



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Asociación de marcadores moleculares con factores clínicos patológicos en el cáncer de mama

Association of molecular markers with clinicopathological factors in breast cancer

Mónica Hernández-Frómata<sup>1</sup>✉, Yarelis de Armas-Hernández<sup>1</sup>, José Caridad Díaz-Cabrera , Ivel Zaldívar-Garit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar Del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr Ernesto Che Guevara de la Serna. Pinar Del Río, Cuba.

**Recibido:** 07 de enero de 2023

**Aceptado:** 27 de mayo de 2023

**Publicado:** 02 de agosto de 2023

**Citar como:** Hernández-Frómata M, de Armas-Hernández Y, Díaz-Cabrera JC, Zaldívar-Garit I . Asociación de marcadores moleculares con factores clínicos patológicos en el cáncer de mama. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5882. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5882>

#### RESUMEN

**Introducción:** el uso de biomarcadores en el cáncer de mama ha permitido personalizar el tratamiento y el pronóstico.

**Objetivo:** identificar la asociación entre los marcadores moleculares con los factores clínicos patológicos en el cáncer de mama en Pinar del Río.

**Métodos:** se realizó un estudio probabilístico observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo a 384 pacientes de ellas se seleccionó 96 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas entre enero 2007 y diciembre 2011, atendidas en el Centro de Atención al Paciente Oncológico Tercer Congreso. Se estudiaron variables clínicas, anatomopatológicas, biomoleculares y de seguimiento.

**Resultados:** predominó el subtipo de receptores de estrógenos, con el 70,8 % seguido de los receptores de progesterona con un 56,3 %. El 34,4 % de las mujeres pertenecían al grupo entre 51 y 60 años. Se encontró asociación entre la recidiva y los subtipos de receptores de estrógenos ( $p=0,03$ ), progestágenos ( $p=0,01$ ) y HER-2 ( $p=0,02$ ); los dos últimos también mostraron asociación con la metástasis, con un  $OR=23,92$  para los HER-2 positivo.

**Conclusiones:** no se encontró asociación entre las características clínicas estudiadas y los subtipos moleculares. Los tumores con expresión HER-2 tuvieron tendencia a mayor dispersión de sus diámetros. La recidiva se asoció a todos los subtipos, mientras que la metástasis lo hizo en los subtipos con positividad de receptores de progesterona y HER-2, en este último incrementando el riesgo de metástasis.

**Palabras clave:** Biomarcadores de Tumor; Neoplasias de la Mama; Receptores.

## ABSTRACT

**Introduction:** the use of biomarkers in breast cancer has made it possible to personalise treatment and prognosis.

**Objective:** to identify the association between molecular markers and clinicopathological factors in breast cancer in Pinar del Río.

**Methods:** An observational, descriptive, longitudinal and retrospective probabilistic study was carried out on 384 patients, of which 96 patients with breast cancer diagnosed between January 2007 and December 2011, attended at the Third Congress Oncology Patient Care Centre, were selected. Clinical, anatomopathological, biomolecular and follow-up variables were studied.

**Results:** The estrogen receptor subtype predominated with 70,8 % followed by progesterone receptors with 56,3 %. Of the women, 34,4 % were in the 51-60 age group. Associations were found between recurrence and estrogen receptor ( $p=0,03$ ), progesterone receptor ( $p=0,01$ ) and HER-2 ( $p=0,02$ ) subtypes; the latter two also showed association with metastasis, with an OR=23,92 for HER-2 positive.

**Conclusions:** no association was found between the clinical characteristics studied and the molecular subtypes. Tumours with HER-2 expression tended to have a greater dispersion of their diameters. Recurrence was associated with all subtypes, while metastasis was associated with progesterone receptor-positive and HER-2-positive subtypes, the latter increasing the risk of metastasis.

