer más común y la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres. En 2020, se registraron más de 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes por cáncer de mama en esta región. En América Latina y el Caribe, la proporción de mujeres afectadas por la enfermedad antes de los 50 años (32%) es mucho mayor que en América del Norte (19%) <sup>(7)</sup>. El cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer en las mujeres de América Latina y el Caribe <sup>(8)</sup>.

En Venezuela, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, con una tasa de mortalidad de 13,4 por 100 000 habitantes. En 2018, se estimaron 10 000 casos nuevos y 3 000 muertes por esta enfermedad En 2020 se diagnosticaron 6 554 casos nuevos de cáncer de mama en el país, y se estima que para 2025 esta cifra aumentará a 7 556. La mayoría de los casos se detectan en etapas avanzadas, lo que reduce las posibilidades de curación y supervivencia <sup>(8)</sup>.

La incidencia y la mortalidad por cáncer de mama han aumentado en Venezuela en las últimas décadas, debido al envejecimiento de la población, los cambios en los estilos de vida y la falta de programas de detección precoz y tratamiento oportuno. Se ha reportado que solo el 6% de las

mujeres venezolanas se realizan una mamografía cada dos años, lo que dificulta el diagnóstico temprano y la reducción de la mortalidad <sup>(6-8)</sup>.

El pronóstico después de un diagnóstico de cáncer de mama ha mejorado dramáticamente en los países de altos ingresos, gracias a la introducción de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados. Sin embargo, la detección precoz y el acceso a tratamiento efectivo siguen siendo un reto para países con recursos limitados, a pesar de que existen intervenciones probadas y rentables. <sup>(6)</sup>

Las altas tasas de mortalidad se explican en que en los estadios tempranos del cáncer de mama, la cirugía es el tratamiento fundamental que puede estar asociada o no a radioterapia, lo que permite controlar la enfermedad en la gran mayoría de los casos, pero en alrededor del 30% ocurre diseminación de la enfermedad; por lo que, para erradicar las micrometástasis y por consiguiente prolongar el tiempo de sobrevida se desarrollan las terapias coadyuvantes como la hormonoterapia y la quimioterapia <sup>(9)</sup>.

Es por ello, que para predecir el curso clínico de la enfermedad es fundamental conocer los elementos del tumor que implican la capacidad o el potencial de invasión del mismo, sus características morfológicas, biológicas y aquellas de carácter clínico, en relación a factores pronósticos y también predictivos para cada paciente <sup>(10)</sup>.

Por lo que, en la valoración estándar se incluye la evaluación del estadio clínico o TNM (tamaño tumoral, afectación ganglionar y a distancia), evaluación histopatológica (tipo, subtipo, grado histológico, número de ganglios infiltrados, émbolos linfáticos y hemáticos, entre otros) y desde hace más de varias décadas, la inmunohistoquímica que clásicamente incluye la determinación de los receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y el Her-2, que en conjunto permiten diferenciar y agrupar a los pacientes de acuerdo a las probabilidades de respuesta a la terapéutica, recidiva y sobrevida <sup>(10-11)</sup>.

De modo, que la decisión sobre qué pacientes deben recibir estos tratamiento se establece considerando criterios clínico-patológicos básicos, como: edad, tamaño del tumor, estadio clínico, tipo y grado histológico y nuclear, proliferación celular (índice mitótico), permeación vascular y linfática, compromiso ganglionar axilar, expresión de receptores de estrógeno y

progesterona y del receptor Her-2; sin embargo, estos criterios en algunos pacientes y muy particularmente en las pacientes sin compromiso ganglionar axilar no son buenos indicadores pronósticos o de recidiva <sup>(11 - 19)</sup>.

De lo anterior ha surgido que la valoración pronóstica clásica del carcinoma de mama, basada en parámetros clínicos e histopatológicos no es suficiente para predecir el curso de la enfermedad, ni refleja la variabilidad tumoral, ya que se reconoce que es una enfermedad heterogénea con una base biológica en decodificación constante <sup>(1)</sup>. Y es por esto que se consideran dos tipos de clasificación de este tipo de cáncer: la histológica y la molecular, que se establecen con base en las características morfológicas y en la expresión de genes, respectivamente <sup>(20)</sup>.

La histopatología fue una de las primeras técnicas utilizadas en la clasificación del cáncer de mama, y se fundamenta en la descripción de las características morfológicas que presentan los tumores. Esta labor la realiza el patólogo quien, mediante un examen microscópico de las piezas de tejido obtenidas a partir de biopsias determina el tipo de cáncer de mama, información relevante para que el oncólogo elija la mejor opción terapéutica. Con esta técnica se distinguen, más de 17 grupos de carcinomas <sup>(20, 21)</sup>.

Según los criterios histopatológicos, los tumores de mama se clasifican en carcinoma in situ y carcinoma invasivo (infiltrante). El carcinoma in situ, a su vez, se clasifica en ductal (CDIS) y lobular (CLIS); el CDIS a su vez se clasifica en cinco subtipos: comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido. El carcinoma invasivo está clasificado en siete subtipos: ductal infiltrante, lobular invasivo, ductal/lobular, mucinoso, tubular, medular y papilar. De acuerdo con el grado de diferenciación, el CDI se encuentra subclasificado en bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2) y pobremente diferenciado (grado 3) <sup>(20, 21)</sup>.

Por su parte, la clasificación molecular de los carcinomas de mama adquiere relevancia en la actualidad, ya que la histológica no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico ni permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. La clasificación molecular muestra la diversidad clínica y pronóstica del cáncer que son semejantes y homogéneos en cuanto a factores pronósticos clásicos al expresar distintos genes <sup>(2) - (3)</sup>.

Así, el estudio de estos genes, ha proporcionado sólidos argumentos para una clasificación del cáncer mamario en grupos definidos por sus patrones de expresión génica y cuyo comportamiento clínico y biológico sea predecible en casos individuales, de forma de identificar con certeza aquellos casos que se beneficien de las diferentes terapias disponibles y también de las terapias en desarrollo que contemplan como dianas terapéuticas aquellas relacionadas con diferentes vías de señalización intracelular <sup>(2, 3, 13)</sup>.

Además, permite la determinación de forma más precisa qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar recidiva/recurrencia, y por lo tanto deben recibir terapia coadyuvante. Del mismo modo, establecen que pacientes tienen bajo riesgo de desarrollar enfermedad metastásica y estarían por lo tanto sobre tratados al recibir terapia adyuvante, lo que les evitaría las complicaciones derivadas de la toxicidad del tratamiento y de forma secundaria disminuiría de forma importante los costos del tratamiento <sup>(13)</sup>.

La clasificación molecular ha permitido categorizar los carcinomas de mama en los siguientes subtipos: luminal A, luminal B, HER2-positivo y triple negativo <sup>(20 - 25)</sup>. Los tumores con receptores de estrógenos positivos (RE +) son: a) Luminal A: RE +, RP + o -, c-erB-2-, b) Luminal B: RE +, RP +, c-erB-2 +. Los tumores con receptores de estrógeno negativos (RE -) son: a) HER 2 NEU: RE -, RP -, c-erB-2 +, b) Basal like: RE -, RP -, c-erB-2- <sup>(5, 17)</sup>.

Los tumores con perfil molecular luminal A corresponden generalmente a aquellos con alta expresión de receptores de estrógeno (RE) y/o receptores de progesterona (RP), HER2 negativos y con bajo índice de proliferación; este último medido a través de un marcador inmunohistoquímico (IHC) llamado Ki67. Los tumores luminal B presentan menor expresión de RE/RP, pueden ser positivos para HER2 y expresan altos niveles de Ki67. Las neoplasias basales corresponden en su mayoría, aunque no exclusivamente a tumores triple negativos (TN) <sup>(25)</sup>.

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante <sup>(3, 14, 24 - 28)</sup>.

El carcinoma de mama Her-2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo <sup>(3, 13, 24-28)</sup>.

El subtipo basal, por su parte, se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia <sup>(3, 11, 24, 29)</sup>.

Del mismo modo, la heterogeneidad celular y molecular del cáncer de mama y el gran número de genes implicados para controlar el crecimiento celular, la muerte y la diferenciación, ponen de manifiesto la necesidad de estudiar múltiples alteraciones genéticas en conjunto, son los llamados perfiles de expresión génica. Esto se ha conseguido, mediante microarrays de cDNA o sondas de oligonucleótidos que permiten la medición simultánea de la actividad (expresión) de miles de genes en una célula de cáncer <sup>(4)</sup>.

