



**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS COMO FACTOR  
PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA LOBULILLAR INVASOR.**

EXPERIENCIA EN EL CENTRO ONCOLÓGICO INTEGRAL

“DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO”

HOSPITAL MÉDICA SUR.

**TESIS**

Que para obtener el grado de

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

**DR. RICARDO FERNÁNDEZ FERREIRA**

TUTOR

**DRA. RITA DORANTES HEREDIA**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021





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.

## INDICE

SECCION	PÁGINA
<b>I.MARCO TEÓRICO</b>	
I.1 INTRODUCCIÓN-----	4
I.2 DEFINICION-----	5
I.3 CÁNCER DE MAMA Y TIPO HISTOLÓGICO-----	6
I.4 CARCINOMA LOBULILLAR-----	7
I.5 FACTORES PRONÓSTICOS EN EL USO CLÍNICO DE RUTINA -----	9
I.6 FACTORES PATOLÓGICOS -----	11
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----</b>	<b>16</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN -----</b>	<b>17</b>
<b>IV. OBJETIVOS -----</b>	<b>18</b>
<b>V. HIPÓTESIS -----</b>	<b>19</b>
<b>VI. DISEÑO DEL ESTUDIO -----</b>	<b>20</b>
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODOS -----</b>	<b>21</b>
VII.1 UNIVERSO Y ESTUDIO -----	21
VII.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA -----	21
VII.3. MUESTREO -----	21
VII.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN -----	21
VII.5 DEFINICION DE VARIABLES -----	21
VII.6 DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTO -----	22
VII.7 DIAGRAMA DE GANT -----	22
VII.8 HOJA DE CAPTURA DE DATOS -----	22
VII.9 CALENDARIO -----	23
VII.10 RECURSOS -----	23
<b>VIII. VALIDACION DE DATOS -----</b>	<b>23</b>
<b>IX. RESULTADOS -----</b>	<b>24</b>
<b>X. DISCUSION -----</b>	<b>38</b>
<b>XI CONCLUSIONES -----</b>	<b>41</b>
<b>XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS -----</b>	<b>42</b>
<b>XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA -----</b>	<b>43</b>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El cáncer de mama es un problema de salud pública, en México ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad, así como primer lugar de las neoplasias ginecológicas en las mujeres. Los carcinomas lobulillares infiltrantes son el segundo tipo más común de cáncer de mama invasivo (5 -10 %). Existen diferentes características clínico-patológicas (tamaño tumoral, invasión linfocelular, invasión perineural, grado histológico, índice de proliferación ki67, etc.) que se asocian al pronóstico en pacientes con cáncer de mama. E cadherina es una proteína adhesiva (mantiene la continuidad del tejido), que juega un papel crucial en el proceso de invasión regional, en la migración de células cancerosas. Actualmente se ha convertido en uno de los puntos más importantes de investigación.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Donde se llevó a cabo una revisión exhaustiva de 207 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama lobulillar invasivo primario que fueron atendidas en el Hospital Medica Sur desde enero de 2010 a diciembre 2018. Objetivo: Reportar la correlación de las diferentes características clínico-patológicas, incluyendo la expresión de E-cadherina en el cáncer de mama lobulillar invasivo en mujeres mexicanas atendidas en un hospital privado de tercer nivel de atención, con supervivencia libre de recurrencia (SLR) y supervivencia global (SG).

**RESULTADOS:** Después de 11 años de seguimiento de pacientes con cáncer de mama lobulillar invasivo, la supervivencia libre de recurrencia (SLR) fue del 89.4% y la supervivencia global (SG) del 96.1%. El mejor pronóstico en supervivencia libre de recaída fue en pacientes con ganglios negativos 95,2% ( $p = 0,0001$ ) y supervivencia global de 98,6-100% ( $p = 0,0001$ ). En cuanto al tamaño tumoral, se observó una SLR de 98,3% en los que medían  $\leq 2$  cm ( $p = 0,0001$ ) y una SG del 99,2% ( $p = 0,0001$ ). Her2 negativo se relacionó con una SLR de 92,1% ( $p = 0,0001$ ) y SG de 98,3% ( $p = 0,0001$ ). El índice de proliferación Ki67  $\leq 14\%$  se asoció con una SLR de 93,2% ( $p = 0,005$ ). La invasión vascular linfática negativa (LVI) aumenta la SLR en un 91,8% ( $p = 0,032$ ). La expresión positiva de E-cadherina se asoció con un aumento de la SLR de 97,4%, con una media de  $128,6 \pm 2,4$  meses (IC 95%: 123,75-133-45 meses) en comparación con la ausencia de expresión de E-cadherina; SLR 68,9%, media de  $95 \pm 6$  meses (IC del 95%: 83,28-106,88 meses),  $p < 0,001$ . Cuando se analizó la supervivencia general, la presencia de expresión de E-cadherina aumentó la SG de 100% vs 86,9% con la ausencia de E-Cadherina,  $p = 0,015$ .

**Conclusiones:** Se confirmó el impacto pronóstico de las diferentes características clínico-patológicas conocidas a nivel mundial. Los resultados del análisis en el estudio presentado indican que la expresión positiva de e-cadherina se correlaciona con una mejora en la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Recurrencia en el cáncer de mama lobulillar invasivo en mujeres mexicanas.

## I.1.-INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es el primer cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo, incluidos los países de tercer mundo.

De forma global, se ha reportado una incidencia de 11.7% de casos, lo que corresponde a 2 261 419 casos, y ocupa el primer lugar en incidencia (24.5%) en las mujeres.

Las tasas de incidencia son más altas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda, y en Europa occidental y septentrional, y más bajas en Asia y África subsahariana. (1)

Estas diferencias internacionales probablemente estén relacionadas con cambios sociales como resultado de la industrialización (por ejemplo, cambios en la ingesta de grasa, el peso corporal, la edad en la menarquía y/o la lactancia, y patrones reproductivos como nuliparidad y edad tardía al primer embarazo). (2)

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido desde la década de 1970. Esta disminución de la mortalidad se debe a una mejor detección del cáncer de mama y a mejoras en la terapia adyuvante. (3)

En el GLOBOCAN 2020, se reportó que, de forma global, el cáncer de mama ocupa el 4to lugar en mortalidad (6.9%), con 684 996 casos, y en las mujeres ocupa el primer lugar de mortalidad (15.5%). (1,4)

En México, el cáncer de mama es un problema de salud pública ya que ocupa el primer lugar en incidencia (15.3%) con 29 929 casos y primer lugar en mortalidad (8.8%) con 7931 casos reportados, así como primer lugar de las neoplasias ginecológicas en las mujeres (28.2%).

## I.2DEFINICIÓN

**1.-Carcinoma ductal infiltrante:** Son el tipo más común de cáncer de mama invasivo, que representa el 70 a 80 por ciento de las lesiones invasivas. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de células con diferentes cantidades de formación de glándulas y características citológicas.

**2.-Carcinoma lobular infiltrante:** Comprenden aproximadamente el 8% de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente, se caracterizan por pequeñas células que infiltran insidiosamente el estroma mamario y el tejido adiposo de forma individual y en un patrón de una sola fila.

**3.-Carcinoma mixto ductal / lobulillar:** Es una apariencia histológica mixta que comprende características tanto ductales como lobulillares. Estos comprenden el 7% de los cánceres de mama invasivos.

**4.-El Factor Pronóstico:** Es capaz de proporcionar información sobre el resultado clínico en el momento del diagnóstico, independientemente de la terapia. Estos marcadores suelen ser indicadores de crecimiento, invasión y potencial metastásico.

### I.3.-CARCINOMA DE MAMA Y TIPOS HISTOLÓGICOS

La mayoría de las neoplasias malignas de mama surgen de elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas.

Los carcinomas de mama son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico, aunque estos trastornos a menudo se analizan como una sola enfermedad.

Los carcinomas de mama ductal in situ son (también conocido como carcinoma intraductal) o lobulillar. Esta distinción se basa principalmente en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las lesiones, más que en su ubicación anatómica dentro del sistema lobulillar ductal mamario. (5)

Los carcinomas de mama invasivos constan de varios subtipos histológicos; los porcentajes estimados provienen de una serie contemporánea basada en la población de 135157 mujeres con cáncer de mama informadas a la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer entre 1992 y 2001 (6):

Tipo Histológico	Porcentaje
Ductal Infiltrante	76%
Lobulillar Invasivo	8%
Ductal/Lobulillar	7%
Mucinoso (coloide)	2.4%
Tubular	1.5%
Medular	1.2%
Papilar	1%
Metaplasico, Micropapilar Invasivo	<5%

**Tabla 1.- Tipos histológicos de los carcinomas de mama.**

#### I.4.-CARCINOMA LOBULILLAR

El carcinoma lobulillar invasivo (CLI) fue descrito por primera vez por Foot y Stewart en 1941 y, posteriormente, en los años setenta y ochenta se notificaron varias variantes distintas de CLI, incluidos los subtipos alveolar, sólido, pleomórfico, en anillo de sello, histiocitoide y apocrino. (5-6)

Los carcinomas lobulillares infiltrantes son el segundo tipo más común de cáncer de mama invasivo, y representan alrededor del 5 al 10 % de las lesiones invasivas.

Algunos carcinomas lobulillares infiltrantes tienen un aspecto macroscópico idéntico al de los cánceres ductales infiltrantes. Sin embargo, en muchos casos no hay una lesión macroscópica evidente y el tejido mamario extirpado puede tener una consistencia normal o solo ligeramente firme. Por tanto, el tamaño microscópico del carcinoma lobulillar invasivo puede ser significativamente mayor que el medido a simple vista. (7)

Algunos patólogos han utilizado la tinción de inmunohistoquímica para la ausencia de E-cadherina para distinguir el carcinoma lobulillar invasivo del carcinoma ductal invasivo. Si bien parece ser una prueba razonablemente precisa, en la práctica es en su mayor parte innecesaria actualmente. (8)

Estos tumores se caracterizan microscópicamente por células pequeñas que infiltran insidiosamente el estroma mamario y el tejido adiposo individualmente y en un patrón de una sola fila, a menudo creciendo en una configuración similar a un objetivo alrededor de los conductos mamarios normales, lo que con frecuencia induce solo una reacción fibrosa mínima. El carcinoma lobulillar in situ asociado (CLIS) está presente en aproximadamente dos tercios de los casos; sin embargo, el carcinoma ductal in situ (DCIS) también puede acompañar al carcinoma lobulillar invasivo. (9)

Los carcinomas lobulillares infiltrantes tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los carcinomas ductales infiltrantes. Los CLI surgen en mujeres mayores y son tumores más grandes y mejor diferenciados. Como regla, los carcinomas lobulillares invasivos son receptores de estrógeno (RE) positivos, con lesiones variantes que muestran expresión variable ocasional. (10)

Existe una asociación entre mutaciones en el gen de cadherina ( *CDH1* ) y cánceres de mama lobulillares invasivos. Se ha observado que los cánceres de mama lobulillar ocurren en 20 a



54 por ciento de las mujeres de familias con cáncer gástrico difuso hereditario que portan mutaciones de la línea germinal en el gen *CDHI* . Sin embargo, las mutaciones de la línea germinal *CDHI* también se pueden cosegregar con el cáncer de mama lobulillar invasivo en ausencia de cáncer gástrico difuso, lo que sugiere que el cáncer gástrico no es un sello distintivo obligatorio de las familias con mutaciones *CDHI* . Además, más de la mitad contienen alteraciones en uno de los tres genes clave de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa, *PIK3CA* , *PTEN* y *AKT1*, y aproximadamente el 50 por ciento de los cánceres de mama lobulillares esporádicos contienen mutaciones de E-cadherina. (11-15)

## I.5.-FACTORES PRONÓSTICOS EN EL USO CLÍNICO DE RUTINA

Aunque pueden clasificarse por separado, varios factores del cáncer de mama son tanto pronósticos como predictivos (p. Ej., La presencia de sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2]). (16)

### **Características del Paciente**

**La edad** puede ser de mayor importancia pronóstica en pacientes con cánceres luminales que en otros tipos de cáncer de mama. (17)

Varios estudios poblacionales y ensayos aleatorizados demuestran un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en pacientes adultas mayores (> 65 años). Esto se atribuye a un estadio más tardío en el momento del diagnóstico, mayor comorbilidad y discrepancias en el tratamiento. (18-19)

**Estado menopáusico:** Entre las pacientes premenopáusicas que recibieron quimioterapia adyuvante, la amenorrea inducida por quimioterapia y la falta de reanudación de los ciclos menstruales después de la quimioterapia se asocian con una mejor supervivencia, después de controlar las variables de pronóstico estándar, en particular para la enfermedad con receptores hormonales positivos. (20)

**Raza:** Las disparidades raciales en los resultados del cáncer de mama pueden deberse en parte a razones socioeconómicas, pero también pueden estar relacionadas con una biología tumoral más agresiva entre los afroamericanos. (21)

**Tabaquismo:** Fumar cigarrillos, tanto antes como después del diagnóstico de cáncer de mama, se ha relacionado con un aumento de la mortalidad por cáncer de mama. (22)

**Características mastográficas:** Los tumores de mama detectados por screening tienen un mejor pronóstico que los identificados mediante un examen clínico.

