



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado



**Correlación entre el Grado Tumoral de
Carcinomas Mamarios con su Inmunofenotipo
en Pacientes con Cáncer de Mama del Hospital
Ángeles Lomas en el Periodo 2010-2015**

**Tesis que para obtener el Título de Médico Especialista en
Ginecología y Obstetricia presenta el Dr.:**

Santiago Castelazo Alatorre



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Institución donde se realizó la investigación:

Hospital Ángeles Lomas

Departamentos participantes:

- Ginecología y Obstetricia
- Anatomía Patológica

Asesor principal de tesis y profesor titular del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles Lomas:

Dr. Samuel Karchmer Krivitzky

Jefe de la División de Educación Médica del Hospital Ángeles Lomas:

Dr. Manuel García Velasco

Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles Lomas:

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez

Asesores de tesis:

Dra. Lourdes Molinar Horcasitas

Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Ángeles Lomas

Dr. Diego Leonardo Jorge Buys

Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Ángeles Lomas

Dr. Marcos Acosta Martínez

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas

Dra. Dalila Mendoza Ríos

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas



Índice

Agradecimientos.....	3
Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Justificación de la tesis.....	23
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23
Consideraciones éticas.....	24
Tipo de estudio.....	24
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	25
Material y métodos.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	30
Conclusiones.....	30
Conflicto de intereses.....	31
Referencias.....	31



Agradecimientos

A Dios, por permitirme tener una educación de un altísimo nivel.

A mis padres, que con su apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida, me impulsaron siempre a seguir adelante y no darme por vencido, a quienes les debo todo lo que tengo.

A mi familia y amigos, quienes sin su apoyo constante, no podría completarse una educación de tan alto nivel.

A mis brillantes profesores, en especial al Dr. Samuel Karchmer, quien vio en mí, la capacidad de destacar por encima de muchos y ver en mí, un futuro prometedor.

A María José, por su paciencia, amor y comprensión durante muchos momentos de este posgrado.



Resumen

Marco teórico: La patología mamaria incluye múltiples alteraciones malignas, donde los programas de tamizaje, la detección oportuna del cáncer y la mejora en el tratamiento cobran singular importancia para disminuir la mortalidad por esta causa.

Además, existe un patrón de comportamiento de cada tumoración maligna, dependiendo del perfil inmunofenotípico que presenten, por eso es importante conocer la inmunohistoquímica de estos tumores, para, con base en el resultado, poder otorgar un mejor diagnóstico y tratamiento individualizado para cada paciente.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el cual se revisan los reportes de patología para encontrar la relación que existe con los resultados del perfil de inmunohistoquímica, ambos realizados en nuestro hospital para contar con estadísticas propias acerca de dichos reportes.

Resultados: Se analizaron los expedientes 111 pacientes que reunieron todos los criterios de inclusión; de los hallazgos histopatológicos hubo un predominio de carcinomas mamarios donde el subtipo ductal infiltrante fue el más frecuente. Además, se encontró, dentro de los subtipos moleculares, el más frecuente fue el Luminal A, siendo ampliamente predominante. Se encontró que de todos ellos, el que mayor porcentaje de proliferación tiene es el triple negativo.

Discusión y conclusión: se encontró concordancia con los resultados reportados por otros autores, tanto a nivel nacional como internacional, destacando algunas situaciones como la prevalencia por grupos de edad, donde en nuestro hospital, el más frecuente fue el grupo comprendido entre 40 y 49 años, siendo el subtipo ductal infiltrante con patrón de luminal A, el más frecuente, por lo que se puede concluir que nuestro hospital cuenta con estadísticas similares a las reportadas a nivel mundial, actualmente.



Marco teórico

Introducción

El cáncer de mama es la causa más común de muerte en mujeres relacionada al cáncer, y es el tercer tumor más frecuente a nivel mundial. La incidencia y mortalidad del cáncer de mama varían de acuerdo a factores como la edad, etnicidad, estatus socioeconómico, y a factores relacionados al tumor, como el tamaño, el grado histológico y estado de los receptores hormonales. El cáncer de mama es ampliamente visto como una condición multifactorial que consiste en diferentes subtipos biológicos heterogéneos, cada uno de ellos asociado a características moleculares y clínicas específicas que conllevan implicaciones terapéuticas y pronósticas diferentes.⁽¹⁾

En las pasadas décadas, se han visto grandes avances en el diagnóstico y manejo de las pacientes con cáncer de mama. Los programas de tamizaje, así como la mejoría en la eficacia de los tratamientos sistémicos, han resultado en una disminución de la tasa de mortalidad y en una mejoría en la calidad de vida para aquellas pacientes con supervivencia.⁽²⁾ En áreas de investigación, se ha puesto mucha atención a nuevas clasificaciones del cáncer de mama, basadas en plataformas genéticas o microarreglos. Aunque son atractivas por su valor pronóstico, se encuentran limitadas por el costo y la disponibilidad. Por sí sola, la clasificación inmunohistoquímica muestra información pronóstica y terapéutica del cáncer de mama con un precio mucho menor. Además, se encuentra ampliamente disponible, y ha demostrado correlacionarse adecuadamente con la expresión genética y microarreglos: (RE+/-RP+/-HER2-) y (RE+/-RP+/-HER2+) como luminal A y B respectivamente, (RE-RP-HER2+) como Her2, y (RE-RP-HER2-) como triple negativo.⁽³⁾

Aunque se trata de una enfermedad mundial, los países en vías de desarrollo como México, registran la mayor cantidad de muertes. Las bajas tasas de sobrevida en estos países se explican principalmente por la falta de programas eficientes para la detección, diagnóstico y tratamiento.⁽⁴⁾ El incremento de la mortalidad por cáncer de mama es un problema de salud pública, pues a partir del año 2006 superó al cáncer cervicouterino. Esta enfermedad es heterogénea, y se presenta con



diferentes características clínicas e histopatológicas al momento del diagnóstico. Existen factores pronósticos como las características individuales del tumor y paciente, siendo su análisis y evaluación, fundamentales para seleccionar el tratamiento adecuado y poder incrementar la sobrevivencia.⁽⁵⁾

Epidemiología

En el 2010, se diagnosticaron 54,000 casos de carcinoma in situ y 207,000 casos de carcinoma invasor en Estados Unidos. Durante este mismo periodo, se estimó que fue causa de muerte de 39,500 mujeres en este país. Durante las pasadas dos décadas, se ha observado un incremento en las tendencias tanto en la incidencia como en la mortalidad de esta patología. A grandes rasgos, la incidencia de las tasas de cáncer de mama se han nivelado desde 1990, con una disminución de 3.5% por año desde el 2001. Más notablemente, durante el mismo periodo, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido 24% con el mayor impacto entre mujeres jóvenes y en mujeres que cuentan con el receptor de estrógenos positivo. Esta disminución ha sido asociada a la combinación entre la detección temprana con programas de tamizaje y el beneficio de una terapia sistémica adyuvante más eficaz.⁽¹⁾

La incidencia de cáncer de mama es más alta en países de Norteamérica, Australia y Europa occidental y nórdica, mientras que las tasas más bajas se encuentran en Asia y África subsahariana. Estas diferencias internacionales están relacionadas a cambios sociales como resultado de la industrialización (cambios en la ingesta de grasas, peso ideal, edad de la menarca y/o lactancia, patrones reproductivos como menos embarazos o edad al primer embarazo). En general, las tasas de incidencia son mayores en migrantes de segunda generación, e incrementan aún más en migrantes de tercera y cuarta generación.⁽⁶⁾