De acuerdo con los patrones de expresión génica, que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis, el cáncer de mama se divide en dos grandes grupos basados en la positividad para el receptor de estrógeno: a) Neoplasias de bajo grado: aquellas que expresan receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), b) Neoplasias de alto grado: las que no presentan RE y RP, pero en las cuales hay sobreexpresión y/o amplificación de HER2. Así, los subtipos luminal A y B son de mejor pronóstico y responden a la terapia hormonal, el HER2 y triple negativo tienen peor pronóstico y solo son sensibles a la quimioterapia <sup>(2, 5, 11, 13-17)</sup>.

De modo que, en la valoración de las mujeres con carcinoma de mama se incluye la evaluación del estadio clínico o TNM (tamaño tumoral, afectación ganglionar y a distancia), evaluación histopatológica (tipo, subtipo, grado histológico, número de ganglios infiltrados, émbolos linfáticos y hemáticos, entre otros), evaluación inmunohistoquímica (receptores hormonales:

estrógeno, progesterona, y Her-2) y la evaluación molecular (luminal A, luminal B, HER2-positivo, triple negativo), todo lo cual permite diferenciar y agrupar a los pacientes de acuerdo a las probabilidades de recidiva/recaídas y sobrevida <sup>(1- 6- 13 - 20 - 25)</sup>.

De forma específica, en la actualidad la clasificación molecular del carcinoma de mama es fundamental para decidir la terapéutica óptima de cada paciente, permitiendo mejorar su calidad de vida y minimizar la posibilidad de recidiva o recaídas.

Considerando la heterogeneidad celular y molecular del cáncer de mama y el gran número de genes implicados para controlar el crecimiento celular, la muerte y la diferenciación, es necesario en la evaluación de la mujer que presenta esta neoplasia maligna la clasificación molecular la cual se relaciona con el pronóstico o con el riesgo de metástasis, y con la respuesta a la terapéutica <sup>(2, 9, 11, 17)</sup>

En este sentido, Chico, y col, (2015) en Ecuador realizaron un estudio con el objetivo de correlacionar los subtipos moleculares por inmunohistoquímica con el pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama loco-regional bajo un mismo tratamiento, valorado por la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, y el tipo de recaída en un seguimiento de hasta 3 años, realizaron un estudio de cohortes históricas en el que compararon los grupos y su pronóstico según inmunohistoquímica de un total de 105 pacientes incluidas, encontrando: luminal A 42,9 %, triple negativo (TN) 23,8 %, luminal B 19%, y HER 2 14,3 %, menor edad en el TN (56 %), menor tamaño tumoral en luminal A (62,2 %), menor frecuencia de afectación ganglionar en luminal A (60 %), mayor frecuencia de tumor pobremente diferenciado en el TN, la supervivencia libre de enfermedad se presentó en mayor porcentaje en tumores con tamaño < 2 cm (82,9 %), sin afectación ganglionar, bien y moderadamente diferenciados (84,1%) y luminal A (88,9 %) <sup>(26)</sup>.

Así mismo, González y cols. (2018) en Ecuador para describir la clasificación molecular de cáncer de mama en pacientes femeninos realizaron un estudio descriptivo en 111 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama asistidas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2016, encontrando que predominó la clase molecular Luminal A (37.9 %), seguido de triple negativo (23.4 %), Luminal B (23.4 %) y Her2neu (23.4 %), edad: 61 - 70 años 27,9 %, 51 - 60 años 26,1 %), adenocarcinoma ductal el tipo histológico más

frecuente 98,2 %, 21,9 % en estadio II, sin relación entre clasificación molecular y estadio clínico <sup>(27)</sup>.

También, Maravi y cols. (2020) en Perú para determinar la asociación entre el perfil molecular, status menopáusico y pre-menopáusico en pacientes con cáncer de mama del Hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia Piura atendidas durante 2015-2017 realizaron un estudio correlacional que incluyó 155 pacientes, expresando que la edad fue 57.2 años  $\pm$  0.87, perfil molecular: fue el luminal 49,29 % (64 casos: 26 luminal A, 38 luminal B) y triple negativo 29,68 %, no encontrándose asociación entre menopausia y los diferentes tipos de perfil molecular, el análisis multivariado demostró que la menopausia aumenta en 1.6 veces la razón de prevalencia de presentar cáncer de mama luminal B ( $p < 0.01$ ), la menopausia aumenta en 1.5 veces la razón de prevalencia de cáncer de mama con perfil molecular triple negativo ( $p < 0.01$ ), la pre-menopausia se encuentra asociado al tipo de cáncer Luminal A ( $p = 0.008$ ) y la pre-menopausia aumento en 2.7 veces la razón de prevalencia de cáncer luminal A ( $p < 0.01$ ) <sup>(30)</sup>.

Del mismo modo, Mayanga y cols. (2019) en Perú para analizar la asociación entre las características clínico patológicas del cáncer de mama y la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima realizaron un estudio retrospectivo con las muestras diagnósticas de 209 pacientes con cáncer de mama, encontrando que la expresión alta ( $> 20$  %) del marcador celular Ki-67 se asoció con tumores de 2 cm, grado histológico 2 y 3, mayor número de ganglios axilares afectados y los inmunofenotipos Her2+ y triple negativo, mientras que la expresión baja del Ki-67 ( $< 20$  %) se asoció con tumores estrógeno y progesterona positivo, concluyendo que Ki-67 con expresión alta mostró asociación significativa con características tumorales de mal pronóstico <sup>(28)</sup>.

Desde la perspectiva nacional, Reigosa y col. (2016) en Venezuela realizaron un estudio en 354 pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante de mama analizando la expresión de 22 moléculas por matrices de tejidos y compararon los resultados obtenidos con las clases moleculares definidas por inmunohistoquímica (IHQ), de acuerdo a la expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2, y con la supervivencia global, determinando que en la clase molecular luminal A se pueden establecer varios subgrupos de significado pronóstico: el subgrupo con expresión exclusiva de RE y RP y Ki-67 14 % con mejor

pronóstico, y el subgrupo de luminal A y Ki-67 > 14 % o con expresión de otros marcadores relacionados con el fenotipo basal, el grupo luminal B puede ser dividido en subtipos de acuerdo a la expresión de Ki-67 (punto de corte 25 %), en HER2 parece importante el índice de Ki-67 para el pronóstico, la clase de TN puede ser dividida según el índice de proliferación en dos categorías pronósticas, con mejor pronóstico para aquellos tumores con índice de Ki-67 de 25 % (24).

Por otro lado, López y cols. (2019) en Venezuela realizaron un estudio descriptivo en el revisaron las historias clínicas de 97 pacientes femeninas con carcinoma ductal infiltrante de mama atendidas en el Instituto de Senología del Estado Aragua para relacionar el tipo molecular con la hiperexpresión de la proteína p53, reportando para la edad: > 40 años 88,7 %, < 40 años 11,3 %, Luminal A like Her2 positivo 50,5 %, Luminal B like Her2 negativo 20,6 %, triple negativo 16,4 %, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar clase molecular con rango de edad Her2 No Luminal (< 40 años) 23,8 %, triple negativo (entre 40 y 50 años) 44,8 % y Luminal B Positivo (> 50 años) 71,4 %, 70 % positivo para hiperexpresión de la proteína p53 con  $p < 0,05$  entre los que resultaron positivos y negativos a la P53 en la clase molecular Luminal B Her2 + (29).

Por consiguiente y con atención a lo expresado con anterioridad, se planteó realizar este estudio cuya pregunta de investigación fue: ¿Existe relación entre la clase molecular del carcinoma de mama y las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas en las pacientes femeninas atendidas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC) de Valencia - Venezuela durante el periodo 2005 - 2015?

Y las sub-preguntas de investigación: ¿Cuáles son los subtipos moleculares de carcinoma de mama?, ¿Cuáles son las características clínicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama?, ¿Cuáles son las características histológicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama?, ¿Cuáles son las características inmunohistoquímicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama?, ¿Cuál es el patrón de recaída locoregional de las pacientes femeninas con carcinoma de mama?

