



Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico- Patológicas: estudio analítico de corte transversal.

*Correspondencia:

diegojr95@hotmail.com

Teléfono [593] 099 8023 066

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 145

Recibido: 10 Marzo 2020

Aceptado: 21 Julio 2020

Publicado: 31 Agosto 2020

Editor: Dra. Katherine García Matamoros

Membrete bibliográfico:

Jaigua J, Romo J, Murillo M, García J. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico- Patológicas: estudio analítico de corte transversal. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(2):133-148.

DOI: <https://doi.org/10.33821/483>

Copyright Jaigua J, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Prevalence of Molecular Types of Breast Cancer and Clinical-Pathological Characteristics: Cross-sectional analytical study.

Juan Diego Jaigua Rodríguez*¹, **Juan Diego Romo Urgilés¹**, **Magdali del Rocío Murillo Bacilio^{1, 2}**, **Jorge Luis García Alvear¹**

1. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca-Ecuador.
2. Servicio de Anatomía Patológica, Instituto del Cancer SOLCA, Cuenca-Ecuador.

Resumen

Introducción: La clasificación molecular del cáncer de mama se utiliza en el diagnóstico de lesiones desafiantes y para tener un pronóstico. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas en pacientes que acudieron a un centro oncológico.

Métodos: Este estudio analítico-transversal fue realizado en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, entre Agosto 2010-julio 2017. Se compilaron registros de mujeres con cáncer de mama con inmunohistoquímica molecular. Se midieron datos demográficos, clínicos, tipo Histológico, grado Histológico Combinado de Nottingham, estadio clínico de la NCCN-2017. La muestra fue no probabilística tipo censo. Se usa estadística descriptiva y análisis de asociación entre los tipos moleculares de cáncer de mama y características clínico-patológicas.

Resultados: 582 casos ingresaron al estudio. El Luminal A 205/582 (35.22%), Luminal B 204/582 (35.02%), Her2 80/582 (13.75%), Triple negativo 93/582 (15.98) su tipo histológico predominante fue el Ductal (92.96%). El estadio clínico de mayor prevalencia es el IIA (29.21%) y respecto al grado de Nottingham, el 76.80% fue grado III. Asociación estadísticas se reportaron entre edad >40 años y Tipo Luminal A, Edad >40 años y Triple Negativo; Tipo Ductal y Luminal A, Grado II De Nottingham y luminal A y triple negativo, Estadio clínico tardío y luminal A y HER 2 P<0.05.

Conclusión: El tipo molecular de cáncer de mama más frecuente fue el Luminal A y este tipo molecular está asociado estadísticamente con la edad >40 años edad, Grado II de Nottingham y Estadio clínico Tardío.

Palabras Clave: Neoplasias De La Mama, Inmunohistoquímica, Prevalencia, Patología.
DOI: 10.33821/483

Abstract

Introduction: The molecular classification of breast cancer is used in the diagnosis of challenging lesions and to have a prognosis. The objective of this study was to determine the prevalence of molecular types of breast cancer and their clinicopathological characteristics in patients who attended a cancer center.

Methods: This cross-sectional analytical study was carried out at the SOLCA-Cuenca Cancer Institute, between August 2010-July 2017. Registries of women with breast cancer were compiled with molecular immunohistochemistry. Demographic and clinical data, Histological type, Nottingham Combined Histological grade, NCCN-2017 clinical stage were measured. The sample was non-probabilistic, census type. Descriptive statistics and analysis of association between molecular types of breast cancer and clinicopathological characteristics are used.

Results: 582 cases entered the study. Luminal A 205/582 (35.22%), Luminal B 204/582 (35.02%), Her2 80/582 (13.75%), Triple negative 93/582 (15.98), its predominant histological type was Ductal (92.96%). The most prevalent clinical stage is IIA (29.21%) and with respect to the Nottingham grade, 76.80% was grade III. Statistical association were reported between age > 40 years and Luminal Type A, Age > 40 years and Triple Negative; Ductal and Luminal A type, Nottingham Grade II and luminal A and triple negative, Late clinical stage and luminal A and HER 2 P <0.05.

Conclusion: The most frequent molecular type of breast cancer was Luminal A and this molecular type is statistically associated with age > 40 years old, Nottingham Grade II and Late clinical stage

Key Words:

MESH: Breast Neoplasms, Immunohistochemistry, Prevalence, Pathology.

Free Text: Triple negative breast cancer

DOI: 10.33821/483

Introducción

El cáncer de mama, según la OMS, constituye el tumor más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Es una patología de etiología multifactorial, asociada a alteraciones genéticas y a estilos de vida poco saludables, así como a los cambios en los patrones reproductivos [1-3].