El comportamiento de la incidencia en México sigue el patrón internacional, en el sentido de que es una enfermedad que se incrementa con la edad y los casos nuevos se presentan primordialmente en mujeres mayores de 40 años, durante la menopausia o posmenopausia; pero al mismo tiempo plantea la importancia del



cribado en edades más tempranas para detecciones oportunas, sobre todo en aquellos casos donde se ha observado un componente heredofamiliar.⁽⁴⁾

Factores de Riesgo

Existen numerosos factores que incrementan el riesgo de presentar cáncer de mama. Entre ellos, los que mayormente destacan son la edad, que ha demostrado un incremento progresivo de hasta una vez más, por década; el género femenino, en quienes ocurre 100 veces más en hombres; la raza blanca, con una ligera significancia estadística sobre la raza negra; el peso, específicamente con un IMC ≥ 30 kg/m²; y los niveles de estrógenos, especialmente en mujeres que se encuentran en terapia de remplazo hormonal. Asimismo, existen factores protectores contra el cáncer de mama, entre los que destacan la lactancia, protegiendo hasta en 4.3%, y la actividad física, con un RR de 0.88. Todos los factores de riesgo y protectores se enlistan en la *Tabla 1.*⁽⁷⁾

Tabla 1.	Grupo de Riesgo		
	Riesgo Bajo	Riesgo Alto	RR
Factores de Riesgo			
Genes BRCA1/2	Negativo	Positivo	3.0 a 7.0
Madre/hermana con historia	No	Sí	2.6
Edad	30 a 34	70 a 74	18.0
Edad de menarca	>14	<12	1.5
Edad del primer nacimiento	<20	>30	1.9 a 3.5
Edad de menopausia	<45	>55	2.0
Uso de anticonceptivos	Nunca	Antes/Actual	1.07 a 1.2
TRA (estrógeno + progestina)	Nunca	Actual	1.2
Alcohol	No	2 a 5 copas/día	1.4
Densidad mamaria en mastografía	0	>75	1.8 a 6.0
Densidad ósea	Cuartil más bajo	Cuartil más alto	2.7 a 3.5
Historia de biopsia benigna	No	Sí	1.7
Historia de hiperplasia atípica	No	Sí	3.7
Factores Protectores			
Lactancia (meses)	>16	0	0.73
Paridad	>5	0	0.71
Ejercicio	Sí	No	0.70
IMC posmenopáusico	<22.9	>30.7	0.63
Ooforectomía antes de 35 años	Sí	No	0.3
Aspirina	Sí	No	0.79



Manifestaciones Clínicas

En países desarrollados, en donde existen programas de tamizaje y detección de cáncer de mama, la gran mayoría de las pacientes se presentan al contar con una mastografía anormal. Sin embargo, hasta el 15% de las mujeres son diagnosticadas con la enfermedad debido a la presencia de una tumoración que no fue posible detectar con la mastografía, y hasta un 30% presentan una tumoración en el intervalo entre mastografías. En países en vías de desarrollo, en donde los programas de detección son subóptimos o no existen, sumado al número de mujeres menores de 40 años, quienes aún no realizan mastografía, presentan una tumoración mamaria o axilar palpable, clínicamente obvia.⁽⁸⁾

Tumoración Palpable

Una tumoración palpable se define como un nódulo o crecimiento de tejido que representa una conglomeración de material coherente. Esta puede ser benigna o maligna. Una tumoración benigna puede ser sólida o quística, mientras que una maligna típicamente es sólida. Una tumoración quística con componentes sólidos (quiste complejo) también puede ser maligna. La sintomatología que puede presentar es cualquier cambio general de la apariencia de la mama, como incremento o decremento en el tamaño, o cambios en la simetría; cambios en la piel nuevos o persistentes; inversión del complejo areola-pezón; telorrea, ya sea uni o bilateral; mastalgia, tomando en cuenta la relación con síntomas asociados al ciclo menstrual y localización en la mama.⁽⁹⁾

Enfermedad Localmente Avanzada

Los signos y síntomas de una enfermedad locorregional avanzada incluyen adenopatía axilar o cambios en la piel como eritema y engrosamiento con aspecto de piel de naranja o ulceración de la piel suprayacente. El tratamiento para estas etapas consiste en terapia sistémica neoadyuvante, tratando de inducir una respuesta tumoral antes de la cirugía y aumentar la posibilidad de conservación de la mama. Esta se realiza mediante quimioterapia en pacientes con subtipos con receptores hormonales positivos, debido a que se asocia a mayores tasas de respuesta en menor tiempo. Para tumores HER2 positivo, se utiliza el trastuzumab,



agente dirigido a este biomarcador, aunado a la quimioterapia. Posteriormente se realiza cirugía en estas pacientes.⁽¹⁰⁾

Enfermedad Metastásica

Los síntomas de la enfermedad metastásica dependen de los órganos involucrados, siendo los sitios más comunes de involucro el hueso, manifestado por dolor en extremidades o espalda, hígado, manifestado por dolor abdominal, náusea e ictericia, y los pulmones, con disnea o tos.⁽⁹⁾

Estudios de Imagen

Las características imagenológicas del cáncer de mama, de manera general, incluyen la presencia de una tumoración de tejido blando o una densidad, así como microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una tumoración espiculada de tejido blanco, con casi el 90% de probabilidad de representar cáncer invasor. Con la mastografía, aproximadamente un tercio de los cánceres no calcificados se observan como tumoraciones espiculadas; 25% como tumoraciones irregulares; 25% como tumoraciones semi-redondeadas, ovoides o lobuladas; menos del 10% redondeadas u ovoides bien definidas; y 5% con áreas de distorsión arquitectónica de tejido denso sin una tumoración obvia. Las microcalcificaciones son partículas de calcio de diferentes tamaños y formas que miden entre 0.1 a 1 mm de diámetro. Se observan en aproximadamente 60% de los cánceres detectados con mastografía. De manera histológica, representan calcificaciones intraductales en áreas de tumor necrótico, o calcificaciones en tumores secretores de mucina como el subtipo cribiforme o micropapilar del carcinoma intraductal.^(11,12)

El ultrasonido mamario habitualmente es utilizado para distinguir entre una lesión benigna de una maligna. Las características sonográficas de malignidad incluyen la presencia de espiculación, hipocogenicidad, microlobulación, calcificaciones internas, presencia de sombras, lesiones largas y márgenes angulares.⁽¹³⁾



La resonancia magnética (RM) habitualmente se utiliza en mujeres con riesgo alto de cáncer. A pesar de que casi todos los cánceres invasores se observan mejor con RM con gadolinio, no es suficientemente específica para obviar la necesidad de una biopsia. Las características en la RM incluyen márgenes irregulares o espiculados, realce interno heterogéneo o de septos internos.⁽¹⁴⁾

Clasificación de BI-RADS

Esta clasificación indica la posibilidad relativa de un diagnóstico radiológico normal, benigno o maligno. Esto estandariza tanto el reporte de los hallazgos mastográficos y las recomendaciones para el manejo posterior, como tamizaje de rutina, seguimiento a corto plazo o toma de biopsia. La evaluación puede ser incompleta (categoría 0) o final (categorías 1 a 6). Si se asigna categoría 0, se requerirá una evaluación adicional para caracterizar los hallazgos, como el uso de otra mastografía, ultrasonido o RM. Una designación de categoría 4c o 5 debe alertar al clínico de un diagnóstico maligno y designar la necesidad de una biopsia para confirmar el diagnóstico. La clasificación completa se muestra en la *Tabla 2*.⁽¹⁵⁾

