



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO O.D. "DR. EDUARDO LICEAGA"



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA MUCINOSO Y
MICROPAPILAR, COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE
RESPUESTA A TRATAMIENTO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DR. ROMEO SALES JIMÉNEZ**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. FERNANDO ULISES LARA GONZALEZ**

MÉXICO, CDMX A 12 DE OCTUBRE DEL 2021





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.

Título del protocolo

“Evaluación de las características clínico-patológicas del cáncer de mama mucinoso y micropapilar, como factores pronósticos de respuesta a tratamiento”.

Tipo de investigación
Retrospectivo

Tipo de financiamiento
Autofinanciamiento

Tipo de apoyo que se solicitará
Recursos existentes en el Hospital

Opcional:

Derivado de la presente investigación, no se espera obtener algún tipo de patente y/o registro de derecho de autor.

INDICE

Resumen estructurado	4
Antecedentes	6-10
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Hipótesis	11
Objetivos	12
Material y métodos	12
Definición de variables	15-20
Cronograma de actividades	22
Aspectos éticos y de bioseguridad	22
Relevancia y expectativas	22
Recursos disponibles	23
Recursos necesarios	23-24
Resultados	25-32
Discusión	33
Conclusiones	34
Bibliografía	35-36
Anexos	37-39

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, esta heterogeneidad se puede encontrar en diferentes niveles, a partir de la caracterización histopatológica clásica a la clasificación molecular más moderna. De hecho, CM abarca una colección de diferentes enfermedades caracterizadas por diferentes características biológicas y patológicas, presentación clínica, respuesta a los tratamientos, comportamiento clínico y resultado. La clasificación histopatológica tiene valor pronóstico, saber los diferentes tipos de clasificación impacta en la sobrevida global del paciente, ya que decisiones de tratamiento basadas en características moleculares que no toman en cuenta los aspectos histológicos puede recomendar erróneamente terapias agresivas innecesarias para pacientes con buen pronóstico.

Justificación. El cáncer de mama continúa siendo un problema de salud pública debido a su alta mortalidad en mujeres en edad reproductiva. En la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” anualmente se atiende a una gran cantidad de pacientes con cáncer de mama; sin embargo, no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar) que haya evaluado las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes asociados a su respuesta al tratamiento y supervivencia; por lo tanto la identificación de estas asociaciones permitirá un mejor manejo en el diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento y vigilancia de las pacientes tratadas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Objetivos. Identificar y describir las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama con la histología mucinosa (CMM) y micropapilar (CMMP) asociados a su respuesta a tratamiento y sobrevida global tratadas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período 2007-2017.

Material y métodos. Se realizará un estudio retrospectivo, analítico, observacional, transversal, del total de expedientes de pacientes con cáncer de mama mucinoso y micropapilar en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017 y se realizará una depuración con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar). Estableciendo las características clínico-patológicas propias por estirpe histológica, la etapa clínica inicial, el tratamiento recibido y el desenlace. Definido como; sobrevida

global, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión y recurrencia. Mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox.

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una población finita, para incluir una muestra representativa de casos de esta patología en el periodo establecido. Si el número de casos promedio de cáncer de mama mucinoso (CMM) y micropapilar (CMMP) al año es de 220, se tendrán al menos 2200 pacientes en total y por lo tanto la muestra representativa con el número mínimo de casos será de 328 con Intervalo de confianza de 95% y un margen de error del 5%.

Palabras clave: cáncer de mama (CM), cáncer de mama mucinoso (CMM), cáncer de mama micropapilar (CMMP)

1. ANTECEDENTES

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, esta heterogeneidad se puede encontrar en diferentes niveles, a partir de la caracterización histopatológica clásica a la clasificación molecular más moderna. (1) De hecho, CM abarca una colección de diferentes enfermedades caracterizadas por diferentes características biológicas y patológicas, presentación clínica, respuesta a los tratamientos, comportamiento clínico y resultado. Los patólogos han sido conscientes de la histología y diversidad de carcinomas de mama durante mucho tiempo. De acuerdo con la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), CM puede ser clasificado en hasta 21 tipos histológicos distintos sobre la base de patrones de morfología, crecimiento y arquitectura celular (2). La clasificación histopatológica tiene valor pronóstico. (3) Dos ejemplos extremos son el carcinoma tubular, asociado con un excelente pronóstico, y cáncer metaplásico, cuya evolución es generalmente desfavorable.