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General:**

Correlacionar las clases moleculares del carcinoma de mama con las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímica en pacientes femeninas atendidas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC) de Valencia - Venezuela durante el periodo 2005 - 2015.

### **Objetivos Específicos:**

1. Clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares.
2. Describir las características clínicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama.
3. Identificar las características histológicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama.
4. Establecer las características inmunohistoquímicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama.
5. Determinar el patrón de recaída locoregional de las pacientes femeninas con carcinoma de mama.
6. Correlacionar las clases moleculares del carcinoma de mama con las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímica en pacientes femeninas.

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

**Tipo de investigación:** De campo.

**Nivel de investigación:** Analítico, correlacional.

**Diseño de la investigación:** no experimental, de corte transversal.

**Ubicación temporal de la investigación:** Retrospectivo.

## **POBLACION Y MUESTRA**

La población quedó conformada por 65 pacientes femeninas con cáncer de mamas asistidas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño de Valencia - Estado Carabobo asistidas

durante el período 2005 - 2015. La muestra fue de tipo no probabilística supeditada a la presencia de criterios de inclusión, criterios de exclusión y lapso de la investigación.

## **RECOLECCION DE LA INFORMACION**

Para la recolección de la información se solicitó permiso a la Oficina de Investigación y Educación del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño para la revisión de las historias clínicas de todas las pacientes femeninas con cáncer de mama asistidas durante el periodo 2005 - 2015, en las que se identificará la presencia de la información necesaria para desarrollar la investigación y que quedará contentiva en una Ficha de Recolección de Datos (Anexo) la cual fue diseñada considerando la operacionalización de las variables, y que consta de cinco (5) partes.

En la parte I los subtipos moleculares como: luminal A, luminal B, Her2-positivo, triple negativo de acuerdo al consenso de San Gallen del Año 2015(18). En la parte II las características clínicas tipo: edad, estadio clínico (TNM), tamaño tumoral, estatus ganglionar y metástasis a distancia. En la parte III las características histológicas: tipo, subtipo, grado histológico, grado nuclear, invasión linfovascular, número de mitosis, % de túbulos, infiltración perineural.

En la parte IV las características inmunohistoquímicas como: receptores estrógeno, receptores progesterona, Her-2+, Ki-67, P53 y Bcl2. En la parte V el patrón de recaída: diagnóstico, tratamiento recibido (neoadyuvancia, radioterapia, cirugía, adyuvancia), ILE, recaída (tiempo).

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes femeninas con cáncer de mama asistidas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño de Valencia - Estado Carabobo durante el periodo 2005 – 2015.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con cáncer de mama sin estudio patológico y/o inmunohistoquímico y/o seguimiento durante cinco años.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos se analizaron considerando técnicas de estadísticas de tendencia central tipo: rango, promedio (X), desviación estándar (DE), frecuencia (F) y valor porcentual (%), la correlación se estableció según técnicas de estadística inferencial tipo chi cuadrado estableciéndose correlación cuando el valor de p fue menor o igual a 0.05 ( $\chi^2 p \leq 0.05$ ) y se presentan de forma gráfica.

## RESULTADOS

Los resultados de este estudio descriptivo, observacional que incluyó a 65 pacientes femeninas con cáncer de mamas asistidas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño de Valencia - Estado Carabobo asistidas durante el periodo 2005 - 2015 son los siguientes:

El subtipo molecular determinado fue en orden de frecuencia: Luminal B 25 (38 %), Luminal A 20 (31 %), Triple negativo 14 (22 %) y Her2 positivo 6 (9 %), Gráfico 1.

Las características clínicas de la población en estudio establecidas: edad 27 – 82 años (55 años  $\pm$  0,84), menores de 40 años 9 (14 %), 40 – 50 años 20 (31 %), mayores de 50 años 36 (55 %); estadio clínico o TNM: TxN0M0 1 (2 %), T1N0M0 6 (9 %), T2N0M0 16 (24 %), T2N1M0 13 (20 %), T2N3M1 1 (2 %), T3N0M0 8 (11 %), T3N1M0 7 (10 %), T3N2M0 1 (2 %), T4aN1M0 1 (2 %), T4bN0M0 1 (2 %), T4bN0Mx 2 (3 %), T4bN1M0 6 (9 %), T4bN2M0 1 (2 %), T4bN3cM0 1 (2 %); el tamaño tumoral fue categorizado en dos grupos: menor a 5 cm 40 (62 %) [1 – 4 cm, 2,5 cm  $\pm$  0,62] y mayor o igual a 5 cm 25 (38 %) [5 – 14 cm 9,5 cm  $\pm$  0,38]; metástasis a distancia: no 44 (68 %), si 21 (32 %) [ósea 13 – 20 %, pulmón 6 – 9 %, encéfalo 3 – 5 %], Tabla 1.

Las características histológicas encontradas en la población de estudio fueron para tipo de tumor: adenocarcinoma 65 (100 %); subtipo de tumor: ductal 63 (97 %), lobulillar 2 (3 %); grado histológico 1 18 (28 %), grado histológico 2 31 (48 %), grado histológico 3 16 (24 %); grado nuclear 1 14 (21 %), grado nuclear 2 29 (45 %), grado nuclear 3 22 (34 %); invasión linfovascular 40 (62 %); número de mitosis 0,5 – 15 mitosis x cm ( $7,65 \pm 0,11$  mitosis x cm) [ $< 5$  mitosis x cm 42 - 65 %, 5 – 10 mitosis x cm 21 - 32 %],  $> 10$  mitosis x cm 2 (3 %); % túbulos 22 (34 %) [ $< 2$  % 2 - 3 %, 2 – 5 % 14 - 22 %,  $> 5$  % 6 - 9 %]; infiltración perineural 32 (49 %), Tabla 2.

Las características inmunohistoquímicas determinadas en la población fueron: receptores de estrógeno 40 (62 %), receptores de progesterona 37 (57 %), Her-2 positivo 11 (17 %), Ki-67 60 (92 %) [ $< 5$  % 2 - 3 %, 5 – 10 % 13 20 %,  $> 10$  % 45 - 69 %], P53 12 (18 %) [ $5 - 10$  % 2 - 3 %,  $> 10$  % 14 - 22 %], Bcl2 12 (18 %) [ $20 - 50$  % 2 - 3 %,  $> 50$  % 10 - 15 %], Tabla 3.

El patrón de recaída locoregional establecido en la población estudiada fue para diagnóstico: adenocarcinoma Ia 5 (7 %), adenocarcinoma Ib 1 (2 %), adenocarcinoma IIa 17 (25 %), adenocarcinoma IIb 17 (25 %), adenocarcinoma IIIa 12 (20 %), adenocarcinoma IIIb 11 (18 %), adenocarcinoma IV 2 (3 %); tratamiento recibido: quimioterapia 23 (35 %) [neoadyuvante 12 – 18 %, adyuvante 7 – 11 %, paliativa 4 – 6 %], mastectomía 21 (32 %), radioterapia adyuvante 17 (26 %), vaciamiento axilar 14 (22 %), hormonoterapia 9 (14%), ganglio centinela 2 (3 %); recaída 10 (15 %), Tabla 4.

Las características clínicas más frecuentes de las pacientes con carcinoma de mama considerando la clase molecular establecieron para edad: Luminal B 50 años  $\pm 2$  (29 – 70 años), Luminal A 57 años  $\pm 2,85$  (31 – 82 años), Triple negativo 49 años  $\pm 3,5$  (27 – 70 años), Her2 positivo 57 años  $\pm 9,5$  (41 – 72 años) [ $\chi^2$  p 0,0177]; para el estadio clínico o TNM: Luminal B T1N0M0 5 (20 %) y T2N1M0 5 (20 %), Luminal A T2N0M0 6 (30 %), Triple negativo T2N0M0 5 (37 %), Her-2 positivo T3N1M0 2 (32 %) [ $\chi^2$  p 0,0347]; para tamaño tumoral: Luminal B 3 cm  $\pm 0,12$  (1 – 6 cm), Luminal A 6 cm  $\pm 0,35$  (2 – 11 cm), Triple negativo 7 cm  $\pm 0,5$  (1 – 15 cm), Her-2 positivo 4 cm  $\pm 0,6$  (1 – 7 cm) [ $\chi^2$  p 0,020]; para status ganglionar positivo: Luminal B 11 (56 %), Luminal A 13 (65 %), Triple negativo 4 (29 %), HER2 positivo 2 (34 %) [ $\chi^2$  p 0,023]; para

metástasis a distancia: Luminal B 11 (44 %), Luminal A 7 (35 %), Triple negativo 0 (0 %), Her-2 positivo 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,012]; Tabla 5.