Según datos publicados por el Instituto del Cáncer SOLCA y el Ministerio de Salud Pública, constituye el cáncer de mayor frecuencia en mujeres del Ecuador con una incidencia de alrededor de 30 por cada 100 mil habitantes por año [4,5].

Las estrategias de prevención no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que se dan en los países de ingresos bajos y medios, donde el diagnóstico del problema se hace en fases avanzadas, por lo que es importante reforzar los mecanismos

de diagnóstico y tratamiento precoz para mejorar el pronóstico y supervivencia de las pacientes [1].

Se trata de una enfermedad heterogénea con distintos fenotipos histológicos, moleculares y clínicos. Aunque los sistemas tradicionales de clasificación que utilizan clínica y marcadores moleculares están bien establecidos y validados, permanecen insuficientes para reflejar la heterogeneidad biológica y clínica diversa del cáncer de mama [6].

El perfil de expresión genética ha tenido un impacto considerable en el nivel de comprensión de la biología del cáncer de mama. Mediante los estudios moleculares se han establecido varios grupos, cuyas entidades, han mostrado diferencias significativas en cuanto a su incidencia, factores de riesgo, pronóstico y sensibilidad al tratamiento [7].

Actualmente, el pronóstico del cáncer de mama no se relaciona solamente con la extensión anatómica de la enfermedad, sino que depende de algunas características biológicas relacionadas con el comportamiento intrínseco del tumor, como la expresión de receptores hormonales (receptor de estrógenos y progesterona), expresión positiva de HER2, ki-67, estadio y clasificación histológica. En la práctica clínica, la expresión o la ausencia de estos elementos nos permite distinguir entre diferentes subtipos de cáncer (Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple negativo), que requieren diferentes enfoques terapéuticos. La importancia de la clasificación molecular es bien reconocida y está en constante evolución: se están identificando varios subgrupos y están surgiendo nuevas terapias [8].

En la XIV Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen (2015) se destacó la importancia de los marcadores moleculares para la toma de decisiones terapéuticas y el establecimiento de normas apropiadas para su manejo, con las cuales en los últimos años, se ha conseguido una mejoría significativa en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes [2].

En este estudio, exploramos la clasificación molecular del cáncer de mama y su relación con características clínicas y patológicas, para obtener datos locales y actualizados, que permitan orientar la toma de decisiones en el manejo adecuado de las pacientes que padecen este tipo de cáncer.

Población y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional, analítico de corte transversal.

Escenario

El estudio se realizó en el Instituto del Cáncer SOLCA, de la ciudad de Cuenca -Ecuador. El período comprendido del estudio fue 1ro de Agosto del 2010 al 30 de julio del 2017. El período de campo fue considerado como período de reclutamiento y exposición. El seguimiento de los resultados se terminó el 14 de Junio del 2019 y el período de recopilación de datos terminó el 15 de Agosto del 2019.

Participantes

Participaron todos los registros de pacientes mujeres diagnosticadas y tratadas por primera vez en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama con estudio molecular en inmunohistoquímica. Se seleccionaron los registros de pacientes con todos los datos completos en la historia clínica. Se excluyeron historias clínicas cuyo diagnóstico correspondía a un carcinoma de mama in situ.

Variables

Las variables fueron descritas como edad, antecedentes familiares oncológicos, uso de anticonceptivos orales, lateralidad del tumor, tipo histológico, grado histológico Nottingham, estadio clínico. El tipo Histológico se categorizó según la clasificación de la OMS [9]. El grado Histológico Combinado de Nottingham: se clasificó en 3 grados según la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis [10]. Para la valoración del estadio clínico se usó la clasificación de la NCCN 2017 [11]. El tipo molecular: clasificación basada en la inmunohistoquímica, utilizando marcadores de expresión genética, según Perou et al [12].

Fuentes de datos / medición

Para cada variable se utilizó el software institucional para registro de historias clínicas como fuente de datos, se consultó el expediente clínico electrónico SOFTCASE. Los datos fueron compilados en una hoja electrónica para posteriormente ser transferidos al software estadístico. El método para la recolección de los datos fue la encuesta. Revisión documental de las historias clínicas del Departamento de Estadística del Instituto del Cáncer SOLCA, núcleo Cuenca. Para la recolección de datos se utilizó un formulario tipo cuestionario que consta con las variables de estudio: edad, antecedentes patológicos familiares, uso de anticonceptivos hormonales, lateralidad, cuadrante, estadio clínico, tipo histológico, Grado Histológico Combinado de Nottingham y tipo molecular de cáncer de mama.

Una vez recolectados los datos, se ingresaron en el software estadístico SPSS 19.0 versión libre, en una base de datos diseñada para su tabulación, presentación y análisis estadístico. Los datos recolectados fueron resumidos en tablas de frecuencia y agrupadas para su análisis e interpretación.