Esto generalmente se debe a la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y es más probable que los tumores detectados mediante exámenes de detección sean más pequeños y no involucren los ganglios regionales. (23)

Es controvertido si los tumores multifocales (es decir, tumores invasivos identificados dentro del mismo cuadrante mamario) o multicéntricos (es decir, tumores invasivos identificados en

cuadrantes mamarios separados) influyen en el pronóstico. Si bien algunas pruebas sugieren que se asocian con un mal pronóstico. (24)

## I.6.-FACTORES PATOLÓGICOS:

En general, **el estadio** es un factor pronóstico. En las cohortes de validación del sistema de estadificación de la octava edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC), las tasas de supervivencia sin enfermedad (SSE) a cinco años, según el estadio clínico, fueron las siguientes: para la enfermedad en estadio I, del 98 al 100 por ciento; para la enfermedad en estadio II, del 85 al 98 por ciento; y para la enfermedad en estadio III, aproximadamente del 70 al 95 por ciento. (1-5)

**El tamaño del tumor (T)**, que se define como el mayor diámetro del tumor de mama primario, se reconoció como un factor pronóstico importante en el cáncer de mama. (25)

**El cáncer de mama inflamatorio (T4d)** es una forma rara pero muy agresiva de cáncer de mama que se caracteriza por un cuadro clínico de inflamación en la mama y un mal pronóstico. (24-26)

**Compromiso ganglionar:** El compromiso ganglionar (es decir, el número de ganglios axilares ipsilaterales con crecimiento tumoral metastásico) es un factor pronóstico negativo fuerte e independiente. Entre las mujeres sin evidencia de enfermedad metastásica (M0), la tasa de supervivencia a cinco años para aquellas que presentan enfermedad localizada (es decir, solo de mama) versus regional (es decir, compromiso patológico de los ganglios) es del 99 y 85 por ciento, respectivamente. Incluso los tumores pequeños (<2 cm) tienen peor pronóstico en presencia de afectación ganglionar patológica. (27-30)

**Enfermedad metastásica:** La presencia de enfermedad metastásica es un factor de mal pronóstico. Las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado y evidencia de enfermedad metastásica, independientemente de si se detectó clínica o radiográficamente, deben ser tratadas como si tuvieran cáncer de mama metastásico.

**Grado histológico:** El grado del cáncer de mama se asigna mediante el sistema de clasificación de Elston-Ellis, que caracteriza el grado de diferenciación tumoral por el porcentaje de formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica, donde la sumatoria de cada característica da lugar el grado histológico. Ver tabla 2.

Ha sido confirmado de forma independiente, por ejemplo, en un estudio que incluyó más de 2200 casos de cáncer de mama operable, hubo una correlación entre el grado histológico y el empeoramiento de los resultados, con un HR para el empeoramiento de la supervivencia específica del cáncer de mama (SCE) de 1,6 para cánceres de grado 2 versus 1 (IC del 95%).

1,1-2,5) y 3,9 para cánceres de grado 3 frente a grado 1 (IC del 95%: 2,6 a 5,8). La correlación persistió después del ajuste multivariado para otras indicaciones de pronóstico, incluida la afectación de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y la invasión vascular. (31-32)

Formación de túbulos	Score
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
<b>Pleomorfismo Nuclear (Cambios en células)</b>	
Células uniformes y pequeñas	1
Incremento moderado en el tamaño	2
Variación muy marcada	3
<b>Recuento de mitosis</b>	
<7	1
8-14	2
15 o más	3

**Tabla 2.- Sistema de clasificación de Elston-Ellis:** Grado I (3-5 Puntos), Grado II (6-7 puntos), Grado III (8-9 puntos)

**Invasión linfovascular peri tumoral:** la presencia de invasión linfovascular parece ser un indicador de mal pronóstico, particularmente en tumores de grado superior. Esto se demostró en un estudio de cohorte de 1704 pacientes que no recibieron ningún tratamiento adyuvante sistémico, en el que la invasión linfovascular peritumoral (ILV) fue un factor de riesgo independiente de recidiva local y muerte. (33-35)

**Ki-67:** La relación entre el estado de Ki-67 y el pronóstico en el cáncer de mama temprano se ha estudiado ampliamente. (36)

Un análisis de muestras de ensayos controlados aleatorios con determinación central de Ki-67 confirmó el valor pronóstico independiente de Ki-67 (HR multivariante 1,05-1,72 para recaída). (37-38)

### Estado del receptor

**Receptores de hormonas:** La expresión de Receptor Estrogenico y Receptor Progestágeno generalmente se asocia con mejores resultados en el cáncer de mama, al menos a corto plazo. Los datos sugieren que la Supervivencia global, la Supervivencia libre de enfermedad y el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento están todos positivamente relacionados

con los niveles de RE y RP. Sin embargo, mientras que la tasa anual de recurrencia de los cánceres RE positivos es menor en los primeros cinco años después del tratamiento inicial en comparación con los cánceres RE negativos, los estudios sugieren que puede ser mayor con un seguimiento a más largo plazo. (39-40)

El estado de RE también se asocia con sitios específicos de diseminación metastásica. Por razones poco claras, es más probable que los tumores RE positivos desarrollen metástasis clínicamente aparentes en los huesos, los tejidos blandos o los tractos reproductivo / genital; por el contrario, los tumores RE-negativos metastatizan más comúnmente al cerebro y al hígado, sitios que se asocian con una supervivencia más corta . (41-42)

El **receptor de progesterona (RP)** parece ser pronóstica e independiente de la RE. La ausencia de expresión de RP se asoció con un peor pronóstico para Supervivencia global (SG), supervivencia cancer especifica (SCE) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), incluso dentro del grupo RE positivo, ganglio linfático negativo (HR para SCE 3,17, IC 95% 1,43-7,01) y no fue influenciado por la terapia endocrina. (43-44)

**Sobreexpresión de HER2** : El ensayo de sobreexpresión y / o amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es una parte rutinaria del diagnóstico de todos los cánceres de mama primarios. La sobreexpresión de HER2 tiene un pronóstico desfavorable, particularmente si los pacientes no son tratados con quimioterapia y agentes dirigidos a HER2. En mujeres con cáncer de mama, el principal beneficio de la prueba de HER2 es su valor predictivo para las candidatas adecuadas que deben recibir agentes dirigidos a HER2. (45)

En ausencia de terapia sistémica, la sobreexpresión de HER2 es un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama patológicamente con ganglios positivos y con ganglios negativos. Además, los datos sugieren que HER2 conserva el valor pronóstico incluso en presencia de tumores pequeños  $\leq 1$  cm. (46-47)

## **PERFILES GENÓMICOS GLOBALES**

Los estudios de expresión génica han identificado varios subtipos distintos de cáncer de mama que difieren notablemente en el pronóstico y en las dianas terapéuticas que expresan. (48-58), se ha observado que los pacientes con subtipo molecular Luminal, tienen mejor

pronóstico (supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global) en comparación a los subtipos moleculares HER2+ y Triple negativo.

Subtipo	Frecuencia	RE	RP	HER2	Ki67
<b>Luminal A</b>	40%	+	+	-	<14%
<b>Luminal B</b>	20%	+	±	±	>14%
<b>Basal/ Triple Negativo</b>	15-20%	-	-	+	
<b>Her2 Puro</b>	10-15%	-	-	-	

**Tabla 3. Subtipos moleculares**

**Las células tumorales diseminadas y / o circulantes (CTD / CTC)** es probable que desempeñen un papel importante en el desarrollo de metástasis a distancia en el cáncer de mama. A diferencia de las metástasis clínicamente manifiestas, que representan un evento relativamente tardío en la historia natural de los tumores sólidos como el cáncer de mama, la circulación de las células tumorales en el torrente sanguíneo y / o su identificación en la médula ósea pueden detectarse mucho antes y se cree que son un indicador temprano de diseminación tumoral. Si bien los CTD / CTC tienen un pronóstico precario, muchas pacientes con DTC / CTC detectables no desarrollarán cáncer de mama avanzado. (59-61)

**Otros marcadores de invasión y metástasis:** Se han propuesto y / o estudiado muchos otros marcadores de invasión y potencial metastásico en informes retrospectivos. Por ejemplo, se ha evaluado el papel pronóstico de las anomalías de p53 en el cáncer de mama. Si bien el valor predictivo de la proteína tumoral somática p53 ( *TP53* ) no está claro, y no analizamos los tumores para esta alteración genética, los datos sugieren que los pacientes con mutaciones de la línea germinal en *TP53* tienen un peor pronóstico en comparación con otros pacientes, independientemente del tumor. tamaño, estado de los ganglios y estado del receptor hormonal. (62-63)

Otros incluyen la medición del dominio extracelular soluble de HER2 en suero, nm23, cateninas, inhibidores tisulares de metaloproteinasas, antígeno prostático específico, factor tisular y osteopontina. La pérdida alélica, la inestabilidad de microsatélites o el silenciamiento por metilación de genes supresores de tumores también pueden proporcionar información pronóstica. (64-68)

E cadherina es una proteína adhesiva (mantiene la continuidad del tejido), que juega un papel crucial en el proceso de invasión regional, en la migración de células cancerosas y adicionalmente en el mantenimiento posterior en los órganos remotos. La pérdida de expresión de E-cadherina se observa entre pacientes que padecen: cáncer de mama, próstata, pulmón y estómago, y esto se correlaciona con factor pronóstico perjudicial, mayor nivel de malignidad, presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares, falta de receptores de estrógeno y progesterona y presencia de recurrencia. Si bien el aumento de la expresión de E-cadherina se ha asociado con un mejor pronóstico. (69-70)

A pesar de que el valor de la E-cadherina en pacientes con cáncer de mama sigue siendo contradictorio, es probablemente un factor pronóstico muy importante.

Todos estos posibles indicadores de pronóstico requieren una mayor evaluación y validación.



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial y en México.

Siendo el carcinoma lobulillar invasor el segundo subtipo histológico mas común, con una frecuencia de 5-10%.

Existen diferentes características Clínico-Patológicas (Tamaño tumoral, invasión linfovascular, invasión perineural, grado histológico, índice de proliferación ki67, etc) que están asociadas al pronóstico en pacientes con cáncer de mama, sobre todo en supervivencia libre de progresión, recurrencias locales y metastásicas, así como en supervivencia global.

Los subtipos moleculares como Luminal A, Luminal B, Her 2 puro, triple negativo, tienen diferentes características pronósticas, donde afortunadamente la mayoría de los carcinomas lobulillares son de tipo luminal, en los cuales se ha demostrado mejor pronóstico.

Debido a que la incidencia es mucho menor en los carcinomas lobulillares invasores, la mayoría de los estudios que valoran los factores pronósticos clínicos y patológicos, se han realizado en carcinomas ductales invasores, por lo que se tiene muy poca información del papel de estos factores en este tipo de cáncer.

### **7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

Por lo tanto, es necesario saber la experiencia del Hospital Médica Sur para determinar; ¿Cuáles son las características clínicas y Patológicas que tienen papel pronóstico en el cáncer de mama lobulillar invasor ?

### **III.- JUSTIFICACIÓN.**

La importancia de este estudio estriba en poder determinar las características Clínicas y Patológicas que tienen papel pronóstico en cáncer de mama lobulillar invasor en población mexicana, que fue atendida en un medio privado (Hospital Médica Sur).

Debido a que dichos factores solo se han estudiado en carcinoma ductal invasor, es necesario establecer el impacto que tienen estas características histológicas y clínicas en este tipo de cáncer.

Con este estudio se podrá reconocer el grupo de factores clínicos y patológicos que tienen impacto pronóstico en cáncer de mama lobulillar invasor, para poder predecir las tasas de recurrencia y supervivencia en este tipo de población y así tener en cuenta estos factores en la clínica diaria del oncólogo médico, en el seguimiento de estos pacientes.

#### **IV. OBJETIVOS.**

##### **8.1.-Objetivo Principal:**

- Conocer los factores clínicos y patológicos como factores pronósticos en carcinoma de mama lobulillar invasor, en el Hospital Médica Sur.

##### **8.2.-Objetivos Secundarios:**

- Determinar cuáles son los factores clínicos que tienen papel pronóstico en cáncer de mama lobulillar invasor
- Describir cuáles son los factores patológicos que tienen papel pronóstico en cáncer de mama lobulillar invasor
- Reportar la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y las recurrencias en cáncer de mama lobulillar.

## **V.- HIPÓTESIS.**

- Los factores clínicos que tienen papel pronóstico son la edad, el estatus menopáusico, y el tabaquismo.
- Los factores patológicos que tienen papel pronóstico son la invasión linfovascular, invasión perineural, ki67 >15%.

## **VI. DISEÑO.**

### 11.1. Manipulación por el investigador

- a) Observacional

### 11.2. Grupo de comparación

- a) Descriptivo

### 11.3. Seguimiento

- b) Transversal

### 11.4. Asignación de la maniobra

- b) No aleatorio

### 11.5. Evaluación

- a) Abierto

### 11.6. Participación del investigador.

- a) Observacional

### 11.7. Recolección de datos

- a) Retrolectivo

### 11.8. Diseño:

- c) Transversal

## **VII. MATERIALES Y MÉTODO.**

**12.1. Universo de estudio. Población de estudio.-** Se revisaran los expedientes clínicos del Hospital Médica sur, con reportes de diagnósticos de carcinoma lobulillar invasor, que fueron operados en esta institución y con los que se cuente con reporte histopatológico y seguimiento en consulta de oncología médica en el centro oncológico integral (Diana Laura Riojas de Colosio).