Las características histológicas más frecuentes considerando la clase molecular fueron adenocarcinoma en Luminal B 25 (100 %), Luminal A 20 (100 %), Triple negativo 14 (100 %), Her-2 positivo 6 (100 %) [ $\chi^2$  p 0,1]; para Luminal B ductal 25 (100 %), Luminal A ductal 18 (90 %), Triple negativo ductal 14 (100 %), Her-2 positivo ductal 6 (100 %) [ $\chi^2$  p 0,1]; para Luminal B grado histológico 2 14 (56 %), Luminal A grado histológico 2 10 (50 %), Triple negativo grado histológico 3 7 (50 %), Her-2 positivo grado histológico 3 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para Luminal B grado nuclear 2 10 (40 %), Luminal A grado nuclear 2 12 (50 %), Triple negativo grado nuclear 3 8 (57 %), Her-2 positivo grado nuclear 3 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para invasión linfovascular: Luminal B 17 (68 %), Luminal A 9 (45 %), Triple negativo 11 (79 %), Her-2 positivo 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para número de mitosis menor a 5 mitosis x cm: Luminal B 15 (60 %), Luminal A 16 (45 %), Triple negativo 11 (79 %), HER2 positivo 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para % de túbulos: 2 - 5 % Luminal B 5 (20 %), 2 - 5 % Luminal A 2 (10 %), 2 - 5 % Triple negativo 7 (50 %), > 5 % Her-2 positivo 2 (33 %) [ $\chi^2$  p 0,004]; para infiltración perineural: Luminal B 14 (56 %), Luminal A 8 (40 %), Triple negativo 7 (50 %), Her-2 positivo 3 (50 %) [ $\chi^2$  p 0,0005]; Tabla 6.

Las características inmuno-histoquímicas más frecuentes considerando la clase molecular para receptores de estrógeno: Luminal B 21 (84 %), Luminal A 19 (95 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para receptores de progesterona: Luminal B ductal 25 (100 %), Luminal A ductal 18 (90 %), Triple negativo ductal 14 (100 %), Her-2 positivo ductal 6 (100 %) [ $\chi^2$  p 0,011]; para Her-2 positivo: Luminal B 4 (16 %), Luminal A 1 (5 %), Her-2 positivo 6 (100 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; para Ki-67: Luminal B 25 (100 %), Luminal A 17 (85 %), Triple negativo 13 (93 %), Her-2 positivo 5 (83 %) [ $\chi^2$  p 0,11]; para P53 negativo: Luminal B 20 (80 %), Luminal A 16 (80 %), Triple negativo 11 (79 %), Her-2 positivo 6 (100 %) [ $\chi^2$  p 0,1]; para Bcl2 positivo Luminal B 5 (20 %), Luminal A 4 (20 %), Triple negativo 3 (21 %), Her2 positivo 0 (0 %) [ $\chi^2$  p 0, 1] Tabla 7.

El diagnóstico más frecuente fue en Luminal B adenocarcinoma I 5 (20 %), IIb 5 (20 %) y IIIa 5 (20 %), Luminal A adenocarcinoma IIb 6 (30 %), Triple negativo adenocarcinoma IIa 6 (43 %) y IIb 6 (43 %), Her-2 positivo adenocarcinoma IIIa 3 (49 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; Tabla 8.

Las recaídas más frecuentes considerando la clase molecular fue en Luminal B 3 (12 %), Luminal A 3 (15 %), Triple negativo 3 (21 %), Her-2 positivo 1 (17 %) [ $\chi^2$  p 0,001]; Gráfico 2.

## DISCUSIÓN

Las altas tasas de diseminación en el cáncer de mama justifican el uso de terapias coadyuvantes, quimioterapia y cirugía asociada o no a radioterapia para controlar y/o erradicar las micrometástasis, y hacen necesario predecir el curso clínico mediante el conocimiento de elementos del tumor que implican la capacidad o el potencial de invasión a través de sus características biológicas, morfológicas, inmunohistoquímica y clasificación molecular (1 - 3, 6, 10 - 17).

En esta investigación donde se estudiaron 65 pacientes femeninas con cáncer de mamas asistidas en un centro asistencial durante una década con edad de 55 años  $\pm$  0,84, 55% mayores de 50 años, 55% estadio menor o igual a T2N1M0, tamaño tumoral < 5 cm 62 % (2,5 cm  $\pm$  0,62), 49 % status ganglionar negativo, 68 % sin metástasis a distancia, 97 % adenocarcinoma ductal, 76 % grado histológico 1 ó 2, 66 % grado nuclear 1 ó 2, 62 % invasión linfovascular, 7,65  $\pm$  0,11 mitosis x cm (65 % < 5 mitosis x cm), 49 % infiltración perineural, 62 % receptores de estrógeno, 57 % receptores de progesterona, 17 % Her-2 positivo, 92 % Ki-67 positivo, 18 % P53 positivo, 18 % Bcl2 positivo, 34 % estadio temprano (I - IIa), que recibieron tratamiento en el 35 % quimioterapia, 32 % mastectomía, 26 % radioterapia adyuvante, 22 % vaciamiento axilar, 14% hormonoterapia y 3 % ganglio centinela, con 15 % de recaída determinó que el subtipo molecular más frecuente fue Luminal B (38 %) seguido de Luminal A (31 %), Triple negativo (22 %) y Her2 positivo (9 %).

Al considerar estas características poblacionales se observó coincidencia con autores como Chico (23), González y cols. (24), López y cols. (27) y Maravi y cols. (27) en cuanto a la edad; con González y cols. (24) para el tipo histológico más frecuente (ductal); González y cols. (24)

para el estadio temprano de la enfermedad; y con Chico (23), González y cols. (24), López y cols. (26) y Maravi y cols. (27) para el subtipo del carcinoma.

Las características clínicas más frecuentes de las pacientes con carcinoma de mama Luminal B fueron 50 años  $\pm$  2, 40 % T1N0M0 o T2N1M0, tamaño tumoral 3 cm  $\pm$  0,12, status ganglionar positivo 56 %, metástasis a distancia 44 %, adenocarcinoma ductal 100 %, grado histológico 2 56 %, grado nuclear 2 40 %, invasión linfovascular 68 %, numero de mitosis menor a 5 x cm 60 %, túbulos 2 - 5 % 20 %, infiltración perineural 56 %, positividad en receptores de estrógeno 84 %, receptores de progesterona 100 %, Her-2 16 %, Ki67% 100 %, P53 20 %, Bcl2 20 %, estadio temprano 20 % y recaídas 12 %, Los luminal B presentan menor expresión de receptores de estrógeno y de progesterona, pudiendo ser positivos para Her 2 y expresan altos niveles de Ki67 (21, 22).

Mientras que en el Luminal A estas características fueron. 57 años  $\pm$  2,85, T2N0M0 30 %, tamaño tumoral 6 cm  $\pm$  0,35, status ganglionar positivo 65 %, metástasis a distancia: 35 %, adenocarcinoma ductal 90 %, grado histológico 2 50 %, grado nuclear 2 50 %, invasión linfovascular 45 %, menos de 5 mitosis x cm 45 %, túbulos 2 - 5 % 10 %, infiltración perineural 40 %, positividad en receptores de estrógeno 95 %, receptores de progesterona 90 %, Her-2 positivo 5 %, Ki 67% 85 %, P53 20 %, Bcl2 20 %, estadio temprano (I – IIa), estadio temprano 25 %, recaídas 15 %. Lo que establece para esta clase molecular, alta expresión de receptores de estrógeno y de progesterona, Her 2 negativo y bajo índice de proliferación medido a través de Ki67, coincidiendo con lo expresado por diversos autores (21 - 23).

