



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

E INVESTIGACIÓN

“Carcinoma de mama triple negativo: incidencia de fenotipo basal y morfología en el periodo de 2011 al primer semestre de 2014”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. REYNALDO LOAEZA BELMONT

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARIA EVELIN CORTES GUTIÉRREZ

2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras

Jefe de la División de Enseñanza

Hospital Juárez de México

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez

Director de tesis.

Adscrito del Servicio de Anatomía Patológica

No. DE REGISTRO DE TESIS : HJM2387/14-R

Dr. Rafael Peñavera Hernández

Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado de Patología

Adscrito del Servicio de Anatomía Patológica

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez

Asesor de Tesis

Adscrito del Servicio de Anatomía Patológica

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, amigos y maestros.

ÍNDICE

Antecedentes.....	6
Delimitación del problema.....	15
Justificación.....	15
Hipótesis	16
Criterios de inclusión y exclusión	16
Tamaño de muestra, diseño de estudio y método estadístico.....	17
Variables.....	17
Técnicas y procedimientos	18
Resultados	19
Discusión.....	23
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexos	26

CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: INCIDENCIA DE FENOTIPO BASAL, Y SU MORFOLOGÍA EN EL PERIODO DE 2011 AL PRIMER SEMESTRE DE 2014

ANTECEDENTES

El cáncer de mama comprende un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión al parénquima adyacente y la tendencia de metastatizar a sitios distantes. La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y derivan del epitelio de la unidad ducto lobular terminal.

El carcinoma de mama exhibe un amplio rango de fenotipos morfológicos y tipos histopatológicos específicos los cuales tienen comportamiento clínico y pronóstico particulares.

Epidemiológicamente, el cáncer de mama es el carcinoma más común en mujeres (22% cáncer en población femenina) con edad promedio de 40 a 50 años, incrementando su incidencia a edad más avanzada (Fig. 1.02)²

Las áreas de alto riesgo son poblaciones norteamericanas, Australia y Europa; con riesgo de hasta el 6% de desarrollo de carcinoma de mama antes de los 75 años; aunque el riesgo de la enfermedad ha ido incrementando desde los 80's en países desarrollados y en vías de desarrollo debido a una mayor detección temprana (Fig. 1.01)²

El riesgo de carcinoma de mama es menor en regiones de bajo desarrollo como en el continente africano y sureste de Asia incluido Japón, donde la probabilidad de desarrollar carcinoma de mama antes de los 75 años es 1/3 inferior comparado con países desarrollados.

Alrededor de los años 90's la incidencia del cáncer de mama tuvo variaciones geográficas; estudios poblacionales de inmigrantes de áreas de baja incidencia a las de alta mostraron un incremento en el desarrollo de carcinoma por 2 generaciones, sugiriendo claramente un rol importante en factores ambientales como etiología de la enfermedad.¹

El pronóstico de la enfermedad es bueno si es detectado en un estadio temprano por el uso de estudios radiográficos y clínicos lo cual ha marcado un descenso significativo en la mortalidad.¹

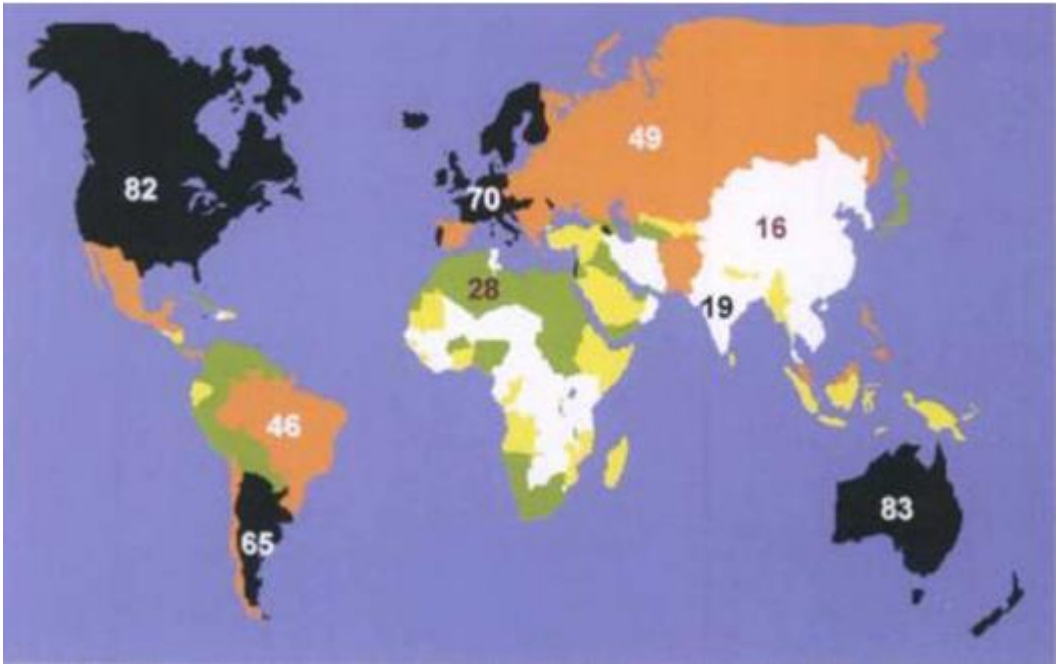


Tabla 1.01 = Incidencia de carcinoma de mama; rangos estandarizados por edad en poblaciones de 100 000 habitantes.

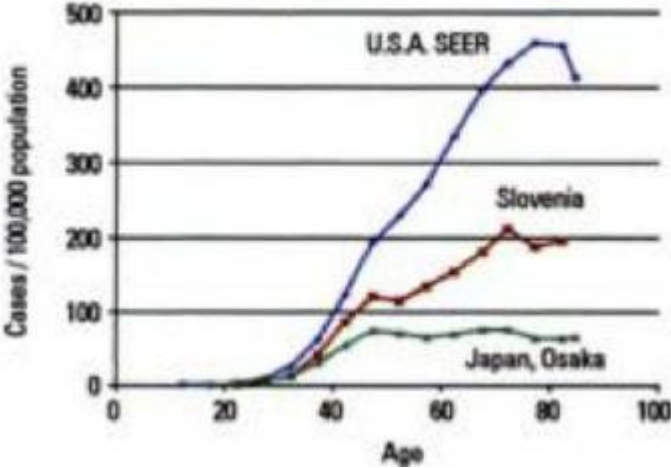
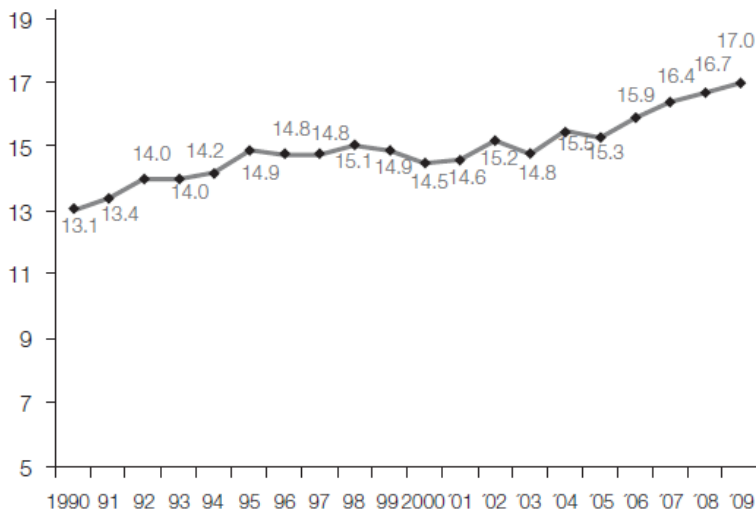


TABLA 1.02 La incidencia de carcinoma mamario aumenta con la edad; sobre todo en países desarrollados.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años (Figura 1)¹²

Figura 1. Tendencia de la tasa de mortalidad por cáncer de mama, 1990-2009



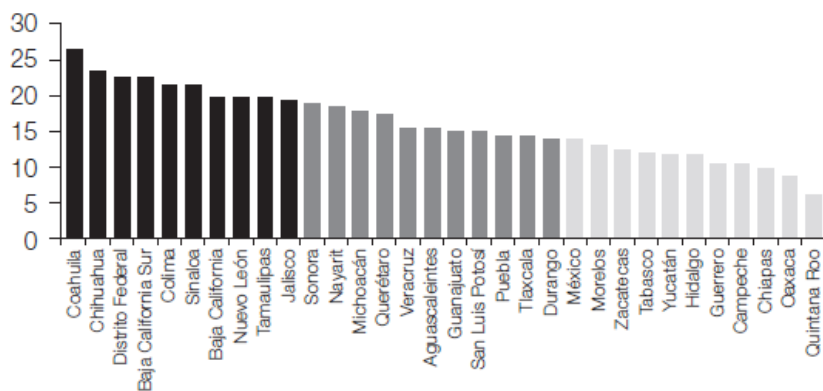
Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil.¹²

Respecto a la incidencia en México, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, un patrón similar al encontrado en 2002.2 Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la

mayoría descubierta en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%.¹²

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del norte y las más bajas en los del sur (Figura 2)

Figura 2. Mortalidad por cáncer de mama, según entidad federativa en el año 2009



En resumen, esta afección se ha convertido para México en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementado paulatinamente y en la actualidad el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante.¹²

La etiología del cáncer de mama es multifactorial e involucra la dieta, factores reproductivos, estatus hormonal, tabaco, alcohol, genéticos, etc.³

Dieta

Una alta dieta calórica, rica en grasa animal y proteínas combinada con falta de ejercicio físico y sobrepeso; no solo aumenta el riesgo de este carcinoma sino también el cáncer de próstata, colon/recto y endometrio.³

Factores reproductivos

El carcinoma de mama ocurre más frecuentemente entre las mujeres que tienen menarca temprana, nulíparas, primer embarazo a término después de los 30 años de edad; infertilidad y falta de alimentación al seno materno por parte de la madre, así como la menopausia tardía.

Hormonas exógenas

Dos rubros han sido tomados en consideración, los anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal; en el primero se ha visto un pequeño incremento en el riesgo del desarrollo de cáncer, donde no se ha visto que tenga relación con la duración, tipo o dosis.

El uso de terapia de reemplazo muestra un incremento igualmente pequeño, vinculado al uso prolongado de estos.

Hormonas endógenas

La hipótesis del exceso de estrógeno se basa en que el riesgo de desarrollar carcinoma depende directamente de la exposición del parénquima mamario a los estrógenos. Estudios in vitro muestran incremento en la proliferación celular de la mama y la inhibición de la apoptosis.

Estudios animales muestran incremento en el desarrollo de tumores cuando les es administrado estrógeno.

Exposiciones específicas

Se ha visto un riesgo mayor a aquellas mujeres que fueron expuestas a radiación de Hiroshima, así como aquellas que han tenido y sobrevivido a infección por tuberculosis.⁴

Clínica

Hay una frecuencia mayor de carcinoma invasivo en la mama izquierda en proporción 1.07:1 comparado con la mama contralateral, entre el 40-50% de los tumores ocurren en el cuadrante superior externo de la mama.⁸

El cáncer de mama no tiene signos o síntomas específicos que permitan una distinción exacta entre otras patologías mamarias. Aunque entre la mayoría de los hallazgos clínicos encontrados

son los siguientes: tumoración en la mama que puede o no estar asociado con dolor, anomalías del pezón (retracción, descarga, eczema), otras formas de presentación son raras.

Por lo tanto las anomalías de la mama deberían ser evaluadas por mamografía/ultrasonido, clínica y biopsia/citología.⁴

Estudio Macroscópico de la pieza quirúrgica

Macroscópicamente el carcinoma no tiene una forma específica hay una variación marcada en tamaño de 10mm a 100mm, puede ser irregular, de formación estelar, o nodular. El borde del tumor es usualmente mal o moderadamente definido y carece de bordes bien delimitados

Clásicamente la variante *no específica* (NOS) es firme, dura y al corte puede tener consistencia “terrosa”; con superficie gris-blanquecina y estriaciones amarillas.⁵

Microscópicamente

La morfología varía considerablemente de caso a caso y frecuentemente hay una falta de regularidad de las estructuras; arquitecturalmente las células tumorales pueden tener diversos patrones como cordones, nidos, trabéculas, sólido, sincisial, etc.⁶

En una proporción de casos la diferenciación glandular puede ser aparente con estructuras tubulares y luz central en grupos de células tumorales.

Ocasionalmente las células tumorales pueden estar sueltas en áreas de filas únicas pero estas carecen de las características citomórfológicas del carcinoma lobulillar.

Las células tumorales tienen apariencia variable. El citoplasma es frecuentemente abundante y eosinófilo. El núcleo puede ser regular, uniforme o pleomórfico con prominentes o múltiples nucléolos.⁷

La actividad mitótica puede ser virtualmente ausente o extensa. Cerca del 80% de los casos focos de carcinoma ductal in situ (CDIS) son encontrados; cuando es así, el CDIS también es de alto grado con necrosis de tipo “comedo”; aunque cualquier otro patrón *in situ* puede ser encontrado.

El componente estromal es extremadamente variable, puede haber una alta proliferación fibroblástica o escaso elemento de tejido conectivo y/o hialinización marcada. Focos de elastosis pueden estar igualmente presentes en distribución periductal o perivascular.⁷

Necrosis focal puede o no estar presente; ocasionalmente es extensa y en la minoría de los casos un infiltrado linfoplasmocitario puede ser identificado.

Para que un tumor pueda ser clasificado como NOS no debe de reconocerse algún patrón específico en más del 50% de la neoplasia; de no ser así deberá llamársele de acuerdo a la morfología que predomina en dicho tumor que en orden de frecuencia es el siguiente:

NOS = 59%

Medular = 8%

Mucinoso = 7%

Intraquístico = 5%

Tubular= 4%

Lobular invasivo = 4%

Otros diagnósticos = 13%

Método de gradación

Se utiliza el sistema de gradificación de Scarff-Bloom Richardson modificado

Tres características del tumor son evaluadas: formación tubular (como expresión de diferenciación glandular), pleomorfismo nuclear, y conteo mitótico. Un sistema numérico de 1-3 es usado en cada rubro individualmente.⁶

En la evaluación tubular solo las formaciones donde es evidente una luz central son evaluadas, los puntos de corte son 75% y 10%.²

En el pleomorfismo nuclear es tomado como referencia la regularidad, tamaño y forma nuclear de las células epiteliales normales, donde el incremento en la irregularidad, número de núcleos y presencia de nucléolo es de ayuda para el *score*

El conteo mitótico deberá ser evaluado en 10 campos de alto poder (HPF) (tabla 1.03)

Los tres valores son agregados para producir un *score de 3 a 9* al cual el grado es asignado como:

Grado 1 = bien diferenciado (3-5 puntos) = rango de mortalidad anual de 30%

Grado 2 = moderadamente diferenciado (6-7 puntos) = rango de mortalidad anual de 7%

Grado 3= pobremente diferenciado (8-9 puntos) = rango de mortalidad anual de 3%

Tabla 1.03

Feature	Score		
Tubule and gland formation			
Majority of tumour (>75%)	1		
Moderate degree (10-75%)	2		
Little or none (<10%)	3		
Nuclear pleomorphism			
Small, regular uniform cells	1		
Moderate increase in size and variability	2		
Marked variation	3		
Mitotic counts			
Dependent on microscope field area	1-3		
Examples of assignment of points for mitotic counts for three different field areas:			
Field diameter (mm)	0.44	0.59	0.63
Field area (mm ²)	0.152	0.274	0.312
Mitotic count*			
1 point	0-5	0-9	0-11
2 points	6-10	10-19	12-22
3 points	>11	>20	>23

FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS

Edad

Se han encontrado discrepancias entre la edad de la paciente y el pronóstico; aunque existen estudios en los que se menciona que el carcinoma en edades tempranas confiere un peor pronóstico.