**12.2. Tamaño de la muestra.**

a) Estudio descriptivo, 207 Expedientes

**12.3. Muestreo.**

b) No probabilística

Consecutivo.

**12.4. Criterios de Selección:**

**12.4.1. Criterios de Inclusión.**

Cáncer de mama lobulillar invasor

Realización de cirugía en esta institución

Reporte histopatológico completo con inmunohistoquímica.

Expedientes completos con datos clínicos y bioquímicos.

Seguimiento con estudios de imagen.

Consentimiento informado firmado para recibir Tratamiento.

**12.4.2. Criterios de exclusión.**

No expedientes clínicos completos.

Seguimiento en otra institución hospitalaria y no completaron seguimiento en el centro oncológico.

No reporte de características clínicas completas y patológicas.

No seguimiento con estudios de imagen para valorar la progresión

No seguimiento con estudios de laboratorios

### 12.4.3 Criterios de eliminación.

Sin tratamiento ni seguimiento en esta institución

### 12.5. Definición de variables

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo (años)	HER 2	Ordinal (0=Negativo, 1= Intermedio, 2= Positivo)
Peso	Intervalo (kg)	Ki 67	Nominal (0=<15%, 1 >15%)
IMC (Índice de masa corporal)	Intervalo (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo molecular	Ordinal (0=Luminal A, 1= Luminal B, 2= HER 2 Puro, 3= Triple Negativo)
ECOG	Ordinal (0=Asintomático,1=sintomático leve,2= encamado <50% ,3= encamado >50%,4= encamado 100% 5= fallecido)	Grado histológico	Ordinal (0= I, 1= 2, 2= 3)
Comorbilidades	Ordinal (0=Ninguno, 2= DM2, 3= HAS, 4.-Dislipidemia, 5.- Enfermedad renal, 6= Hepatopatía, 7= Neumopatía, 8= Enf. tiroidea, 9=otro cáncer)	E-Cadherina	Ordinal (0= Negativo, 1= Positivo, 2= No se realizo)
Tabaquismo	Ordinal, 0=Negado, 1= Positivo	Invasión linfovascular	Nominal (0=No, 1=Si)
Estadificación	0=1, 1=2, 2, =3, 3=4	Margen positivo	Nominal (0=No, 1=Si)
Numeros de ganglios	Nominal (0= Negativo1=1-3 ganglios 2=4 o mas ganglios)	Invasión perineural	Nominal (0=No, 1=Si)
Tamaño	Nominal ( 0=Igual o <2cm, 1=2 – 5cm, 3= >5cm)	Recurrencia	Ordinal (0=Ninguna, 1= Local, 2= regional, 3= metastasico)
Menopausia	Nominal (0=No, 1=Si)	Mortalidad	Nominal (0=No, 1=Si)
		Receptor estrogenico	Nominal (0=No, 1=Si)
		Receptor progestageno	Nominal (1=Si, 2=No)

### 12.6. Descripción de procedimientos.

Se realizó una revisión y análisis de expedientes clínicos, para obtener las diferentes variables antes mencionadas.

### 12.7. Diagrama de Gant

Plan	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021
Inicio de Investigación				
Revisión de Expediente				
Procesamiento y análisis de datos				
Elaboración de informe final				

### 12.8. Hoja de captura de datos.

Se realizó una base de datos en excel con las diferentes variables.

VARIABLES: 1.-Nombre: Será protegido con un número de registro, 2.-Edad, 3.-Peso, 4.-Talla, 5.-IMC, 6.-Estatus menopáusico, 7.-ECOG, 8.-Comorbilidades, 9.-Estadio clínico, 10.-Tamaño tumoral, 11.-Número de ganglios, 12.-Receptor estrogénico, 13.-Receptor progestágeno, 14.-HER2, 15.-Ki 67, 16.-invasión linfovascular, 17.-Invasión perineural, 18.-margenes positivos, 19.-recurrencia local y metastásica, 20.-muerte.

### 12.9. Calendario.

- a) Revisión bibliográfica ( 4 meses)
- b) Elaboración del protocolo: Un mes
- c) Obtención de la información: Cuatro meses
- d) Procesamiento y análisis de los datos: Dos meses
- e) Elaboración del informe técnico final. Un mes
- f) Divulgación de los resultados: Un mes

Fecha de inicio: Marzo 2021. Fecha de terminación: Agosto 2021.

## **12.10.- Recursos.**

12.10. 1. Recursos Humanos.

**Investigador:** Ricardo Fernández Ferreira

Actividad: Realización de protocolo, Realización del estudio de investigación.

Número de horas por semana: 10 horas

**Co-Autor/ Investigador.** Rita Dorantes Heredia

Actividad: Revisión de protocolo y tesis, así como asesoría. Revisión de reportes de patología, laminillas y bloques de parafina.

Número de horas por semana: 10 horas

**Co-Autores:** Daniel Motola Kuba, Jose Manuel Ruíz Morales, Gabriela Alvarado Luna, Wendy Rossemay Muñoz Montaña y Kevin Joseph Fuentes Calvo.

Actividad: Recabar las variables en base de datos. Revisión de tesis, análisis de base de datos, y discusión de los resultados.

Número de horas por semana: 10 horas

12.10.2. Recursos materiales.

Impresiones, hojas tamaño carta, pluma, laptop con uso de programas: microsoft word y excel.

12.10.3. Recursos financieros: Ninguno

Los recursos fueron financiados por el investigador.

## **VIII. VALIDACIÓN DE DATOS.**

a) Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: Se reportara la edad con : Rango, media, mediana, moda, desviación estándar  
Se determinará las proporciones o porcentajes de cada una de las variables (invasión linfovascular, invasión perineural, margen positivo, subtipo molecular)

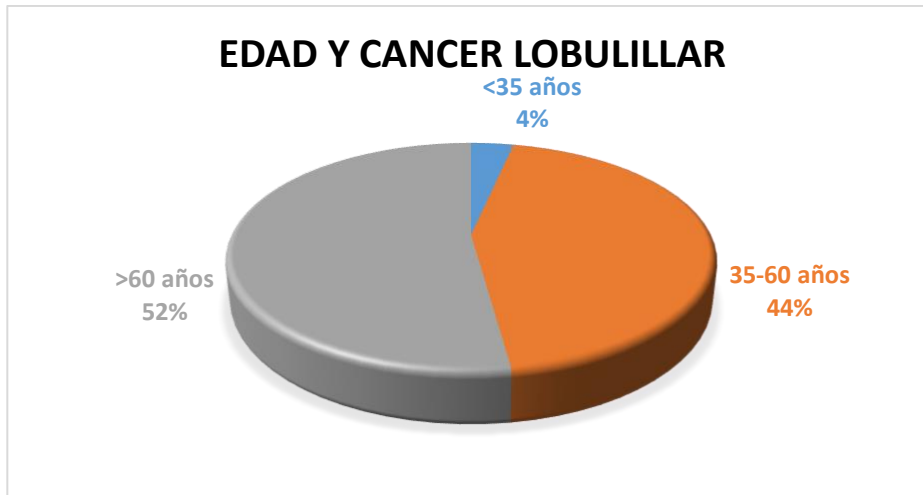


## IX. RESULTADOS

Desde el 2010 al 2018 se analizaron 207 expedientes de pacientes con cáncer lobulillar invasor. El 52.2% fueron >60 años, y el 44.4% se encontraba en el rango de edad de 35 a 60 años, y 3.4% de los casos fueron <35 años. (Tabla 1 y Gráfica 1). En relación al estatus menopáusico, el 72.9% ya tenían menopausia al diagnóstico, el 72.9% no tenían antecedente de tabaquismo. Se reportó receptores estrogénicos positivos en un 92.3%, receptores progestágenos positivos en el 86%, con un ki67 <14% en el 57% de los casos, el subtipo molecular mas frecuente fue el luminal en el 94.7%. (Tabla 1)

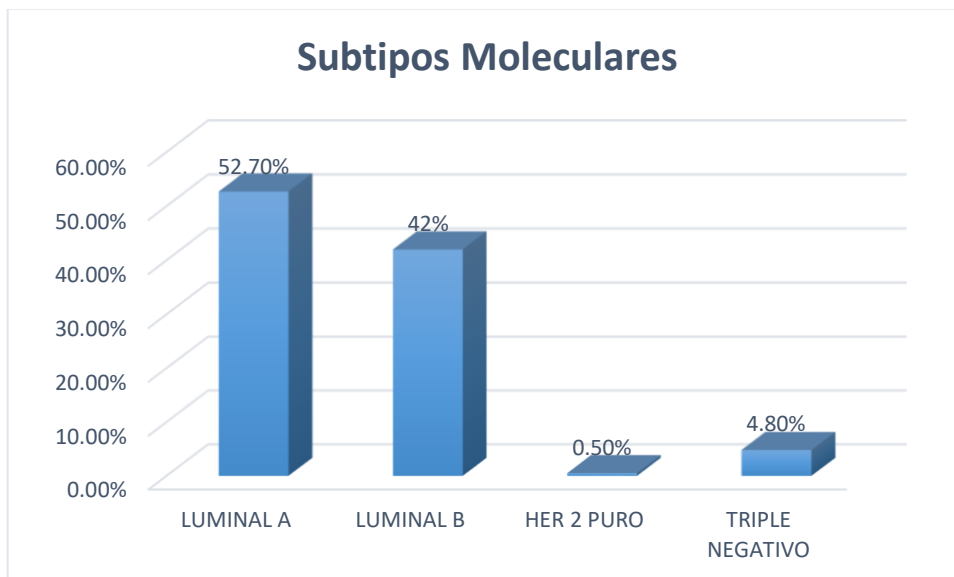
Variables	N (%)
<b>EDAD:</b>	
<35 AÑOS	7 (3.4%)
35-60 AÑOS	92 (44.4%)
>60 AÑOS	108 (52.2%)
<b>ESTATUS MENOPÁUSICO</b>	
PRE-MENOPAUSIA	56 (27.1%)
MENOPAUSIA	151 (72.9%)
<b>TABAQUISMO</b>	
NEGADO	151 (72.9%)
POSITIVO	56 (27.1%)
<b>RECEPTORES DE ESTRÓGENO</b>	
NEGATIVOS	16 (7.7%)
POSITIVOS	191 (92.3%)
<b>RECEPTORES DE PROGESTERONA</b>	
NEGATIVOS	29 (14%)
POSITIVOS	178 (86%)
<b>KI 67</b>	
<14%	118 (57%)
>15%	89 (43%)
<b>SUBTIPO MOLECULAR</b>	
LUMINAL A	109 (52.7%)
LUMINAL B	87 (42%)
HER 2 PURO	1 (0.5%)
TRIPLE NEGATIVO	10 (4.8%)
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>	
I	22 (10.6%)
II	132 (63.8%)
III	53 (25.6%)

Tabla 4. **Características generales:** Edad, estatus menopáusico, tabaquismo, receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Ki 67, subtipo molecular y grado histológico.



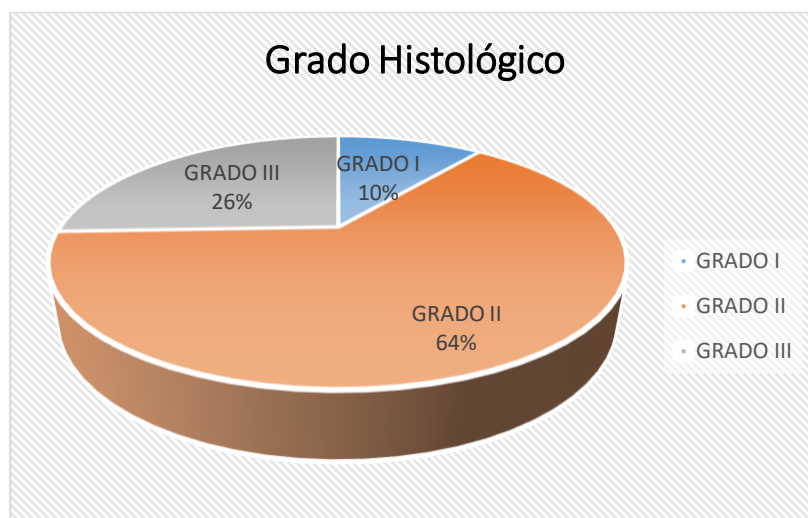
**Gráfica 1.-Rangos de edad y frecuencia de cáncer lobulillar invasor.**

Los subtipos moleculares en cáncer lobulillar invasor mas frecuentes son: Luminal A en 52.7% de los casos y Luminal B en un 42%. (Gráfica 2)



**Gráfica 2.-Frecuencias de Subtipos moleculares en carcinoma lobulillar invasor.**

Dentro de las características histopatológicas se reportó lo siguiente: El grado histológico mas frecuente fue SBR II (63.8%), seguido de SBR III (26%) como se reporta en la Gráfica 3. La invasión linfovascular se reportó positiva en el 23.7% de los casos, margen positivo en el 15%, invasión perineural en el 15.9%. La expresión de E-Cadherina fue analizada en el 48.3% (100/207 pacientes), se reportó expresión positiva en 39 pacientes (39%) y expresión negativa en 61% de los pacientes analizados. Tabla 2.