Tabla 2. Evaluación	Manejo	% de Riesgo
Categoría 0: Incompleta – Necesidad de evaluación adicional	Estudios adicionales o comparación de previos	N/A
Categoría 1: Negativo	Tamizaje de rutina	0%
Categoría 2: Benigno	Tamizaje de rutina	0%
Categoría 3: Probablemente benigno	Seguimiento a 6 meses	>0% a <2%
Categoría 4: Sospecha	Diagnóstico histológico	>2% y <95%
- 4a: Baja sospecha		- >2 y <10%
- 4b: Moderada sospecha		- >10% y <50%
- 4c: Alta sospecha		- >50 y <95%
Categoría 5: Altamente sugestivo	Diagnóstico histológico	>95%
Categoría 6: Malignidad comprobada por biopsia	Escisión quirúrgica	N/A

Patología

La mayoría de los cánceres de mama surgen de elementos epiteliales y estos se dividen en un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y biológica, aunque se manejen como una sola enfermedad. Los carcinomas *in situ* pueden ser ductales o lobulillares. Esta distinción se realiza mediante el patrón de crecimiento y las características citológicas, más que por la



localización anatómica en el sistema ducto-lobulillar de la mama.⁽¹⁶⁾ Por otro lado, los carcinomas invasores consisten de varios subtipos histológicos, con diversos porcentajes de presentación de acuerdo a su histología, con otros subtipos menos frecuentes como el metaplásico y el micropapilar invasor, que son responsables del 5% restante:⁽¹⁷⁾

- Ductal infiltrante: 76%
- Lobulillar invasor: 8%
- Ductal/lobulillar: 7%
- Mucinoso (coloide): 2.4%
- Tubular: 1.5%
- Medular: 1.2%
- Papilar: 1%

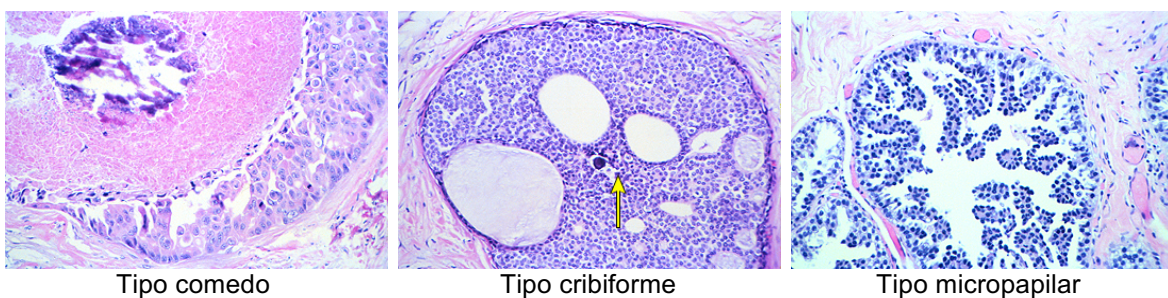
Carcinoma Ductal y Lobulillar *In Situ*

El carcinoma ductal in situ (CDIS) comprende un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en su presentación clínica, apariencia histológica y potencial biológico. El CDIS se caracteriza por una proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductal de la mama, sin evidencia de invasión al estroma circundante de manera microscópica. Por otro lado, el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) se refiere a una lesión no invasiva que surge de los lobulillos y ductos terminales de la mama. Casi siempre se encuentra de manera incidental en una biopsia realizada por otras razones y debe ser manejado como una lesión premaligna por el riesgo subsecuente de desarrollar carcinoma invasor, ya sea ductal o lobulillar. Sus diferencias se muestran en la *Tabla 3*.⁽¹⁸⁾

<i>Tabla 3.</i>	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	Carcinoma Lobulillar <i>In Situ</i>
Presentación	Hallazgo incidental, anomalías mastográficas, ocasionalmente palpable, unifocal	Hallazgo incidental, casi siempre multifocal
Localización	Ductos	Lobulillos
Tamaño	Mediano o grande	Pequeño
Patrón	Comedo, cribiforme, micropapilar, papilar, sólido	Sólido
Calcificaciones	Si/No	Usualmente no
Riesgo invasión	Alto	Bajo
Cáncer invasor	Ipsilateral	Ipsi/contralateral

El CDIS tiene a su vez, características de arquitectura como el tipo de crecimiento, rasgos citológicos y necrosis celular que se pueden dividir en:

1. Tipo comedo: caracterizado por necrosis prominente en el centro del espacio involucrado, que se vuelve calcificado. Estas calcificaciones pueden detectarse por mastografía como lineares y ramificadas. Las células muestran pleomorfismo nuclear y actividad mitótica prominente. Es el subtipo más asociado a invasión.
2. Tipo cribiforme: caracterizado por formación de glándulas unidas sin estroma. Habitualmente son de tamaño pequeño o mediano y tienen núcleos uniformes hiper cromáticos. Las mitosis son infrecuentes y la necrosis se limita a células simples o pequeños racimos.
3. Tipo micropapilar: se caracteriza por pequeñas colecciones de células unidas de manera perpendicular a la membrana basal, con la región apical más ancha. Usualmente son células pequeñas o medianas y los núcleos son difusamente hiper cromáticos; las mitosis son infrecuentes.
4. Tipo papilar: muestra proyecciones intraluminales de células tumorales que, a diferencia del tipo micropapilar, sí demuestran núcleos fibrovasculares, que forman papilas.
5. Tipo sólido: no es bien definido. Se caracteriza por células que ocupan y distienden los espacios involucrados y no tienen necrosis, fenestraciones o papilas. Las células pueden ser pequeñas, medianas o grandes.⁽¹⁶⁾



Carcinoma Ductal Infiltrante

Este tipo de carcinoma, de manera macroscópica, se caracteriza por tener lesiones duras, blanco-grisáceas y arenosas que invaden el tejido circundante que crea una forma irregular muy característica. Microscópicamente se componen de cordones y nidos de células tumorales con cantidades variables de formación de glándulas y rasgos citológicos que van desde blandos hasta altamente malignos.



Las células malignas inducen respuesta fibrosa al infiltrar el parénquima mamario. Esta respuesta es responsable en su mayor parte, de la tumoración palpable, densidad radiológica y características sólidas sonográficas.⁽¹⁶⁾

El carcinoma ductal infiltrante, así como todas sus variantes, a excepción del carcinoma medular, deberán ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), para dar un grado histológico:⁽¹⁹⁾

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10 a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: Menos del 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente.
 - Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina densa.
- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 2: De 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 3: Más de 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

De acuerdo a la calificación dada por separado, se determinará el grado histológico, el cual será como sigue:^(16,19)

- Grado I: (3 a 5 puntos), bien diferenciado o bajo grado, que son lesiones típicamente diploides, con receptores de estrógeno y progesterona positivos, baja tasa de proliferación y raramente muestran anomalías de oncogenes HER2 o p53.
- Grado II: (6 a 7 puntos), moderadamente diferenciado o grado intermedio, que son lesiones que exhiben comportamiento entre grado I y III.



- Grado III: (8 a 9 puntos), pobremente diferenciado o alto grado, que habitualmente exhiben aneuploidía, sin receptores de estrógeno y progesterona y tienen una alta tasa proliferativa, sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), mutaciones de p53 y angiogénesis del estroma circundante.