Control de las fuentes de sesgo

Se excluyeron historias clínicas cuyos datos no estuvieron completos, se evitó la imputación de datos perdidos o excluidos. El protocolo de este estudio fue pre aprobado por el Comité de docencia Institucional y por el comité de Bioética de la Universidad de Cuenca.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del centro oncológico.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje. En las variables principales se presenta intervalos de confianza para proporciones.

Métodos Estadísticos

Los promedios fueron comparados con T de student. Los porcentajes fueron comparados con Chi cuadrado. Los datos fueron tabulados en una hoja de Excel, posteriormente se migró a una hoja del programa estadístico SPSS para las ciencias sociales en su versión 23.

El análisis se realizó mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. A fin de identificar la asociación (valor p con significancia estadística <0.05) entre los tipos moleculares de cáncer de mama y sus características clínico-patológicas se utilizó el Chi².

Resultados

Participantes del estudio

Se analizaron 745 casos, de los cuales 582 historias clínicas cumplieron los criterios de inclusión. Los 163 casos restantes, no proporcionaban información para el estudio, debido a que carecían de clasificación molecular mediante inmunohistoquímica, no contaban con el estadio clínico o fallecieron sin realizarse los exámenes complementarios necesarios.

Descripción de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio 582 casos. La edad fue de 58.76 ±13.93 años. La edad más prevalente en las pacientes fue de 50 años. El caso registrado a más temprana edad fue a los 24 años, y el caso de edad más avanzada fue a los 96 años. El 92.26% de pacientes pertenece al grupo etario mayor de 40 años, distribuido preferentemente en edades de 50 a 59 años (27.84%), seguido del intervalo de 60 a 69 años (20.96%).

Dentro de los antecedentes oncológicos los más prevalentes fueron un cáncer previo de mama en un 11% y otras neoplasias (21.65%) (**Tabla 1**). El 20.79% de pacientes presentó el uso de algún tipo de anticonceptivo hormonal. De acuerdo a la presentación, el lado izquierdo y el CSE representan las localizaciones con mayor prevalencia.

De acuerdo a la Inmunohistoquímica, el tipo molecular de mayor prevalencia fue el Luminal A con el 35.22% (**Tabla 2**).

Tabla 1. Distribución según Características Clínicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama.

Características Clínicas		Frecuencia N = 582	Porcentaje (%)
Edad	<40	45	7.40
	>40	537	92.26
Antecedentes Patológicos Familiares Oncológicos	No	365	62.71
	Cáncer de Mama	64	11.00
	Cáncer de Colon	20	3.44
	Cáncer de Pulmón	7	1.20
	Otros	126	21.65
Uso De Anticonceptivos Hormonales	Si	121	20.79
	No	461	79.21
Lateralidad	Derecho	279	47.94
	Izquierdo	303	52.06
Cuadrante	CSE*	326	56.01
	CIE	52	8.93
	CSI	100	17.18
	CII	44	7.56
	Retroareolar	60	10.31

*CSE: Cuadrante Superior Externo. CIE: Cuadrante Inferior Externo. CSI: Cuadrante Superior Interno. CII: Cuadrante Inferior Interno.

Tabla 2. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama.

Clasificación Molecular	Frecuencia n=582	Porcentaje (%)	IC95%
Luminal A	205	35.22	35.06-35.38%
Luminal B	204	35.05	34.89-35.21%
Her 2	80	13.75	13.63-13.86%
Triple Negativo	93	15.98	15.86-16.10%

Se observa que un 92.96% de las pacientes presentan un carcinoma de tipo ductal, seguido del tipo lobular con un 2.41%. Los tipos histológicos menos frecuentes representan el 4.63% (tubular: 0.52%, medular: 0.86%, mucinoso: 2.06%, apócrino 0.17%, metaplásico: 0.17%, papilar: 0.86%). Para el grado de Nottingham se registró al grado III con el 76.80%. El estadio clínico con mayor prevalencia es el IIA con 29.21%, y el estadio IV que denota metástasis a distancia, sugiere un 8.93% (Tabla 3).

Todos los tipos moleculares de cáncer de mama se presentan con mayor prevalencia en el grupo etario mayor de 40 años. Al tomar en cuenta los antecedentes oncológicos, el criterio de mayor prevalencia es el cáncer de mama, con valores desde 7.50% para HER2, hasta 12.75% para el Luminal B. Porcentajes de hasta el 81.95% no presentan historial de administración hormonal. Existe asociación estadísticamente significativa entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A ($P=0.001$), y Triple Negativo ($P<0.001$), además entre la presencia de antecedentes oncológicos y el tipo

molecular Luminal A ($P=0.038$), sin existir asociación con un antecedente de cáncer individual ($P>0.05$). Por otro lado, no existe relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y los tipos moleculares ($P>0.05$).