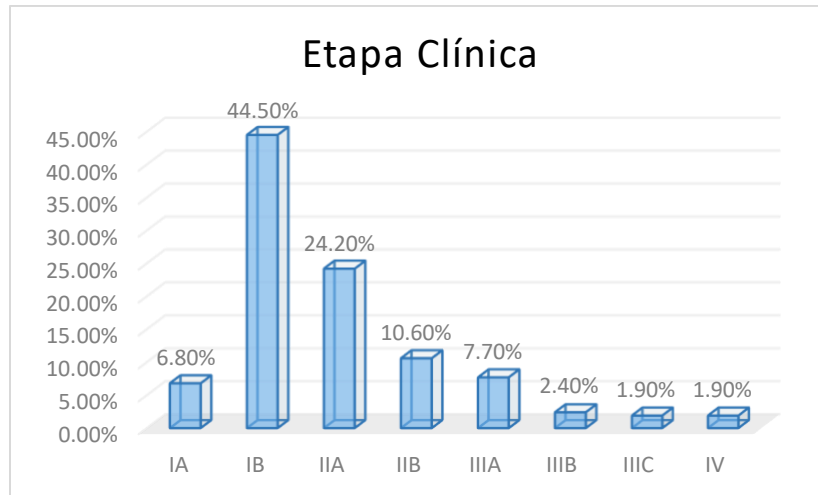


**Gráfica 3.- Grados Histológicos en carcinoma lobulillar invasor.** Grado I (3-5 Puntos), Grado II (6-7 puntos), Grado III (8-9 puntos)

Características Histopatológicas	E-Cadherina	Invasión Linfovacular	Invasión Perineural	Margen Quirúrgico
Positivo	<b>18.8%</b>	<b>23.7%</b>	<b>15.9%</b>	<b>15%</b>
Negativo	<b>29.5%</b>	<b>76.5%</b>	<b>84.1%</b>	<b>85%</b>

**Tabla 5. Características Histopatológicas:** E-Cadherina, invasión Linfovacular (ILV), invasión Perineural (IPN), margen quirúrgico.

En relación a la etapa clínica, la enfermedad localizada de EC I-IIB (T2N1) fue en 178 (86%) de los pacientes, siendo etapa clínica IB la mas frecuente en 92 (44.5%), seguido por la etapa clínica IIA (24.2%), la enfermedad localmente avanzada EC IIB (T3N0) y IIIA-IIIIC se presento en 25 (12%) de los pacientes, y la enfermedad metastásica EC IV se reportó en 4 (2%).



**Gráfica 4.- Etapa clínica en carcinoma lobulillar invasor.**

A

98 (47.3%) de los pacientes se le realizó mastectomía radical modificada y en 106 (51.2%) cirugía conservadora de mama, todos los pacientes recibieron tratamiento adyuvante de acuerdo a la etapa clínica y el subtipo molecular, el seguimiento se realizó en consulta de oncología medica, reportándose 8 (3.9%) muertes hasta el 2021.

De los 207 pacientes analizados, 22 (10.6%) presentaron recurrencias, 5 (2.4%) fueron recurrencias locales, de los cuales 2 (1%) presentó recurrencia contralateral, 7 (3.4%) recurrencia sistémica y 10 (4.8%) presentaron recurrencia local y sistémica.



**Gráfica 5.- Recurrencias locales y sistémicas.**

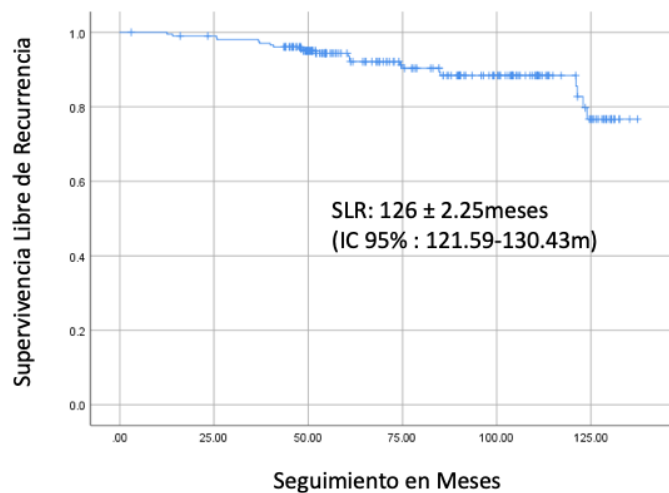
De estas recurrencias, 3(1.4%) presentó recurrencia visceral (hígado, pulmón), 10 (4.8%) recurrencia no visceral (ganglionar y ósea), 1 (0.5%) presentó recurrencia a SNC, 7 (3.4%) presentaron recurrencia visceral y no visceral sin involucro de SNC, y 1 (0.5%) presentó recurrencia visceral y no visceral con involucro de SNC.

Tipo de Recurrencia	N (%)
Recurrencia Visceral	3 (1.4%)
Recurrencia no visceral	10 (4.8%)
Recurrencia a SNC	1 (0.5%)
Recurrencia visceral y no visceral	7 (3.4%)
Recurrencia visceral, no visceral y SNC	1 (0.5%)

**Tabla 5. Tipos de recurrencias: Visceral, no visceral y SNC.**

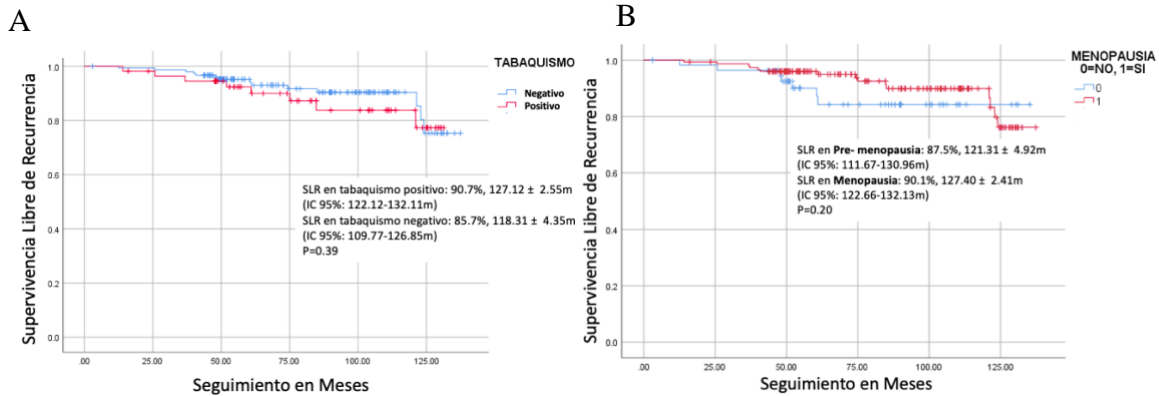
### Supervivencia Libre de Recurrencia

La supervivencia libre de recurrencia en cáncer lobulillar invasor fue de 89.4% con una media de  $126 \pm 2.25$  meses, como se observa en la curva de Kaplan-Meier 1.



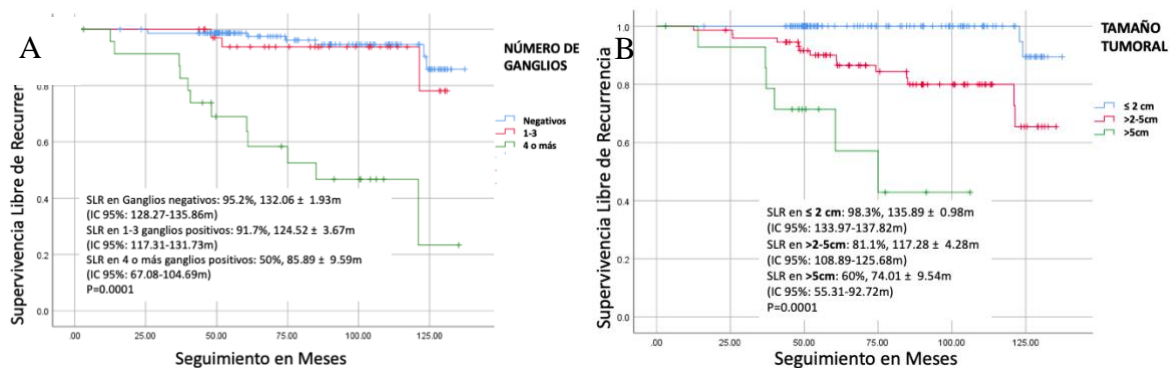
**Curva de Kaplan-Meier 1. Supervivencia libre de recurrencia en carcinoma lobulillar invasor.**

Las pacientes que tenían tabaquismo positivo al diagnóstico presentaron una SLR de 85.7% vs 90.7% en tabaquismo negado, con una  $p=0.39$ . El estatus menopáusico no influyó en la supervivencia libre de recurrencia, reportándose en mujeres con pre-menopausia SLR de 87.5% vs 90.1% en mujeres menopáusicas, con una  $p=0.20$ . (Curva de Kaplan-Meier 2).



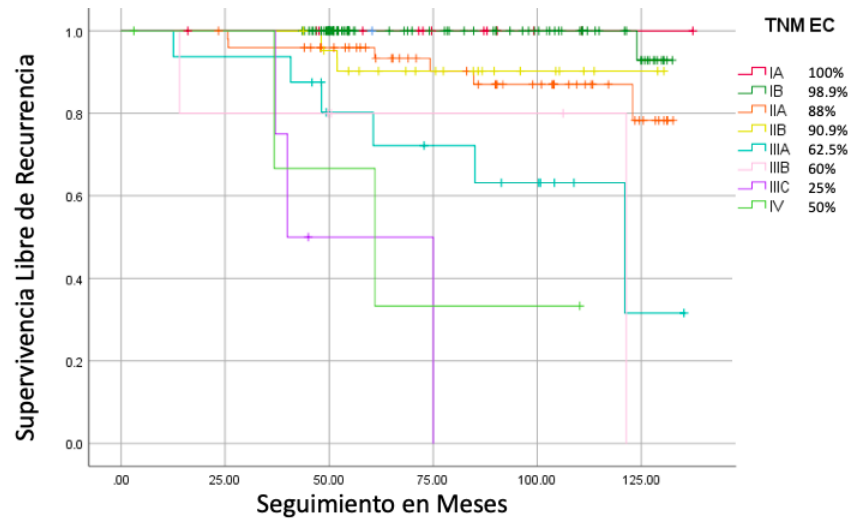
**Curva de Kaplan-Meier 2. Supervivencia libre de recurrencia en relación al tabaquismo (A) y estatus de menopausia (B)**

De acuerdo a las características ganglionares, el mejor pronóstico en supervivencia libre de recurrencia fue en pacientes con ganglios negativos 95.2% vs 50% con 4 o más ganglios positivos con una  $p=0.0001$ . En cuanto al tamaño tumoral, se observó una SLR de 98.3% en aquellos que  $\text{median} \leq 2$  cm vs 60% en un tamaño tumoral  $>5$ cm, con una  $p=0.0001$ . (Curva de Kaplan-Meier 3).



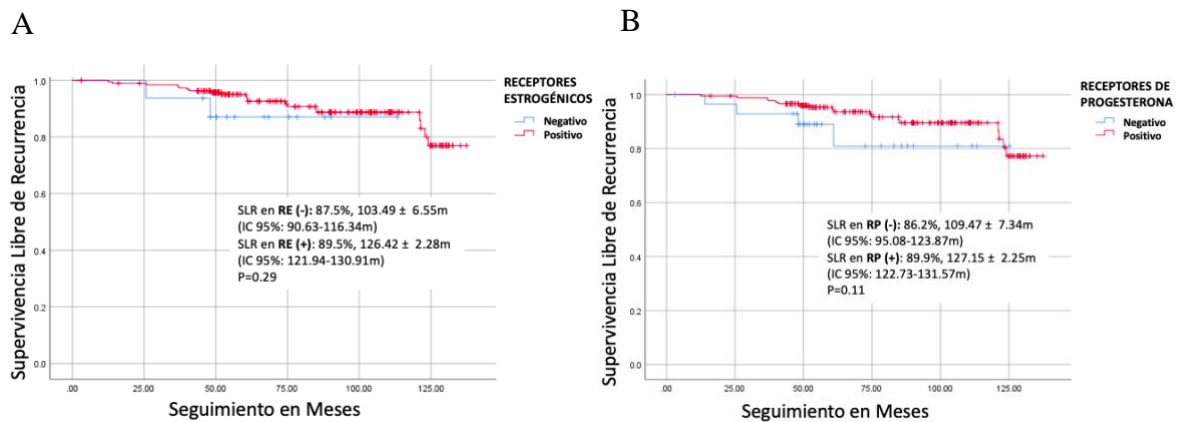
**Curva de Kaplan-Meier 3. Supervivencia libre de recurrencia en relación al número de ganglios (A) y tamaño tumoral (B)**

En relación a la etapa clínica, la mejor supervivencia libre de recurrencia fue en pacientes con enfermedad localizada EC I-IIB (T2N1), con SLR >90% en comparación con la etapa clínica IIIC y IV donde la SLR fue de 25-50% con una  $p=0.0001$ . (Curva de Kaplan-Meier 4).