Embarazo

Se ha visto un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma de mama en mujeres embarazadas debido a detecciones tardías por no identificar tumor de menor tamaño en el embarazo, aunado a una edad más joven¹⁰

Ganglios linfáticos

Se sabe que la cantidad de ganglios linfáticos positivos es inversamente proporcional al porcentaje de sobrevida; así mismo estudios han mostrado que las micrometástasis ganglionares están asociadas con un pequeño pero significativo decremento en la sobrevida.

Tamaño tumoral

Éste es un factor pronóstico importante, pacientes con carcinoma mamario de <1cm con ganglios linfáticos negativos tienen un excelente pronóstico;

Tipo histológico

Algunos tipos histológicos a pesar de ser infiltrantes, son asociados con curso clínico favorable, estos incluyen: tubular, cribiforme, mucinoso, adenoideo quístico, tubulolobulillar y papilar.¹⁰

Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, e incluyendo al carcinoma lobulillar con excepción del carcinoma medular, deben ser graduados con el esquema de Scarff- Bloom- Richarson modificado, que se describe a continuación:²

- 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: < 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 nucleólo prominente.

- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento de tamaño forma y contornos irregulares, dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.

- Número de mitosis:

- Calificación de 1: < 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

- Calificación de 2: 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

- Calificación de 3: > 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se debe reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- Grado I: 3 a 5 puntos

- Grado II: 6 a 7 puntos

- Grado III: 8 a 9 puntos

La sobrevida es menor en pacientes con carcinomas de algo grado (pobrementemente diferenciados), independientemente del estatus de los ganglios linfáticos y el tamaño tumoral.

La gradación tumoral tiene valor pronóstico incluso en carcinomas mamarios menores a 1cm. La combinación del tipo y el grado histológico provee un mejor guía pronostica que el tipo histológico evaluado unitariamente.

Invasión linfovascular

Invasión linfática ha mostrado ser un importante factor pronóstico particularmente en pacientes en T1 con ganglios linfáticos negativos. Su mayor valor es identificar pacientes con alto riesgo de involucro ganglionar; y por lo tanto con efecto adverso.

La invasión vascular se ha reportado como efecto clínico desfavorable en rangos amplios de 5% al 50%, esto último es debido a la variedad de otros factores incluyendo la cantidad de población, metodología, y la dificultad de identificar vasos sanguíneos.

Otros

La necrosis, invasión perineural y la desmoplasia estromal se han reportado como efectos adversos independientes en el carcinoma mamario.

Marcadores moleculares y expresión genética

Un gran número de alteraciones genéticas han sido identificadas en el carcinoma invasivo de mama, muchos de los cuales son de valor predictivo o pronóstico, así como algunos proveen información terapéutica al oncólogo⁷

Receptores de Estrógeno y progesterona

Aproximadamente 60% de los carcinomas expresan receptores de estrógeno (RE); estudios sugieren que los tumores RE positivos tienen crecimiento más lento y con menor potencial metastásico; asimismo los RE son útiles en predecir la respuesta terapéutica para *tamoxifen*.

Los receptores de progesterona (RP) y los RE pueden ser identificados inmunohistoquímicamente usando anticuerpos monoclonales. Los tumores RP Y RE positivos tienen un rango de 60-70% de respuesta a tratamiento hormonal, los RE positivos, RP negativos: 40%, y 10% cuando son negativos ambos marcadores.⁷

Oncogen Her2-neu (ERBB2)

La amplificación o sobreexpresión del oncogén puede ser medida por análisis de FISH, PCR, inmunohistoquímica, y ELISA; estudios demuestran que el Her-2 parece tener un factor pronóstico de sobrevida negativo y baja respuesta terapéutica a agentes alquilantes y un factor predictivo positivo moderado en respuesta a las antraciclinas.

Un anticuerpo monoclonal anti-ERBB2 humanizado, Trastuzumab (Herceptin) ha sido desarrollado como un fármaco siendo efectivo en un 20% de los pacientes con amplificación del oncogen.

Expresión genética

Los patrones de expresión genética pueden ser identificados y asociados con las metástasis distantes y el estatus ganglionar y son capaces de predecir el curso de la enfermedad en los pacientes.

En el mayor estudio donde se analizaron 295 tumores, las diferencias en la sobrevida fueron evidentes entre los diferentes subtipos de tumores mamarios definidos por el patrón de expresión genética

En la actualidad existen 5 subtipos moleculares del carcinoma de mama, que pueden ser evaluados igualmente por su expresión a reacciones de inmunohistoquímica; que son:

- 1) Luminal A = ER+ y/o RP+, HER2-, Ki67 <14%
- 2) Luminal B = RE+ y/o RP + y HER2+(luminal Her2) ó RE + y/o RP +, HER2-, Ki67 >14%
- 3) Her 2 = RE- y RP-, HER2 +
- 4) Tipo basal = RE-, RP-; HER2-; CK5/6+ y/o EGFR+
- 5) Triple negativo = RE-, RP-; HER2-; CK5/6 ó EGFR –

Los pacientes con inmunofenotipo “basal” y “Her-2” fueron asociados con una sobrevida más corta; los tumores clasificados como Luminal B pocas veces responden a terapia con Tamoxifen en comparación con los de tipo Luminal A.

Subtipos moleculares

El carcinoma mamario es una enfermedad heterogénea en la que los parámetros tradicionales para clasificarlo y los factores pronósticos, no siempre predicen su curso clínico. Es por esta razón que el estudio de los carcinomas de la mama por medio de métodos de genética molecular cobra cada vez mayor importancia, intentando establecer marcadores moleculares que permitan clasificarlo de forma más refinada para lograr definir especialmente aquellos grupos de pacientes

en los cuales sus resultados no pueden predecirse certeramente mediante los parámetros convencionales.¹¹

En los últimos años, con el uso de técnicas de genética molecular, se ha postulado, que ciertos perfiles de expresión genética predicen el curso clínico de estos tumores, así como la sensibilidad de ellos al tratamiento. Se ha logrado proponer una clasificación con bases moleculares para el cáncer de mama, en el cual el “subtipo basal” (FB) interesa cada vez más a los investigadores por presentar un curso clínico desfavorable y una mayor susceptibilidad a algunos agentes quimioterapéuticos, comparado con los otros grupos moleculares, además de estar asociados en un porcentaje importante con mutaciones de gen BRCA 1 (80-90%)¹¹

Desde el punto de vista de técnicas convencionales como la inmunohistoquímica, para categorizar al carcinoma mamario desde la óptica morfológica, se sabe que los tumores mamarios que son RE negativos, RP negativos y Her 2 negativos, es decir, los llamados “triple negativos (TN) tienden a ser biológicamente más agresivos y de difícil tratamiento dada la falta de efectividad de los blancos terapéuticos, además del hecho de ser en un porcentaje elevado tumores que expresan FB (90%). De esta manera los carcinomas mamarios relacionados a mutaciones del gen BRCA 1, carcinomas mamarios TN. y los del FB son grupos muy cercanamente relacionados, sin ser necesariamente los mismo.

En la necesidad de hacer los hallazgos genéticos cada vez más accesibles, estudios correlacionales entre las técnicas de genética molecular y estudios de inmunohistoquímica han tenido lugar demostrando la relación que existe específicamente entre aquellos tumores de FB con la expresión de citoqueratinas basales por inmunohistoquímica y la correlación de estos hallazgos con el pronóstico de las pacientes, pudiendo utilizarse esta información como un indicador pronóstico.¹²

Se ha establecido que la CK 5/6 es el marcador más sensible con un porcentaje de hasta el 90.1% para algunos autores, seguida por el factor de crecimiento epidérmico 1 (HER 1) con una sensibilidad del 73.33%. Aunque el Her 1 no es un marcador específico de las células de origen epitelial basal, como lo es la CK 5/6 hay trabajos que apoyan que su expresión en los carcinomas de FB es lo suficientemente frecuente como para ser combinado con los otros marcadores y asistir en la identificación inmunohistoquímica de estos tumores.

Según diversos trabajos publicados, un promedio entre 10 y 20% del total de carcinomas mamarios son de FB positivos para marcadores basales, y estos representan a su vez más del 25% de los tumores mamarios de alto grado.

Estos tumores, comparados con aquellos de fenotipo luminal tienden a ser de mayor grado histológico y tienen peor pronóstico con mayor tendencia a cursar con metástasis pulmonares, cerebrales y con una sobrevida más corta que aquellos tumores que no expresan marcadores basales.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- ✘ Conocer la incidencia del carcinoma de mama “triple negativo” y su relación con el fenotipo basal, reconociendo de igual modo sus variantes morfológicas.

Objetivos específicos:

- ✘ Identificar el número de casos de carcinoma de conductos mamarios que expresan cada subtipo molecular por inmunohistoquímica.
- ✘ aportar una importante evaluación de los casos, estableciendo como práctica rutinaria la realización de inmunohistoquímica para una adecuada subclasificación, terapéutica y manejo integral de la paciente con carcinoma de mama.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El presente estudio pretende aportar una evaluación importante de los casos ocurridos, estableciendo como práctica rutinaria la realización de inmunohistoquímica para la adecuada subclasificación molecular que a su vez permitirán un mejor manejo y estudio del paciente para cada subgrupo molecular.

Al día de hoy no se cuenta con una base estadística del objetivo y justificación planteada en este texto en el periodo de tiempo del 2011 al 2014 siendo imposible una visión general y centrada en el carcinoma mamario.

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma mamario posee un rango variable de comportamiento biológico, tratamiento y pronóstico (basado en una correcta clasificación) es por ello de vital importancia el conocimiento de la incidencia de cada subtipo de carcinoma para una mejor preparación del centro oncológico en donde se estudia al saber que los grupos luminales con expresión de receptores son candidatos a tratamientos hormonales, y los pacientes del grupo Her2-neu positivo se beneficiarían si le es añadido terapia biológica con trastuzumab a la quimioterapia.

El inmunofenotipo triple negativo y basal precisarán quimioterapias específicas y son los casos que pueden ser objeto de estudio en búsqueda de un tratamiento más adecuado para estos subtipos

de carcinomas tan agresivos; dejando así abierta una puerta para estudios más extensos sobre estos tipos de carcinomas.

HIPÓTESIS

Se logrará subclasificar molecularmente (con base inmunohistoquímica) el carcinoma de conductos mamarios, por lo tanto conoceremos la estadística en relación a la población del HJM y se aportará un parámetro pronóstico más preciso para la terapéutica del paciente

Conoceremos el porcentaje de presentación del subtipo molecular “triple negativo” y su expresión hacia un fenotipo basal, el cual basados en la literatura será alto a comparación con otros tipos histológicos

Se encontrará un patrón “no específico” (NOS) dado que es el que mayor se reporta en la literatura en asociación con el fenotipo basal en comparación con otra morfología histológica de alto o bajo grado.

Esperamos encontrar carcinomas de tipo “basal” a edades más tempranas con lo revisado en anteriores estudios.

METODOLOGÍA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✘ Biopsias incisionales, biopsias por trucut y tumorectomías diagnosticados como carcinoma de mama infiltrante que cuenten con bloque de parafina y resultado de inmunohistoquímica en el periodo de 2011 a primer semestre de 2014 en el HJM.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✘ Material con cambios por autólisis o artificios marcados
- ✘ Tejido sin neoplasia maligna
- ✘ Casos cuyos bloques de parafina o el reporte de inmunohistoquímica no estaban disponibles.
- ✘ Ausencia de disponibilidad del material para la realización de inmunohistoquímica. (vgr. Solicitados por la paciente.)

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un estudio de incidencia, por lo que no es necesario calcular el tamaño de la muestra.

DISEÑO DE ESTUDIO

Retrospectivo, observacional y descriptivo

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se basa en el número de muestras patológicas diagnosticadas como carcinoma de mama infiltrante en el periodo de tiempo señalado y los parámetros inmunohistoquímicos para su correcta clasificación molecular, llevándose a cabo a través de estadística descriptiva en tablas gráficas con ayuda del programa "Excel".

DEFINICIÓN DE VARIABLES

1.- Sobreexpresión del oncogén Her 2 neu

- Variable cuantitativa
- Escala de medición nominal sobre la membrana celular del componente neoplásico
- Unidad de medición: 0+ (sin reacción); 1+(negativo; <10% células con reacción débil), 2+(incierto; >10% células con reacción débil/incompleta) y 3+ (positivo; >10% células con reacción intensa y completa de membrana)

2.- Expresión de receptores de estrógeno y progesterona

- Variable cualitativa con una escala de medición cuantitativa
- Positivo: Mayor de 1% de positividad nuclear en células tumorales (reportándose porcentaje e intensidad de la reacción)

3.- Expresión de marcador Ki67 (proliferación celular)

- Variable con una escala de medición cuantitativa:
- Positivo = Expresión nuclear en células del componente neoplásico en porcentaje.

4.- Expresión de marcador CK 5/6 o CD 117

- Variable con una escala de medición cualitativa
- Positivo: marcación de membrana y/o citoplasma en forma focal o difusa.

2.- Edad: variable cuantitativa continua, expresada en años.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

1.- Se realizó descripción macroscópica de las biopsias incisionales de mama (trucut, tumorectomías); de laminillas o bloques de parafina recibidos en el periodo establecido.

2.- El tejido se fijó en formol al 10% y se procesó automáticamente. Del tejido parafinado se obtuvieron, para estudio histopatológico, cortes con espesor de 4 a 5 micras. Se empleó tinción de hematoxilina y eosina para el análisis con microscopia de luz

3.- El estudio histopatológico precisó:

- Presencia de neoplasia mamaria
- Tipo y gradificación histológica
- Invasión vascular
- RE, RP, HER-2, Ki67, CK5/6 o CD 117 (en caso de negatividad de los tres primeros marcadores)
- Clasificación molecular en base inmunohistoquímica.

RESULTADOS

De julio de 2011 a junio de 2012 fueron recibidas 199 biopsias con criterios completos de inclusión en el estudio; en el periodo de Julio de 2012 a junio de 2013 fueron recibidas 172 biopsias con criterios completos de inclusión en el estudio; en el periodo de julio de 2013 a junio de 2014 fueron recibidas 169 biopsias con criterios completos de inclusión en el estudio.

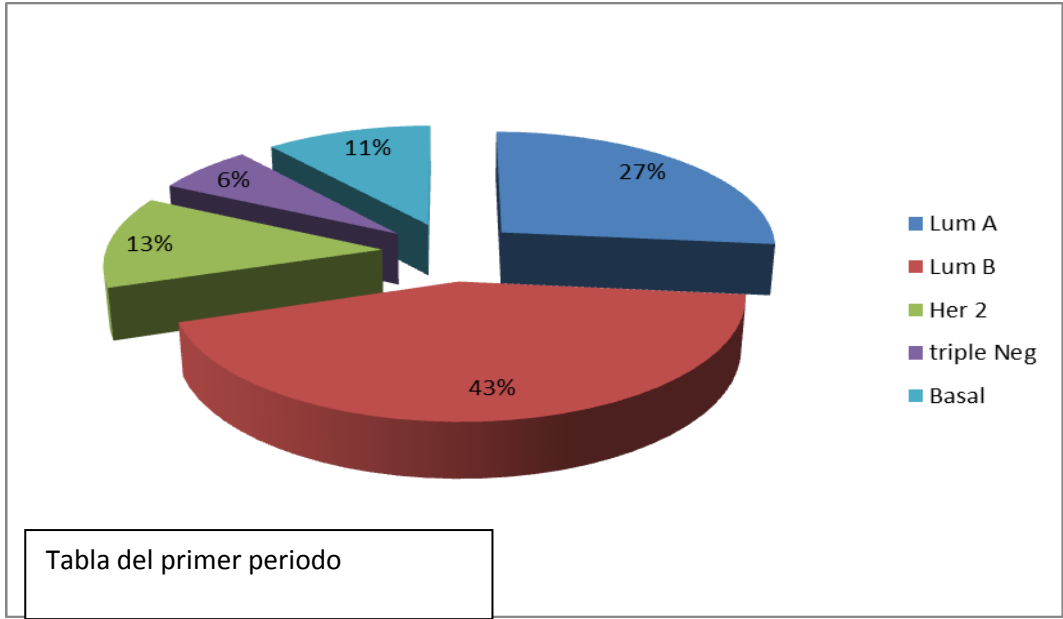
Julio de 2011 a junio de 2012	199 biopsias
Julio de 2012 a Junio de 2013	172 biopsias
Julio de 2013 a Junio de 2014	169 biopsias
	Total = 540 biopsias.