Tabla 3. Distribución según Características Patológicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama.

Características Patológicas		Frecuencia N = 582	Porcentaje (%)
Tipo Histológico	Ductal	541	92.96
	Lobular	14	2.41
	Otros	27	4.63
Grado Combinado De Nottingham	I	14	2.41
	II	121	20.79
	III	447	76.80
Estadio Clínico	I	68	11.68
	IIA	170	29.21
	IIB	116	19.93
	IIIA	99	17.01
	IIIB	51	8.76
	IIIC	26	4.47
	IV	52	8.93

Tabla 4. Asociación entre Tipo Molecular y Características Clínicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama.

	Edad			
	>40 Años n=537	<40 Años n=45		
Luminal A	199 (97.07)	6 (2.93)	205	0.001*
Luminal B	189 (92.65)	15 (7.35)	204	0.0801
Her 2	72 (90.00)	8 (10.00)	80	0.413
Triple Negativo	77 (82.79)	16 (17.21)	93	<0.001*
	Antecedentes Oncológicos Familiares			
	Presentes n=237	Ninguno n=365		
Luminal A	88 (42.93)	117 (57.07)	205	0.038*
Luminal B	68 (33.33)	136 (66.67)	204	0.148
Her 2	22 (27.50)	58 (72.50)	80	0.051
Triple Negativo	39 (41.94)	54 (58.06)	93	0.312
	Anticonceptivos Hormonales			
	Si=121	No=461		
Luminal A	37 (18.05)	168 (81.95)	205	0.229
Luminal B	42 (20.59)	162 (79.41)	204	0.930
Her 2	17 (21.25)	63 (78.75)	80	0.913
Triple Negativo	25 (26.88)	68 (73.12)	93	0.114

Tabla 5. Asociación entre Tipo Molecular de Cáncer de Mama y Características Patológicas en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama.

Tipo Molecular	Tipo Histológico		Total	P
	Ductal N=541	Otros N=41		
LUMINAL A	181 (88.29%)	24 (11.71%)	205	0.001*
LUMINAL B	192 (94.12%)	12 (5.88%)	204	0.421
HER 2	78 (97.50%)	2 (2.50%)	80	0.087
TRIPLE NEGATIVO	90 (96.77%)	3 (3.23%)	93	0.116

Tipo Molecular	Grado de Nottingham		Total	P
	Grado III N=447	Otros N=135		
LUMINAL A	135 (65.85%)	70 (34.15%)	205	<0.001*
LUMINAL B	162 (79.41%)	42 (20.59%)	204	0.274
HER 2	67 (83.75%)	13 (16.25%)	80	0.113
TRIPLE NEGATIVO	83 (89.25 %)	10 (10.75%)	93	0.002*

Tipo Molecular	Estadio Clínico		Total	P
	Tardío* N=334	Temprano** N=238		
LUMINAL A	106 (51.71%)	99 (48.29%)	205	0.007*
LUMINAL B	122 (59.80%)	82 (40.20%)	204	0.802
HER 2	59 (73.75%)	21 (26.25%)	80	0.004*
TRIPLE NEGATIVO	57 (61.29%)	36 (38.71%)	93	0.640

*Estadios Tardíos: IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV

**Estadios Tempranos: I y IIA

Resultados Principales

Los tipos moleculares presentan una elevada prevalencia del carcinoma ductal con el 88.29% para el Luminal A, hasta el 97.50% para el HER2; seguido del tipo lobular con el 2.45% para el Luminal B y el 4.39% para el Luminal A; de acuerdo al Grado Histológico Combinado de Nottingham, todos los tipos moleculares de cáncer de mama presentan porcentajes elevados para el grado III, así, el 65.85% para el Luminal A, hasta el 89.25% para el Triple Negativo. En base al estadio clínico los tipos moleculares Luminal A, Luminal B y Triple Negativo presentan una mayor prevalencia del estadio IIA, con el 30.73%, 28.92% y 34.41%, respectivamente; mientras que el tipo molecular HER2 cuenta con su mayor prevalencia en el estadio IIB con el 21.25%. Respecto al total de casos analizados, el 59.11% representa historiales de pacientes diagnosticadas en estadios tardíos. Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A ($P=0.001$), además entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A ($P<0.001$) y Triple Negativo ($P=0.002$). Se presenta también relación estadística entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y los tipos moleculares Luminal A ($P=0.007$) y HER2 ($P=0.004$).