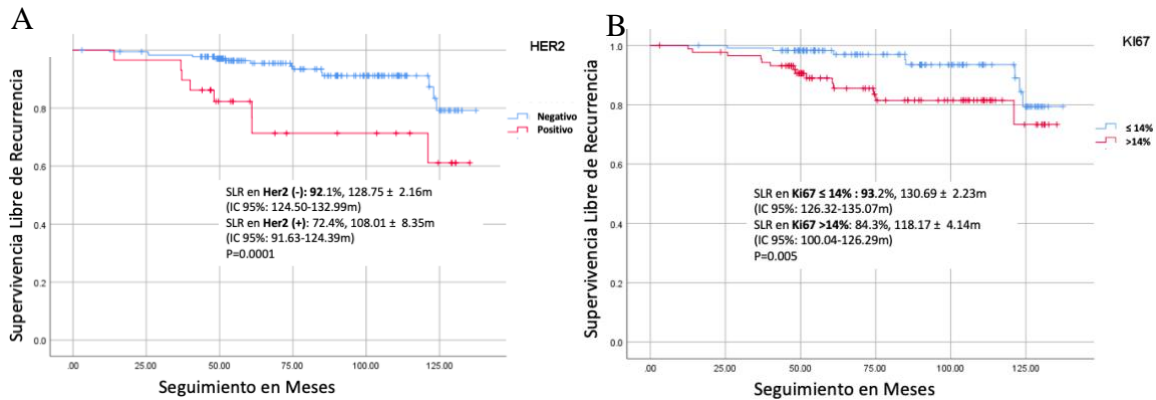
#### Curva de Kaplan-Meier 4. Supervivencia libre de recurrencia en relación a la etapa clínica.

Al analizar las características histopatológicas en relación a la supervivencia libre de recurrencia, se observó que los pacientes con receptor de estrógeno negativo vs positivo, presentaban una SLR de 87.5% vs 89.5% respectivamente con una  $p=0.29$ . También se reportó que la SLR en receptores de progesterona (RP) negativo fue de 86.2% vs 89.9% en RP positivos, con una  $p=0.11$ . (Curva de Kaplan-Meier 5).



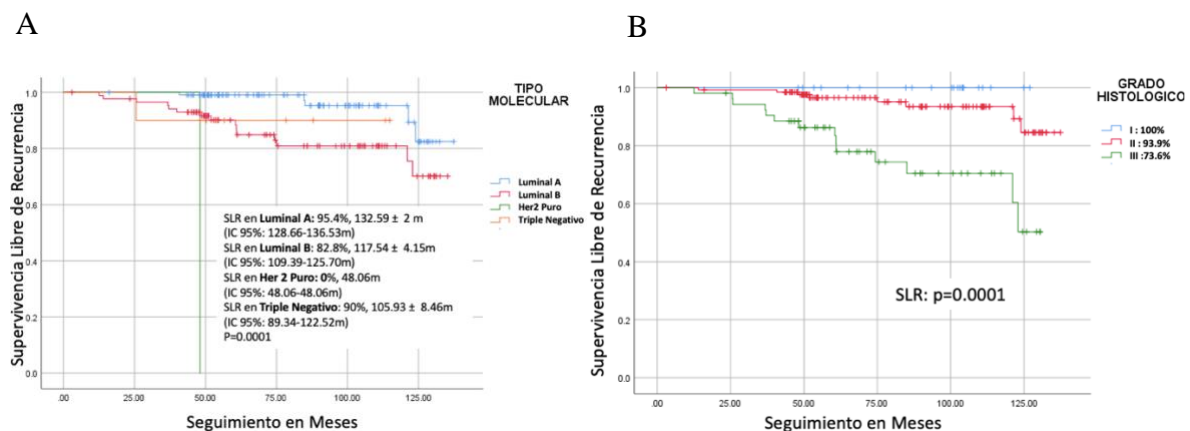
#### Curva de Kaplan-Meier 5. Supervivencia libre de recurrencia en relación a los Receptores Hormonales: Estrógeno (A) y Progesterona (B)

Los pacientes que presentaron Her2 negativo, tuvieron mejor SLR (92.1%) vs los que tenían Her2 positivo (72.4%), con una  $p=0.0001$ , en cuanto al índice de proliferación Ki67; aquellos que presentaban  $>14\%$  la SLR fue de 84.3% vs 93.2% con un  $Ki67 \leq 14\%$ , con una  $p=0.005$ . (Curva de Kaplan-Meier 6).



**Curva de Kaplan-Meier 6. Supervivencia libre de recurrencia en relación a Her2 (A) y Ki 67 (B)**

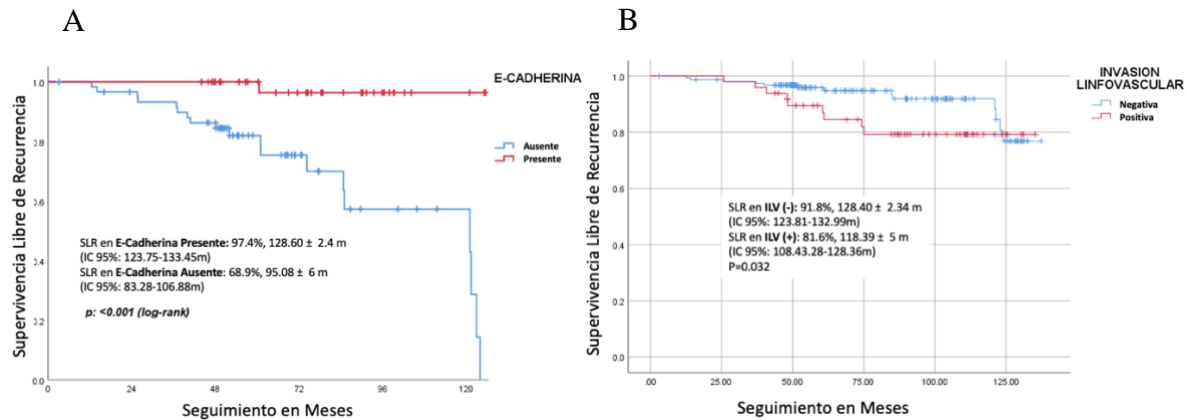
En relación a los subtipos moleculares, la SLR fue mayor en los luminal A de 95.4%, siendo la peor SLR en los Her2 Puro,  $p= 0.0001$ , además el grado histológico se correlacionó con la SLR siendo del 100% para aquellos bien diferenciados vs 73.6% para los pobremente diferenciados,  $p=0.0001$ . (Curva de Kaplan-Meier 7).



**Curva de Kaplan-Meier 7. Supervivencia libre de recurrencia en relación con el Tipo Molecular (A) y Grado Histológico (B)**

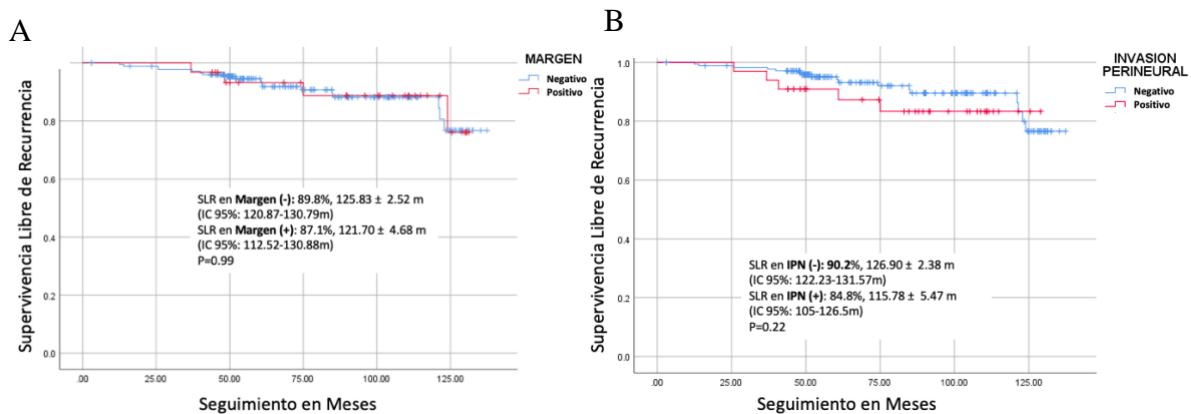


La presencia de la expresión de E-cadherina aumenta la SLR de 97.4% vs 68.9% con la ausencia, con una  $p=0.001$ . También se observó que la invasión Linfovascular negativa incrementa la SLR de 91.8% comparado con una SLR de 81.6% en aquellos que tenían ILV positiva, con una  $p=0.032$ . (Curva de Kaplan-Meier 8).



**Curva de Kaplan-Meier 8. Supervivencia libre de recurrencia en relación a E-Cadherina (A) e Invasión Linfovascular (B)**

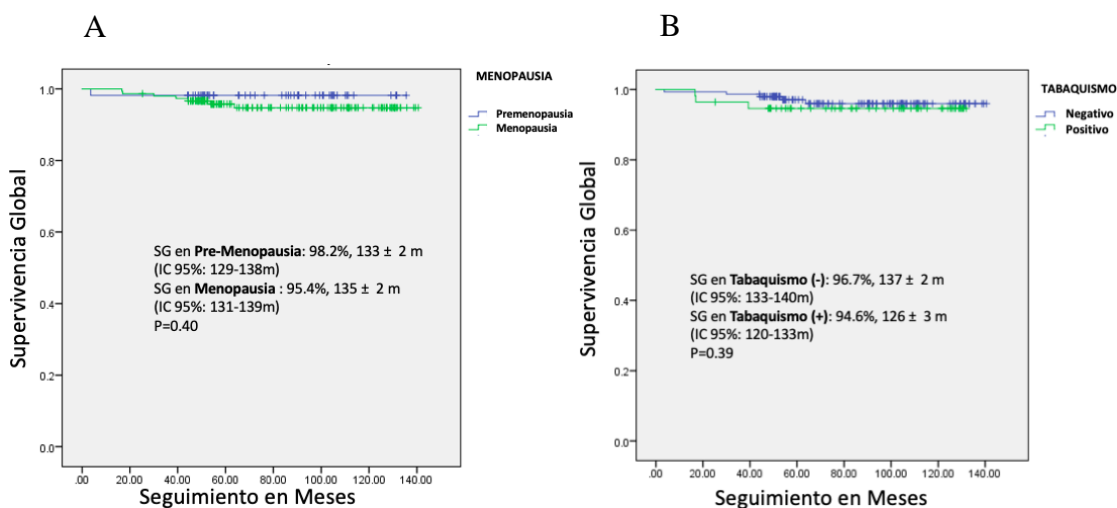
Al analizar aquellas pacientes que tenían margen positivo postquirúrgico vs margen negativo, no se observó diferencia significativa en SLR (87.1% vs 89.8%) respectivamente, con una  $p=0.99$ . La invasión Perineural negativa demostró una SLR 90.2% vs 84.8% con IPN positiva,  $p=0.22$ . (Curva de Kaplan-Meier 9).



**Curva de Kaplan-Meier 9. Supervivencia libre de recurrencia en relación a Margen Quirúrgico (A) e Invasión Perineural (B)**

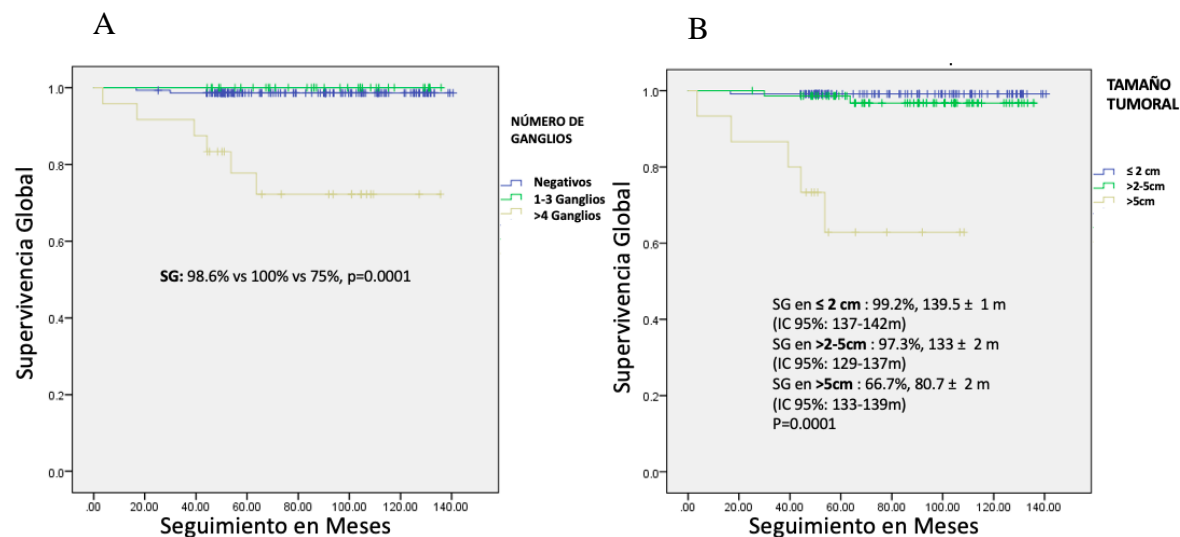
## Supervivencia Global

La supervivencia global en carcinoma lobulillar invasor fue de 96.1%. El estatus menopáusico no influyó en la SG, reportándose en mujeres con pre-menopausia SG de 98.2% vs 95.4% en mujeres menopáusicas, con una  $p=0.40$ . Las pacientes que tenían tabaquismo positivo al diagnóstico presentaron una SG de 94.6% vs 96.7% en tabaquismo negado, con una  $p=0.39$ . (Curva de Kaplan-Meier 10)



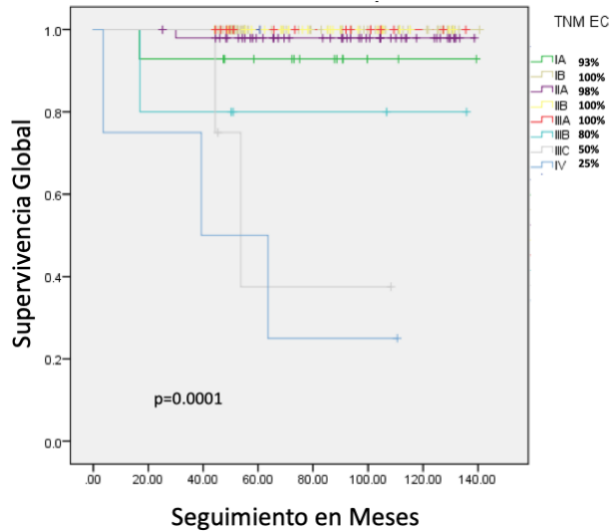
**Curva de Kaplan-Meier 10. Supervivencia Global en relación a Estatus Menopáusico (A) y Tabaquismo (B)**

La mejor supervivencia global fue en aquellas pacientes con ganglios negativos o 1-3 ganglios positivos vs >4 ganglios positivos, (98.6-100% vs 75% respectivamente) con una  $p=0.0001$ . En relación al tamaño tumoral, los tumores <2cm tuvieron una SG de 99.2% vs 66.7% en los >5cm, con una  $p=0.0001$ .