En Triple negativo 49 años  $\pm$  3,5, T2N0M0 37 %, tamaño tumoral 7 cm  $\pm$  0,5, status ganglionar positivo 29 %, metástasis a distancia 0 %, adenocarcinoma ductal 100 %, grado histológico 3 50 %, grado nuclear 3 57 %, invasión linfovascular 79 %, menos de 5 mitosis x cm 79 %, túbulos de 2 - 5 % 50 %, infiltración perineural 50 %, positividad en receptores de estrógeno 0 %, receptores de progesterona 7 %, Her-2 positivo 0%, Ki 67% 93 %, P53 21 %, Bcl2 21 %, estadio temprano 43 %, recaídas 21 %.

Por su parte, en el Her2 positivo las características preponderantes fueron edad 57 años  $\pm$  9,5, T3N1M0 32 %, tamaño tumoral 4 cm  $\pm$  0,6, status ganglionar positivo 34 %, metástasis a distancia 50 %, adenocarcinoma ductal 100 %, grado histológico 3 50 %, grado nuclear 3 50 %, invasión linfovascular 50 %, menos de 5 mitosis x cm 50 % , túbulos > 5 % 33 %, infiltración perineural 50 %, positividad de receptores de estrógeno 0 %, receptores de progesterona 0 %, Her-2 positivo 100 %, Ki 67% 83 %, P53 0 %, Bcl2 0 %, estadio temprano 0 % y recaídas 17 %. Al correlacionar la clase molecular con las características clínicas de las pacientes se observó diferencias estadísticamente significativas para edad [ $\chi^2$  p 0,0177], estadio clínico [ $\chi^2$  p 0,0347], tamaño tumoral [ $\chi^2$  p 0,020], estatus ganglionar [ $\chi^2$  p 0,023] y metástasis a distancia [ $\chi^2$  p 0,012]; tal como lo reportado por González y cols. (24):

La correlación entre clase molecular y características inmuno-histoquímicas determinó diferencias estadísticamente significativas entre positividad de receptores de estrógeno [ $\chi^2$  p 0,001], receptores de progesterona [ $\chi^2$  p 0,001], Her-2 positivo [ $\chi^2$  p 0,001] y Ki-67 [ $\chi^2$  p 0,001]; no así, para P53 [ $\chi^2$  p 0,11] y Bcl2 [ $\chi^2$  p 0,1]; siendo semejante a lo encontrado por Chico (23).

## CONCLUSIONES

1. Los subtipos moleculares del carcinoma de mama en orden de frecuencia fueron: Luminal B, Luminal A, Triple negativo y Her2 positivo.
2. Las características clínicas de las pacientes femeninas con carcinoma de mama predominantes fueron: edad 55 años  $\pm$  0,84, estadio menor o igual a T2N1M0, tamaño tumoral menor a 5 cm, estatus ganglionar negativo, sin metástasis a distancia.
3. Las características histológicas del carcinoma de mama identificadas fueron: adenocarcinoma ductal, grado histológico 1 ó 2, grado nuclear 1 ó 2, invasión linfovascular, 7,65  $\pm$  0,11 mitosis x cm e infiltración perineural.

4. Las características inmunohistoquímicas del carcinoma de mama establecidas con mayor frecuencia fueron: positividad de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y Ki-67, y con menor frecuencia positividad para Her-2 positivo, P53 positivo y Bcl2.

5. El patrón de recaída locoregional de las pacientes femeninas con carcinoma de mama determinado fue en orden de frecuencia Triple negativo, Her-2 positivo, Luminal A y Luminal B.

6. La correlación entre la clase molecular del carcinoma de mama y las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímica en pacientes femeninas estableció diferencias estadísticamente significativas entre edad, estadio clínico, tamaño tumoral, status ganglionar, metástasis a distancia, positividad de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her-2 positivo y Ki-67.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rebolledo VE, Ferri N, Reigosa A, Caleiras E, Fernández Y. Perfil inmunohistoquímico y la caracterización molecular del carcinoma de mama en una población venezolana. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2012 [citado 11 Oct 2014]; 24 (1): 42-51. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375634871007.pdf>
2. Pérez Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2015 [citado 10 Sept 2014]; 83 (3): 193-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115000614>
3. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2011 [citado 1 Oct 2014]; 34 (2): 219-33. Disponible en: <https://academica-e.unavarra.es/handle/2454/10766>
4. Lluch Hernández A. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama: Importancia de la clasificación molecular del tumor. *An. R. Acad. Med. Comunitat Valenciana* [Internet]. 2011 [citado 17 Sept 2014]; 1: 1-23. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/33165>
5. Fernández Á, Reigosa A. Clasificación molecular del cáncer de mama, obtenida a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Invest. clín* [Internet]. 2013 [citado 2 Oct 2014]; 54 (4): 406-16. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/338570478\\_Clasificacion\\_molecular\\_del\\_cancer\\_de\\_mama\\_obtenida\\_a\\_traves\\_de\\_la\\_tecnica\\_de\\_hibridacion\\_in\\_situ\\_cromogenica\\_CISH](https://www.researchgate.net/publication/338570478_Clasificacion_molecular_del_cancer_de_mama_obtenida_a_traves_de_la_tecnica_de_hibridacion_in_situ_cromogenica_CISH)
6. World Health Organization (WHO). Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
7. Organización Panamericana de la Salud – PAHO OPS/OMS. Cáncer de mama. Disponible en <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>.
8. Organización Panamericana de la Salud- PAHO. Cáncer de mama en las Américas. Disponible en <https://www.paho.org/sites/default/files/Cancer-mama-Americas-factsheet-ES%20%281%29.pdf>.
9. Peña J, Pérez J, Jahon J, Muñoz J, Undreiner E, Bianchi G y cols. Consenso de detección temprana de cáncer de mama. *Pesquisa oportunista. Pesquisa en cáncer de mama. Rev Venez Oncol* [Internet]. 2017 [citado 21 Sept 2014]; 29: 22. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=107820>

10. Ministerio Popular para la Salud de Venezuela. Anuario de Morbilidad 2011. [citado 1 Oct 2014] Disponible en: [http://www.bvs.gob.ve/anuarios\\_de\\_morbilidad/ANUARIOSDEMORBILIDAD2011.pdf](http://www.bvs.gob.ve/anuarios_de_morbilidad/ANUARIOSDEMORBILIDAD2011.pdf)
11. Rodríguez Guerra MA, Lacruz JC, Márquez M, López F, Borges R, Delgado JR. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobre-expresión del Her-2/Neu. Rev Venez Oncol [Internet]. 2014 [citado 21 Sept 2014]; 26 (3): 175-86. Disponible en: [http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/03.\\_rodriguez\\_\(175-186\).pdf](http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/03._rodriguez_(175-186).pdf)
12. Ministerio Popular para la Salud de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2011. [citado 1 Oct 2014] Disponible en: <http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario2011.pdf>
13. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad. Cir. [Internet]. 2011 [citado 2 Oct 2014]; 25: 67-74. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2588>
14. Reigosa A, Caleiras E, Castro J, Saldivia F, Romero R, Dominguez Y y cols. Subtipos moleculares del carcinoma de mama en la Región Central de Venezuela. Rev Venez Oncol. [Internet]. 2021 [citado 2 Oct 2014]; 33 (3): 176-186. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375666698007/html/>
15. González Fernández J, Ugalde Ovarés CE. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Rev méd Costa Rica y Centroamérica [Internet]. 2012 [citado 2 Sept 2014]; LXIX (602): 317-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=35509>
16. González del Río R. Implicaciones pronósticas en los subtipos moleculares de cáncer de mama [Internet]. Universidad de Salamanca; 2011 [citado 2 de Sept de 2014]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/83228>
17. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, Rodríguez RE, Uribe JL. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. Rev Venez Oncol [Internet]. 2010 [citado 2 Oct 2014]; 22 (2): 109-16. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375634863002.pdf>
18. Robles Castillo J, Ruvalcaba Limón E, Maffuz A, Rodríguez Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2011 [citado 22 Sept 2014]; 79 (8): 482-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom118d.pdf>
19. González Longoria LB. Factores pronósticos anatomopatológicos de supervivencia en el cáncer de mama. MEDISAN [Internet]. 2012 [citado 20 Sept 2014]; 16 (12): 1899-905. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3684/368445225012.pdf>
20. Carrillo Rincón YD, Ramírez Clavijo SR. Caracterización citogenética y molecular de un grupo de pacientes con cáncer de mama. Tesis para optar al Título de Magister en Ciencias Biológicas. Universidad Javeriana - 2012. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/12019>