**Keywords:** Biomarkers, Tumor; Breast Neoplasms; Receptors.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se produce por un crecimiento incontrolado de las células de la glándula mamaria y es el cáncer más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres de prácticamente todo el mundo. Se presenta con una frecuencia mucho mayor en mujeres que en hombres, entre los que se reporta una incidencia menor al 1 % de los casos de cáncer de mama anualmente.<sup>(1)</sup> Pueden presentarse a cualquier edad de la vida, pero son más frecuentes en las mujeres de más edad. Suelen escasear en las mujeres menores de 40 años y son raros en las menores de 30, aunque ha habido un incremento a estas edades en los últimos años.<sup>(2)</sup>

La importancia global del cáncer es incuestionable, considerado la segunda causa de muerte a nivel mundial. La incidencia de diferentes cánceres había aumentado tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo como resultado de la creciente exposición a los factores de riesgo y la esperanza de vida. El cáncer de mama es uno de los más comunes con más de 1.300.000 casos y 450.000 muertes cada año en todo el mundo. El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres de 35-54 años de edad. En 2012 dio lugar a 521.907 muertes en el mundo y 131.347 en Europa.<sup>(3)</sup>

Cada año se diagnostican en Cuba más de 2 200 nuevos casos de cáncer de mama y las edades de 50 a 64 años son las de mayor riesgo, durante el año 2014, esta entidad representó el 17 % de todos los cánceres femeninos, y la incidencia en esta población, de 20 años o más, era de 81,9 por cada 100000 mujeres. Cifra que incrementó en el 2015, con 3748 nuevos casos.<sup>(1,4)</sup>

De igual manera la provincia de Pinar del Río refleja un incremento tanto en la incidencia como en la mortalidad por cáncer de mama. Según datos estadísticos de la Dirección Provincial de Salud de Pinar del Río, en el 2019 existía una prevalencia de 775 pacientes con esta enfermedad.<sup>(5,6)</sup>

Numerosos aspectos relacionados con el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer de mama han centrado la atención de una parte considerable de las investigaciones científicas en las últimas décadas, un hecho que, trasladado a la práctica diaria, ha supuesto una revolución en el manejo de esta enfermedad.

Entre lo más destacado se encuentran la evolución tecnológica de los métodos de detección (mamografía digital, sistemas de lectura asistida por ordenador y tomosíntesis), el desarrollo de un sistema estandarizado para la interpretación de las pruebas de imagen, la incorporación de técnicas quirúrgicas menos invasivas, la mejora de los tratamientos sistémicos y los recientes avances en el campo de la genómica. Al mismo tiempo, han aumentado la conciencia social y la aceptación del cáncer de mama, y sus altas tasas de incidencia y mortalidad han llevado a los gobiernos de muchos países desarrollados a destinar ingentes recursos económicos para introducir estrategias de detección precoz.<sup>(1)</sup>

Los tumores de mama se clasifican histológicamente según la ubicación de origen. Los tumores ductales se desarrollan en los conductos mamarios y representan el 80 % de los tumores. Los tumores lobulillares se desarrollan dentro de los lóbulos y representan del 10 al 15 % de los casos. Otros subtipos representan menos del 10 % de los casos diagnosticados por año. Los pacientes con carcinoma ductal invasivo presentan mayor compromiso linfático y peor pronóstico que los tipos menos comunes de carcinoma de mama.

El sistema de estadificación ampliamente utilizado es la clasificación de tumores malignos Tumor-Nodo-Metástasis (TNM), según lo recomendado por la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC), que es un sistema de base anatómica que registra la extensión ganglionar primaria y regional del tumor y la ausencia o presencia de metástasis. La evaluación de estos parámetros permite determinar la estadificación que varía desde la etapa 0 a la IV.<sup>(1)</sup>

El desarrollo del cáncer de mama implica una progresión a través de una serie de procesos intermedios, comenzando con la hiperproliferación ductal, seguida de una evolución posterior a carcinoma in situ, carcinoma invasivo y finalmente a enfermedad metastásica. Un gran aporte de la bioquímica y la biología molecular ha sido la introducción de minuciosos estudios para determinar el tipo de cáncer en base a las características moleculares de las células tumorales. Estos estudios consisten en la identificación de biomarcadores tumorales que son determinantes por su valor para determinar la elección del mejor tratamiento farmacológico y por su valor predictivo en cuanto a la evolución de la enfermedad y el pronóstico.<sup>(1)</sup>

Aunque la mayoría de estos marcadores son proteínas, recientemente, los patrones de expresión génica y el ADN alterado identificado en el tejido tumoral también han cobrado importancia como marcadores tumorales.<sup>(1,7)</sup>

Por ello, se desarrolló la presente investigación, con el objetivo de identificar posible asociación entre los marcadores moleculares y los factores clínicos patológicos en el cáncer de mama.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio probabilístico, observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el Centro de Atención al Paciente Oncológico Tercer Congreso de la provincia Pinar del Río, de las pacientes con cáncer de mama, durante el período comprendido entre 2016-2021. El universo estuvo constituido por 384 pacientes femeninas y la muestra por 96 pacientes con cáncer de mama, diagnosticadas entre enero 2007 y diciembre 2011, que fueron atendidas en el Centro de Atención al Paciente Oncológico Tercer Congreso en el período del estudio, de las que se seleccionó una muestra de 96 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