Tabla de casos de carcinoma de conductos mamarios por año

Una vez reunida la población blanco, se obtuvieron datos como son: Número de estudio (BJ), receptores de inmunohistoquímica (RE, RP, HER-2, Ki67, CK 5/6, CD 117), morfología histológica clasificación molecular y edad más frecuente del patrón basaloide como dato clínico de importancia; encontrándose los siguientes hallazgos:

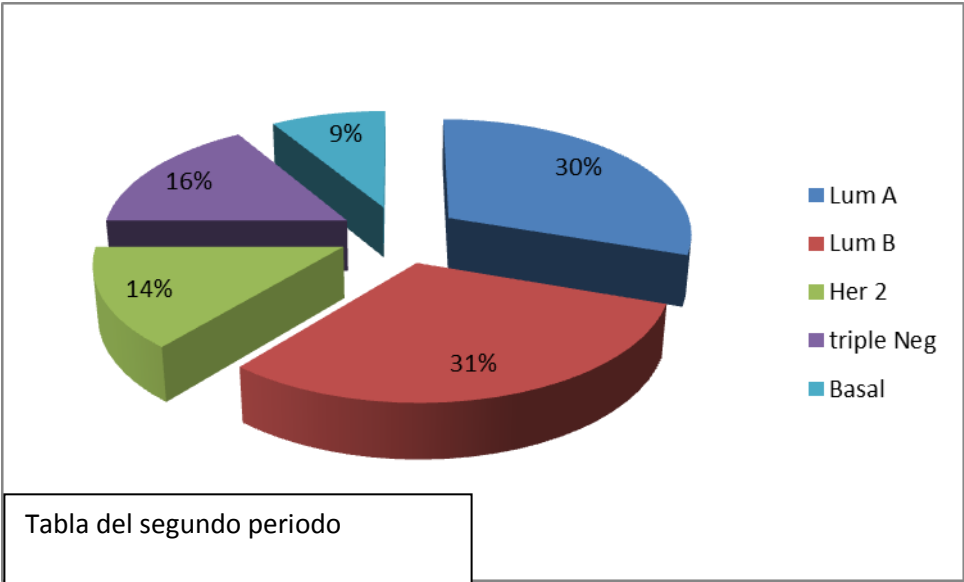
En el periodo de Julio de 2011 a junio de 2012 se encontraron 53 casos con patrón "Luminal A", 86 casos con patrón "Luminal B", 25 casos con patrón "Her 2", 1 caso "triple negativo" y 1 caso con fenotipo basaloide.

Luminal A	Luminal B	Her 2	Triple Negativo	Basal
53	86	25	1	1
27%	43%	13%	6%	11%



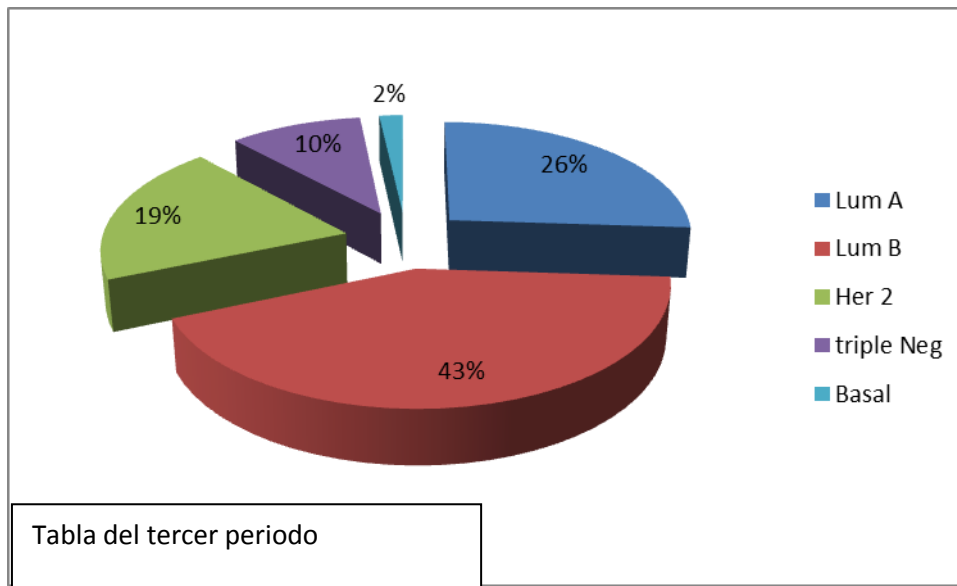
En el periodo de julio de 2012 a junio de 2013 se encontraron 52 casos con patrón “Luminal A”, 53 casos con patrón “Luminal B”, 24 casos con patrón “Her 2”, 28 casos “triple negativo” y 15 casos con fenotipo basaloide.

Luminal A	Luminal B	Her 2	Triple Negativo	Basal
52	53	24	28	15
30%	31%	14%	16%	9%



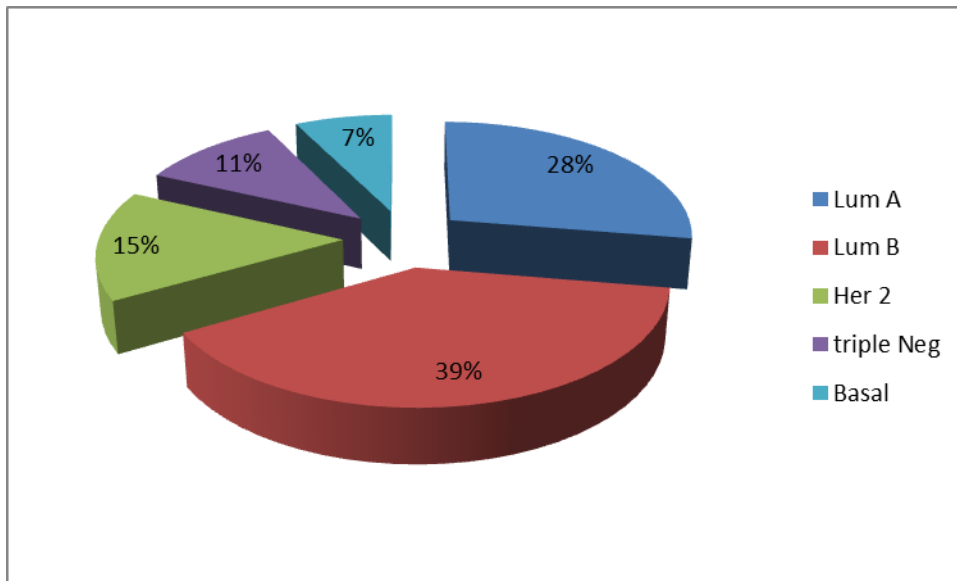
En el periodo de julio de 2013 a junio de 2014 se encontraron 44 casos con patrón “Luminal A”, 72 casos con patrón “Luminal B”, 33 casos con patrón “Her 2”, 17 casos “triple negativo” y 3 casos con fenotipo basaloide.

Luminal A	Luminal B	Her 2	Triple Negativo	Basal
44	72	33	17	3
26%	43%	19%	10%	2%



INCIDENCIA SEGÚN EL PATRÓN MOLECULAR DE EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL PERIODO DE 2011 AL PRIMER SEMESTRE DE 2014

Luminal A	Luminal B	Her 2	Triple Negativo	Basal
149	211	82	58	40
28%	39%	15%	11%	7%



Se reunieron los casos encontrados con fenotipo basaloide en el periodo de tiempo de 2011 al primer semestre del 2014; encontrándose 40 casos (2 fueron excluidos por no encontrarse reporte escrito ni bloque de parafina); encontrándose los siguientes hallazgos:

La edad de presentación más frecuente fue del rango de 41 a 51 años, con una edad mínima de 25 años y una máxima de 99 años.

La variante histológica más vista en el fenotipo basaloide fue la variante tipo "NOS" (no específica) obteniéndose un caso de carcinoma medular y otro de carcinoma lobulillar.

EDAD	NUMERO DE PACIENTES	VARIANTE HISTOLÓGICA
<30 años	3	NOS
31-40 años	6	NOS
41-50 años	11	NOS
51-60 años	10	NOS
61-70 años	4	63 años = 1 medular y NOS
>70 años	4	99 años = 1 lobulillar y NOS
TOTAL	38 PACIENTES	

NOS = Sin patrón específico (not otherwise specified)

DISCUSIÓN

Se encontró moderada concordancia en la frecuencia de los casos estudiados en esta tesis con los publicados en la literatura internacional, siendo en este estudio el patrón Luminal B el patrón molecular más frecuente con 39% de los casos estudiados (versus el patrón Luminal A reportado en la literatura internacional), seguido del patrón Luminal A con 28% de los casos, el patrón Her-2 se encontró en 15%, el triple negativo con 11% y el fenotipo basaloide se vio en un 7% de la población, los cuales si concuerdan con la literatura revisada.

De igual modo el patrón NOS se observó con mayor frecuencia en el fenotipo basaloide, lo cual corresponde con la literatura debido a que la mayoría de las ocasiones este subgrupo molecular representa carcinomas de alto grado.

La morfología es muy característica en el fenotipo basaloide como se mostró en las microfotografías, con extensas zonas de necrosis tumoral que separa áreas tumorales en cordones. Las células con alto pleomorfismo nuclear, presencia de nucleólos y mitosis atípicas frecuentes.

El rango de edad fue variado en los carcinomas con fenotipo basaloide, siendo más frecuente el rango de edad de 41 a 50 años encontrándose en este estudio un rango mayor de edad comparado con la literatura lo cual lo reportan a edades más tempranas. Este hallazgo podría ser de origen multifactorial como: menor *screening* en la población joven mexicana, diagnóstico incorrecto por los servicios médicos, falta de estudios de imagen en población joven ante lesiones mamarias (vs países desarrollados).

Este último punto puede ser evaluado en estudios subsecuentes tomando esta tesis como punto de partida.

CONCLUSIONES

- 1) Obtuvimos un mayor porcentaje de casos de carcinoma de mama con perfil molecular Luminal B basados en la categorización por el índice de proliferación celular (ki67) mayor a 14% en casos receptores hormonales positivos y Her2 negativo. El otro grupo correspondió a casos con Her2 positivo 3+ y receptores hormonales positivos en células tumorales con índice de proliferación mayor de 14%. Esto lo podemos explicar por el grado avanzado de estadio clínico en el que llegan nuestras pacientes con cáncer de mama y a la reciente redefinición del patrón molecular luminal B.
- 2) .La clasificación molecular para carcinoma de conductos mamarios infiltrante, se debe realizar de rutina, para proporcionar a los médicos oncólogos todas las herramientas que contribuyan al tratamiento adecuada y un correcto pronóstico para cada paciente.
- 3) El fenotipo basaloide debe ser sospechado con lesiones de alto grado histológico y molecular sin importar la edad, ya que se puede presentar en un rango amplio en la población mexicana como en nuestro Hospital.
- 4) La morfología del fenotipo basaloide es muy específica y se debe sospechar cuando encontramos extensas zonas de necrosis con cordones de células neoplásicas con alto pleomorfismo y mitosis
- 5) Nuestros resultados de cáncer de mama pueden contribuir a la realización de estadísticas oficiales a nivel nacional junto con la de otros centros hospitalarios.
- 6) Este análisis puede servir para un segundo estudio con el seguimiento clínico de las pacientes diagnosticadas con el fenotipo basaloide y la respuesta a quimioterapia y contribuir en la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rosai and Ackerman; ***Surgical Pathology***; tenth edition; 2010; Elsevier; pp 1787-1800

- 2.- Tavassoli & Peter Devilee; ***Tumors of the breast and female genital organs***; world health organization classification of tumors; Lyon, 2003

- 3.- Paul Peter Rosen; ***Breast Pathology***; Third edition; Lippincott, Williams & Wilkins; pp 361-395

- 4.- Don Hoon Suh, Jae Weon Kim; ***Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2013***, Gynecol Oncol Vol 25.; 2013.

- 5.- Ou Y, Weinstein SP, Conant EF; ***Deformable registration for quantifying longitudinal tumor changes during neoadjuvant chemotherapy***; Jul 2014; Magn Reson Med.

- 6.- Patrick L. Fitzgibbons, Dillon Deborah; ***Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast***; college of American pathologist; 2013.

- 7.- Shu-Lin Chuang, Sam Li-Sheng Cheh; ***using tumor phenotype, histological tumor distribution, and mammographic appearance to explain the survival differences between screen-detected and clinically detected breast cancer***; 2014; John Wiley & Sons

- 8.- Laakso M, Tanner M, Nilsson J; ***Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer***; Sal, Páb. De Méx 2009.

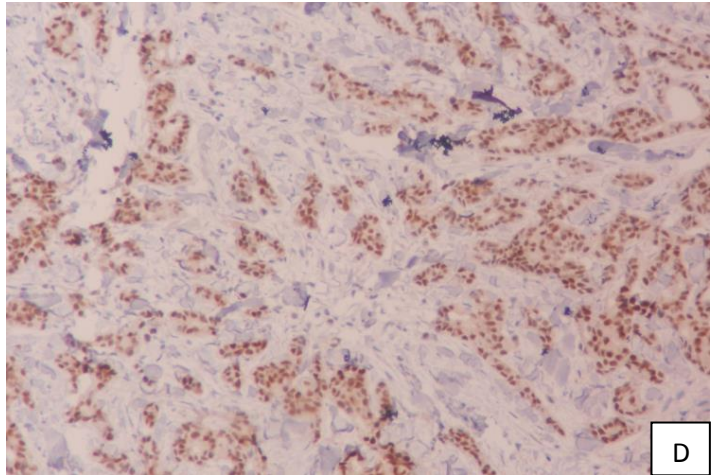
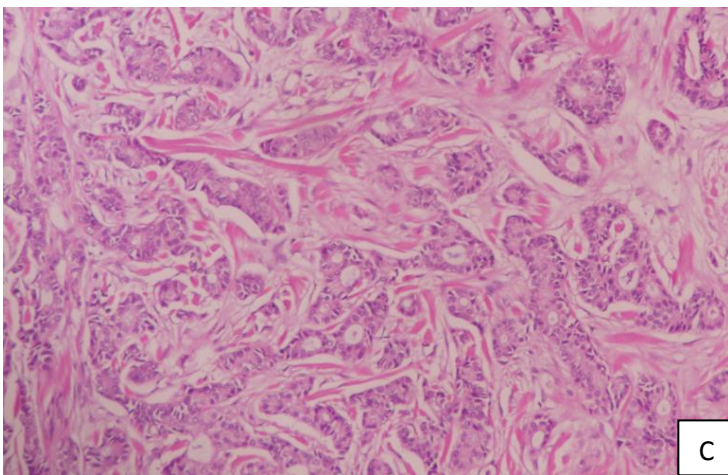
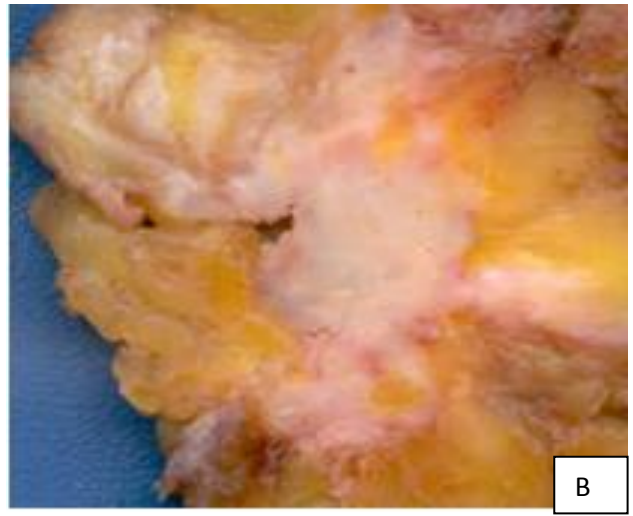
- 9.- Cummings M, Chambers R, Simpson P; ***Molecular classification of breast cancer: is it time to pack up our microscopes?***; pathology 2011, 43(1).