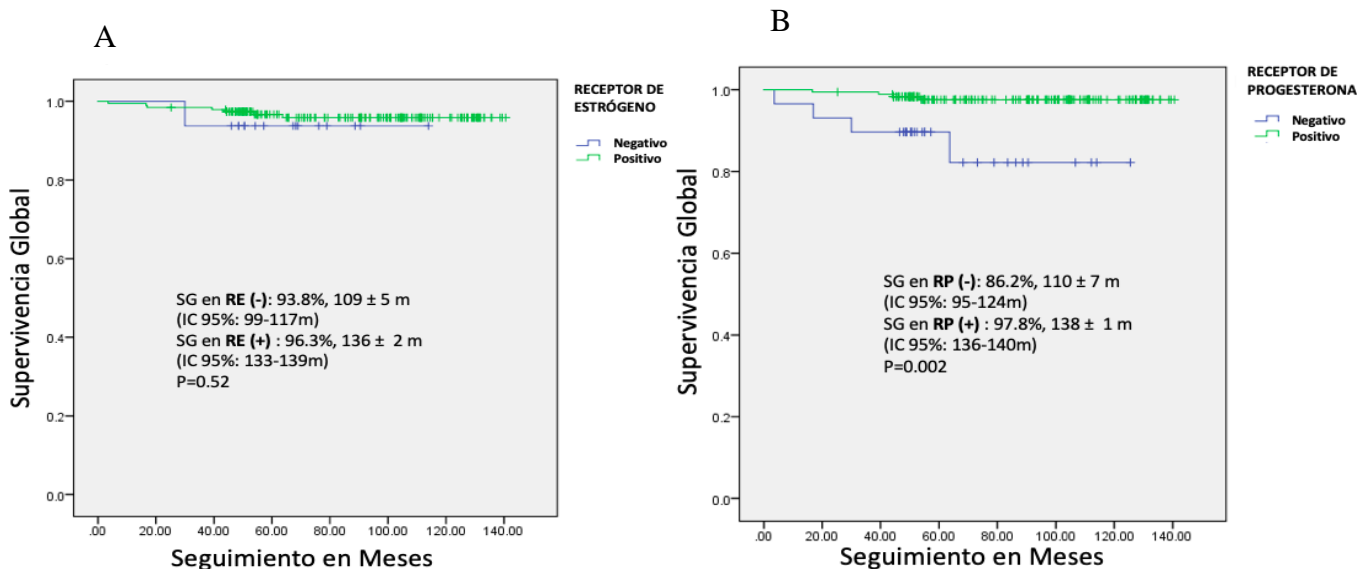
### Curva de Kaplan-Meier 11. Supervivencia Global en relación a No. Ganglios (A) y Tamaño tumoral (B)

La supervivencia global fue alta en Estadio clínico IA-IIA (93-100%) y menor en EC IV (25%) con una diferencia estadística de  $p=0.0001$ .



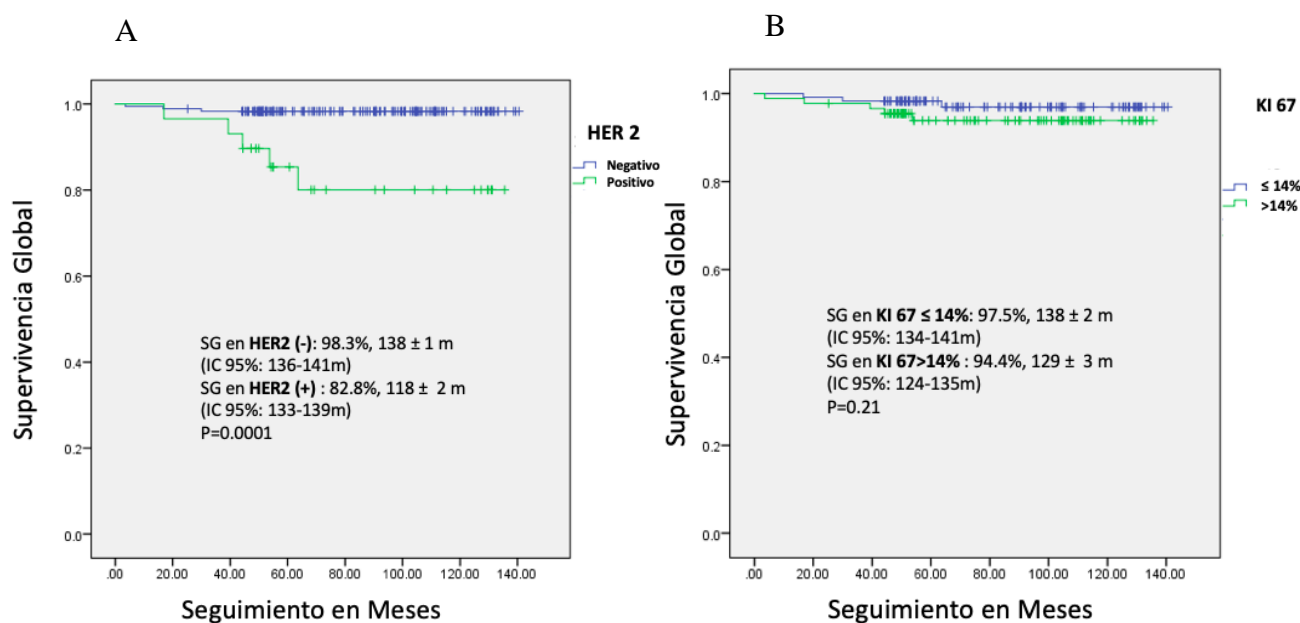
### Curva de Kaplan-Meier 11. Supervivencia Global en relación a Estadio Clínico

Al analizar las características histopatológicas en relación a la SG, se observó que los pacientes con receptor de estrógeno negativo vs positivo, presentaban una SG de 93.8% vs 96.3% respectivamente con una  $p=0.52$ . También se reportó que la SG en receptores de progesterona (RP) negativo fue de 86.2% vs 97.8% en RP positivos, con una  $p=0.002$ . (Curva de Kaplan-Meier 12)



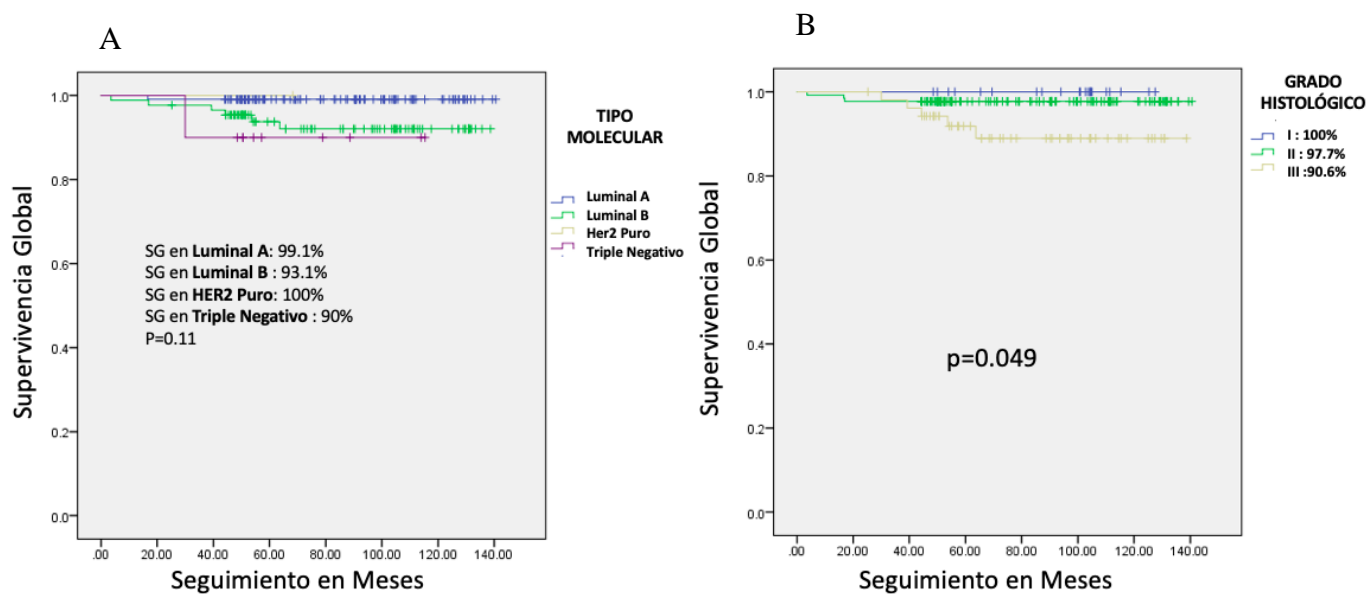
**Curva de Kaplan-Meier 12. Supervivencia Global en relación a Receptores Hormonales: Estrógenos (A) y Progesterona (B)**

Los pacientes que presentaron Her2 negativo, tuvieron mejor SG (98.3%) vs los que tenían Her2 positivo (82.8%), con una  $p=0.0001$ . En cuanto al índice de proliferación Ki67; aquellos que presentaban  $>14\%$  la SG fue de 94.4% vs 97.5% con un  $Ki67 \leq 14\%$ , con una  $p=0.21$ . (Curva de Kaplan-Meier 6).



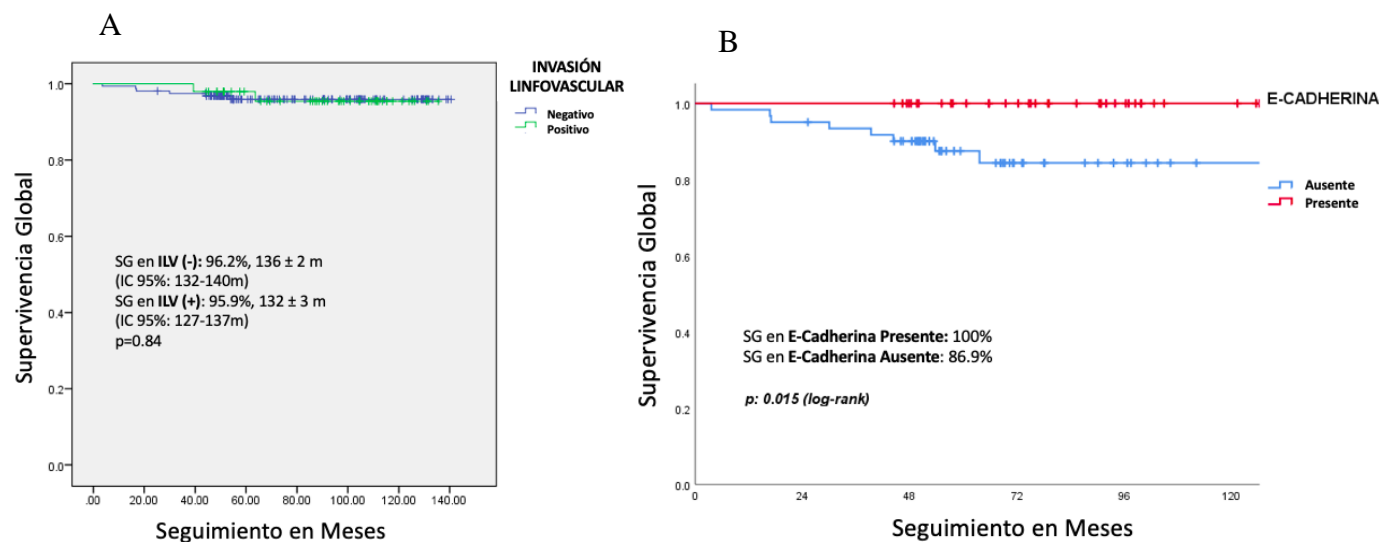
**Curva de Kaplan-Meier 13. Supervivencia Global en relación a Her2 (A) y Ki67 (B)**

En relación a los subtipos moleculares, todos tuvieron una SG >90%, incluyendo a los Her2 puros y Triple negativos ( $p=0.11$ ). Además, el grado histológico se correlacionó con la SG siendo del 100% para aquellos bien diferenciados vs 90.6% para los pobremente diferenciados,  $p=0.049$ . (Curva de Kaplan-Meier 14).