Discusión

Según un metaanálisis realizado en el año 2010 por el National Institute of Health de Estados Unidos, el tipo molecular de mayor prevalencia es el Luminal A, éste representa el 71.3% de los 10159 casos estudiados, donde el Luminal B figura el 6.29%, mientras el HER2 y el Triple Negativo reflejan el 6.2% y el 16.22%, respectivamente [13]. En la casuística estudiada, la prevalencia del tipo Luminal A consta del 35.22%, mientras que el Luminal B, con una prevalencia elevada, representa el 35.05%; en tanto HER2 y Triple Negativo corresponden al 13.74% y 15.98%, respectivamente. Un estudio realizado en Colombia, en el año 2016, presenta resultados aproximados a los de esta investigación en el porcentaje de casos de tipo Luminal B, con un 40.86% de los casos analizados [14].

El riesgo de padecer este cáncer aumenta de manera directamente proporcional a la edad hasta el grupo de 60 a 69 años, luego del cual se evidencia una deflexión porcentual. De acuerdo al estudio de DeSantis C. et al, el 95% de los casos ocurren en pacientes mayores de 40 años, habiendo obtenido un resultado similar (92.26%) en la población en estudio [15]. Según la Sociedad Americana del Cáncer, la mayor prevalencia se presenta en el grupo de 60 a 69 años, con un 25.87%, seguido del grupo etario de 50 a 59 años, con un 24.51% [16]. De manera análoga al análisis de DeSantis C. et al, donde el 52% de los pacientes se encuentran en el intervalo de 50 – 70 años, en la presente investigación se encontró que el 48.8% de los casos fueron pacientes en el intervalo etario de 50 a 69 años, con un 27.84% dentro de los 50 a 59 años y el 20.96% dentro de los 60 a 69 años [15, 16].

En el estudio realizado se determinó que, de acuerdo a los grupos de edad, la prevalencia del tipo Luminal A alcanzó su máximo entre los pacientes de 50 – 59 años (25.37%), de igual manera los tipos Luminal B, HER2 y Triple Negativo, con valores de 27.94%, 28.75% y 32.26%, respectivamente. Según Fallahpuor S. et al, en su estudio realizado en el Ontario Cancer Registry, en el 2017, con datos similares, la prevalencia de cáncer Luminal B, HER2 y Triple Negativo, fue mayor entre las personas de 50 – 59 años, con valores de 29.09%, 31.28% y 24.72%, respectivamente. No así, el tipo Luminal A presentó una distribución de mayor importancia en el subgrupo de 60 – 69 años, con un 27.20%, manteniéndose, en dicho estudio, el rango de 50 – 69 años con la mayor prevalencia [17]. Los datos de significancia estadística reflejan asociación entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A ($P=0.001$) y Triple Negativo ($P<0.001$). El estudio de Ozmen V. coincide con la presente investigación, donde se demuestra asociación estadística entre la edad >40 años y el tipo molecular Luminal A ($P<0.001$), pero en el mismo se encuentra, además, asociación con el tipo Luminal B ($P=0.028$) [18]. Por otro lado, Bauer K. et al, en su estudio llegó a la conclusión de que existe relación significativa entre la edad >40 años y el tipo molecular Triple Negativo ($P<0.001$), resultados que demuestran diferentes tipos de asociación en poblaciones con características demográficas distintas [19].

Según Brewer H. et al, en su estudio desarrollado en el Reino Unido, el 15% de su análisis presentó antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama [20], por otro lado, Sackey H. et al, en Suecia, afirmó que el 11.84% presentó historial de esta neoplasia [21]. Estos resultados son similares a los obtenidos del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca, ya que el 11% de mujeres diagnosticadas en el periodo en el que se llevó a cabo el estudio, refieren antecedentes familiares de cáncer de mama. Dentro de los tipos moleculares, los

antecedentes de esta clase de cáncer varían desde el 7.50% para HER2, 8.60% para el Triple Negativo, 11.71% para Luminal A, hasta el 12.75% para Luminal B. Mientras que, al comparar los datos con el estudio realizado por Gaudet M. et al, éste presenta la menor prevalencia con el tipo HER2, con el 6.31%, en tanto que, el Triple Negativo posee un 15.28%, siendo la prevalencia más elevada de los tipos moleculares [22]. Al analizar los datos obtenidos en este proyecto, existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo molecular Luminal A y la presencia de antecedentes patológicos familiares oncológicos ($P=0.038$), sin existir asociación con un antecedente de cáncer individualmente ($P>0.05$).

La asociación entre el cáncer de mama y el uso de anticonceptivos hormonales es aún controversial. Según Beaver E. et al, el uso prolongado de anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de sufrir cáncer de mama (OR 1.5), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ($P>0.05$). En esta investigación se encontró que el 79.21% de los casos no presentaron uso de anticonceptivos hormonales, por lo tanto, según los resultados, ninguno de los tipos moleculares de cáncer de mama tiene asociación estadística con el uso de anticonceptivos hormonales ($P>0.05$) [23].