10.- Ana Karina Ramírez Casadiego, Gino Ital; ***Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de ck5/6***; 2011; Rev Venez Oncol.

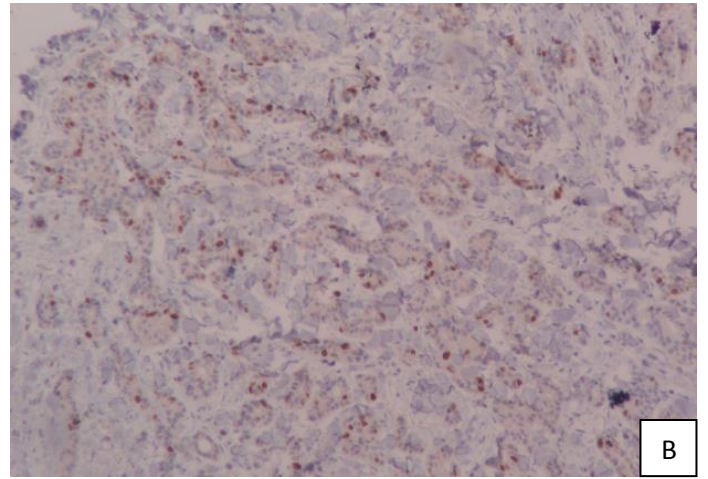
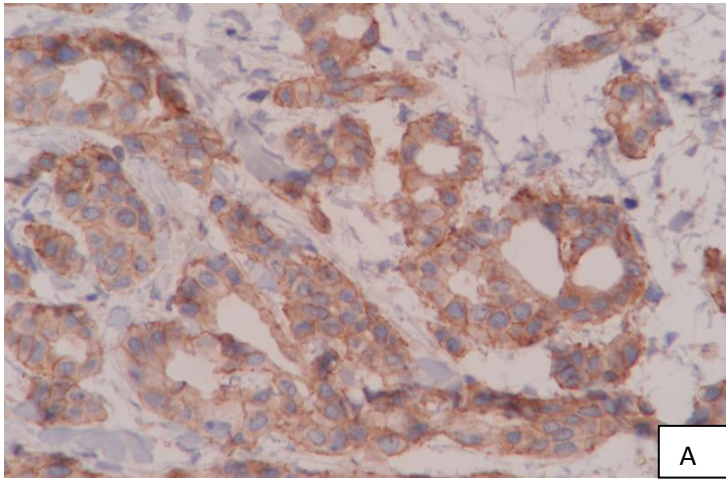
11.-M Guedj, L Marisa; ***A refined molecular taxonomy of breast cáncer***; oncogene 2012; oncogenomics.

ANEXO 1

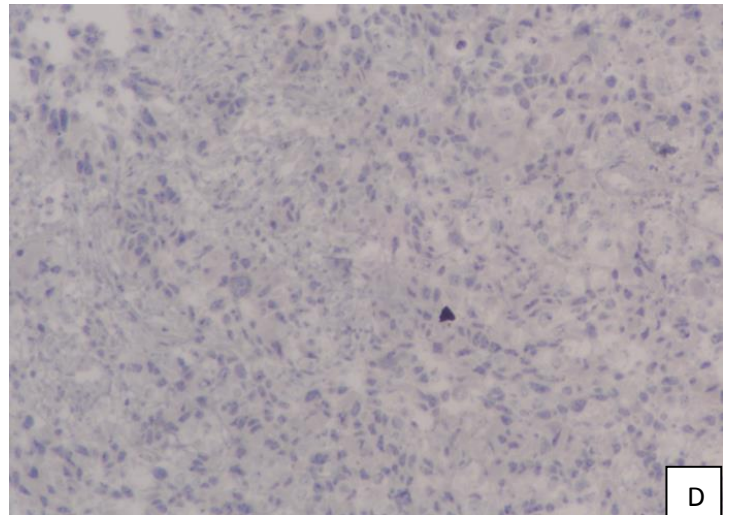
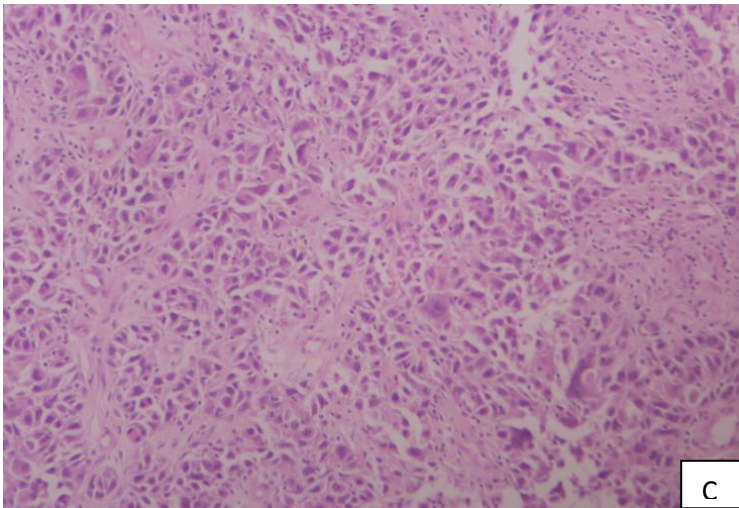
FOTOGRAFÍAS MACRO Y MICROSCÓPICAS



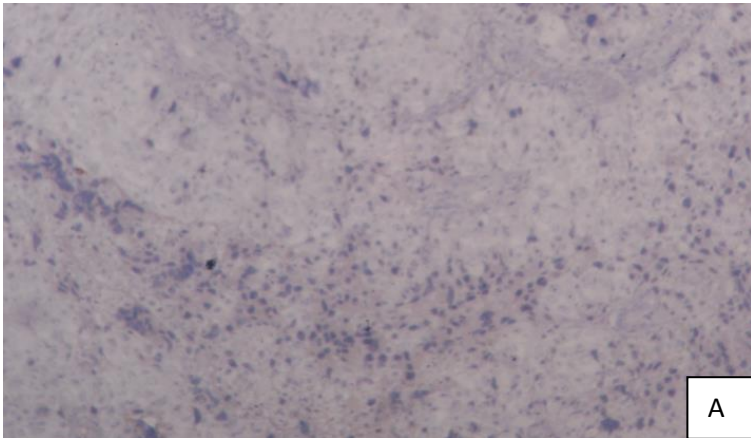
A y B) Carcinoma ductal infiltrante NOS; C) formaciones ductales en carcinoma de tipo Luminal B; D) Receptores de estrógenos positivo en 60%



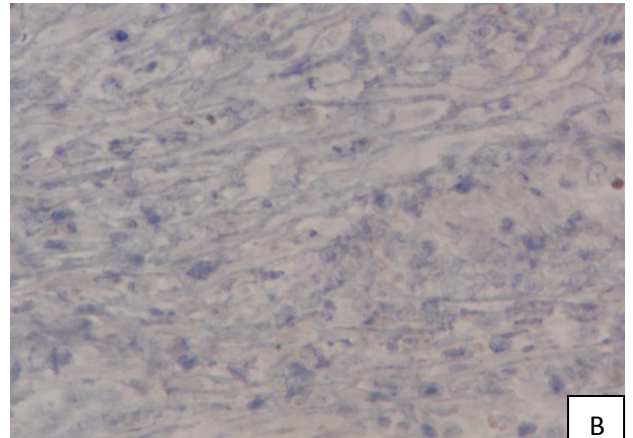
Patrón luminal B: A) Her 2-Neu (2+); B) Ki 67 de 30%



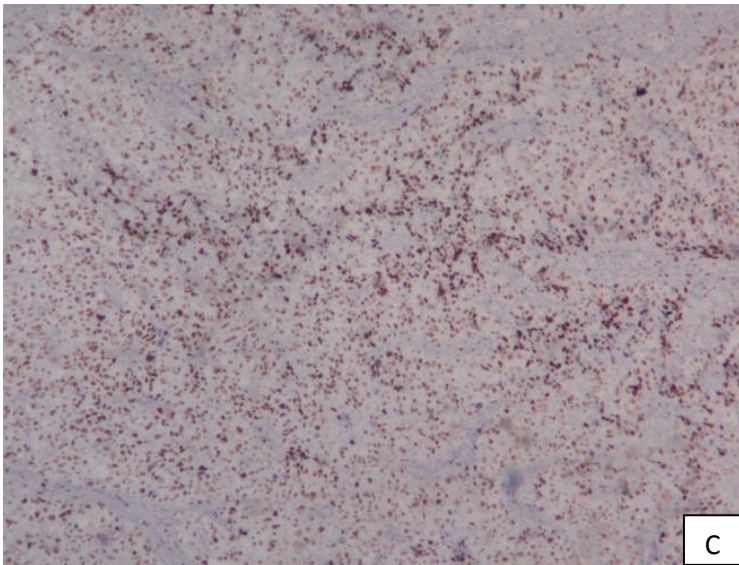
Carcinoma ductal de mama de tipo *triple negativo*; C) patrón microscópico; D) Receptores de estrógenos negativo.



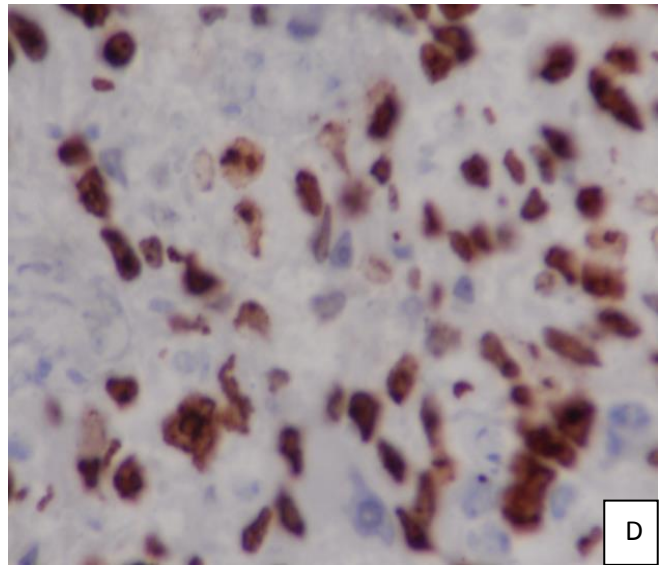
A



B

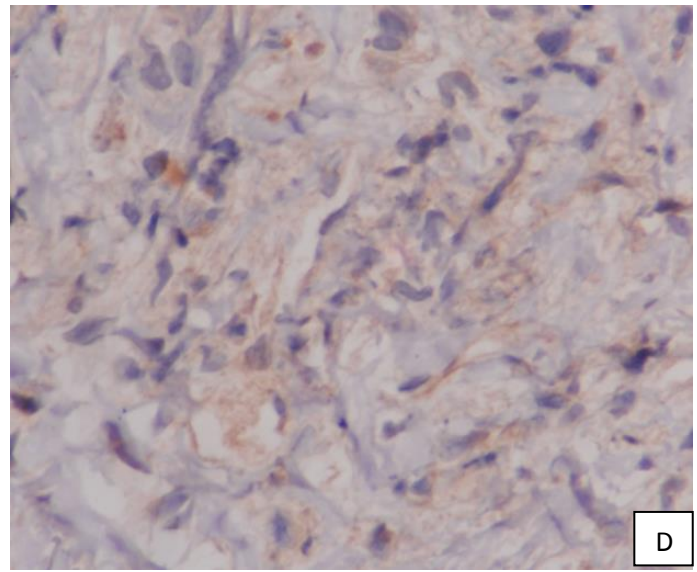
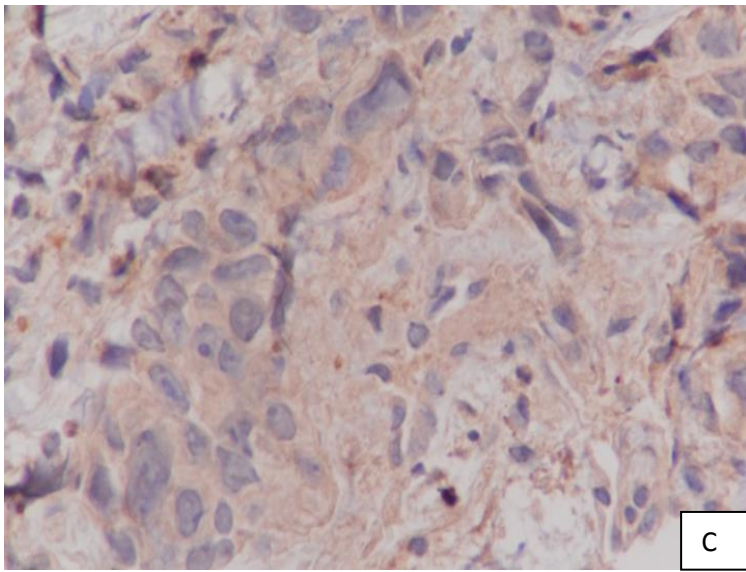
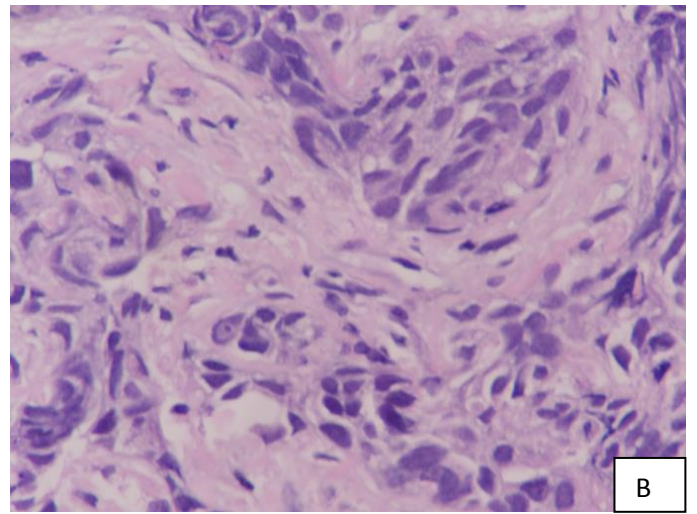
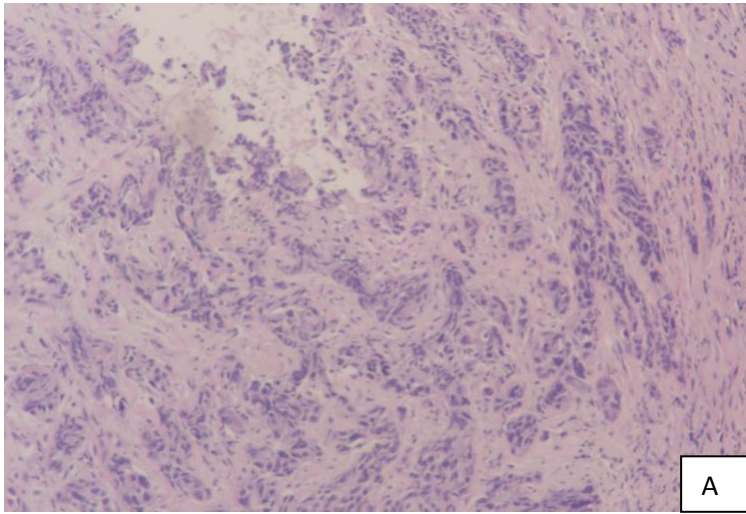