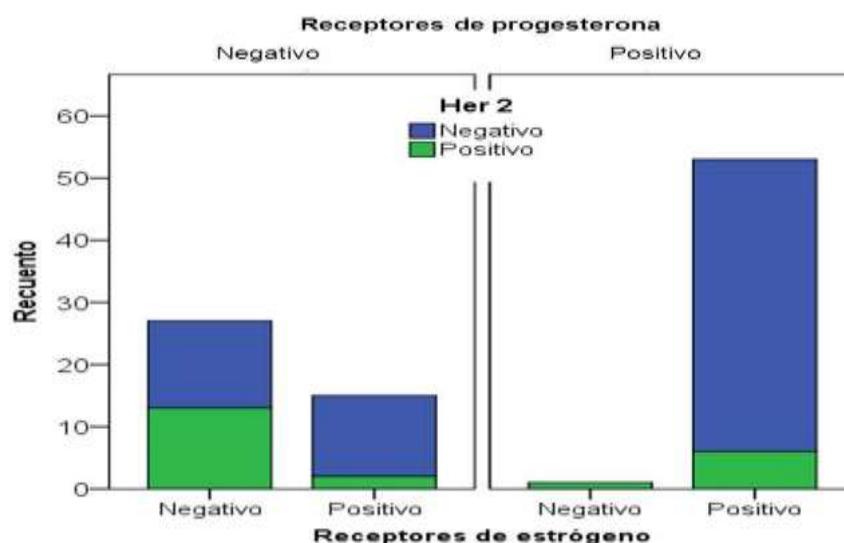
Se utilizaron las variables: edad (variable agrupada en grupos de edades con rango de clase igual 6, expresada en años cumplidos), Hipertensión arterial, Cardiopatía isquémica, Diabetes Mellitus, Asma bronquial (Según antecedente o medicación actual), Infiltración (linfocelular o perineural, según reporte anatómo-patológico) y Recidiva, Metástasis, Receptores de estrógeno, Receptor de progesterona y Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) (Según historia clínica)

Las fuentes de obtención de la información constituyeron las historias clínicas individuales y la base de datos de pacientes de la institución y el servicio de atención al cáncer de mama.

Fueron cumplidos los principios de la ética médica para el desarrollo de las investigaciones en salud, manteniendo en cada etapa de trabajo el apego a las normas científicas internacionales.

## RESULTADOS

Se encontró mayor coincidencia en cuanto a la positividad de los marcadores moleculares de los receptores de progesterona y los receptores de estrógenos, no siendo así con el HER 2 pues esta muestra mayor positividad ante la negativización de los demás marcadores.



**Fig. 1** Correspondencia entre los resultados de los marcadores moleculares.

El grupo de edad más representado es entre 51 y 60 años con el 34,4 %, se diagnosticó en 34 mujeres menores de 50 años, que representan el 35,4 % de las 96 pacientes estudiadas.

De los antecedentes la Hipertensión arterial es la más frecuente y ninguno de los demás evaluados guarda relación significativa con los resultados de los marcadores moleculares ni constituyen factores de riesgo de positividad de los diferentes marcadores tenidos en cuenta en el presente estudio, ya que en todos los análisis de asociación se encontró una  $p > 0,05$ .

**Tabla 1.** Asociación de los marcadores moleculares y los antecedentes patológicos personales.

Marcadores Moleculares	Antecedentes patológicos familiares	Resultados positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	OR	Intervalo de confianza	
						Inferior	Superior
<b>Receptores de estrógeno</b>							
	Hipertensión arterial	21	0,21	0,65	0,80	0,31	2,03
	Cardiopatía isquémica	8	3,59	0,06	0,68	0,59	0,78
	Diabetes Mellitus	9	1,98	0,16	4,12	0,49	34,16
	Asma Bronquial	4	0,05	0,82	0,81	0,14	4,71
<b>Receptores de progesterona</b>							
	Hipertensión arterial	14	2,28	0,13	0,52	0,22	1,22
	Cardiopatía isquémica	4	0,14	0,71	0,76	0,18	3,24
	Diabetes Mellitus	5	0,18	0,67	0,75	0,21	2,81
	Asma Bronquial	3	0,10	0,75	0,76	0,15	3,99
<b>Her 2</b>							
	Hipertensión arterial	5	1,19	0,28	0,54	0,18	1,64
	Cardiopatía isquémica	1	0,54	0,46	0,46	0,05	3,92
	Diabetes Mellitus	0	3,32	0,07	0,74	0,66	0,84
	Asma Bronquial	1	0,14	0,71	0,65	0,07	5,94