21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. [Internet]. 2015 [citado 2 Oct 2014]; 26 (8): 1533-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939896/>.
22. Bonilla Sepúlveda OA, Matute Turízo G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *CES Med*. [Internet]. 2015 [citado 2 Oct 2014]; 29 (1): 36-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a4.pdf>
23. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Med Mex*. [Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2020]; 155 (Suppl. 1): 50-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87357>
24. Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández Á. Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Invest Clin* [Internet]. 2016 [citado 16 Abr 2020]; 57 (2): 187-216. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332016000200007](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200007)
25. Sánchez C, Acevedo F, Petric M, Galindo H, Domínguez F, León A. Cáncer de mama metastásico: Caracterización de una cohorte según subtipos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2014 [citado 15 Sept 2014]; 142 (4): 428-35. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000400003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000400003)
26. Chico Urbina MI. Implicaciones pronosticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Unidad de Mastología. Tesis para optar al Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Católica del Ecuador - 2015. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8577>
27. González Longoria L, Aguirre Zapata D. Clasificación molecular de cáncer de mama en pacientes femeninos. Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Enero-junio 2016. Tesis para optar al Título de Médico. Universidad de Especialidades del Espíritu Santo - 2018. Disponible en: <http://201.159.223.2/handle/123456789/2602>
28. Sausa M, Lucía S. Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *An Fac Med* [Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2020]; 80 (4): 427-31. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832019000400003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000400003)
29. López Añez JG, López Bitriaga AC, Pacheco Coello F. Clasificación molecular del cáncer de mama y relación con la expresión de la proteína P53. *Comunidad y Salud*

[Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2020]; 17 (1): 65-71. Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/cysv17n1/art08.pdf>

30. Maravi Ruiz HL, Aliaga Cajan J. Perfil molecular en pacientes con cáncer de mama del Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia Piura 2015-2017. Tesis para optar al Título de Médico Cirujano. Universidad Privada Antenor Orrego, 2020. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6109>

## **ANEXOS**

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Número de historia: \_\_\_\_\_

### Parte I: SUBTIPOS MOLECULARES

Luminal A \_\_\_\_\_, Luminal B \_\_\_\_\_, Her2-positivo \_\_\_\_\_, Triple negativo \_\_\_\_\_

### Parte II: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Edad \_\_\_\_\_ años

Estadio clínico o TNM \_\_\_\_\_

Tamaño tumoral \_\_\_\_\_

Status ganglionar \_\_\_\_\_

Metástasis a distancia \_\_\_\_\_

### Parte III: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Tipo: \_\_\_\_\_

Subtipo: \_\_\_\_\_

Grado histológico: \_\_\_\_\_

Grado nuclear: \_\_\_\_\_

Invasión linfovascular: \_\_\_\_\_ linfática, \_\_\_\_\_ vascular

Número de mitosis \_\_\_\_\_

% de túbulos \_\_\_\_\_

Infiltración perineural \_\_\_\_\_

### Parte IV: CARACTERÍSTICAS INMUNO-HISTOQUÍMICAS

Receptores estrógeno \_\_\_\_\_, Receptores progesterona \_\_\_\_\_, Her-2+ \_\_\_\_\_, Ki-67 \_\_\_\_\_, P53 \_\_\_\_\_, Bcl2 \_\_\_\_\_

### Parte V: PATRÓN DE RECAÍDA

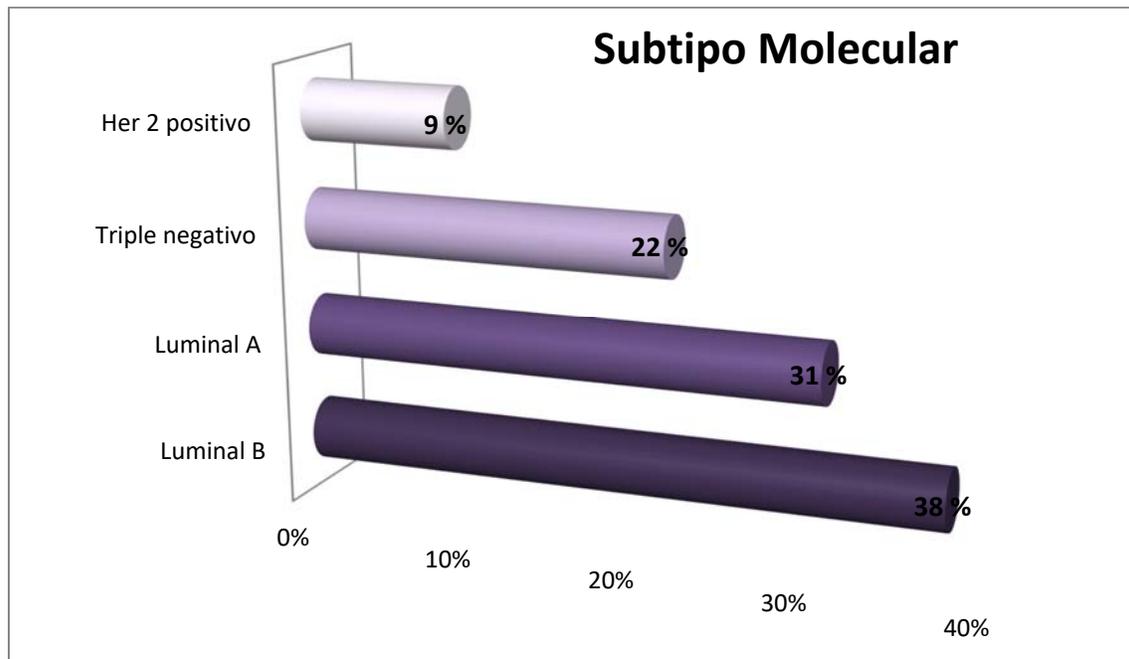
Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamiento recibido: Neoadyuvancia \_\_\_\_\_, Radioterapia \_\_\_\_\_, Cirugía \_\_\_\_\_

Adyuvancia: Oxt \_\_\_\_\_, Rxt \_\_\_\_\_, Hormonas \_\_\_\_\_

ILE \_\_\_\_\_, Recaída: \_\_\_\_\_ no, \_\_\_\_\_ si, tiempo \_\_\_\_\_

**Gráfico 1:** Distribución del carcinoma de mama según subtipo molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.



**Fuente:** Los autores

**Tabla 1:** Distribución de pacientes femeninas con carcinoma de mama según características clínicas. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EDAD</b>		
<b>Menores de 40 años</b>	<b>9</b>	<b>14 %</b>
<b>40 – 50 años</b>	<b>20</b>	<b>31 %</b>
<b>Mayores de 50 años</b>	<b>36</b>	<b>55 %</b>
<b>ESTADIO CLÍNICO O TNM</b>		
<b>TxN0M0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T1N0M0</b>	<b>6</b>	<b>9 %</b>
<b>T2N0M0</b>	<b>16</b>	<b>24 %</b>
<b>T2N1M0</b>	<b>13</b>	<b>20 %</b>
<b>T2N3M1</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T3N0M0</b>	<b>8</b>	<b>11 %</b>
<b>T3N1M0</b>	<b>7</b>	<b>10 %</b>
<b>T3N2M0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T4aN1M0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T4bN0M0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T4bN0Mx</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>T4bN1M0</b>	<b>6</b>	<b>9 %</b>
<b>T4bN2M0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>T4dN3cM0</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>		
<b>&lt; 5 cm</b>	<b>40</b>	<b>62 %</b>

<b>≥ 5 cm</b>	<b>25</b>	<b>38 %</b>
<b>STATUS GANGLIONAR</b>		
<b>Negativo</b>	<b>32</b>	<b>49 %</b>
<b>Positivo</b>	<b>33</b>	<b>51 %</b>
- <b>Menor a 1:4</b>	<b>19</b>	<b>29 %</b>
- <b>1:3</b>		
- <b>1:2 o mayor</b>	<b>3</b>	<b>5 %</b>
	<b>11</b>	<b>17 %</b>
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA</b>		
<b>No</b>	<b>44</b>	<b>68 %</b>
<b>Si</b>	<b>21</b>	<b>32 %</b>
- <b>Ósea</b>	<b>13</b>	<b>20 %</b>
- <b>Pulmón</b>		
- <b>Encéfalo</b>	<b>6</b>	<b>9 %</b>
	<b>3</b>	<b>5 %</b>