C

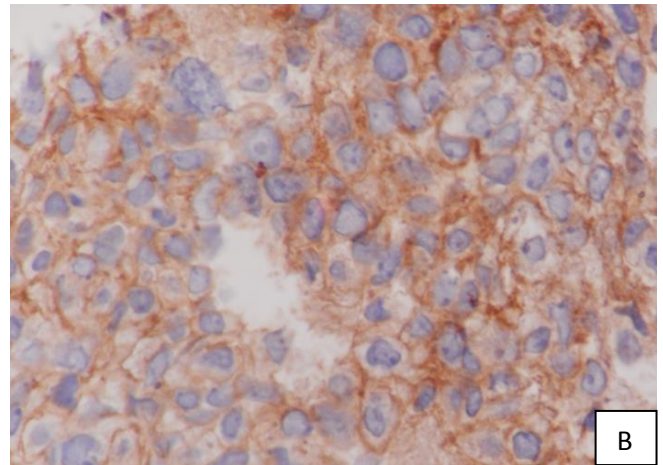
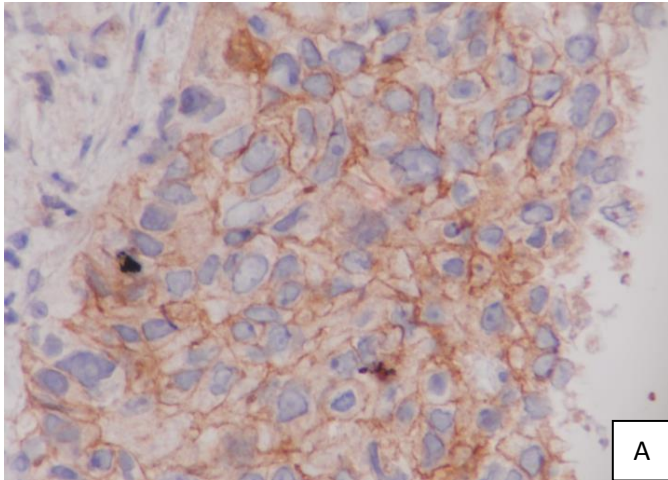


D

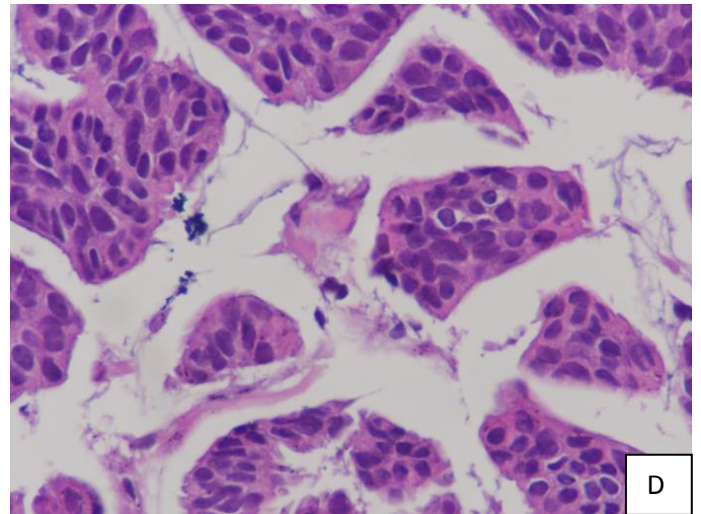
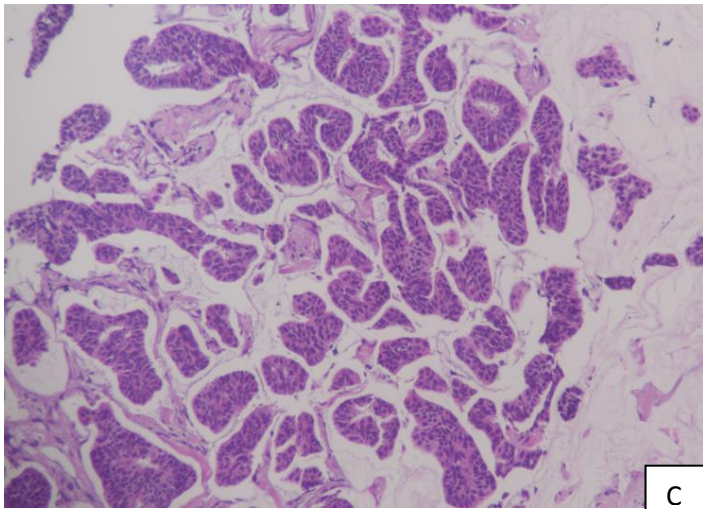
A) Receptores de progesterona negativo; B) Her 2-Neu negativo (0+); C y D) Ki 67 90%



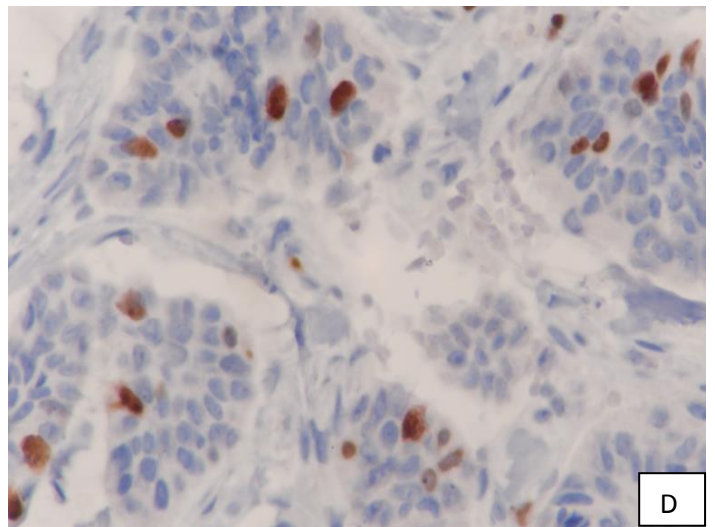
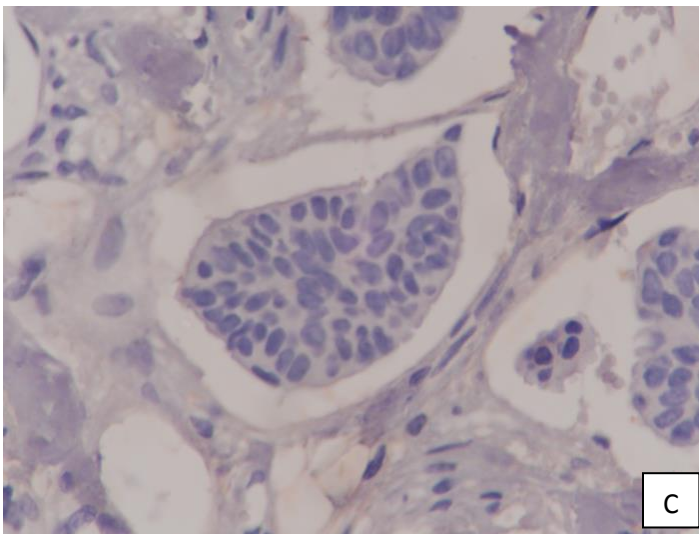
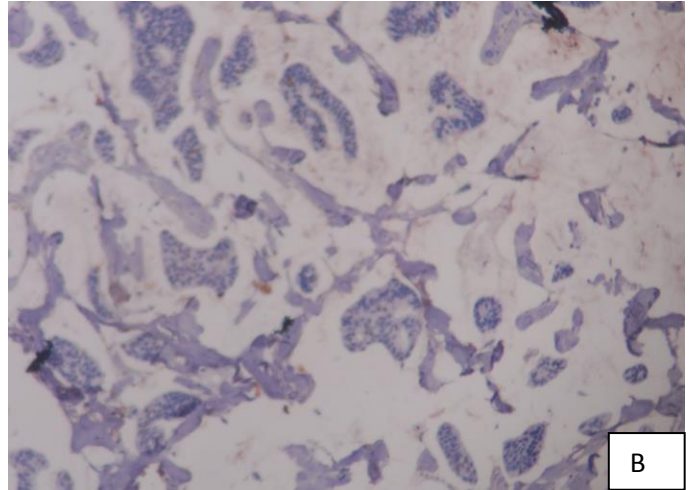
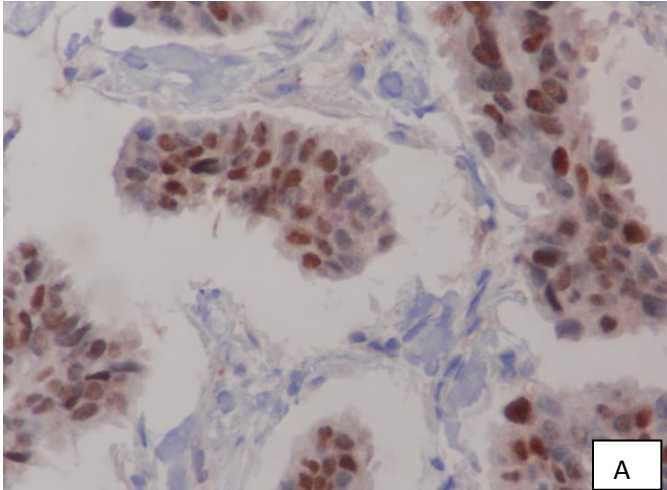
Carcinoma ductal de tipo *Her 2 positivo*: A y B) patrón microscópico; C) Receptores de estrógeno negativo, D) Receptores de progesterona negativo.



A y B) HER 2-Neu positivo (3+)



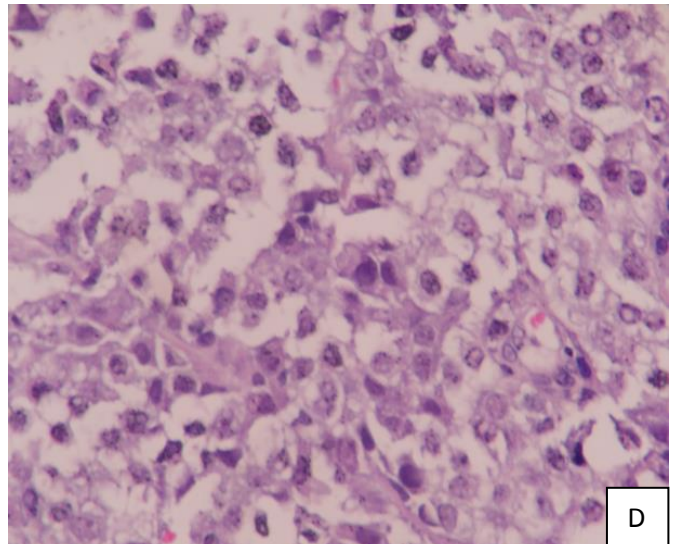
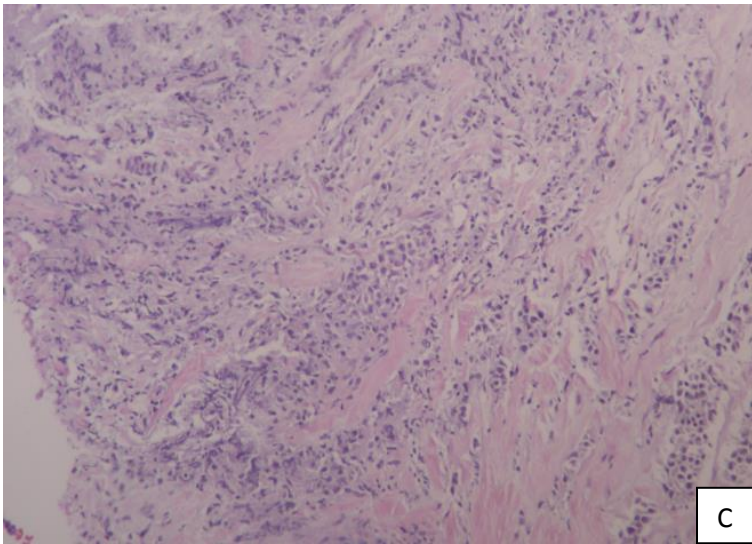
C y D) Carcinoma ductal de mama con patrón Luminal A



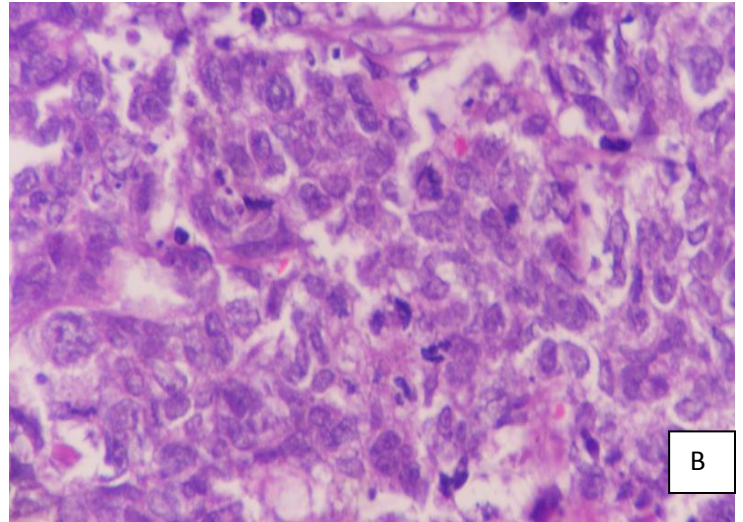
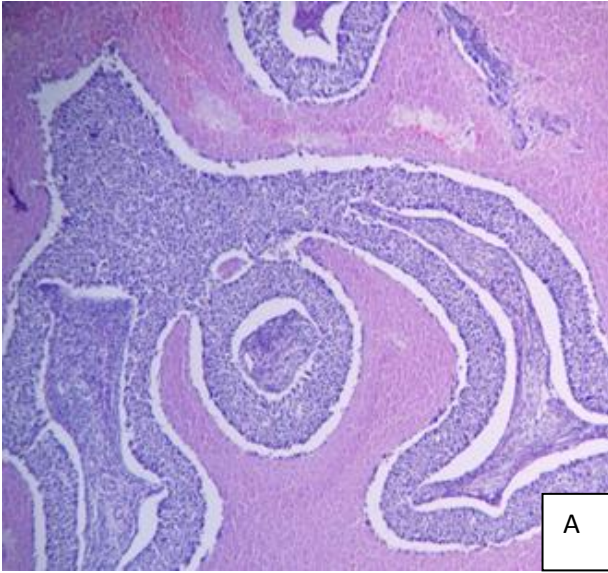
Patrón Luminal A; A) Receptores de estrógeno positivo 90%; B) Receptores de progesterona negativo; C) Her 2-Neu negativo; D) Ki 67 positivo en 5%