De acuerdo a varios estudios realizados, se demuestra que la presentación del carcinoma en la mama izquierda es ligeramente más prevalente que en la mama derecha. Thorsen J. et al, en el año 2015, en su estudio señaló que el 48.3% de tumores estaban ubicados en la mama derecha, mientras que el 51.7% se localizaron en el lado izquierdo. Los datos obtenidos revelan que el 47.94% de carcinomas se presentan en la mama derecha y el 52.06% en el lado izquierdo; concordando así con los artículos en mención [24].

En referencia a la distribución por cuadrantes, existe un predominio de presentación en el CSE, los datos que se han presentado reflejan un 56.01%, seguido del CSI con 17.18%, el retroareolar 10.31%, finalmente los cuadrantes CIE y CII, con 8.93% y 7.56%, respectivamente. Según Wu S. et al, en su investigación, el CSE corresponde al 50.2% de los pacientes en estudio, así el CSI representa el 21.9%, los carcinomas retroareolares forman el 10.3%, en tanto, el CIE y el CII señalan un 11.9% y 5.7%, individualmente, porcentajes similares a los encontrados en el estudio [25].

Al ser el cáncer de mama una patología de gran complejidad, ha sido clasificada con diferentes criterios, los cuales permiten analizarlo de manera integral, tomar decisiones terapéuticas, dar valores pronósticos y predecir la respuesta del mismo, ante diferentes abordajes. El tipo histológico más prevalente, según Chen Z. et al, es el carcinoma ductal con valores de 76.96%, después del cual se encuentra el carcinoma lobular con el 9.2%, mientras que el 13.84% reconoce a sus otras variantes. En esta investigación se observa que 92.96% de casos son de tipo ductal, mientras que el 2.41% está representado por el carcinoma lobular, y el 4.63% restante refleja las demás variedades histológicas de menor prevalencia, difiriendo con los resultados del autor mencionado, probablemente debido a las características sociodemográficas de la población y el factor operador-dependiente de dicha clasificación [26].

En el estudio realizado en The Ontario Cancer Registry, todos los tipos moleculares presentan una mayor prevalencia del tipo histológico ductal, desde valores del 63.62% para el Luminal A, hasta el 74.44% para el HER2; respecto al tipo lobular las cifras varían entre el

1.73% para el Triple Negativo, hasta un 12.56% del total de Luminal A. La información obtenida en el presente, señala que el carcinoma ductal corresponde desde el 88.29% del tipo Luminal A, hasta el 97.5% del total de casos HER2; por otro lado, el tipo lobular cuenta con el 2.45% de cánceres Luminal B y el 4.39% de Luminal A, teniendo presente que no existen casos de neoplasias lobulares en los tipos moleculares HER2 y Triple Negativo. Los resultados indican que existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A ($P=0.001$). En el estudio mencionado anteriormente, Fallahpour, S. et al, analizando una población de 29833 casos, demostró que existe asociación estadística entre el tipo histológico ductal y todos los tipos moleculares de cáncer de mama ($P<0.001$), evidenciándose así, que diferentes grupos poblacionales presentan asociaciones distintas, dependientes de sus características moleculares intrínsecas y la exposición a factores externos [17].

Los datos obtenidos de acuerdo al Grado Histológico Combinado de Nottingham, revelan que el 76.80% de casos fueron diagnosticados dentro del grado III, el 20.79% como grado II y el 2.41% como grado I. Al comparar los datos con el estudio de Maffuz-Aziz A. et al, se encuentra una gran diferencia de valores, ya que éste reporta un 34.6% para el grado III, 54.1% para el grado II y 9.1% para el grado I, estos resultados demuestran el tardío diagnóstico en la población estudiada [27]. Según Engstrom M. et al, al analizar los tipos moleculares según el grado de Nottingham, el 10.39% de Luminal A se encuentra en grado III, mientras que, en los tipos Luminal B, HER2 y Triple Negativo la mayoría de casos se presentan en este grado, representando así, el 45.14%, 83.33% y el 67.01%, respectivamente [28]. Al comparar estos resultados con la información obtenida, existe similitud en los tipos HER2 y Triple Negativo, con un 83.75% y 89.25%, individualmente, mientras que, los casos Luminal A y Luminal B muestran una mayor prevalencia de carcinomas poco diferenciados en la población estudiada, con valores de 65.85% y 79.41%, correspondientemente. Con los resultados presentados, existe asociación estadísticamente significativa entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A ($P<0.001$) y Triple Negativo ($P=0.002$). Estos datos pueden compararse con los presentados por Engstrom M. et al, en cuyo estudio se evidenció asociación significativa ($P<0.001$) con todos los tipos moleculares de cáncer de mama, lo cual permite comparar la distribución de los tipos moleculares en grados de mayor o menor diferenciación en poblaciones diferentes [28].