**Fuente:** Los autores

**Tabla 2:** Distribución de pacientes femeninas con carcinoma de mama según características histológicas. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>TIPO DE TUMOR</b>		
<b>Adenocarcinoma</b>	<b>65</b>	<b>100 %</b>
<b>SUBTIPO DE TUMOR</b>		
<b>Ductal</b>	<b>63</b>	<b>97 %</b>
<b>Lobulillar</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>		
<b>1</b>	<b>18</b>	<b>28 %</b>
<b>2</b>	<b>31</b>	<b>48 %</b>
<b>3</b>	<b>16</b>	<b>24 %</b>
<b>GRADO NUCLEAR</b>		
<b>1</b>	<b>14</b>	<b>21%</b>
<b>2</b>	<b>29</b>	<b>45 %</b>
<b>3</b>	<b>22</b>	<b>34 %</b>
<b>INVASIÓN LINFOVASCULAR</b>		
<b>No</b>	<b>25</b>	<b>38 %</b>
<b>Si</b>	<b>40</b>	<b>62 %</b>
<b>NÚMERO DE MITOSIS</b>		
<b>&lt; 5 mitosis x cm</b>	<b>42</b>	<b>65 %</b>
<b>5 – 10 mitosis x cm</b>	<b>21</b>	<b>32 %</b>
<b>&gt; 10 mitosis x cm</b>	<b>2</b>	<b>3%</b>
<b>% DE TÚBULOS</b>		

<b>No</b>	<b>43</b>	<b>66 %</b>
<b>Si</b>	<b>22</b>	<b>34 %</b>
<b>&lt; 2 %</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>2 – 5 %</b>	<b>14</b>	<b>22 %</b>
<b>&gt; 5 %</b>	<b>6</b>	<b>9 %</b>
<b>INFILTRACIÓN PERINEURAL</b>		
<b>No</b>	<b>33</b>	<b>51 %</b>
<b>Si</b>	<b>32</b>	<b>49 %</b>

**Fuente:** Los autores

**Tabla 3:** Distribución de pacientes femeninas con carcinoma de mama según características inmunohistoquímicas. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>RECEPTORES ESTRÓGENO</b>		
<b>No</b>	<b>25</b>	<b>38 %</b>
<b>Si</b>	<b>40</b>	<b>62 %</b>
<b>RECEPTORES PROGESTERONA</b>		
<b>No</b>	<b>28</b>	<b>43 %</b>
<b>Si</b>	<b>37</b>	<b>57 %</b>
<b>Her-2 POSITIVO</b>		
<b>No</b>	<b>54</b>	<b>83 %</b>
<b>Si</b>	<b>11</b>	<b>17 %</b>
<b>Ki-67</b>		
<b>No</b>	<b>5</b>	<b>8 %</b>
<b>Si</b>	<b>60</b>	<b>92 %</b>
<b>&lt; 5 %</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>5 – 10 %</b>	<b>13</b>	<b>20 %</b>
<b>&gt; 10 %</b>	<b>45</b>	<b>69 %</b>
<b>P53</b>		
<b>No</b>	<b>49</b>	<b>75 %</b>
<b>Si</b>	<b>16</b>	<b>25 %</b>
<b>5 – 10 %</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>&gt;10 %</b>	<b>14</b>	<b>22 %</b>
<b>Bcl2</b>		

---

<b>No</b>	<b>53</b>	<b>82 %</b>
<b>Si</b>	<b>12</b>	<b>18 %</b>
<b>20 – 50 %</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>&gt; 50 %</b>	<b>10</b>	<b>15 %</b>

---

**Fuente:** Los autores

**Tabla 4:** Distribución de pacientes femeninas con carcinoma de mama según patrón de recaída locoregional. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>DIAGNÓSTICO</b>		
<b>Adenocarcinoma I</b>	<b>5</b>	<b>7 %</b>
<b>Adenocarcinoma Ia</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIa</b>	<b>17</b>	<b>25 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIb</b>	<b>17</b>	<b>25 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIIa</b>	<b>12</b>	<b>20 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIIb</b>	<b>11</b>	<b>18 %</b>
<b>Adenocarcinoma IV</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>TRATAMIENTO RECIBIDO</b>		
<b>Quimioterapia</b>	<b>23</b>	<b>35 %</b>
<b>Neoadyuvante</b>	<b>12</b>	<b>18%</b>
<b>Adyuvante</b>	<b>7</b>	<b>11 %</b>
<b>Paliativa</b>	<b>4</b>	<b>6 %</b>
<b>Mastectomía</b>	<b>21</b>	<b>32 %</b>
<b>Radioterapia adyuvante</b>	<b>17</b>	<b>26 %</b>
<b>Vaciamiento axilar</b>	<b>14</b>	<b>22 %</b>
<b>Hormonoterapia</b>	<b>9</b>	<b>14 %</b>
<b>Ganglio centinela</b>	<b>2</b>	<b>3 %</b>
<b>RECAÍDA</b>		
<b>No</b>	<b>55</b>	<b>85 %</b>
<b>Si</b>	<b>10</b>	<b>15 %</b>

**Fuente:** Los autores

**Tabla 5:** Distribución de pacientes con carcinoma de mama según características clínicas y clase molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>LUMINAL B</b> (n 25)	<b>LUMINAL A</b> (n 20)	<b>TRIPLE NEGATIVO</b> (n 14)	<b>HER2 POSITIVO</b> (n 6)
<b>EDAD</b>				
<b>&lt; 40 años</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>4 – 20 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>40 – 50 años</b>	<b>7 – 28 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
<b>&gt; 50 años</b>	<b>14 – 56 %</b>	<b>13 – 65 %</b>	<b>6 – 43 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,0177				
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>				
<b>TxN0M0</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T1N0M0</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T2N0M0</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>6 – 30 %</b>	<b>5 – 37 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>T2N1M0</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>5 – 25 %</b>	<b>3 – 21 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T2N3M1</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T3N0M0</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>3 – 21 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T3N1M0</b>	<b>3 – 12 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>2 – 32 %</b>
<b>T3N2M0</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>T4aN1M0</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>T4bN0M0</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T4bN0Mx</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T4bN1M0</b>	<b>3 – 12 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T4bN2M0</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>T4dN3cM0</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
$\chi^2$ p 0,0347				

<b>TAMAÑO TUMORAL</b>				
<b>&lt; 2 cm</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>2 – 5 cm</b>	<b>13 – 52 %</b>	<b>15 – 75 %</b>	<b>11 – 79 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>&gt; 5 cm</b>	<b>7 – 28 %</b>	<b>5 – 25 %</b>	<b>2 – 14 %</b>	<b>4 – 66 %</b>
$\chi^2$ p 0,020				
<b>STATUS GANGLIONAR</b>				
<b>Negativo</b>	<b>11 – 44 %</b>	<b>7 – 35 %</b>	<b>10 – 71 %</b>	<b>4 – 66 %</b>
<b>Positivo</b>	<b>14 – 56 %</b>	<b>13 – 65 %</b>	<b>4 – 29 %</b>	<b>2 – 34 %</b>
<b>Menor a 1:4</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>12 – 60 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>1:3</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>1:2 o mayor</b>	<b>8 – 32 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>2 – 14 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
$\chi^2$ p 0,023				
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA</b>				
<b>No</b>	<b>14 – 56 %</b>	<b>13 – 65 %</b>	<b>14 – 100 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
<b>Si</b>	<b>11 – 44 %</b>	<b>7 – 35 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
<b>- Ósea</b>	<b>7 – 28 %</b>	<b>6 – 30 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
<b>- Pulmón</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>- Encéfalo</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
$\chi^2$ p 0,012				