El receptor de estrógenos guardó relación con la presencia de recidivas, siendo estadísticamente significativa con un 95 % de certeza y constituyendo la positividad de este marcador un factor de riesgo con una probabilidad 6,11 veces mayor de tener recidivas.

La positividad del receptor de progesterona se relacionó con las recidivas y con la posterior aparición de metástasis, siendo esta relación estadísticamente significativa con un 95 % de certeza, siendo la probabilidad de aparición de recidivas 6,7 veces mayor que en las pacientes con resultados negativos de este marcador y la probabilidad de posteriores apariciones de metástasis, 4,9 veces mayor en las pacientes con receptores de progesterona positivos.

**Tabla 2.** Relación de los marcadores moleculares y factores anátomo-patológicos de la enfermedad.

Marcadores moleculares	Factores anátomo-patológicos	X <sup>2</sup>	Sig.	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
					Inferior	Superior
<b>Receptores de estrógeno</b>						
	Recidivas	4,68	<b>0,03*</b>	6,11	3,36	11,11
	Infiltrado Linfovascular	0,22	0,64	1,22	1,08	1,38
	Infiltrado Perineural	0,61	0,43	1,62	1,31	1,99
	Metástasis	3,37	0,07	4,58	2,78	7,56
<b>Receptores de progesterona</b>						
	Recidivas	9,54	<b>&lt;0,01*</b>	6,75	3,56	12,80
	Infiltrado Linfovascular	1,46	0,23	5,00	0,29	87,54
	Infiltrado Perineural	0,14	0,71	1,70	0,10	28,70
	Metástasis	6,86	<b>0,01*</b>	4,91	2,90	8,32
<b>Her 2</b>						
	Recidivas	5,16	<b>0,02*</b>	5,47	1,14	26,26
	Infiltrado Linfovascular	0,33	0,56	1,89	0,21	17,14
	Infiltrado Perineural	1,07	0,30	2,38	0,44	12,69
	Metástasis	17,9	<b>&lt;0,01*</b>	23,92	3,99	143,22

Fuente Historias Clínicas

## DISCUSIÓN

Numerosos trabajos han confirmado la utilidad de las clases moleculares en cuanto a su capacidad de predecir la evolución y la respuesta a diferentes tratamientos en el cáncer de mama. Sin embargo, es evidente que esas clases moleculares no son grupos homogéneos y que existen grupos híbridos o subtipos con importancia pronóstico y terapéutica, que pueden definirse mediante la inmunohistoquímica.<sup>(8)</sup>

En el presente estudio predominaron los tumores de mama con receptores de estrógeno, seguido de la progesterona y los HER-2, esto coincide con otros autores,<sup>(9,10,11,12)</sup> realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar las características clínicas y pronósticos del cáncer de mama, por subtipos moleculares mediante inmunohistoquímica.

En estudio realizado en Pinar del Río integrado por 452 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo, seleccionó 198 mediante un muestreo aleatorio simple. El subtipo molecular que presentó mayor infiltración a cadenas linfáticas axilares fue el HER2 con un 38,1 % de sus pacientes.<sup>(6,7)</sup>

El Instituto Cubano de Oncología procesó 1 509 muestras de tumores mamarios de pacientes operadas durante los años 2000 al 2006, procedentes de centros hospitalarios ubicados en diferentes provincias de Cuba, reportando que el 46,8 % se encontraba en el grupo de menor de 50 años y el 53,2 % en el de 50 y más años de edad. La expresión del RE se encontró en el 53,0 % de los tumores de mama evaluados, en tanto que el 47 % restante no expresaron este receptor hormonal. En cuanto a la edad, presentaron una mayor expresión del RE los tumores de las pacientes del grupo de 50 y más años de edad.<sup>(13,14)</sup>

Dichos resultados concuerdan parcialmente con el presente reporte donde llama la atención la mayor presencia de positividad de HER-2 en las pacientes menores de 30 años y de RP en el grupo de 31-45 años.