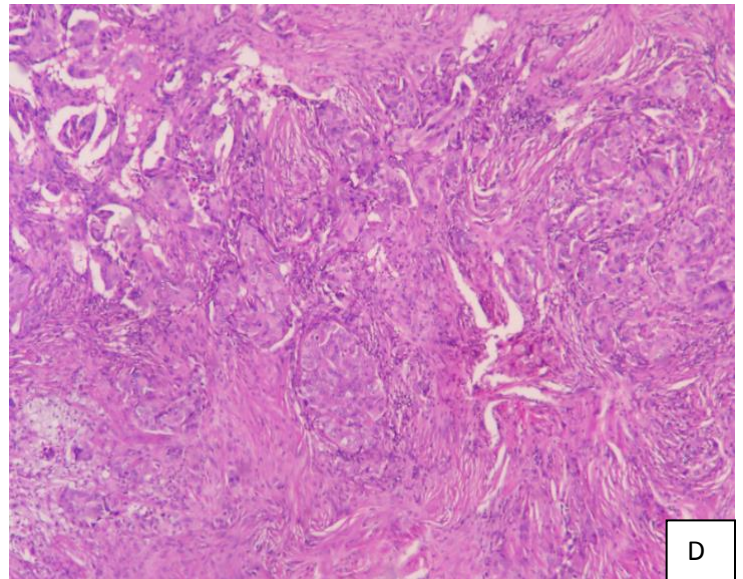
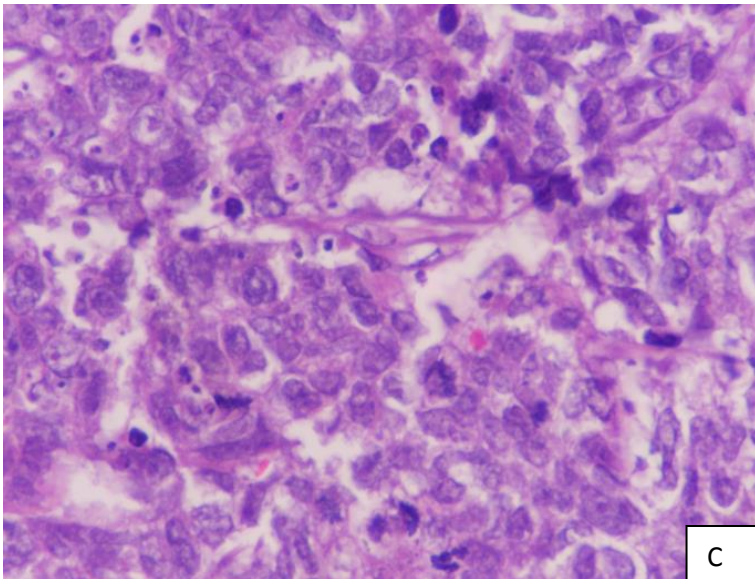
A y B) imagen macroscópica de carcinoma ductal con fenotipo basaloide



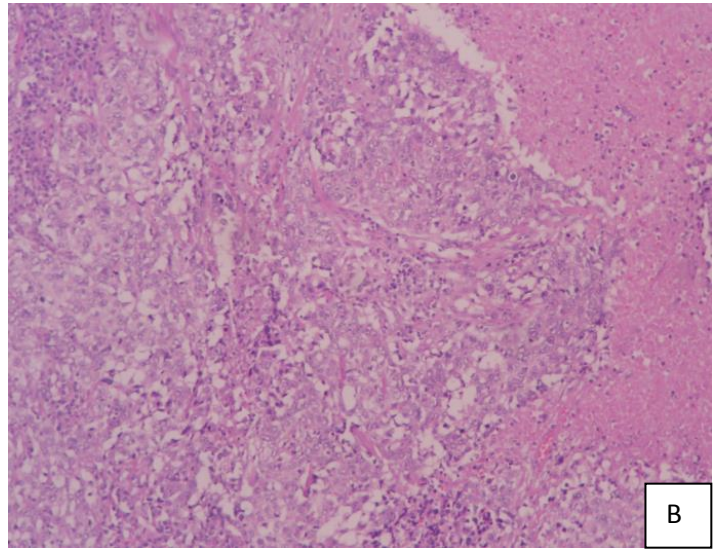
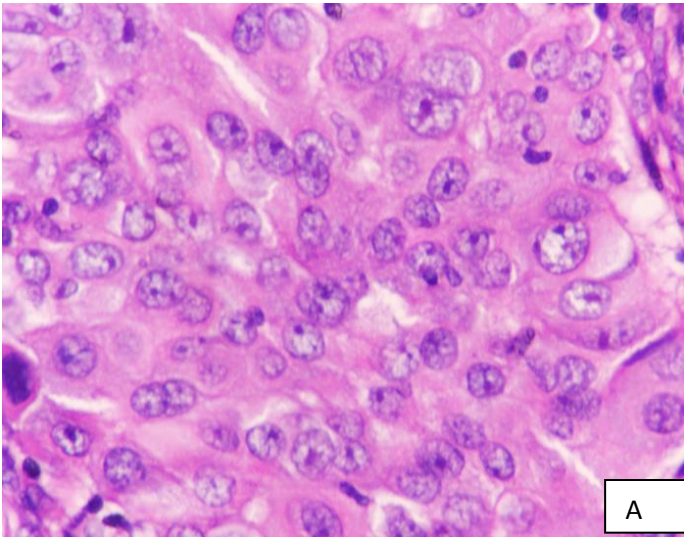
C y D) Microfotografía donde se observa la infiltración de la neoplasia hacia el estroma mamario con pleomorfismo moderado



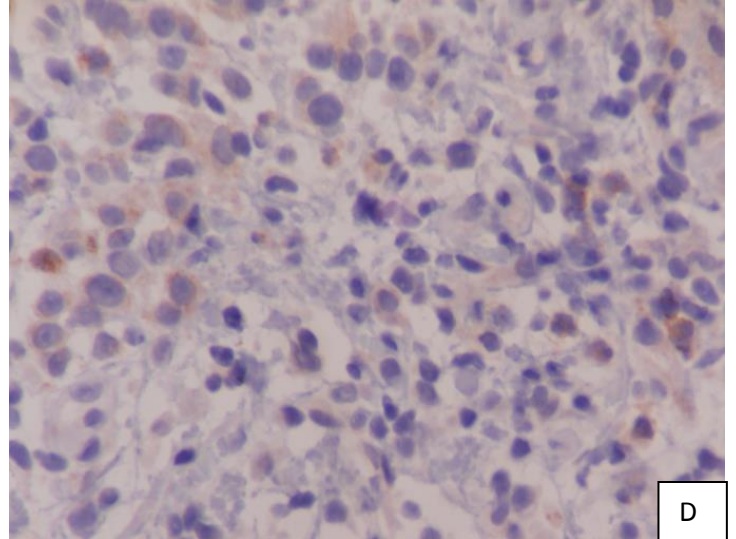
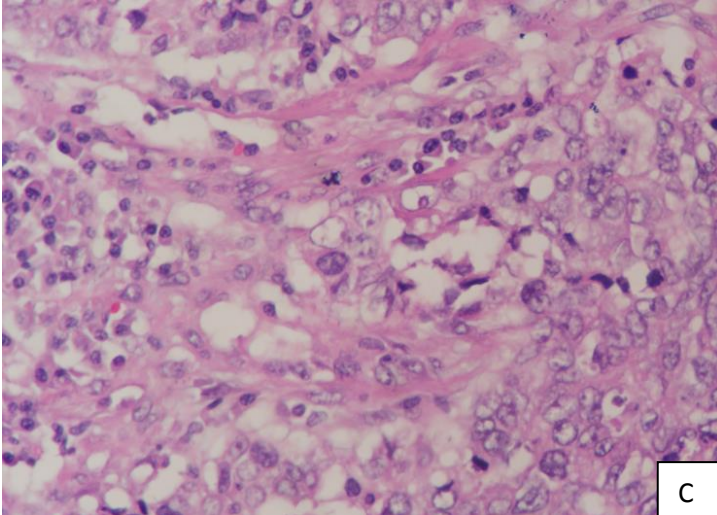
A, B y C) Patrón basaloide con necrosis de tipo geográfica, pleomorfismo marcado y alto índice mitótico; Score en escala de Scarff Bloom Richardson : 9 (3+3+3)



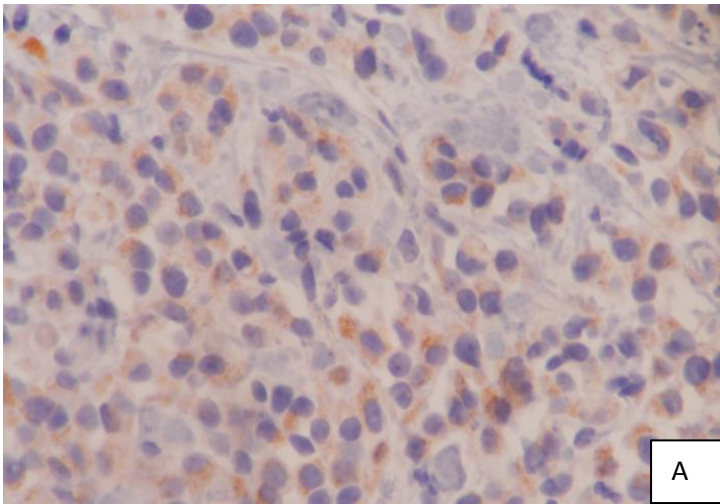
D) Nidos de células neoplásicas en estroma desmoplásico



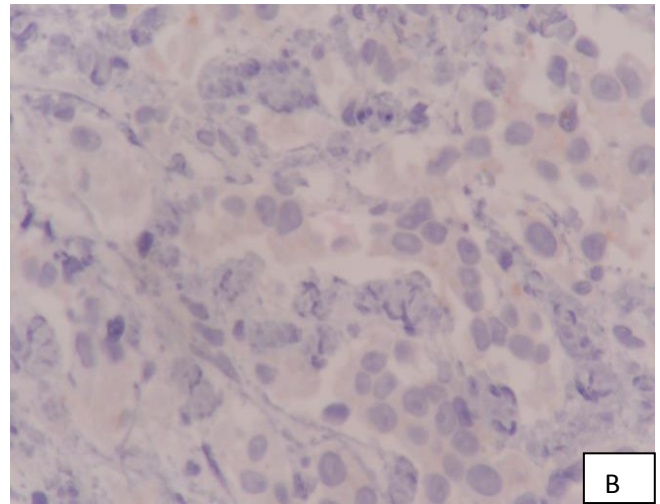
A, B y C) carcinoma ductal pobremente diferenciado con necrosis y pleomorfismo celular evidente.



D) Receptores de estrógeno negativo en un carcinoma de fenotipo basal.

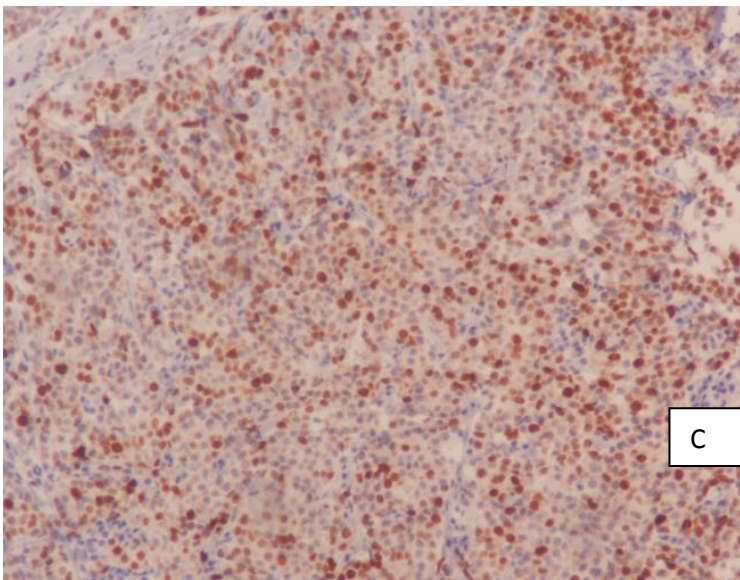


A

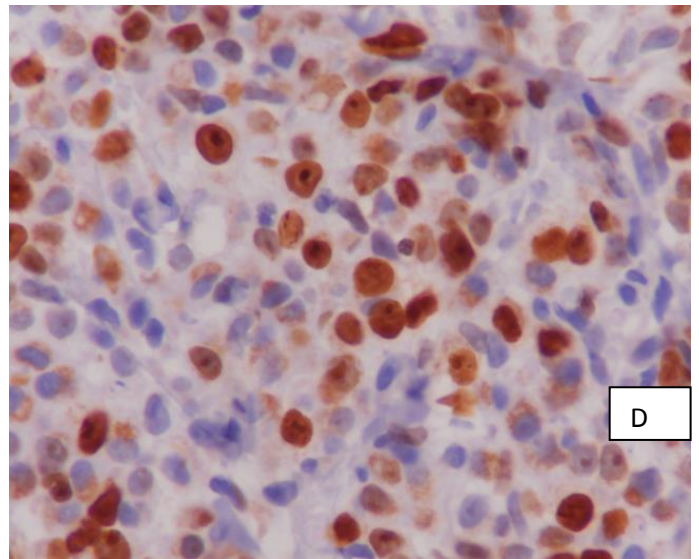


B

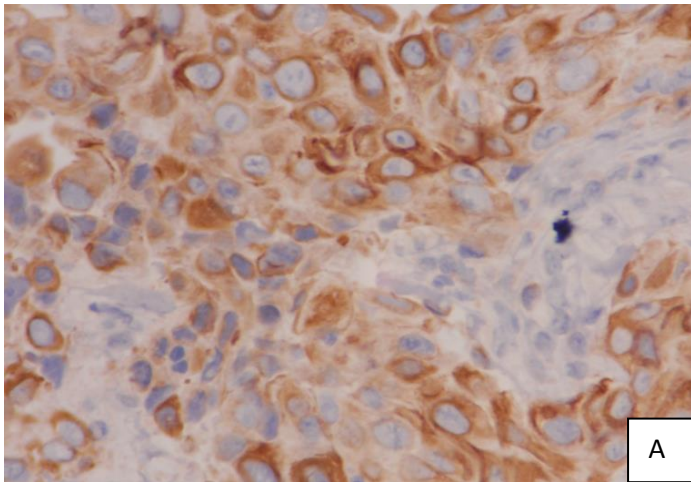
Carcinoma de mama con fenotipo basal; A) Receptores de progesterona negativos, B) Her 2- Neu negativo C) Ki 67 de 95%



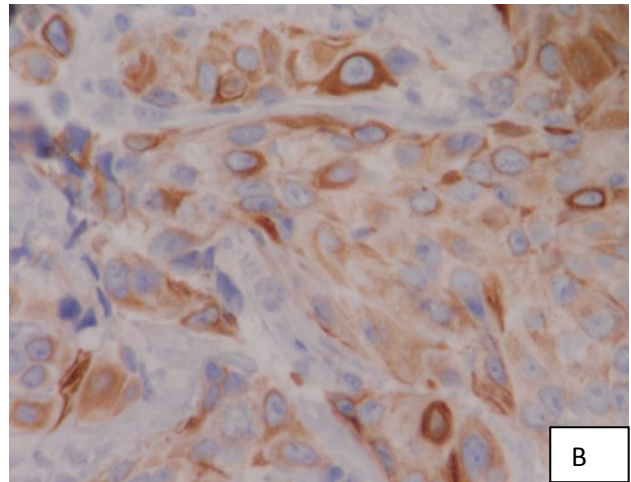
C



D

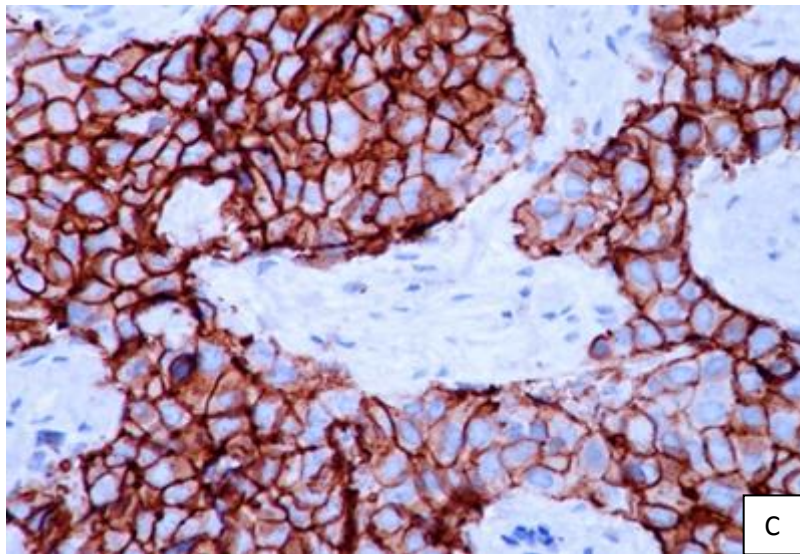


A



B

Carinoma de mama con fenotipo basa; A , B y C) CK 5/6 positivas en células neoplásicas.