Por otra parte, el carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada, en la que los principales cambios son: ante la presencia de carcinoma ductal in situ o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje; y en todos los casos, mencionar permeación linfovascular valorada en el tejido peritumoral; infiltración a piel, músculo o pezón; otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.); disección axilar (total de ganglios, número de ganglios con metástasis, tamaño de ganglios disecados, presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares); en especímenes postratamiento con quimioterapia o radioterapia se debe reportar el porcentaje de tumor residual en el parénquima mamario y ganglios linfáticos.⁽¹⁹⁾

Carcinoma Lobulillar Infiltrante

Las tasas de incidencia de este tipo de cáncer están en crecimiento mayor que las tasas de carcinoma ductal infiltrante, probablemente debido al riesgo más elevado de desarrollar este tipo de cáncer por el uso posmenopáusico de terapia de reemplazo hormonal.⁽¹⁶⁾

Es importante destacar que algunos carcinomas lobulillares tienen una apariencia macroscópica idéntica a la de los ductales. Sin embargo, en muchos casos no se puede comprobar la presencia de una tumoración de manera macroscópica, y el tejido resecado puede tener una consistencia normal o ligeramente firme. Por lo tanto, el tamaño microscópico de este tipo de cáncer puede ser significativamente mayor que el medido de manera macroscópica. Para diferenciar este tipo de cáncer, usualmente se utiliza el marcador inmunohistoquímico “*E-caderina*”, el cual es negativo en este tipo de tumores, para diferenciar entre el tipo lobulillar del ductal. Sin embargo, aunque es una prueba muy exacta, no se utiliza de manera rutinaria por patólogos.⁽²⁰⁾



Estos tumores se caracterizan microscópicamente por células pequeñas que, de manera insidiosa, infiltran el estroma mamario y tejido adiposo de manera individual y en patrón de “fila india”, creciendo con una configuración en “tiro al blanco” alrededor de los ductos normales, frecuentemente induciendo únicamente reacción fibrosa mínima. Dentro de este tipo de tumores, así como en el carcinoma ductal infiltrante, se puede asociar componente in situ (CDIS o CLIS) hasta en dos tercios de los casos.⁽²⁰⁾

Además de su apariencia histológica y mastográfica, existen otras características pronósticas y biológicas entre el carcinoma ductal y lobulillar infiltrantes, entre las que destacan que el lobulillar infiltrante tiene:

- Mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad.
- Se presentan más en mujeres más grandes y son tumores bien diferenciados. Son tumores con receptores de estrógenos positivos.
- El pronóstico, por lo menos a corto plazo, suele ser más favorable. Sin embargo, existen variantes que tienen un pronóstico peor.
- A manera de grupo, tienden a metastatizar después que los ductales, e invadir localizaciones inusuales como el peritoneo, meninges y tracto gastrointestinal.^(20,21)

Otros Subtipos Histológicos

Existen varios subtipos que son responsables del porcentaje restante del cáncer de mama invasor. Estos incluyen al carcinoma tubular, el mucinoso, medular, micropapilar invasor, metaplásico, adenoideo cístico y otros. Además, existen también tumores de otros tejidos que también son responsables de malignidad en la mama, como los linfomas, sarcomas, tumores phyllodes, etc. Entre todos ellos, conforman aproximadamente el 5% de los cánceres invasores. De ellos, el carcinoma tubular es el más frecuente, siendo responsable de hasta un 10% de casos de cáncer. El carcinoma mucinoso es responsable de 1 a 2% de los casos y, al igual que el tubular, conlleva buen pronóstico. El carcinoma medular se puede observar hasta en un 1% de los casos, y a pesar de ser de apariencia agresiva, confiere mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasor. Existe además, una variante mixta de carcinoma ductal y lobulillar, en el que la apariencia presenta ambas características, con 7% de los casos.⁽¹⁶⁾



Marcadores Moleculares

Es de suma importancia conocer los marcadores moleculares del cáncer de mama hoy en día, debido a que conociéndolos, se podrá ofrecer un mejor tratamiento dirigido a las pacientes. La aplicación amplia de terapia sistémica adyuvante ha reducido la mortalidad del cáncer de mama significativamente. Sin embargo, muchas pacientes no son tratadas de manera adecuada, algunas de ellas siendo sobretratadas (habiéndose podido curar únicamente con terapia local) y otras subtratadas (no tratadas de manera adyuvante o tratadas con medicamentos que últimamente no fueron activos). Es por lo tanto, de gran valor, contar con factores pronósticos confiables que puedan ayudar a seleccionar a aquellas pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Además, existen factores predictivos aplicables que pueden ayudar en la personalización de la terapia adyuvante seleccionando aquellas que beneficien más a cada paciente, potencialmente evitándoles una exposición innecesaria a agentes tóxicos y caros.⁽²²⁾

Receptores Hormonales

La expresión de los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) generalmente está asociada a un mejor pronóstico de cáncer, por lo menos, a corto plazo. Esto se ve observado en la tasa global de supervivencia, el periodo libre de enfermedad y el tiempo de falla a tratamiento.⁽²³⁾ Sin embargo, mientras que la tasa de recurrencia anual para cánceres RE positivos es menor en los primeros 5 años después del inicio de tratamiento comparada con cánceres RE negativos, existen estudios que sugieren que puede ser mayor en el seguimiento a largo plazo.⁽²⁴⁾ Se ha encontrado que, después de 5 años, las pacientes con enfermedad RE positiva, han tenido una tasa anual de riesgo de recurrencia alta: 5 a 10 años de 5.4% vs. 3.3%; 10 a 15 años de 2.9% vs. 1.3%; 15 a 20 años de 2.8% vs. 1.2%.⁽²⁵⁾

Los RP difieren de manera pronóstica de los RE. En este tipo de tumores, el tratamiento sistémico consistió de quimioterapia, de manera adyuvante o neoadyuvante, y de terapia endocrina en 29% y 80.5% de pacientes respectivamente. En ellas, la expresión de RP fue independientemente predictiva de tasa de periodo libre de enfermedad con un HR 1.94, IC 95% 1.32-2.85, y de supervivencia global con un HR 2.12, IC 95% 1.34-3.38. Además, la significancia



pronóstica de la expresión de RP parece incrementar después del sexto año de seguimiento en estas pacientes.⁽²⁶⁾

Sobreexpresión de HER2

La sobreexpresión o amplificación del factor 2 de crecimiento epidérmico (HER2) se realiza de manera rutinaria como parte del estudio diagnóstico en todos los tipos primarios de cáncer de mama. Esta sobreexpresión conlleva un pronóstico desfavorable, particularmente si las pacientes no son tratadas con quimioterapia y agentes dirigidos a HER2. Sin embargo, el valor adicional de esta información en la práctica clínica es cuestionable debido a que los resultados están fuertemente influenciados por la administración de tratamiento. El beneficio de esta prueba es su valor predictivo para candidatas que deben recibir este tipo de tratamiento. Si no se otorga el tratamiento dirigido, la sobreexpresión de HER2 es un marcador de mal pronóstico. Además, se sabe que HER2 tiene valor pronóstico aun en presencia de tumores pequeños menores a un centímetro.⁽²⁷⁾

Marcadores de Proliferación

La tasa de proliferación del cáncer de mama es pronóstica. Existen varios métodos para determinarla, incluyendo la cuenta mitótica, fracciones de fase S, y el uso de anticuerpos monoclonales por inmunohistoquímica hacia antígenos encontrados en células proliferantes. Sin embargo, el método más estudiado es realizar la inmunohistoquímica del antígeno nuclear Ki-67.⁽²²⁾

La relación entre el estado de Ki-67 y el pronóstico en etapas tempranas de cáncer ha sido extensamente estudiado. A pesar de la heterogeneidad de los métodos de evaluación de este, se ha demostrado que el Ki-67 elevado está asociado a un riesgo mayor de recurrencia, tanto en ganglios positivos (HR 1.59, IC 95% 1.35-1.87) y ganglios negativos (HR 2.54, IC 95% 1.83-2.92). Además, la tasa de supervivencia se ve afectada, para muerte, en ganglios positivos (HR 2.33, IC 95% 1.83-2.95) y ganglios negativos (HR 2.54, IC 95% 1.65-3.91).⁽²⁸⁾