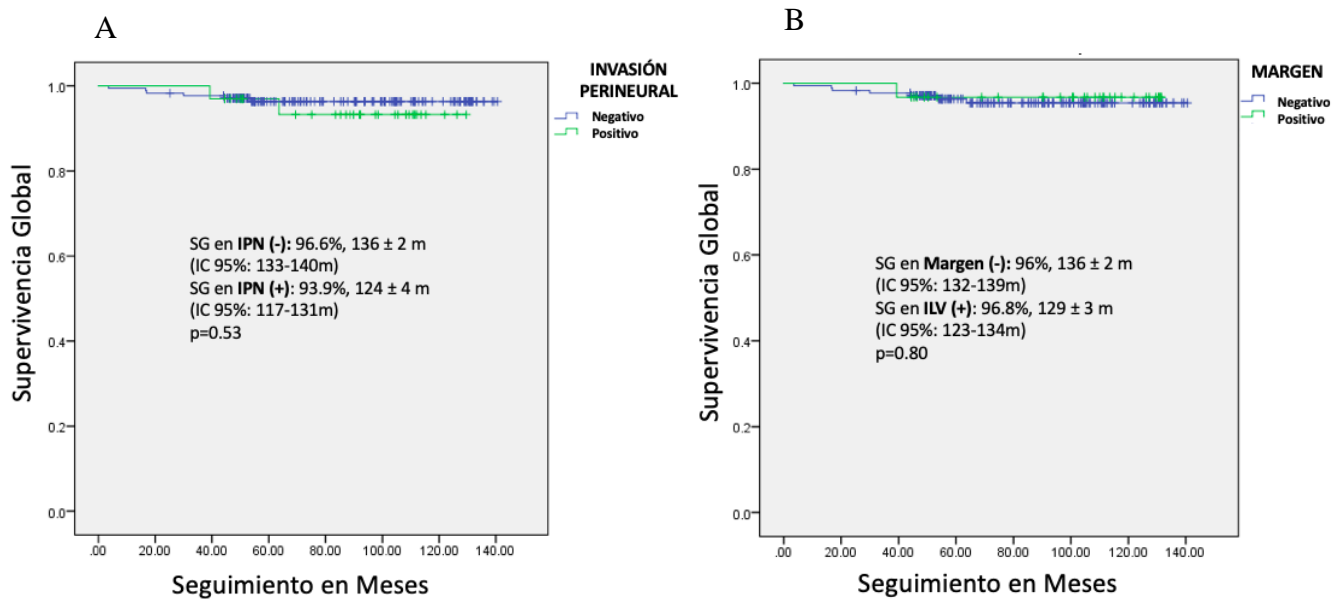
**Curva de Kaplan-Meier 14. Supervivencia Global en relación a Tipo Molecular (A) y Grado Histológico (B)**

Se observó que no hubo una diferencia significativa en la SG, en aquellas pacientes que presentaron invasión Linfovascular negativa vs positiva (96.2% vs 95.9%,  $p=0.032$ ). La presencia de la expresión de E-cadherina aumenta la SG de 100% vs 86.9% con la ausencia, con una  $p=0.015$ . (Curva de Kaplan-Meier 8).



**Curva de Kaplan-Meier 15. Supervivencia Global en relación a ILV (A) y E-Cadherina (B)**

La invasión Perineural negativa demostró una SG 96.6% vs 93.9% con IPN positiva,  $p=0.53$ . Al analizar aquellas pacientes que tenían margen positivo postquirúrgico vs margen negativo, no se observó diferencia significativa en SG (96.8% vs 96%) respectivamente, con una  $p=0.80$ . (Curva de Kaplan-Meier 16).



**Curva de Kaplan-Meier 16. Supervivencia Global en relación a IPN (A) y Márgen Quirúrgico (B)**

Se reportaron 6 (3%) segundos primarios metacronicos: un cáncer de ovario localizado a los 5 años de diagnóstico, llevada a ooforectomía bilateral y quimioterapia adyuvante, un cáncer de recto metastásico a hígado a los 8 años de diagnóstico llevado a quimioterapia sistémica, un cáncer de endometrio localizado a los 3 años de diagnóstico llevada a hysterectomía + braquiterapia, una enfermedad de paget vulvar a los 2 años de diagnóstico llevada a hemivulvectomía, una Leucemia linfoblástica aguda al año de diagnóstico y una Leucemia mieloide crónica a los 3 años de diagnóstico.

## X.-DISCUSIÓN:

En este estudio retrospectivo, observacional, de 11 años de seguimiento, nosotros revisamos 207 expedientes con cáncer de mama lobulillar invasor, en mujeres mexicanas atendidas en el Hospital Medica Sur (Hospital Privado), donde se observó que la mayor población con este subtipo histológico fue >60 años (52.2%), menopáusicas (72.9%), con tabaquismo negativo en el 72.9%, con subtipo molecular mas frecuente: Luminal A y B (94.7%) y con grado de diferenciación histológica II en el 63.8% de los casos. Características similares a lo reportado en la bibliografía a nivel mundial. (5-8, 16-18)

Varios estudios poblacionales y ensayos aleatorizados demuestran un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en pacientes adultas mayores (> 65 años), tal como se reportó en este estudio. Esto se atribuye a la alta frecuencia de adultos mayores en este tipo de cáncer, a un estadio más tardío en el momento del diagnóstico, mayor comorbilidad y discrepancias en el tratamiento. (18-19).

En relación a la etapa clínica, la enfermedad localizada de EC I-IIB (T2N1) fue en 178 (86%) de los pacientes, siendo etapa clínica IB la mas frecuente en 92 (44.5%), seguido por la etapa clínica IIA (24.2%). La etapa clínica se correlacionó con la SLR y SG, siendo de mejor pronóstico aquellas etapas clínicas localizadas (SLR y SG >90%) y peor pronostico la enfermedad metastásica (SLR 50% y SG 25%). Estos resultados son similares a lo reportado en la literatura. Ya que el cáncer de mama lobulillar invasor frecuentemente se diagnostica en etapas tempranas, y presenta metástasis años después lo cual le condiciona peor pronóstico. (5, 8-10, 16).

En nuestro estudio a 98 (47.3%) de los pacientes se le realizó mastectomía radical modificada y en 106 (51.2%) cirugía conservadora de mama, esto debido a la alta frecuencia de presentación clínica temprana de la enfermedad y a la toma de decisión en conjunto con el paciente para la conservación de la mama. Tipo de cirugía que se realiza en menor frecuencia en otras instituciones. (6-12)

De los 207 pacientes analizados, 22 (10.6%) presentaron recurrencias, de las cuales un 4.8% correspondieron a recurrencias no viscerales (ganglionar y óseo), con una SLR de 89.4%, y una media de  $126 \pm 2$  meses (IC95%: 121.6-130m). Tal como se ha reportado en muchas revisiones de la literatura. (11-12)

En nuestro estudio, el tabaquismo no tuvo ningún impacto en la SLR ni SG, así como el estatus menopáusico, por lo que no se comprueba en México esta correlación, reportada en un estudio donde se observó que las pacientes que fumaban activamente durante el año anterior a su diagnóstico de cáncer de mama tenían más probabilidades de morir de cáncer de mama que las que nunca habían fumado (HR 1,25; IC del 95%: 1,13-1,37). (20 y 22)

En relación al número de ganglios se confirmó el mal pronóstico en aquellos que son >4 ganglios positivos con SLR 50% y SG 75%, así como en aquellos tumores >5cm donde la SLR y SG fue de 60% y 66.7% respectivamente. El impacto pronóstico de la afectación ganglionar micrometastásica se demostró en un gran metanálisis de 58 estudios. Los pacientes con compromiso ganglionar patológico microscópico tenían un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes con enfermedad pN0 (HR 1,44; IC del 95%: 1,29-1,62). (25-30)

En relación al grado histológico se observó peor SLR (73.6%,  $p=0.0001$ ) y SG (90.6%,  $p0.049$ ) en los pobremente diferenciados (Grado III). Tal como se reportó en un estudio que incluyó más de 2200 casos de cáncer de mama operable, donde hubo una correlación entre el grado histológico y el empeoramiento de los resultados, con un HR para el empeoramiento de la supervivencia específica del cáncer de mama (SCE) de 1,6 para cánceres de grado 2 versus 1 (IC del 95%). 1,1-2,5) y 3,9 para cánceres de grado 3 frente a grado 1 (IC del 95%: 2,6 a 5,8). La correlación persistió

después del ajuste multivariado para otras indicaciones de pronóstico, incluida la afectación de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y la invasión vascular. (31-32)

Debido a que la mayor población fue luminal A y B, lo cual se correlaciona con buen pronóstico; al analizar las características postquirúrgicas, se observó que la invasión Perineural y margen positivo no demostraron peor SLR ni SG en comparación a aquellas que no tenían dichas características. Solo se observó mejor SLR (91.8% vs 81.6%,  $p=0.032$ ) en aquellos que no tenían invasión Linfovascular, sin embargo, no hubo mayor diferencia significativa en la SG (0.84). Estos datos parecen correlacionar con un estudio poblacional de más de 15.000 pacientes, donde la ILV se asoció significativamente con otros factores pronósticos adversos (tamaño del tumor, grado, estado ganglionar positivo, histología ductal, negatividad del RE). En ausencia de estos otros factores, la ILV no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia. A los cinco años, el 98% de los pacientes sin PLVI estaban vivos vs al 94,1% de los pacientes con ILV. (34)

De acuerdo a las características histopatológicas, en este estudio se demostró que aquellos pacientes que tenían un índice de proliferación de  $<14\%$  tenían beneficio en SLR 93.2%,  $p=0.005$  y una SG 97.5%,  $P=0.21$ . Tal como se había reportado en los meta-análisis donde se observó que  $Ki67>14\%$ , se asociaba a un mayor riesgo de recaída en la enfermedad con ganglios positivos (HR 1,59, IC del 95%: 1,35-1,87) y con enfermedad con ganglios negativos (HR 2,31, IC del 95%: 1,83-2,92). Así como peor supervivencia en la enfermedad con ganglios positivos (HR de muerte 2,33, IC del 95%: 1,83-2,95) y con enfermedad con ganglios negativos (HR 2,54, IC del 95%: 1,65-3,91). (36-37)

El receptor de estrógeno no tuvo significancia estadística en la SLR ( $P=0.29$ ) ni SG ( $P=0.52$ ), en nuestro estudio, sin embargo en un estudio de más de 4000 pacientes con cáncer de mama operable inscritas en los ensayos clínicos I a V del International Breast Cancer Study Group, las pacientes con RE positivo tenían un riesgo anual menor de recurrencia durante los primeros cinco años después de su tratamiento inicial en comparación con aquellos con enfermedad RE-negativo (9,9 vs 11,5%). Pero después de cinco años, los pacientes con enfermedad RE positivo tenían un mayor riesgo anual de recurrencia (5 a 10 años: 5,4 vs 3,3 %; 10 a 15 años: 2,9 vs 1,3 %; 15 a 20 años: 2,8 vs 1,2 %). (40)

En nuestro estudio la expresión de receptor de progesterona no demostró beneficio en la SLR ( $p=0.11$ ), aunque sí reportó mejoría en la SG en RP (+) de 97.8% vs 86.2% en RP (-),  $p=0.002$ . Esto se demostró en un gran estudio de cohorte poblacional que incluyó a más de 1000 mujeres con cáncer de mama temprano, quienes se sometieron a cirugía primaria con intención curativa. La ausencia de expresión de RP se asoció con un peor pronóstico para Supervivencia global (SG), supervivencia cáncer específica (SCE) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). (43)

Donde se observó un beneficio importante en la SLR y SG, fue en aquellas pacientes que tenían Her2 negativo (SLR: 92.1% vs 72.4%,  $p=0.0001$  y SG: 98.3% vs 82.8%,  $p=0.0001$ ). En la literatura se reporta que en ausencia de terapia sistémica, la sobreexpresión de HER2 es un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama patológicamente con ganglios positivos y con ganglios negativos. Además, los datos sugieren que HER2 conserva el valor pronóstico incluso en presencia de tumores pequeños  $\leq 1$  cm. (46-47)

Los tumores luminales A son el subtipo más común y, en general, tienen el mejor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama seguido por el luminal B. (48-49) Al analizar el subtipo molecular, se observó que la mejor SLR fue con los Luminal A (95.4%,  $p=0.0001$ ) en comparación con los otros subtipos, sin embargo, la SG fue  $>90\%$  en todos los subtipos.