Maffuz-Aziz A. et al, en su estudio realizado en una población mexicana, describe que el 40.7% de casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en estadios tempranos (I y IIA), mientras que, en el 50.6% el diagnóstico se realizó en estadios localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), en tanto que el 8.6% se encontró en estadio IV [27]. Datos comparables se encuentran en la población analizada, con un 40.89% en los estadios I y IIA, el 50.17% con enfermedad avanzada (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) y el 8.93% con presencia de metástasis a distancia (IV). La clasificación molecular refleja que el carcinoma Luminal A se presenta en el 5,37% de los casos como enfermedad metastásica (IV), en tanto el tipo Luminal B, HER2 y Triple Negativo presentan prevalencias de 9.31%, 13.75% y 11.83%, respectivamente. Estos datos muestran una mayor prevalencia del estadio IV en la población analizada en comparación con los resultados del estudio de Ferguson N. et al, donde el estadio IV representa el 4.70% para el Luminal A, pasando por el 5.99% para el Luminal B, el 7.89% para el HER2 y finalmente el 5.68% para el tipo molecular Triple Negativo. Los datos analizados muestran que existe asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y

los tipos moleculares Luminal A ($P=0.007$) y HER2 ($P=0.004$). Ferguson N. et al, en su estudio pone en evidencia asociación estadística entre los estadios clínicos tardíos y todos los tipos moleculares de cáncer de mama ($P<0.001$), lo cual demuestra la importancia de analizar la distribución individual de los tipos moleculares en grupos poblacionales diferentes [29].

Conclusiones

El tipo molecular de mayor prevalencia es el Luminal A (35.22%), seguido del tipo Luminal B (35.05%). Las mujeres mayores de 40 años de edad presentan la mayor prevalencia de casos de cáncer de mama (92.96%). El tipo histológico ductal es el más representativo en la población analizada (92.96%). El grado III de Nottingham refleja el mayor porcentaje al diagnóstico de la neoplasia (76.80%). El estadio clínico de mayor prevalencia entre las pacientes es el IIA (29.21%), a pesar de que el 59,11% de los casos analizados corresponden a estadios tardíos. Existe asociación estadísticamente significativa entre la característica clínica edad >40 años y los tipos moleculares Luminal A y Triple Negativo. Existe relación estadística entre el historial de antecedentes patológicos familiares oncológicos (carga genética) y el tipo molecular Luminal A. El uso de anticonceptivos hormonales no presenta asociación estadísticamente significativa con los tipos moleculares de cáncer de mama. Existe relación significativa entre el tipo histológico ductal y el tipo molecular Luminal A. Se presenta asociación estadística entre el grado III de Nottingham y los tipos moleculares Luminal A y Triple Negativo. Existe relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico en estadios clínicos tardíos y los tipos moleculares Luminal A y HER2.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Hospital de Solca-Cuenca, lugar en donde se realizó el presente estudio.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Información adicional

Abreviaturas

HER2: receptor estrogénico
CSE: Cuadrante Superior Externo.
CIE: Cuadrante Inferior Externo.
CSI: Cuadrante Superior Interno.
CII: Cuadrante Inferior Interno.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de los artículos consultados en la presente revisión.

Contribuciones de los autores

JDJR: idea de investigación revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo.

JDRU: idea de investigación revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo

MDRMB: Idea de investigación, dirección de la investigación, análisis crítico del artículo.

JLGA: Diseño metodológico, análisis crítico, análisis estadístico.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

El protocolo de la presente investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca y el departamento de docencia del Hospital de Solca-Cuenca.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudio de bases de datos.

Información de los autores

Juan Diego Jaigua Rodríguez: Médico por la Universidad de Cuenca, libre ejercicio profesional.

Correo: diegojr95@hotmail.com



<https://orcid.org/0000-0002-5161-514X>

Juan Diego Romo Urgilés: Médico por la Universidad de Cuenca, libre ejercicio profesional.

Correo: juandiegoru@hotmail.com

Magdali del Rocío Murillo Bacilio, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cuenca, Especialista en Anatomía Patológica por la Universidad del Azuay, Magíster en Investigación de la Salud por la Universidad de Cuenca. Médica Patóloga del Instituto del cáncer Solca-Cuenca.

Correo: magdali.murillob@ucuenca.edu.ec

Jorge Luis García Alvear: Doctor en medicina y Cirugía, Diploma Superior en Bioestadística por la Universidad de Cuenca, Diploma Superior en Educación Universitaria en Ciencias de la Salud por la Universidad de Cuenca, Magister en Seguridad e Higiene Industrial por la Universidad de Cuenca.