Otro de los marcadores ampliamente estudiados para conocer la proliferación es la medición de p53. Existen múltiples estudios que han investigado el rol de este gen de supresión tumoral en anomalías de cáncer de mama y se han



encontrado mutaciones en 20 a 30% de los cánceres de mama. La mutación de p53 es una razón para pensar en los síndromes hereditarios de cáncer de mama. Para pacientes con una historia sugestiva de predisposición genética, es razonable realizar esta prueba. Sin embargo, en ausencia de esta predisposición, no se indica de manera rutinaria. El tenerla positiva, sugiere un peor pronóstico en comparación con otras pacientes, con un riesgo relativo de hasta 2 veces para muerte a los 10 años. Sin embargo, este método tiene una tasa de falsos positivos de 33% y de falsos negativos de 30%, por lo que no se analiza de manera rutinaria.⁽²⁹⁾

Existen otros marcadores de invasión y metástasis como la medición de nm23, E-caderina, cateninas, inhibidores de metaloproteasas, antígeno prostático específico y osteopontina. Todos ellos son indicadores de pronóstico y requieren de evaluación adicional y validación, y ninguno de ellos debe considerarse de manera rutinaria en la evaluación de cáncer de mama.⁽²²⁾

Perfiles Genómicos

La heterogeneidad celular y molecular y el gran número de genes involucrados en controlar el crecimiento celular, muerte y diferenciación, enfatizan la importancia de estudiar alteraciones genéticas. Estos perfiles permiten la medición simultánea de expresión de miles de genes en la célula del cáncer de mama. Estos estudios han identificado distintos subtipos de cáncer que difieren en pronóstico y en los blancos terapéuticos que expresan. Esta lista de genes está hecha de genes relacionados a expresión de RE, HER2, proliferación y basal.⁽³⁰⁾ Los diferentes subtipos son:

Subtipos Luminales

Están asociados a células epiteliales luminales de tejido mamario normal y tienen la característica de ser RE positivos. Estos subtipos expresan citoqueratinas 8 y 18 luminales. Son el subtipo más común y conforman la mayoría cáncer de mama RE positivos. Además, están caracterizados por expresión de RP y otros genes asociados a activación de RE.⁽²²⁾ Se dividen en luminal A y B:

- Luminal A: Comprenden aproximadamente el 40% de todos los cánceres de mama. Habitualmente tienen una expresión alta de genes relacionados a



RE, con baja expresión de HER2 y genes relacionados a proliferación (RE±RP±HER2-). Son el subtipo más común y en general, tienen el mejor pronóstico de todos. A pesar de esto, la mayor cantidad de muertes por cáncer de mama se deben a tumores RE positivos, HER2 negativos, y frecuentemente se encuentra disparidad racial.

- Luminal B: Son menos comunes, con aproximadamente 20% de todos los tumores y tienen relativamente menor expresión de RE, expresión variable de HER2 y expresión alta de genes relacionados a proliferación (RE±RP±HER2+). Estos tumores tienen peor pronóstico que los luminal A. Además, tienen altos índices de recurrencia.⁽³¹⁾

Subtipo HER2 Positivo

Este subtipo comprende aproximadamente 10 a 15% de los cánceres de mama y está caracterizado por una alta expresión de HER2 y altos índices de proliferación, así como baja expresión de células luminales y basales. Por esta razón, estos tumores generalmente son negativos a RE y RP y positivos para HER2 (RE-RP-HER2+). Sin embargo, este subtipo no es sinónimo de HER2 positivo. Mientras que la mitad de los subtipos con HER2 positivo pertenecen a este grupo, la otra mitad pueden pertenecer a cualquier otro subtipo, como los luminales, y expresar positividad a HER2. Aproximadamente 30% de este subtipo son clínicamente HER2 negativos.⁽²²⁾

Subtipos “Triple Negativos”

Este tipo de perfil incluye múltiples subtipos, como los basales, interferón+, etc. La mayoría caen dentro de la categoría de “triple negativos” porque también son RP negativos y HER2 negativos. El subtipo basal, llamado así debido a la similitud en expresión génica con las células epiteliales basales de tejido mamario normal, comprende de 15 a 20% de los cánceres de mama. Se caracteriza por una expresión baja de células luminales y HER2. Por esta razón, estos tumores habitualmente son RE negativos, RP negativos y HER2 negativos. Sin embargo, la mayoría de los triple negativos son de tipo basal.⁽³⁰⁾

Otros Factores Pronósticos

Etapa Clínica

En general, la etapa es un factor pronóstico. El cáncer de mama se estadifica de acuerdo al tamaño tumoral, involucro de ganglios linfáticos y presencia o ausencia de enfermedad metastásica, de acuerdo al sistema TNM. Las tasas de supervivencia son de 95% para etapa I, 85% para etapa IIA, 70% para IIB, 52% para IIIA, 48% para IIIB y 18% para etapa IV. Se describe en la *Tabla 4.*⁽³²⁾

Tabla 4. Estadificación de TNM. Tumor Primario.	
TX	Tumor primario no se puede evaluar.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
- Tis (CDIS)	- Carcinoma ductal in situ
- Tis (CLIS)	- Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget no asociada a carcinoma invasor
T1	Tumor ≤20 mm en su máxima dimensión
- T1mi	- Tumor ≤1 mm
- T1a	- Tumor >1 mm pero ≤5 mm
- T1b	- Tumor >5 mm pero ≤10 mm
- T1c	- Tumor > 10mm pero ≤20 mm
T2	Tumor > 20 mm pero ≤50 mm en su máxima dimensión
T3	Tumor >50 mm en su máxima dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o a piel (ulceración o nódulos)
- T4a	- Extensión a pared torácica, sin incluir invasión a músculo pectoral
- T4b	- Ulceración y/o nódulos satélite ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel
- T4c	- T4a y T4b
- T4d	- Carcinoma inflamatorio
Estadificación de TNM. Ganglios Linfáticos Regionales.	
Clínicos (N)	
NX	Ganglios regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II móviles
N2	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II fijos, o ganglios mamaros internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis a ganglios axilares de manera clínica
- N2a	- Metástasis ipsilaterales en ganglios axilares nivel I y II fijos
- N2b	- Metástasis solo en ganglios mamaros internos de manera clínica en ausencia de ganglios axilares
N3	Metástasis en ganglios axilares infraclaviculares (nivel III) con o sin nivel I y II; o clínicamente detectados ganglios mamaros internos con metástasis a ganglios axilares nivel I y II; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin involucro de ganglios axilares o mamaros internos
- N3a	- Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
- N3b	- Metástasis en ganglios mamaros internos y axilares
- N3c	- Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Patológicos (pN)			
pNX	Ganglios regionales no se pueden evaluar		
pN0	Sin metástasis en ganglios regionales identificada por patología		
pN0(i-)	Sin metástasis a ganglios por patología, IHQ negativa		
pN0(i+)	Células malignas en ganglios regionales <0.2 mm		
pN0(mol-)	Sin metástasis a ganglios por patología, PCR negativa		
pN0(mol+)	PCR positiva, pero sin metástasis por patología o IHQ		
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios axilares: o metástasis en ganglios mamarios internos detectados por ganglio centinela pero no de manera clínica		
- pN1mi	-	Micrometástasis >0.2 mm pero ≤2.0 mm	
- pN1a	-	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, por lo menos uno que es >2 mm	
- pN1b	-	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectados por ganglio centinela pero no de manera clínica	
- pN1c	-	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y mamarios internos con micro o macrometástasis detectadas por ganglio centinela pero no de manera clínica	
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios; o ganglios mamarios internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis a ganglios axilares		
- pN2a	-	Metástasis en 4-9 ganglios, por lo menos uno >2 mm	
- pN2b	-	Metástasis en ganglios mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de ganglios axilares	
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o infraclaviculares; o mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de uno o más axilares nivel I y II; o en más de 3 axilares y mamarios internos con micro o macrometástasis detectados por ganglio centinela pero no de manera clínica; o ganglios supraclaviculares		
- pN3a	-	Metástasis en 10 o más axilares; infraclaviculares	
- pN3b	-	Metástasis en mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de uno o más axilares nivel I y II; o en más de 3 axilares y mamarios internos con micro o macrometástasis detectados por ganglio centinela pero no de manera clínica	
- pN3c	-	Metástasis en supraclaviculares	
Estadificación de TNM. Metástasis a Distancia.			
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia		
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósito de células tumorales detectadas molecular o microscópicamente en sangre, médula ósea u otros tejidos, no >0.2mm		
M1	Metástasis a distancia detectadas por clínica o radiográficamente que son > 0.2 mm		
Estadificación de TNM. Etapa Clínica.			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0