Los cambios en la adhesión celular son el principal mecanismo de invasión y metástasis de un tumor maligno. La disminución de la adhesión celular es un factor importante que conduce a la infiltración y metástasis tumoral. (69-70) E-cadherina es un tipo de glicoproteína de adhesión celular; no solo es un inhibidor de la invasión de células tumorales y de la metástasis, sino que también es un inhibidor del crecimiento celular normal. Los estudios han encontrado que cuando ocurre la transición epitelio-mesenquimatosa en las células cancerosas, la expresión de E-cadherina disminuye o muestra una pérdida funcional, lo que causa una disminución de la adhesión celular, pérdida de polaridad e infiltración del crecimiento del tejido circundante, y puede ser transferido al tejido óseo, hepático, pulmonar y cerebral. (70-73)

E-cadherin se ha convertido en uno de los puntos mas importantes de investigación entre los miembros de la familia cadherin. Los estudios han encontrado que la E-cadherina está involucrada en la aparición temprana, infiltración y metástasis de diferentes tumores. La expresión de E-cadherina está estrechamente asociada con la invasión y metástasis de varios tumores y sus pronósticos clínicos. (70-76)

La interpretación de la tinción para E-Cadherina es discutible. En el método inmunohistoquímico, el mayor problema sigue siendo la evaluación subjetiva de los patomorfólogos y su experiencia. No existen criterios aceptados como sinónimos para considerar la evaluación del nivel de ausencia de E-cadherina. La mayoría de los autores, como en el estudio presentado, asumen que el correcto funcionamiento de las células requiere la presencia de E-cadherina en al menos el 70% de las células teñidas. Su expresión en menos del 70% de las células evaluadas se trata como ausencia de E-cadherina. (75-76)

Como se ha mostrado en muchas investigaciones, la expresión de E-cadherina es muy poco frecuente en tumores con un alto potencial de malignidad. En cancer de mama ha sido estudiada sin embargo la mayor parte de la bibliografía se ha enfocado en cancer de mama ductal invasor donde es mas frecuente, no asi en carcinoma lobulillar infiltrante, donde la frecuencuancia de expresion de E-Cadherina es muy baja, tal como se reporta en nuestro estudio. (70-79)

La expresión de E-Cadherina fue analizada en el 48.3% (100/207 pacientes), y se reportó expresión positiva en 39 pacientes (39%) y expresión negativa en 61% de los pacientes a los que se les realizó inmunohistoquímica para E-Cadherina.

Los resultados del presente estudio sugirieron que la ausencia de la expresión de E-cadherina se asoció positivamente con metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de expresión positiva de E-Cadherina se asoció a un aumento en la SLR de 97.4%, con una media de  $128.6 \pm 2.4m$  (IC 95%: 123.75-133.45m) en comparación a la ausencia de expresión de E-cadherina: SLR 68.9%, una media de  $95 \pm 6$  meses (IC 95%:83.28-106.88m),  $p < 0.001$ . En el estudio de De Leeuw y colaboradores, reportaron una correlación significativa con ausencia de E-cadherina y metastasis ganglionares, asi como impacto en la supervivencia. (80)

Cuando se analizó la supervivencia global, la presencia de la expresión de E-cadherina aumentó la SG de 100% vs 86.9% con la ausencia, con una  $p=0.015$ . La ausencia de expresión de E-Cadherina fue mas frecuente en pacientes con enfermedad metastásica a distancia. Brzozowska y colaboradores, al evaluar E-cadherina en cancer de mama observaron una disminución en la SG y SLE en pacientes que tenían ausencia de expresión de E-Cadherina al comparar con aquellos que si tenían expresión de la misma. (81)

Muchos estudios han evaluado la asociación entre la ausencia de la expresión de E-cadherina y el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, los resultados son inconsistentes. Li y colaboradores, reportó en su meta-análisis del 2017; (82), los resultados de un total de 33 estudios individuales que incluyeron a 7,353 pacientes con cáncer de mama.

Donde se llegó a la conclusión de que la ausencia de la expresión de E-cadherina predijo significativamente una pobre SG (HR 1.79, 95% CI 1.41–2.27) y una SLE deficiente (HR 1.62, 95% CI 1.31–1.99). Además, la ausencia de la expresión de E-cadherina se correlacionó con el tamaño del tumor (OR 1.38), el estado de los ganglios linfáticos (OR 1.55), el estadio TNM (OR 2.44 y el grado histológico (OR 1.44).

Debido a la heterogeneidad de los estudios, ya que incluyen cáncer de mama lobulillar y ductal, así como el rango para considerar ausencia de la expresión de E-cadherina por inmunohistoquímica (5-70%) y a la poca población que se ha estudiado, sobre todo en cáncer lobulillar: se requiere la realización de un estudio prospectivo, con una mayor población en la que se determine la ausencia o presencia de la expresión de E-cadherina con un punto de corte estándar por inmunohistoquímica para establecer homogeneidad en los resultados.

Comprender estos mecanismos e investigar más a fondo los hallazgos de este estudio ayudará a confirmar estos resultados y determinar otros hallazgos importantes asociados. Se requieren más investigaciones para comprender adecuadamente la disminución de la adhesión celular.

## **XI.-CONCLUSIONES:**

El cancer lobulillar invasor en mujeres mexicanas atendidas en un Hospital Privado, es mas frecuente en >60 años, en estado menopáusico, con tabaquismo negativo, etapa clínica localizada EC I-IIB, subtipo molecular Luminal A y B, con grado histológico II. Un 51.2% de las pacientes se realizó cirugía conservadora de mama y la recurrencia se presentó en 10.6% de los casos. Los factores histopatológicos que se asociaron a mal pronóstico fueron el número de ganglios >4, tamaño tumoral >5cm, EC IV, Her 2 positivo, ki67>14%, grado histológico III. La ausencia de la expresión de E-Cadherina se correlacionó a una peor SLR 68.9% vs 97.4%,  $p<0.001$  y peor SG de 86.9% vs 100% con la presencia,  $p=0.015$ .

## **XII.-CONSIDERACIONES ÉTICAS**

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El nombre y apellidos del paciente fueron protegidos, registrándolos con un número de registro y anotados de forma consecutiva.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

### **15.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO**

No se usará consentimiento informado

### **XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

- 1.-Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, and et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
- 2.-Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34
- 3.-Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, and et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011 May 4;103(9):714-36.
- 4.-Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, and et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar 30;107(6):djv048.
- 5.- Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, and et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1511-20.
- 6.-Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 31;93(9):1046-52.
- 7.- Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg.* 1998 Apr;186(4):416-22.
- 8.- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, and et al; International Breast Cancer Study Group. 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 Jun 20;26(18):3006-14
- 9.-Moran MS, Yang Q, Haffty BG. The Yale University experience of early-stage invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC) treated with breast conservation treatment (BCT): analysis of clinical-pathologic features, long-term outcomes, and molecular expression of COX-2, Bcl-2, and p53 as a function of histology. *Breast J.* 2009 Nov-Dec;15(6):571-8.
- 10.-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 Oct 13;163(18):2149-53
- 11.-Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, and et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):41-8
- 12.-Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, and et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2004 Feb;40(3):336-41
- 13.-Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, and et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34(16):1872-81
- 14.-Berox G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, and et al. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene.* 1996 Nov 7;13(9):1919-25.
- 15.-De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, Peterse JL, Van de Vijver MJ, and et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol.* 1997 Dec;183(4):404-11.

- 16.-NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991 Jan 16;265(3):391-5.
- 17.-Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, and et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3308-14.
- 18.-Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, and et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):801-7.
- 19.-Van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, and et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):590-7.
- 20.-Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, Costantino JP, Pajon ER, and et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jun 3;362(22):2053-65.
- 21.-Killelea BK, Yang VQ, Wang SY, Hayse B, Mougalian S, and et al. Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 20;33(36):4267-76.
- 22.-Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, and et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1315-22.
- 23.-Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, and et al. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer*. 2008 Jun 3;98(11):1741-4
- 24.-Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, and et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(1):27-34.
- 25.- Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang A, Hortobagyi GN, Valero V, Gonzalez-Angulo AM. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):3063-3069
- 26.- Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep;117(1):199-204.
- 27.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
- 28.- Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2868-73
- 29.- de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 17;102(6):410-25.
- 30.- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, and et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):412-21.
- 31.-Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.
- 32.-Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3153-8.

- 33.-Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994 Jan;24(1):41-7.
- 34.-Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, Kvistgaard ME, Overgaard M, Toftdahl DB, Mouridsen HT; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):729-35.
- 35.- Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, and et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Feb;21(2):245-254
- 36.- Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, and et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(3):895-915.
- 37.- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, and 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 May 21;96(10):1504-13.
- 38.- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 Aug;17(4):323-34.
- 39.- Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, and 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 Apr 20;29(12):1531-8.
- 40.- Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, and 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 Mar 20;34(9):927-35.
- 41.-Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Jul;56(1):67-78.
- 42.- Ferrero-Pouis M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec;6(12):4745-54.
- 43.-Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, Thompson AM. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):565-72
- 44.- Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, Wang M, Yi Z, Li H, Li H, Ren G. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1918160.
- 45.- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, and et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312.

- 46.- Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, and et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Jul;10(7):1049-56.
- 47.-Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5697-704.
- 48.- Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, and et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):560-9.
- 49.-Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
- 50.-Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, and et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020 Mar;84:101965.
- 51.-Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, and et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015 May;20(5):474-82.
- 52.-Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
- 53.-Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol.* 2007;8(8):R157.
- 54.-Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, Moses HL, Sanders ME, Pietenpol JA. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.* 2016 Jun 16;11(6):e0157368.
- 55.-Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):1000-7.
- 56.-Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, Brünnen N, Jänicke F, Meijer-van Gelder ME, Henzen-Logmans SC, van Putten WL, Klijn JG. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res.* 2000 Feb 1;60(3):636-43.
- 57.-Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, Brünnen N, Idvall I, Fernö M; South Sweden Breast Cancer Group. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 1;19(7):2010-9.
- 58.-Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, and et al; American Society of Clinical Oncology. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1134-50.
- 59.-Gerber B, Krause A, Müller H, Richter D, Reimer T, and et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 15;19(4):960-71.

- 60.-Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, Nos C, de Rycke Y, and et al; Institut Curie Breast Cancer Study Group. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse. *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 1;14(11):3306-11.
- 60.-Trapp E, Janni W, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, and et al; SUCCESS Study Group. Presence of Circulating Tumor Cells in High-Risk Early Breast Cancer During Follow-Up and Prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Apr 1;111(4):380-387.
- 61.-Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, Wolff AC, Northfelt DW, and et al. Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1700-1706.
- 62.-Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, and et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
- 63.-Bonnet H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, and et al; EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):527-39. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70094-8.
- 64.-Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, Harris JF, Tonkin KS, Kerkvliet N, Saad Z, Doig GS, Chambers AF. Osteopontin expression in a group of lymph node negative breast cancer patients. *Int J Cancer.* 1998 Oct 23;79(5):502-8.
- Heimann R, Ferguson DJ, Hellman S. The relationship between nm23, angiogenesis, and the metastatic proclivity of node-negative breast cancer. *Cancer Res.* 1998 Jul 1;58(13):2766-71.
- 65.-Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP. Enhanced prediction of breast cancer prognosis by evaluating expression of p53 and prostate-specific antigen in combination. *Br J Cancer.* 1999 Oct;81(3):490-5
- 66.-Remacle A, McCarthy K, Noël A, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N, Foidart JM, Duffy MJ. High levels of TIMP-2 correlate with adverse prognosis in breast cancer. *Int J Cancer.* 2000 Mar 20;89(2):118-21.
- 67.-Utada Y, Emi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Akiyama F, Sakamoto G, Haga S, Kajiwara T, Nakamura Y. Allelic loss at 1p34-36 predicts poor prognosis in node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Aug;6(8):3193-8.
- 68.-Yang X, Yan L, Davidson NE. DNA methylation in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2001 Jun;8(2):115-27.
- 69.-Heimann R, Lan F, McBride R, Hellman S. Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer: the role of E-cadherin. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):298-304.
- 70.-Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin, alpha- and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. *Int J Oncol.* 2001 Mar;18(3):513-20
- 71.- Li DM and Feng YM: Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: Potential therapeutic targets. *Breast Cancer Res Treat* 128: 7-21, 2011.
- 72.-Ye Y, Tian H, Lange AR, Yearsley K, Robertson FM and Barsky SH: The genesis and unique properties of the lymphovascular tumor embolus are because of calpain-regulated proteolysis of E-cadherin. *Oncogene* 32: 1702-1713, 2013.
- 73.-Tian MY, Wang LH and Zhang X: Expressions of E-cadherin and Vimentin in Lung Cancer Tissue and Their Relationship to Epithelial-Mesenchymal Transition. *Chin J Biol* 24: 1068-1071, 2011 (In Chinese).
- 74.-Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ and Schiemann WP: Down-regulation of epithelial cadherin is required to initiate metastatic outgrowth of breast cancer. *Mol Biol Cell* 22: 2423-2435, 2011.



- 75.-Rubin MA, Mucci NR, Figurski J, et al. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol.* 2001; 32: 690-697.
- 76.-Suciu C, Cîmpean AM, Mureșan AM, et al. E-cadherin expression in invasive breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2008; 49 (4): 517–523.
- 77.-Siitonen SM, Kononen JT, Helin HJ, et al. Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1996; 105: 394-402.
- 78.-Gamallo C, Palacios J, Suarez A, et al. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *Am J Pathol.* 1993; 142: 987-993.
- 79.-Moll R, Mitze M, Frixen UH, et al. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am J Pathol.* 1993; 143: 1731-1742.
- 80.-De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, Peterse JL, Van de Vijver MJ, Litvinov S, Van Roy F, Cornelisse CJ, Cleton-Jansen AM. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol.* 1997 Dec;183(4):404-11
- 81.-Brzozowska A, Sodolski T, Duma D, Mazurkiewicz T, Mazurkiewicz M. Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):541-6.
- 82.-Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Mar 7;8(10):16445-16455.