C

ANEXO 2

jul-11							
BJ	HER2	RE	RP	KI67	CK 5/6	CD 117	I.FENOTIPO
536-11	pos 3 +	neg	10%	10%			lum B
4170-11	neg 1+	90%	90%	2%			lum A
4317-11	pos 2+	90%	80%	40%			lum B
4376-11	neg 1+	10%	neg	90%			lum B
4422-11	pos 3 +	90%	15%	30%			lumB
4454-11	pos 3 +	neg	neg	20%			her 2
4520-11	pos 2+	70%	80%	5%			lum B
4533-11	pos 2+	95%	2%	25%			lum B
4591-11	neg	90%	60%	2%			lum A
4644-11	neg 1+	80%	90%	2%			lum A
4645-11	neg 1+	90%	80%	40%			lum B
4680-11	neg 1+	90%	20%	10%			lum A
4774-11	pos 2+	100%	90%	10%			lum B
4775-11	pos 3 +	neg	neg	40%			her 2
4776-11	pos 3 +	neg	neg	60%			her 2
4848-11	neg	neg	neg	90%	positivo difuso		basal
ago-11							
2036-11	neg 1+	90%	20%	5%			lum A
4593-11	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
5017-11	pos 3+	40%	2%	5%			lum B
4019-11	pos 3+	60%	20%	40%			lum B
5077-11	pos 2+	90%	50%	10%			lum B
5135-11	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
5218-11	pos 2+	80%	30%	40%			lum B
5304-11	neg 1+	60%	70%	10%			lum A
5343-11	neg 1+	100%	neg	10%			lum A
5416-11	pos 2+	90%	60%	5%			lum B
5456-11	pos 3+	40%	10%	40%			lum B
5506-11	neg	neg	neg	40%	positivo		basal
5583-11	neg 1+	70%	5%	30%			lum B
5616-11	pos 2+	90%	80%	20%			lum B
5622-11	neg 1+	95%	80%	2%			lum A

sep-11							
478-11	neg	40%	40%	5%			lum A
3116-11	neg	80%	80%	5%			lum A
5455-11	neg 1+	90%	90%	90%			lum B
5558-11	pos 2+	neg	neg	40%			her 2
5619-11	neg	neg	neg	80%	positivo		basal
5760-11	neg 1+	30%	10%	2%			lum A
5792-11	pos 2+	90%	90%	10%			lum B
5823-11	neg 1+	neg	neg	40%	positivo		basal
5689-11	pos 2+	neg	neg	70%			her 2
5896-11	neg	neg	neg	90%	positivo		basal
5908-11	neg 1+	neg	neg	40%	positivo		basal
5931-11	pos 3+	70%	60%	20%			lum B
5962-11	pos 3+	80%	neg	n.v.	e- cadh- pos		lum B
5990-11	neg	neg	neg	90%	positivo		basal
6013-11	pos 3+	90%	10%	30%			lum B
6035-11	pos 3+	90%	20%	nv	e cad- pos		lum B
6096-11	pos 2+	5%	40%	30%			lum B
6180-11	neg	neg	neg	80%	positivo		basal
6230-11	neg 0	90%	10%	5%			lum A
6231-11	pos 3+	10%	neg	20%			lum B
6260-11	pos 3+	80%	90%	40%			lum B
6267-11	pos 2+	90%	40%	60%			lum B
oct-11							
6348-11	neg	80%	40%	5%			lum A
6349-11	mastitis						
6449-11	pos 3+	neg	neg	60%			lum B
6451-11	pos 2+	neg	50%	40%			lum B
6452-11	neg 1+	40%	60%	10%			lum A
6524-11	neg 0+	neg	neg	95%	positivo		basal
6633-11	neg	neg	neg	90%	positiva		basal
6764-11	neg 1+	80%	90%	20%			lum B
6847-11	neg 1+	85%	neg	10%			lum A
6935-11	neg 1+	95%	95%	5%			lum A
6436-11	pos 3+	neg	neg	20%			her 2

nov-11							
5084-11	neg	10%	30%	neg			lum A
6845-11	neg 1+	90%	40%	10%			lum A
6885-11	neg 1+	80%	20%	10%			lum A
6907-11	mastectomía						
7105-11	neg	neg	pos	5%			lum A
7147-11	pos 2+	90%	5%	5%	neg		lum B
7216-11	pos 3+	70%	2%	30%			lum B
7258-11	neg	neg	neg	80%	positivo		basal
7284-11	neg 1+	90%	1%	40%			lum B
7287-11	neg	90%	5%	5%			lum A
7316-11	neg 0	80%	80%	5%			lum A
7331-11	neg 1+	80%	20%	60%			lum B
7393-11	neg 1+	80%	70%	5%			lum A
7499-11	pos 3+	90%	10%	40%			lum B
7538-11	neg 1+	80%	80%	30%			lum B
7539-11	pos 3+	10%	5%	60%			lum B
7540-11	neg 1+	90%	neg	30%			lum B
7541-11	neg 1+	neg	neg	40%	negativo		t. neg
7604-11	neg	neg	neg	90%	positivo		basal
7666-11	pos 3+	neg	neg	60%			her 2
7669-11	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
7695-11	neg 1+	60%	80%	10%			lum A
7696-11	neg 1+	80%	60%	20%			lum B
7796-11	neg 1+	neg	neg	40%	positivo		basal
7848-11	neg 1+	80%	neg	30%			lum B
dic-11							
2854-11	neg 1+	100%	neg	15%			lum B
7846-11	neg 0+	30%	60%	20%			lum B
7847-11	neg 0+	100%	80%	5%			lum A
7870-11	neg 0+	80%	80%	30%			lum B
7876-11	pos 2+	neg	neg	30%			lum B
7885-11	neg 0+	neg	neg	90%	positivo		basal
7886-11	pos 2+	60%	neg	2%			lum B
8098-11	neg 0+	90%	80%	40%			lum B
8122-11	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
8165-11	pos 2+	100%	80%	15%			lum B

8036-11	pos 2+	90%	90%	10%			lum B
8237-11	neg 1+	neg	neg	60%	negativo		trip neg
8333-11	neg 0+	100%	5%	5%			lum A
8421-11	neg 1+	100%	neg	20%			lum B
8509-11	neg 1+	80%	80%	1%			lum A
8510-11	neg 1+	90%	80%	40%			lum B
ene-12							
7184-11	neg 1+	90%	70%	NV			lum A
7832-11	neg	70%	neg	10%			lum A
7916-11	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
8363-11	pos 3+	10%	neg	30%			lum B
8575-11	neg 1+	neg	neg	70%	negativo		triple neg
8617-11	neg 0+	neg	neg	60%	positivo		basal
61-12	pos 2+	90%	70%	10%			lum B
93-12	neg 1+	90%	40%	50%			lum B
114-12	neg 1+	30%	80%	5%			lum A
189-12	neg	neg	neg	80%	negativo		triple neg
190-12	neg 1+	70%	80%	10%			lum A
191-12	neg 1+	10%	50%	30%			lum B
322-12	neg 0+	80%	10%	30%			lum B
422-12	neg 0 +	80%	30%	60%			lum B
feb-12							
6705-11	pos	10%	10%	40%			lum B
6791-11	neg	60%	80%	15%			lum B
7186-11	neg 0+	100%	90%	2%			lum A
429-12	neg 1+	90%	60%	10%			lum A
432-12	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
433-12	neg 0+	90%	80%	30%			lum B
545-12	neg 0+	1%	neg	80%			lum B
547-12	neg 1+	70%	90%	40%			lum B
549-12	neg 0+	90%	30%	30%			lum B
669-12	neg 0+	90%	60%	60%			lum B
696-12	neg 1+	neg	neg	80%	negativo		trip neg
697-12	neg 1+	80%	70%	30%			lum B
700-12	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
702-12	neg	40%	80%	20%			lum B

749-12	neg	neg	10%	70%			lum B
780-12	neg	90%	80%	30%			lum B
810-12	neg	neg	neg	10%	negativo		trip neg
866-12	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
966-12	neg 1+	80%	80%	4%			lum A
1060-12	neg 1+	neg	neg	60%	positivo		basal
1073-12	neg 1+	95%	70%	5%			lum A
mar-12							
1158-12	neg 0+	90%	50%	4%			lum A
1200-12	neg 1+	100%	70%	30%			lum B
1209-12	neg 1+	90%	neg	5%			lum A
1217-12	neg	neg	neg	70%	negativo		triple neg
1225-12	neg	70%	neg	15%			lum B
1279-12	neg	70%	60%	20%			lum B
1310-12	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
1311-12	neg 0+	neg	neg	90%	positiva		basal
1362-12	neg 1+	100%	90%	3%			lum A
1377-12	neg	90%	40%	60%			lum B
1457-12	pos 3+	neg	neg	10%			her 2
1567-12	pos 2+	70%	3%	10%			lum B
1580-12	neg 1+	100%	30%	15%			lum B
1593-12	neg 0+	90%	80%	15%			lum B
1594-12	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
1627-12	neg 1+	90%	60%	10%			lum A
1709-12	neg 0+	90%	80%	10%			lum A
1743-12	neg	neg	neg	90%	positivo	positivo	basal
1756-12	neg 0+	100%	90%	10%			lum A
1796-12	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
1797-12	neg 1+	90%	50%	10%			lum A
abr-12							
5433-11	neg 1+	90%	30%	80%			lum B
720-12	neg	90%	20%	10%			lum A
1834-12	neg	neg	neg	60%	positivo	negativo	basal
1892-12	neg 1+	neg	neg	80%	negativo		triple neg
1989-12	pos 3+	20%	90%	80%			lum B
1990-12	neg	neg	neg	positivo	positivo		basal

1991-12	neg 1+	neg	2%	90%			lum B
2007-12	lobulillar						
2016-12	neg	neg	neg	70%	negativo		triple neg
2088-12	neg	neg	neg	80%	positivo	negativo	basal
2119-12	neg	neg	neg	90%	negativo		triple neg
2131-12	neg 1+	neg	neg	70%	negativo		triple neg
2268-12	neg 1+	90%	30%	10%			lum A
2271-12	neg 0+	neg	1%	15%			lum B
2385-12	neg 1+	80%	30%	60%		negativo	lum B
2386-12	neg	90%	90%	10%			lum A
2387-12	neg 0+	10%	60%	10%			lum A
2388-12	pos 3+	neg	neg	80%			her 2
2389-12	pos 3+	90%	30%	10%			lum B
may-12							
2619-12	neg 0+	40%	60%	1%			lum A
2638-12	insitu						
2690-12	neg 0	90%	40%	2%			lum A
2863-12	neg	95%	90%	10%			lum A
2866-12	hiperplasia						
2915-12	neg	90%	neg	15%			lum B
2938-12	pos 2+	neg	1%		gcdfp15 pos		lum B
2979-12	pos 2+	neg	neg	60%			her 2
3006-12	mucinoso						
3084-12	neg	neg	neg	50%	negativo		triple neg
3088-12	neg	70%	30%	10%			lum A
3251-12	pos 3+	neg	neg	60%			her 2
3325-12	pos 2+	nv	90%	20%			lum B
3386-12	cel. Claras						
jun-12							
817-12	neg	70%	neg	10%			lum A
3387-12	pos 2+	95%	neg	15%			lum B
3402-12	neg	80%	2%	10%			lum A
3453-12	neg 1+	80%	neg	25%			lum B
3531-12	pos 3+	neg	neg	80%			her 2
3576-12	pos 3+	neg	neg	60%			her 2
3583-12	neg 0	100%	100%	20%			lum B

3658-12	neg	neg	neg	50%	negativo		triple neg
3740-12	neg	neg	neg	80%	positivo		basal
3815-12	pos 3+	neg	neg	20%	ck ae1-3 pos		her 2
3818-12	neg 1+	80%	neg	5%			lum A
3868-12	neg 1+	90%	80%	30%			lum B
jul-12							
1043-12	neg	30%	50%	90%			lum B
1903-12	insitu						
3741-12	pos 3+	neg	neg	15%			her 2
3887-12	neg 1+	90%	80%	15%			lum B
3982-12	neg	90%	90%	30%			lum B
4037-12	neg 0+	100%	90%	10%			lum A
4058-12	neg 1+	neg	neg	80%	negativo		triple neg
4118-12	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
4275-12	neg	100%	70%	60%			lum B
4277-12	neg 1+	100%	50%	15%			lum B
4284-12	neg 1+	50%	50%	15%			lum B
4312-12	neg	neg	neg	positivo	positivo	negativo	basal
4313-12	neg 1+	neg	neg	50%	negativo		triple neg
4371-12	neg	30%	30%	15%			lum B
4554-12	neg 1+	neg	neg	70%	negativo		triple neg
4560-12	pos 2+	30%	70%	positivo			lum B
4565-12	neg 1+	90%	50%	15%			lum B
4643-12	pos 2+	30%	10%	2%			lum B
4709-12	neg 0+	90%	85%	25%			lum B
ago-12							
4087-12	neg 0+	90%	50%	2%			lum A
4451-12	neg 1+	80%	3%	5%			lum A
4555-12	neg 1+	80%	80%	4%			lum A
4745-12	neg	neg	neg	50%	negativo		triple neg
4783-12	neg 0+	5%	80%	10%			lum A
4827-12	neg 0+	90%	5%	60%			lum B
4888-12	neg 0+	90%	10%	15%			lum B
4913-12	neg 0+	90%	15%	20%			lum B
4985-12	neg 0+	70%	70%	40%			lum B
5120-12	neg	neg	neg	75%	positivo	positivo	basal

5135-12	neg 0+	60%	90%	1%			lum A
5206-12	neg 1+	70%	neg	4%			lum A
5244-12	neg 0+	90%	90%	20%			lum B
5295-12	neg	neg	neg	90%	positivo	positivo	basal
5300-12	neg	40%	neg	5%			lum A
5363-12	neg	neg	neg	80%	negativo		triple neg
sep-12							
5466-12	neg 0+	50%	30%	1%			lum A
5489-12	neg 0+	80%	90%	2%			lum A
5490-12	neg 0+	neg	neg	70%	negativo	positivo	triple neg
5519-12	neg 0+	30%	nv	2%			lum A
5550-12	neg	neg	neg	nv	negativo		triple neg
5571-12	neg 0+	neg	neg	70%	negativo	positivo	triple neg
5586-12	neg 0+	90%	90%	10%			lum A
5588-12	pos 3+	pos	pos	60%			lum B
5666-12	neg	neg	neg	60%	negativo		triple neg
5667-12	neg 1+	neg	neg	40%	positivo	positivo	basal
5726-12	pos 2+	10%	5%	40%			lum B
5761-12	pos 2+	40%	20%	15%			lum B
5762-12	neg 1+	80%	5%	50%			lum B
5835-12	neg 0+	80%	40%	5%			lum A
5894-12	neg	60%	80%	2%			lum A
5966-12	neg 0+	20%	30%	0%			lum A
oct-12							
6149-12	neg	neg	neg	nv	neg		triple neg
6211-12	neg 1+	80%	60%	15%			lum B
6360-12	neg 1+	80%	90%	10%			lum A
6406-12	pos 2+	neg	neg	30%			her 2
6501-12	neg 1+	90%	90%	20%			lum B
6610-12	pos 3+	neg	neg	25%			her 2
6617-12	neg 1+	neg	neg	50%			lum B
6644-12	neg	neg	neg	nv	positiva	positivo	basal
nov-12							
6735-12	pos 2+	70%	neg	10%			lum B