	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Morfología del Tumor

A nivel mundial, el subtipo más común es el carcinoma ductal invasor, responsable de más del 70% de casos, seguido del carcinoma lobulillar invasor, con una frecuencia de alrededor de 10%. El carcinoma lobulillar tiene una biología y comportamiento clínico diferente al ductal. Sin embargo, el impacto pronóstico de la histología parece variar con el tiempo. Se ha demostrado una disminución de riesgo de recurrencia de hasta 16% para el lobulillar en comparación con el ductal durante los primeros 6 años de seguimiento. Sin embargo, el lobulillar confiere 54% más de riesgo después de los 6 años.^(33,34)

Permeación Linfática e Invasión Tumoral

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y sobrevida global más corta. Los émbolos tumorales linfáticos se encuentran en 10 a 15% de las pacientes con ganglios negativos. Algunos estudios han demostrado pronóstico desfavorable en estas pacientes, especialmente en aquellas clasificadas como T1N0M0. Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se observan alrededor de las células neoplásicas y que son artificios de retracción del tejido conectivo. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástica. La invasión vascular es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas, en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de inmunohistoquímica para fibras elásticas, ya que es



importante definir la presencia de una verdadera permeación vascular. Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de los pacientes con invasión en comparación con solo el 35% de las pacientes sin ella. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular.⁽³⁵⁾

Justificación de la tesis

Es importante contar con estadísticas propias en base a nuestra población, así como de los reportes histopatológicos y de inmunohistoquímica, e identificar si existe una relación entre el comportamiento del carcinoma mamario con los diferentes subtipos moleculares.

Por lo anterior, en este trabajo se trata de evaluar y conocer los reportes histopatológicos y su relación con los resultados de inmunohistoquímica, ya que el reporte emitido por el patólogo influye de manera importante en el seguimiento y/o abordaje diagnóstico y terapéutico en la paciente con cáncer de mama.

Hipótesis

El grado histológico otorgado en el reporte histopatológico de los carcinomas mamarios, tiene estrecha relación con el inmunofenotipo de los mismos, y dichos hallazgos deberían presentar resultados similares a los reportados en la literatura a nivel nacional e internacional.

Objetivos

- Contar con la estadística de carcinomas mamarios en el Hospital Ángeles Lomas en el periodo enero de 2010 a diciembre de 2015.
- Determinar el grado histológico según el sistema de evaluación de Scarff-Bloom-Richardson modificado para carcinomas mamarios.



- Analizar el perfil de inmunohistoquímica de cada una de las neoplasias mamarias evaluadas.
- Establecer la relación existente entre el grado histológico de los tumores mamarios evaluados con el inmunofenotipo de los mismos.
- Establecer la clasificación molecular según el inmunofenotipo de los carcinomas mamarios estudiados.

Consideraciones éticas

Dentro de ellas solo existe la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes del servicio de patología de las pacientes, ya que en ningún momento se realizó alguna intervención adicional a la establecida por su médico tratante. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Ángeles Lomas.

Tipo de estudio

El estudio realizado fue de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión

- Sexo femenino.
- Pacientes en quienes se llevó a cabo toma de biopsia y/o cirugía mamaria y que cuenten con estudio histopatológico y de inmunohistoquímica en el Hospital Ángeles Lomas.
- Pacientes que cuenten con reporte histopatológico con diagnóstico final de carcinoma mamario, grado histológico con escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada y etapa clínica completa.
- Pacientes que cuenten con reporte de inmunohistoquímica de perfil mamario completo, o al menos de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y estatus de expresión de HER2/neu.



- Pacientes en quienes la toma de biopsia o cirugía fue realizada por algún radiólogo, ginecólogo, ginecólogo oncólogo y/o cirujano oncólogo.

Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes el reporte histopatológico de carcinoma mamario no contara con la graduación histológica por medio del sistema de Scarff-Bloom-Richardson.
- Pacientes en quienes se desconoce el resultado del perfil mamario por inmunohistoquímica o que se haya realizado fuera del Hospital Ángeles Lomas.
- Pacientes en quienes se realizó toma de biopsia en otro hospital y únicamente se enviaron las laminillas, o reporte de inmunohistoquímica al departamento de patología para su revisión.
- Pacientes en quienes la cirugía la realizó un cirujano plástico o algún otro especialista que no sea de los citados en los criterios de inclusión.
- Sexo masculino.

Material y métodos

Material

Registros del departamento de anatomía patológica, así como expedientes clínicos de las pacientes, proporcionados directamente por los especialistas del cuerpo médico del hospital.

Metodología

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el cual se revisaron los registros de patología con diagnóstico de carcinoma mamario de los últimos 5 años, iniciando el 1 de enero de 2010 y concluyendo el 31 de diciembre de 2015.

De todos los registros encontrados en este periodo se seleccionaron



aquellos que contaban con reporte y graduación histopatológica de los carcinomas, así como perfil mamario por inmunohistoquímica y etapa clínica; de ellos se eliminaron aquellos que tuvieron por lo menos un criterio de exclusión.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se encontró un total de 111 estudios histopatológicos de glándula mamaria con diagnóstico de carcinoma mamario y graduación histológica de los cuales se excluyeron 21 que no cumplían con todos los criterios de inclusión: en 19 reportes no se contaba con el reporte de inmunohistoquímica, ya que o no se realizó o se realizó fuera del hospital; a 2 se les realizó la toma de biopsia fuera del Hospital Ángeles Lomas, habiéndose realizado únicamente la revisión del caso en nuestro hospital, quedando finalmente un total de 90 pacientes que reunieron todos los criterios de inclusión, obteniendo los siguientes resultados:

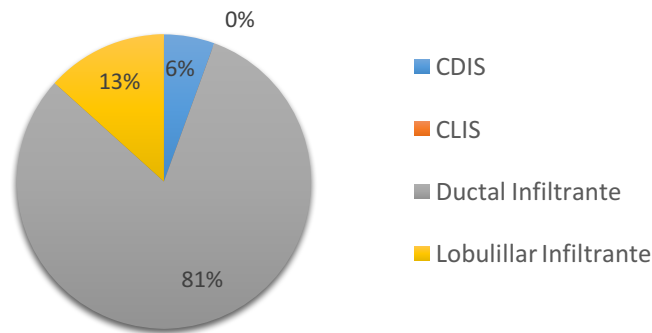
La media de edad al momento del diagnóstico fue 57.2 ± 13.9 años, encontrando el mayor número de casos de cáncer en el grupo comprendido entre los 50 y 59 años con 28%, seguido por el grupo de 60 a 69 años con 23%; posteriormente el grupo de 40 a 49 años con 21%, 70 a 79 años con 10%. Correlacionando con el subtipo molecular, se encontró al Luminal A como el más frecuente, con 29% (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia de Subtipos por Rango de Edad