Correo: jorge.garcia@ucuenca.edu.ec

Referencias

1. OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html#>
2. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Et al. 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.* 2015;26(8):1533-46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: [25939896](#); PMCID: PMC4511219.
3. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer.* 2008;113(8 Suppl):2221-43. DOI: 10.1002/cncr.23844. PMID: [18816619](#).
4. SOLCA Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, Matriz Guayaquil [Internet]. 2013 [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.solca.med.ec/>
5. Ministerio de Salud Pública. El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama – [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2017]. SU: [MSP/boletin](#)
6. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology.* 2017 Feb;49(2):111-119. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.10.012. Epub 2016 Dec 28. PMID: [28040199](#).
7. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S26-35. DOI:10.1016/j.breast.2015.07.008. Epub 2015 Aug 5. PMID: [26253814](#).
8. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189127. DOI: 10.1371/journal.pone.0189127. PMID: [29211792](#); PMCID: PMC5718505.
9. IARC Publications - Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs [Internet]. 2003 [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/>
10. Argani P, Cimino-Mathews A. Overview of Histologic Grade: Nottingham Histologic Score ("Elston Grade"). *Johns Hopkins Medicine JHM* [Internet]. 2015 [citado 22 de febrero de 2018]. SU: [pathology/jhu/breast](#)

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
12. Bernhardt SM, Dasari P, Walsh D, Townsend AR, Price TJ, Ingman WV. Hormonal Modulation of Breast Cancer Gene Expression: Implications for Intrinsic Subtyping in Premenopausal Women. *Front Oncol*. 2016 Nov 14;6:241. DOI: 10.3389/fonc.2016.00241. PMID: [27896218](#); PMCID: PMC5107819.
13. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE van, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med*. 2010 May 25;7(5):e1000279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279. PMID: [20520800](#); PMCID: PMC2876119.
14. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suarez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016 Jul;37(7):669-676. DOI: 10.1093/carcin/bgw043. Epub 2016 Apr 16. PMID: [27207651](#); PMCID: PMC4936382.
15. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):31-42. DOI: 10.3322/caac.21320. Epub 2015 Oct 29. PMID: [26513636](#)
16. Alteri R, Bertaut T, Brinton L, Fedewa S, Freedman R, Gansler T, et al. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. [Internet]. 2015 [citado 22 de febrero de 2018]. SU: cancer.org/pdf
17. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017 Sep 25;5(3):E734-E739. DOI: 10.9778/cmajo.20170030. PMID: [28951445](#); PMCID: PMC5621954.
18. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, Gammon MD, Douglas Thompson W, Bernstein JL. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(2):587-97. DOI: 10.1007/s10549-011-1616-x. Epub 2011 Jun 11. PMID: [21667121](#); PMCID: PMC3721192.
19. Özmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health*. 2014 Apr 1;10(2):98-105. DOI: 10.5152/tjbh.2014.1988. PMID: [28331652](#); PMCID: PMC5351477.
20. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):193-200. DOI: 10.1007/s10549-017-4325-2. Epub 2017 Jun 3. PMID: [28578505](#); PMCID: PMC5511313.
21. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Edgren G, Frisell J, Hartman M. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res*. 2016 Oct 18;18(1):105. DOI: 10.1186/s13058-016-0764-7. PMID: [27756431](#); PMCID: PMC5069805.
22. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* 2007;109(9):1721-8. DOI: [10.1002/cncr.22618](#) Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.22618>
23. Beaber EF, Malone KE, Tang MT, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):755-64. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0944. Epub 2014 Mar 14. PMID: [24633144](#); PMCID: PMC4032363.
24. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(4):314-20. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6456. Epub 2015 Nov 23. PMID: [26598752](#).

25. Wu S, Zhou J, Ren Y, Sun J, Li F, Lin Q, Lin H, He Z. Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. *Int J Surg.* 2014;12(5):394-8. DOI: 10.1016/j.ijso.2014.03.011. Epub 2014 Mar 20. PMID: [24657350](#).
26. Chen Z, Yang J, Li S, Lv M, Shen Y, Wang B, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLoS One.* 2017 Sep 1;12(9):e0182397. DOI: 10.1371/journal.pone.0182397. PMID: [28863134](#); PMCID: PMC5580913.
27. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir.* 2017;85(3):201-7. SU: [sciencedirect/S000974111630069X](#)
28. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Aug;140(3):463-73. DOI: 10.1007/s10549-013-2647-2. Epub 2013 Jul 31. PMID: [23901018](#); PMCID: PMC3742963.
29. Ferguson NL, Bell J, Heidel R, Lee S, Vanmeter S, Duncan L, et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J.* 2013;19(1):22-30. DOI: 10.1111/tbj.12059. Epub 2012 Dec 13. PMID: [23240985](#).