6822-12	neg 1+	20%	20%	30%			lum B
6852-12	neg	neg	neg	90%	negativo		triple neg
6865-12	neg	neg	neg	40%	negativo		triple neg.
6916-12	neg 1+	100%	70%	10%			lum A
6961-12	neg 0+	neg	neg	70%	positiva		basal
6962-12	neg	neg	neg	80%	positiva		basal
6993-12	neg 1+	100%	80%	25%			lum B
6994-12	neg 0+	50%	neg	15%			lum B
7006-12	neg 1+	70%	70%	5%			lum A
7115-12	pos 2+	10%	30%	5%			lum B
7143-12	neg	neg	neg	60%	negativo		triple neg
7145-12	neg 1+	90%	90%	2%			lum A
7198-12	neg	neg	neg	80%	positiva		basal
7200-12	pos 2+	100%	20%	70%			lum B
7242-12	pos 2+	30%	70%	30%			lum B
7244-12	neg 1+	80%	90%	10%			lum A
7271-12	pos 2+	60%	5%	35%			lum B
7340-12	pos 2+	70%	5%	30%			lum B
7341-12	pos 3+	neg	neg	40%	negativo		her 2
7426-12	neg 1+	70%	60%	20%			lum B
7479-12	neg 1+	20%	5%	60%			lum B
7480-12	neg 1+	90%	80%	3%			lum A
7528-12	neg 1+	neg	neg	40%	negativo		tiple neg
7530-12	neg 1+	60%	40%	5%			lum A
dic-12							
7144-12	neg 1+	neg	neg	30%	negativo		triple neg
7395-12	neg 0+	90%	5%	10%			lum A
7550-12	pos 2+	100%	50%	15%			lum B
7616-12	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
7634-12	neg	neg	neg	70%	negativo		triple neg
7678-12	neg 1+	neg	neg	40%			her 2
7785-12	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
7928-12	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
7976-12	pos 3+	40%	neg	60%	negativa		lum B
7994-12	neg	50%	40%	50%			lum B
8041-12	pos 2+	60%	40%	40%			lum B
8042-12	neg	neg	neg	60%	positiva		basal
8070-12	neg	60%	neg	5%			lum A

8077-12	pos 2+	neg	neg	60%	negativa		her 2
8144-12	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
ene-13							
8254-12	neg 1+	90%	80%	5%			lum A
8256-12	neg	80%	80%	3%			lum A
8298-12	pos 1+	neg	neg	40%	positiva		her 2
8320-12	pos 3+	neg	neg	nv			her 2
22-13	neg 1+	100%	40%	2%			lum A
28-13	pos 3+	40%	neg	30%			lum B
150-13	pos 3+	10%	neg	20%			lum B
186-13	neg 0+	100%	80%	40%			lum B
190-13	pos 2+	80%	10%	30%			lum B
196-13	pos 3+	neg	neg	70%			her 2
197-13	neg 0+	100%	70%	2%			lum A
446-13	neg 0+	90%	70%	5%			lum A
447-13	neg 0+	positivo	positivo	20%			lum B
523-13	neg 1+	neg	neg	60%	negativo		triple neg
623-13	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
feb-13							
6642-12	neg	10%	80%	5%			lum A
493-13	neg 0+	100%	100%	1%			lum A
692-13	no material						
775-13	neg +	neg	neg	40%	negativo		triple neg
mar-13							
986-13	neg 1+	neg	neg	70%	negativo		triple neg
1006-13	neg 1+	70%	40%	15%			lum B
1054-13	neg 1+	90%	70%	1%			lum A
1069-13	pos 3+	neg	neg	5%			her 2
1155-13	neg	neg	neg	30%	negativo		triple neg
1160-13	neg 1+	60%	50%	2%			lum A
1231-13	neg 1+	90%	neg	3%			lum A
1261-13	neg 0+	neg	neg	60%	negativo		triple neg
1294-13	neg 1+	neg	neg	10%	negativo		triple neg
1316-13	neg 0+	neg	neg	50%	positivo		basal

1362-13	neg 1+	70%	50%	2%			lum A
1491-13	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
1635-13	neg 0+	neg	neg	40%	negativo		triple neg
1694-13	neg 1+	70%	50%	1%			lum A
1695-13	neg 1+	90%	neg	20%			lum B
1725-13	neg	neg	neg	nv	negativo		triple neg
1728-13	neg 0+	90%	10%	2%			lum A
1729-13	neg 0+	90%	15%	10%			lum A
1780-13	neg 0+	60%	neg	2%			lum A
abr-13							
1817-13	neg 1+	70%	80%	2%			lum A
2077-13	neg 1+	neg	neg	2%	positiva		basal
2119-13	neg 1+	neg	20%	neg			lum A
2203-13	pos 3+	neg	neg	15%			her 2
2228-13	neg	70%	neg	1%			lum A
2260-13	neg 0+	50%	60%	2%			lum A
2261-13	pos 2+	100%	30%	1%			lum B
2381-13	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
2382-13	neg 1+	70%	30%	2%			lum A
2427-13	neg 1+	neg	neg	60%	positiva		basal
2455-13	neg 0+	neg	neg	40%	positiva		basal
2524-13	pos 3+	neg	neg	5%			her 2
may-13							
2689-13	neg	30%	40%	neg			lum A
2762-13	neg 1+	50%	neg	20%			lum B
2763-13	pos 3+	neg	neg	25%			her 2
2827-13	neg 0+	10%	neg	5%			lum A
2859-13	neg 1+	60%	20%	40%			lum B
2860-13	neg 1+	20%	15%	10%			lum A
2872-13	neg 0+	20%	20%	5%			lum A
2925-13	pos 3+	neg	neg	40%			her2
3012-13	neg 1+	90%	neg	5%			lum A
3013-13	neg 1+	90%	neg	5%			lum A
3059-13	neg	70%	20%	5%			lum A
3107-13	neg	25%	80%	60%			lum B
3157-13	neg 1+	neg	neg	65%	positiva		basal

3158-13	neg 1+	75%	70%	30%			lum B
3212-13	neg	neg	neg	70%	negativo		triple neg
3231-13	pos 2+	70%	90%	15%			basal
jun-13							
7520-12	pos 3+	neg	3%	10%			lum B
1825-13	mastectomia						
2687-13	lobulillar						
3422-13	pos 3+	neg	neg	nv			her 2
3494-13	pos 3+	neg	neg	40%			her2
3510-13	neg	90%	60%	30%			lum B
3582-13	neg 1+	neg	75%	1%			lum A
3744-13	neg	neg	neg	35%	negativo		triple neg
3771-13	neg 1+	neg	neg	80%	negativo		triple neg
3775-13	neg 1+	95%	95%	25%			lum B
3937-13	neg	neg	neg	10%	negativo		triple neg
jul-13							
7581-12	neg	90%	50%	20%			lum B
8155-12	neg 0+	80%	10%	5%			lum A
2285-13	neg 0+	90%	60%	4%			lumA
4025-13	pos 2+	40%	40%	10%			lum B
4026-13	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
4252-13	neg	neg	neg	70%	positivo		basal
4280-13	neg 1+	90%	neg	45%			lum B
4574-13	pos 2+	90%	neg	80%			lum B
4576-13	pos 3+	90%	5%	20%			lum B
4577-13	neg 1+	neg	neg	50%	negativo		triple neg
4778-13	neg	30%	15%	10%			lum A
ago-13							
872-13	neg	85%	neg	2%			lum A
4751-13	pos 2+	10%	15%	3%			lum B
4760-13	neg 1+	20%	70%	20%			lum B
5017-13	pos 2+	95%	85%	5%			lum B
5060-13	pos 3+	neg	neg	10%			her 2
5236-13	neg	neg	neg	50%	negativo		triple neg

5261-13	neg 1+	70%	80%	5%			lum A
5269-13	neg 1+	80%	80%	2%			lum A
5348-13	neg 1+	90%	90%	10%			lum A
5385-13	neg 1+	80%	60%	10%			lum A
5430-13	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
5437-13	pos 2+	70%	70%	5%			lum B
sep-13							
3879-13	pos 2+	90%	5%	10%			lum B
4534-13	neg 0+	90%	20%	5%			lum A
5221-13	neg	neg	neg	50%			triple neg
5285-13	neg 0+	10%	15%	2%			lum A
5528-13	neg 0+	80%	neg	30%			lum B
5558-13	neg 0+	neg	neg	nv	negativo		triple neg
5617-13	neg 0+	80%	30%	10%			lum A
5660-13	neg 1+	95%	95%	1%			lum A
5661-13	neg 0+	90%	neg	20%			lum B
5685-13	neg 1+	60%	20%	5%			lum A
5753-13	neg 1+	80%	neg	35%			lum B
5754-13	neg 0+	90%	neg	2%			lum A
5758-13	neg 0+	10%	neg	20%			lum B
5839-13	neg 0+	5%	neg	40%			lum B
5951-13	neg	neg	neg	30%	positiva		basal
5961-13	pos 2+	70%	neg	5%			lum B
6007-13	pos 3+	95%	5%	40%			lum B
6107-13	neg 0+	70%	90%	30%			lum B
6109-13	neg	neg	neg	nv	positiva	positiva	basal
6186-13	pos 2+	90%	20%	2%			lum B
6191-13	pos 2+	neg	neg	60%	negativa		her 2
6208-13	neg 0+	80%	80%	30%			lum B
6209-13	pos 3+	80%	5%	30%			lum B
6322-13	neg 0+	20%	20%	5%			lum A
6388-13	neg 0+	5%	5%	5%			lum A
oct-13							
6386-13	pos 2+	neg	neg		positiva		her 2
6409-13	pos 2+	neg	neg	5%			her 2
6485-13	neg	neg	neg	80%	negativa		triple neg

6565-13	neg	neg	neg	?	negativo		triple neg
6705-13	pos 2+	1%	neg	30%			lum B
6739-13	pos 3+	70%	40%	30%			lum B
6845-13	pos 2+	neg	neg	45%			her 2
6963-13	pos 3+	neg	neg	60%			her 2
6964-13	pos 2+	pos	pos	20%			lum B
7024-13	pos 3+	90%	30%	20%			lum B
7025-13	pos 2+	neg	neg	40%			her 2
7084-13	pos 2+	90%	80%	5%			lum B
7184-13	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
7197-13	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
7226-13	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
nov-13							
4908-13	pos 2+	90%	90%	2%			lum B
7196-13	pos 2+	90%	0%				lum B
7409-13	pos 2+	100%	80%	2%			lum B
7420-13	pos 3+	positivo	positivo	10%			lum B
7472-13	pos 3+	70%	80%	15%			lum B
7586-13	pos 3+	50%	40%	15%			lum B
7649-13	pos 3+	neg	neg	40%			her 2
7779-13	pos 3+	90%	80%	10%			lum B
7788-13	pos 3+	neg	neg	2%			her 2
7933-13	pos 3+	60%	neg	3%			lum B
dic-13							
8107-13	pos 2+	70%	neg	30%			lum B
8227-13	pos 2+	90%	neg	5%			lum B
8264-13	neg 0	50%	40%	20%			lum B
8278-13	neg 0+	90%	90%	5%			lum A
8294-13	neg 1+	50%	40%	20%			lum B
8295-13	neg 0	15%	15%	50%			lum B
8325-13	neg 1+	70%	60%	10%			lum A
8504-13	neg 1+	90%	70%	10%			lum A
8519-13	neg 1+	10%	70%	5%			lum A
ene-14							

8598-13	neg 1+	neg	neg	30%	negativa		triple neg
8599-13	neg 1+	40%	neg	3%			lum A
12-14	neg 0+	80%	80%	2%			lum A
32-14	neg 0+	80%	70%	15%			lum B
78-14	pos 3 +	neg	neg	15%			her 2
84-14	neg 0+	60%	neg	2%			lum A
151-14	neg 1+	80%	80%	3%			lum A
316-14	neg 1+	90%	70%	5%			lum A
361-14	pos 3 +	neg	neg	30%			her 2
770-14	neg 1+	40%	10%	60%	negativa		lum B
771-14	neg	neg	neg	50%	negativo		triple neg
383-14	pos 2+	70%	neg	25%			lum B
405-14	neg 0+	90%	5%	4%			lum A
440-14	pos 3 +	neg	neg	30%			her 2
488-14	pos 3 +	70%	neg	5%			lum B
492-14	pos 3 +	70%	70%	20%			lum B
feb-14							
280-14	pos 2+	neg	neg	5%			her 2
378-14	neg 1+	90%	90%	10%			lum A
501-14	pos 3+	neg	neg	nv			her 2
587-14	neg 0+	100%	40%	10%			lum A
589-14	neg 0+	100%	40%	10%			lum A
722-14	pos 3+	neg	neg	30%			her2
783-14	pos 3+	neg	neg	20%			her 2
871-14	pos 2+	90%	90%	10%			lum B
896-14	pos 2+	10%	40%	1%			lum B
925-14	pos 2+	80%	30%				lum B
970-14	neg 1+	95%	100%	40%			lum B
1066-14	pos 2+	neg	neg	50%			her 2
1180-14	neg 1+	90%	50%	10%			lum A
1165-14	neg 0+	100%	100%	1%			lum A
1278-14	pos 2+	100%	5%	15%			lum B
1205-14	neg 1+	neg	neg	60%	negativo		triple neg
mar-14							
1518-14	neg	80%	90%	4%			lum A
1517-14	pos 3+	neg	neg	60%			her 2

1547-14	neg 1+	90%	100%	2%			lum A
1518-14	neg 1+	60%	50%	5%			lum A
1666-14	neg 1+	90%	95%	4%			lum A
1724-14	pos 2+	90%	80%	15%			lum B
1689-14	pos 3+	60%	30%	25%			lum B
1690-14	neg 1+	95%	95%	3%			lum A
3675-13	pos 2+	90%	90%	80%			lum B
1834-14	pos 3+	90%	60%	15%			lum B
1794-14	neg 1+	90%	25%	4%			lum A
1704-14	neg	neg	neg	neg	negativo		triple neg
1911-14	neg	100%	neg	1%			lum A
1966-14	neg 1+	neg	neg	10%	negativo		triple neg
1973-14	pos 3+	neg	neg	25%			her 2
abr-14							
2004-14	neg	pos	pos	20%			lum B
2005-14	positivo	neg	neg	40%			her 2
2006-14	positivo	neg	neg	60%			her 2
1997-14	pos 3+	40%	neg	10%			lum B
2161-14	pos 2+	neg	neg	60%			her 2
2111-14	pos 2+	95%	neg	20%			lum B
2189-14	neg 0+	10%	neg	30%			lum B
2193-14	neg 0 +	95%	5%	5%			lum A
1704-14	neg 0	neg	neg	80%	negativa		triple neg
2260-14	pos 3+	90%	70%	25%			lum B
2273-14	pos 2+	100%	80%	15%			lum B
2343-14	2+	neg	neg	30%	negativa		her 2
1862-14	neg 1+	5%	5%	5%			lum A
2271-14	pos 3+	neg	neg	?			her 2
2188-14	pos 3+	30%	10%	?			lum B
2395-14	neg 1+	95%	70%	40%			lum B
2512-14	2+	85%	neg	60%			lum B
2581-14	2+	90%	80%	15%			lum B
2703-14	neg 1+	80%	80%	40%			lum B
may-14							
2676-14	2+	neg	neg	70%			her2
2923-14	2+	80%	pos	40%			lum B

3007-14	neg 1+	neg	neg	60%	negativo		triple neg
2854-14	escamoso						
3003-14	neg 1+	pos	pos	1%			lum A
3005-14	pos 3+	neg	neg	30%			her 2
4117-13	pos 3+	40%	30%	25%			lum B
3069-14	pos 2+	pos	neg	5%			lum B
3133-14	pos	pos	pos	40%			lum B
3159-14	pos 2+	pos	pos	20%			lum B
3214-14	neg 1+	pos	pos	10%			lum A
3200-14	pos 3+	neg	neg	50%			her 2
3188-14	pos 2+	pos	pos	30%			lum B
3300-14	neg 1+	95%	95%	10%			lum A
3402-14	neg 0	neg	neg	90%	negativo		triple neg
3327-14	pos 3+	neg	neg	15%			her 2
3416-14	2+	30%	60%	10%			lum B
3445-14	neg 0	80%	60%	30%			lum B
3329-14	lobulillar						
	jun-14						
5032-14	neg 1+	neg	neg	30%	negativo		triple neg
3650-14	neg 1+	neg	neg	70%	negativo		triple neg
3559-14	neg 1+	neg	neg	20%	negativa		triple neg
3589-14	neg 1+	100%	80%	10%			lum A