Edad	TOTAL		Triple (-)		Luminal A		Luminal B		HER2 (+)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTAL	91	100	9	10	72	79	6	7	4	4
30-39	9	10	0	0	4	6	4	67	1	25
40-49	19	22	1	11	16	23	1	17	1	25
50-59	25	27	4	44	21	29	0	0	0	0
60-69	21	23	2	22	17	24	1	17	1	25
70-79	9	10	1	11	8	11	0	0	0	0
> 80	7	8	1	11	5	7	0	0	1	25

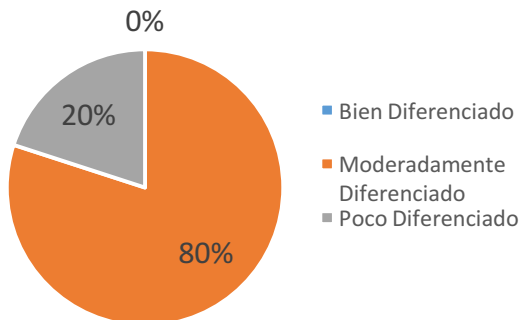
El tipo de tumor, de acuerdo al resultado histopatológico, fue de tipo ductal infiltrante en la mayoría de los casos, con 81.1%, seguido del lobulillar infiltrante con 13.3%, ductal in situ con 5.6% y sin tener casos de lobulillar in situ.

Gráfica 1. Diagnóstico Histopatológico

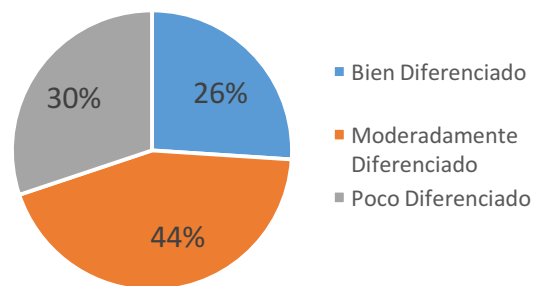


Posteriormente, se hizo la correlación entre el grado histológico otorgado mediante el reporte histopatológico, utilizando el sistema de Scarff-Bloom-Richardson, encontrando que el 43.3% fueron grado 2 o moderadamente diferenciados, mientras que el 30% fueron grado 3 o pobremente diferenciados y el 26.7% fueron grado 1 o bien diferenciados. De acuerdo a la estirpe histopatológica, en los CDIS, el 80% fueron grado 2; el 20% grado 3; sin existir casos grado 1 (*Gráfica 2*). En cuanto a los ductales infiltrantes, el 43.8% fueron grado 2; el 30.1% grado 3 y el 26% fueron grado 1 (*Gráfica 3*). De los lobulillares infiltrantes, el 41.7% fueron grado 1; el 33.3% grado 3 y el 25% fueron grado 2 (*Gráfica 4*). No existieron casos de CLIS.

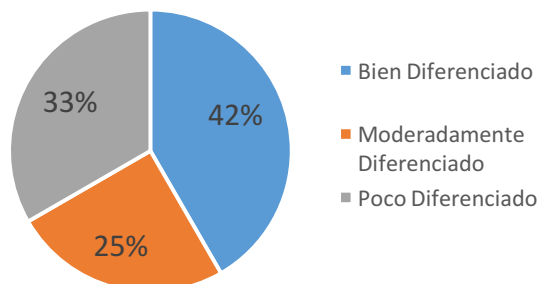
Gráfica 2. CDIS



Gráfica 3. Ductal Infiltrante

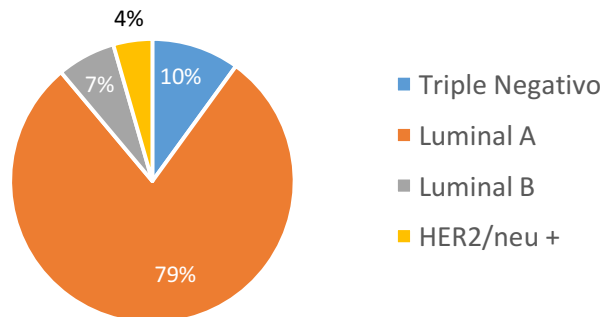


Gráfica 4. Lobulillar Infiltrante



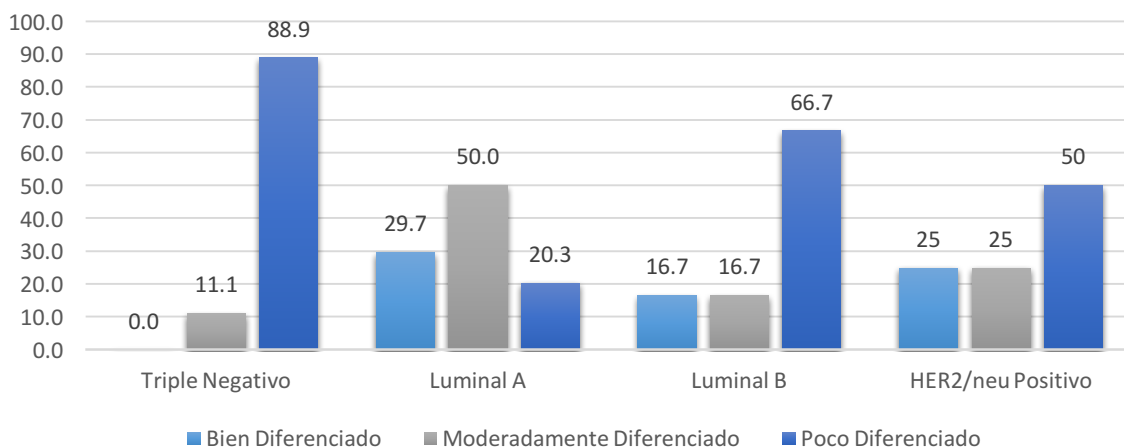
De todos los casos obtenidos, se analizó el porcentaje de tipo de tumor de acuerdo únicamente al inmunofenotipo diagnosticado, encontrando que el más frecuente fue el subtipo Luminal A en el 79% de los casos, seguido del subtipo triple negativo en el 10%, Luminal B con 7% y HER2/neu positivo con 4% (*Gráfica 5*).

Gráfica 5. Subtipo Molecular



Además, se realizó también la relación del subtipo molecular con respecto al sistema SBR, encontrando que el subtipo triple negativo fue grado 3 en el 88.9%; los subtipos Luminal A y HER2/neu positivo tuvieron un comportamiento predominante de grado 2 en el 50% de los casos; y el subtipo Luminal B fue predominantemente grado 3 en el 66.7% de los casos (*Gráfica 6*).