**Fuente:** Los autores

**Tabla 6:** Distribución de pacientes con carcinoma de mama según características histológicas y clase molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>LUMINAL B</b> (n 25)	<b>LUMINAL A</b> (n 20)	<b>TRIPLE NEGATIVO</b> (n 14)	<b>HER2 POSITIVO</b> (n 6)
<b>TIPO TUMOR</b>				
<b>Adenocarcinoma</b>	<b>25 – 100 %</b>	<b>20 – 100 %</b>	<b>14 – 100 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
$\chi^2$ p 0,1				
<b>SUBTIPO TUMOR</b>				
<b>Ductal</b>	<b>25 – 100 %</b>	<b>18 – 90 %</b>	<b>14 – 100 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
<b>Lobulillar</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>2 – 10 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
$\chi^2$ p 0,1				
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>				
<b>1</b>	<b>8 – 32 %</b>	<b>7 – 35 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
<b>2</b>	<b>14 – 56 %</b>	<b>10 – 50 %</b>	<b>6 – 43 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>3</b>	<b>3 – 12 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>GRADO NUCLEAR</b>				
<b>1</b>	<b>7 – 28 %</b>	<b>5 – 25 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>2</b>	<b>10 – 40 %</b>	<b>12 – 60 %</b>	<b>5 – 36 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
<b>3</b>	<b>8 – 32 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>8 – 57 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>INVASIÓN LINFOVASCULAR</b>				
<b>No</b>	<b>8 – 32 %</b>	<b>11 – 55 %</b>	<b>3 – 21 %</b>	<b>3 – 50 %</b>

<b>Si</b>	<b>17 – 68 %</b>	<b>9 – 45 %</b>	<b>11 – 79 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>NÚMERO MITOSIS</b>				
<b>&lt; 5 mitosis x cm</b>	<b>15 – 60 %</b>	<b>16 – 80 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>4 – 67 %</b>
<b>5-10 mitosis x cm</b>	<b>10 – 40 %</b>	<b>4 – 20 %</b>	<b>5 – 36 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
<b>&gt;10 mitosis x cm</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>2 – 12 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
$\chi^2$ p 0,01				
<b>% TÚBULOS</b>				
<b>&lt; 2 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>2 – 5 %</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>2 – 10 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>&gt; 5 %</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>2 – 14 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
$\chi^2$ p 0,04				
<b>INFILTRACIÓN</b>				
<b>PERINEURAL</b>				
<b>No</b>	<b>11 – 44 %</b>	<b>12 – 60 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
<b>Si</b>	<b>14 – 56 %</b>	<b>8 – 40 %</b>	<b>7 – 50 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,0005				

**Fuente:** Los autores

**Tabla 7:** Distribución de pacientes con carcinoma de mama según características inmunohistoquímicas y clase molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	LUMINAL B (n 25)	LUMINAL A (n 20)	TRIPLE NEGATIVO (n 14)	HER2 POSITIVO (n 6)
<b>RECEPTORES ESTRÓGENO</b>				
<b>No</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>14 – 100 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
<b>Si</b>	<b>21 – 84 %</b>	<b>19 – 95 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>RECEPTORES PROGESTERONA</b>				
<b>No</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>4 – 20 %</b>	<b>13 – 93 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
<b>Si</b>	<b>20 – 80 %</b>	<b>16 – 80 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>HER-2 POSITIVO</b>				
<b>No</b>	<b>21 – 84 %</b>	<b>19 – 95 %</b>	<b>14 – 100 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>Si</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				
<b>KI-67</b>				
<b>No</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>Si</b>	<b>25 – 100 %</b>	<b>17 – 85 %</b>	<b>13 – 93 %</b>	<b>5 – 83 %</b>
- < 5 %	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>2 – 14 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
- 5 – 10 %	<b>0 – 0 %</b>	<b>10 – 50 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
- > 10 %	<b>0 – 0 %</b>	<b>10 – 50 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>2 – 33 %</b>
	<b>25 – 100 %</b>	<b>7 – 35 %</b>	<b>10 – 72 %</b>	<b>3 – 50 %</b>
$\chi^2$ p 0,001				

---

P53				
<b>No</b>	<b>16 – 64 %</b>	<b>17 – 85 %</b> <b>3 – 15 %</b>	<b>11 – 79 %</b>	<b>5 – 83 %</b>
<b>Si</b>	<b>9 – 36 %</b>	<b>1 – 5 %</b> <b>2 – 10 %</b>	<b>3 – 21 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
- <b>5 – 10 %</b>	<b>0 – 0 %</b>		<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
- <b>&gt; 10 %</b>	<b>9 – 36 %</b>		<b>2 – 14 %</b>	<b>1 – 17 %</b>

$\chi^2$  p 0,11

---

Bcl2				
<b>No</b>	<b>20 – 80 %</b>	<b>16 – 80 %</b>	<b>11 – 79 %</b>	<b>6 – 100 %</b>
<b>Si</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>4 – 20 %</b>	<b>3 – 21 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
- <b>20 – 50 %</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
- <b>&gt; 50 %</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>4 – 20 %</b>	<b>2 – 14 %</b>	<b>0 – 0 %</b>

$\chi^2$  p 0, 1

---

**Fuente:** Los autores

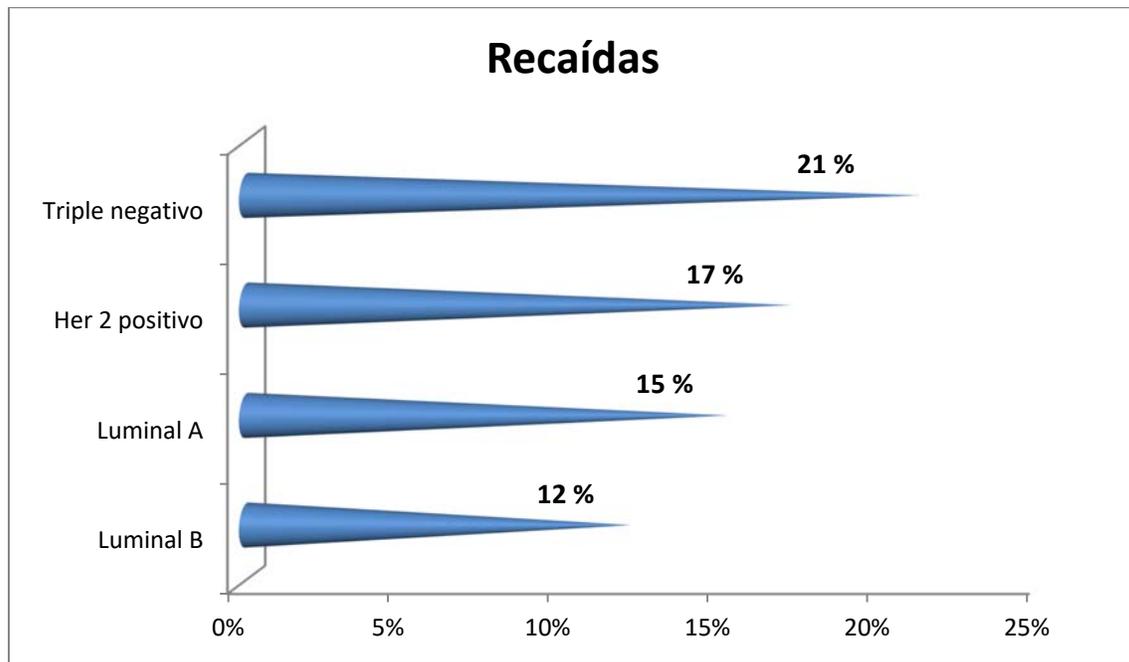
**Tabla 8:** Distribución de pacientes con carcinoma de mama según diagnóstico y clase molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.

	<b>LUMINAL B</b> (n 25)	<b>LUMINAL A</b> (n 20)	<b>TRIPLE NEGATIVO</b> (n 14)	<b>HER2 POSITIVO</b> (n 6)
<b>Adenocarcinoma I</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>Adenocarcinoma Ia</b>	<b>1 – 4 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIa</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>5 – 25 %</b>	<b>6 – 43 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIb</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>6 – 30 %</b>	<b>6 – 43 %</b>	<b>0 – 0 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIIa</b>	<b>5 – 20 %</b>	<b>3 – 15 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>3 – 49 %</b>
<b>Adenocarcinoma IIIb</b>	<b>4 – 16 %</b>	<b>5 – 25 %</b>	<b>1 – 7 %</b>	<b>1 – 17 %</b>
<b>Adenocarcinoma IV</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 5 %</b>	<b>0 – 0 %</b>	<b>1 – 17 %</b>

$\chi^2$  p 0,001

**Fuente:** Los autores

**Gráfico 2:** Distribución de pacientes con carcinoma de mama según recaídas y clase molecular. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Valencia - Venezuela, 2005 - 2015.



**Fuente:** Los autores  
 $\chi^2$  p 0,002