Según la frecuencia de positividad y negatividad de los marcadores moleculares en los diferentes grupos de edades. Los receptores de estrógenos predominaron positivos en todos los grupos de edades, los receptores de progesterona el grupo de edad de 31 a 40 años fue el único en el que predominó la negativización de los resultados y el HER 2 solo el grupo de mujeres menor de 30 años mostró mayor cantidad de resultados positivos.

No se encontraron estudios en el contexto cubano que intentaran relacionar los marcadores tumorales con características clínicas. No obstante, en el presente estudio no se encontró evidencia de asociación entre dichos biomarcadores y las características clínicas consideradas.

El HER 2 es similares a los de los receptores de progesterona, aunque es mayor el incremento de aparición de metástasis en las pacientes con este marcador positivo, mostraron que estas pacientes tienen una probabilidad 23,9 veces mayor de sufrir una metástasis que las que resultan HER 2 negativo.

Por otro lado, el presente estudio mostró relación estadísticamente significativa de la recidiva con los tres subtipos moleculares, la metástasis con los RP y HER, en este último con un OR de 23,92, lo que indica una alta probabilidad de metástasis en los positivos a HER-2.

## CONCLUSIONES

No se encontró asociación entre las características clínicas estudiadas y los subtipos moleculares. La recidiva se asoció a todos los subtipos, mientras que la tendencia a metástasis se relacionó con los subtipos de progesterona y HER-2, este último presentó el mayor riesgo de metástasis.

## Conflicto de Intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses

## Declaración de Autoría

**MHF:** se encargó de la conceptualización, investigación, redacción

**YdeAH, JCDC:** borrador inicial y redacción.

**IZG:** revisión y edición

## Financiación

No se recibió ninguna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santiago Pérez JT, Rivera Valdespino A de la C, Gil Valdés D. Carcinoma de mama masculina. Revista Cubana de Cirugía [Internet]. marzo de 2018 [citado 23/06/2021]; 57(1):78-86. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-74932018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74932018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)



2. Reina Suárez M, Ramos Rangel Y, Cisnero Pimentel L, Reina Sarmiento M, Alcelú Sarduy M, González Suárez M. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes. *MediSur* [Internet]. febrero de 2018 [citado 23/06/2021]; 16(1):47-54. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-897X2018000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2018000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
3. Goyanes R, Escobar-Pérez X, Camacho R, López M, Odio S, Llanes-Fernández L, et al. Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de mama en Cuba. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* [Internet]. 2008 [citado 23/06/2021];3: 19-27. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/266852955>
4. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 23/06/2021]; 59(5):368-79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-el-cancer-mama-el-siglo-S0033833817301017>
5. MINSAP. Anuario Estadístico. 2017. Mortalidad por tumores malignos en el sexo femenino según localización y grupo de edad. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017.
6. MINSAP. Anuario Estadístico. 2018. Mortalidad por tumores malignos en el sexo femenino según localización y grupo de edad. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2018.
7. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2020 Jun [citado 09/08/2020]; 36(2): e1147. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252020000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252020000200009&lng=es)
8. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *AdvExp Med Biol* [Internet]. 2019 [citado 09/08/2020]; 1152: 9-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456177/>
9. Banin Hirata BK, Oda JMM, Losi Guembarovski R, Ariza CB, Oliveira CEC de, Watanabe MAE. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. *Disease Markers* [Internet]. 28 de enero de 2014 [citado 23/06/2021]; 2014:e513158. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2014/513158/>
10. Ventura AC, Merajver SD. Genetic Determinants of Aggressive Breast Cancer. *Annu Rev Med* [Internet]. 1 de febrero de 2008 [citado 23/06/2021]; 59(1):199-212. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.59.060106.184830>
11. Rivera Ledesma E, Fornaris Hernández A, Mariño Membrives ER, Alfonso Díaz K, Ledesma Santiago RM, Abreu Carter IC, et al. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. abril de 2019 [citado 23/06/2021]; 18(2): 308-22. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1729-519X2019000200308&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2019000200308&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Johnson RH. Modifiable Risk Factors for the Development of Breast Cancer in Young Women. *Cancer J* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 23/06/2021]; 24(6): 275-284. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480572/>



13. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Chapter Two - Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. En: Makowski GS, editor. Advances in ClinicalChemistry [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 23/06/2021]: 23-70. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/advances-in-clinical-chemistry/makowski/978-0-12-803314-2>

14. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. TrastuzumabEmtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 [citado 23/06/2021]; 380(7): 617-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/>