Gráfica 6. Relación Tipo de Tumor/Grado Histológico



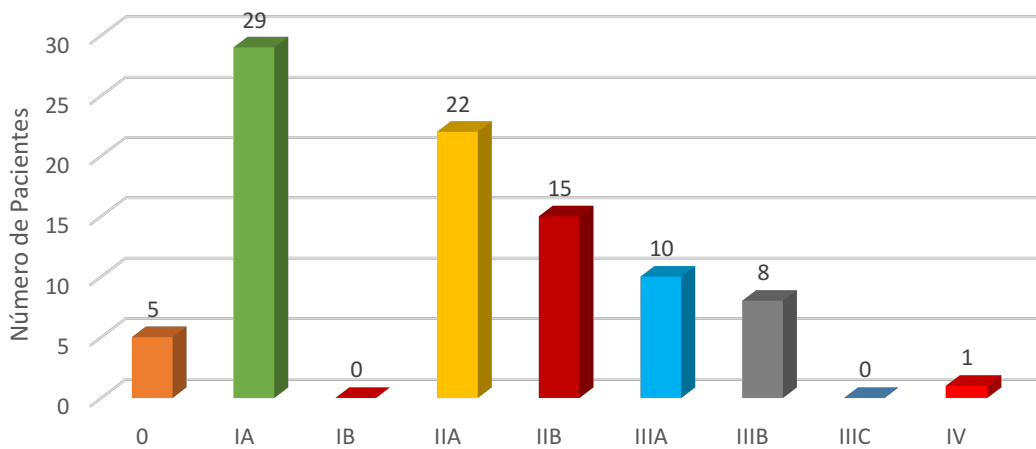
Se analizaron también, las características clínicas encontradas en cada caso, encontrando que el lado más frecuente fue el izquierdo en el 63% de los casos; el tipo de cirugía realizada fue conservadora en el 57%, incluyendo tomas de biopsia, trucut, BAAF y segmentectomías, mientras que en el 43% se realizó mastectomía. Además, la mayoría de los tumores fueron T2, en el 44% de los casos (*Tabla 6*).

Tabla 6. Subtipos y Características Clínicas

Características	TOTAL		Triple (-)		Luminal A		Luminal B		HER2 (+)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTAL	90	100	9	10	71	79	6	7	4	4
Lado										
Derecho	33	36	2	22	29	40	2	33	1	25
Izquierdo	57	63	7	78	43	60	4	67	3	75
Cirugía/Biopsia										
Conservadora	51	57	3	33	43	60	3	50	3	75
Mastectomía	39	43	6	67	29	40	3	50	1	25
Tamaño										
Tis	4	4	0	0	4	6	0	0	0	0
T1 <2cm	31	34	2	22	25	35	3	50	2	50
T2 >2 y <5cm	40	44	5	56	31	43	2	33	2	50
T3 >5cm	15	16	2	22	12	17	1	17	0	0

Además, se analizó la etapa clínica en la que se realizó el diagnóstico histopatológico, encontrando que la mayoría de ellos, de acuerdo a la escala TNM, se encontraron en etapa clínica IA en el 29%, seguido de etapa clínica IIA en el 22% de los casos (*Gráfica 6*).

Gráfica 6. Etapa Clínica

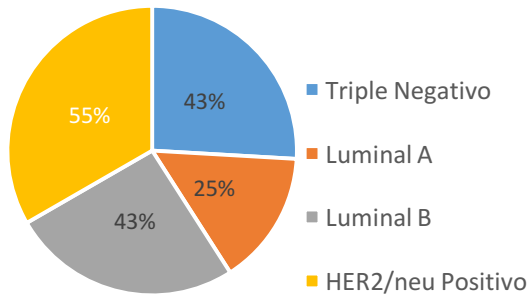


Se analizó también el índice de proliferación celular medido con Ki-67 que presentó cada subtipo molecular, encontrándose que el subtipo HER2 positivo es el que más alto índice presentó, con 55%, seguido de los subtipos Triple Negativo y Luminal B con el 43%. (*Gráfica 7*).

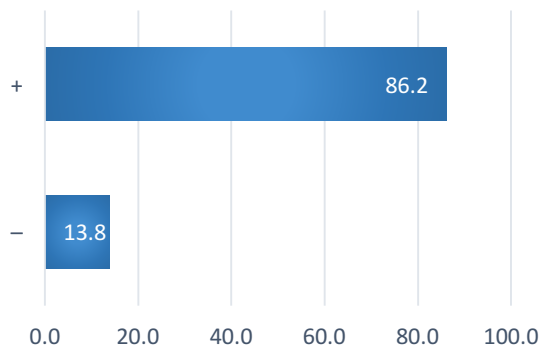
Finalmente, se analizó el porcentaje de casos que requirieron la determinación de expresión de E-Caderina para confirmar el subtipo ductal vs. lobulillar, encontrando que esta fue positiva en el 86.2% de los casos, confirmando

el fenotipo ductal de dichas neoplasias (Gráfica 8).

Gráfica 7. Porcentaje Ki-67



Gráfica 8. % E-Caderina



Discusión

Dentro de todos los resultados obtenidos, se encontró que existe concordancia con los resultados reportados por otros autores, tanto a nivel nacional como internacional, destacando algunas situaciones como la prevalencia por grupos de edad, donde en nuestro hospital, el más frecuente fue el grupo comprendido entre 40 y 49 años, siendo el subtipo ductal infiltrante con patrón de luminal A, el más frecuente, por lo que se puede concluir que nuestro hospital cuenta con estadísticas similares a las reportadas a nivel mundial, actualmente.

Conclusiones

En el presente estudio pudimos constatar la estrecha relación que guardan los datos obtenidos en nuestro hospital con los reportados en la literatura con respecto al resultado histopatológico con relación al inmunofenotipo. Con respecto al BIRADS 0 es importante hacer hincapié en que se deben realizar los estudios pertinentes incluyendo ultrasonido y en caso que la mastografía y el ultrasonido no sean suficientes se debe considerar la resonancia magnética para complementación diagnóstica; en cuanto al BIRADS 4c se debe reevaluar los criterios empleados para disminuir el número de biopsias negativas. Cabe recalcar la detección del 100% que se encontró con los estudios reportados como BIRADS 5, sin embargo es importante recordar que el diagnóstico confirmatorio está constituido por el resultado histopatológico. Es evidente que la detección temprana de las lesiones malignas influye en la morbilidad y la mortalidad por dicha patología



y que los esfuerzos llevados a cabo por las distintas Instituciones, médicos y pacientes han contribuido a disminuir la mortalidad. Las estrategias empleadas actualmente incluyendo la autoexploración, el examen clínico y los estudios de imagen han mostrado su utilización por disminuir la mortalidad por esta causa.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses en la realización de este estudio.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277–300.
2. Glass AG, Lacey Jr JV, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1152-61.
3. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet.* 2005;365:671-9.
4. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, et al. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Pública Méx.* 2011;53:385-93.
5. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública Méx.* 2009;51 (Supl 2):S335-44.
6. Esserman LJ, Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In: UpToDate, Burstein H (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2016.
7. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. In: UpToDate, Chagpar AB, Hayes DF (Eds), UpToDate, Waltham MA, 2016.
8. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Dec;130(3):725-34.



9. Sabel MS. Clinical manifestations and diagnosis of a palpable breast mass. In: UpToDate, Chagpar AB (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2016.
10. Taghian A, El-Ghamry MN, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. In: UpToDate, Hayes DF (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2016.
11. Stomper PC. Breast imaging. In: Atlas of Breast Cancer, Hayes DF (Ed), Mosby, Philadelphia 2000. p.54.
12. Stomper PC, Winston PS, Proulx GM, et al. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Breast Dis.* 2000;3:1.
13. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196(1):123.
14. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, et al. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006 Nov;26(6):1719-34.
15. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas, 4th ed, American College of Radiology, Reston, VA 2003.
16. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer. In: UpToDate, Chagpar AB (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2016.
17. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046.
18. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-8.
19. Cárdenas J, Bargalló E, Erazo A, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 2013:5-126.
20. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008;113(7):1511.
21. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med.* 2003;163(18):2149.
22. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. In: UpToDate, Hayes DF (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2016.



23. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1531.
24. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011 Oct;29(30):4014-21.
25. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927.
26. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2014 Feb;110(3):565-72.
27. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287.
28. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504.
29. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene.* 2007 Apr;26(15):2157-65.
30. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869.
31. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(6):560.
32. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3628.
33. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046.
34. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15



International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol. 2008;26(18):3006.

35. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora-Tiscaerño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria. Cancerología. 2008;3:7-17.