Hoy en día, la biología tumoral es el principal determinante de tratamiento del cáncer de mama. Sobre la base de la inmunohistoquímica (IHC), CM consta de al menos tres grupos principales: receptor hormonas (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) -positivo y triple negativo (HR- y HER2-negativo). **Figura 1**

Saber los diferentes tipos de clasificación impacta en la sobrevida global del paciente, ya que decisiones de tratamiento basadas en características moleculares que no toman en cuenta los aspectos histológicos puede recomendar erróneamente terapias agresivas innecesarias para pacientes con buen pronóstico.

CANCER DE MAMA EN MÉXICO

A nivel mundial, el CM es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad. (4) El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta. En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo. (5)

Por otra parte, las tasas de incidencia varían considerablemente entre regiones y países del mundo. Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad

en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama. (6) Entre estas destacan los factores reproductivos como la edad de la menarquía, de la menopausia y del primer parto, y el tiempo de lactancia; también son importantes la exposición a terapia hormonal sustitutiva, la obesidad posmenopáusicas, la ingesta de alcohol y el acceso a detección oportuna. Asimismo, la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad; sin embargo, su impacto en la población general es menor. (7)

En México, el CM ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas. (8) El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Anualmente, se estimaron 27,283 casos nuevos de cáncer de mama que representa el 14.3% y una mortalidad de 6,884 que corresponde al 8.2%, la edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama es de 54.9 años, la incidencia más alta en el número de casos se registra en el grupo de 50 a 59 años con el 45% de todos los casos (4). En el grupo específico de mujeres de 25 años y más, en el año 2015 se registraron 6,252 defunciones en mujeres con una tasa cruda de 18 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8), Cd. México (24.7) y Sinaloa (22.2). (9)

A partir del 2007, el Seguro Popular incorporó al cáncer de mama al programa de “Gastos Catastróficos”, lo que garantiza el acceso gratuito al tratamiento integral de esa enfermedad a los pacientes no derechohabientes de seguridad social. No obstante, en nuestro país se diagnostica la enfermedad en etapas localmente avanzadas (IIb-III) en 55.9% y 10.5% en etapas metastásicas (IV) La tasa de supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama invasivo es del 90 %. La tasa de supervivencia promedio a 10 años es del 83 %. Un estudio realizado 2016 demostró supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue de $92.9 \pm 1.1\%$ y $90.4 \pm 2\%$, respectivamente en pacientes con baja expresión de Ki 67 y de $78.2 \pm 2\%$ y $75.0 \pm 13.2\%$ en las de alta expresión de Ki67. (10,11). Si el cáncer se encuentra solo en la mama, la tasa de supervivencia a 5 años es del 99 %. Al 62 % de las personas con cáncer de mama se les diagnostica esta etapa. Si el cáncer se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 85 %. Si el cáncer se ha diseminado a una parte distante del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 27 %. Alrededor del 6 % de las mujeres tienen cáncer metastásico cuando se les diagnostica cáncer de mama por primera vez. Aunque el cáncer se encuentre en un estadio más avanzado, los tratamientos nuevos permiten que muchas personas con cáncer de mama mantengan una buena calidad de vida. (12)

FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES

A. RECEPTORES HORMONALES (RH)

Se determinan mediante tinciones de inmunohistoquímica y son un poderoso factor pronóstico y predictivo de respuesta a la hormonoterapia y a la quimioterapia. La expresión de receptores estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos se asocia a menor agresividad tumoral. Es útil repetir la determinación de RH en las metástasis y recidivas locales, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor inicial fue positivo y posteriormente se negativiza. En el consenso de St. Gallen del 2009 se consideró que la hormonoterapia está indicada en todos los casos en que haya expresión de RE, prescindiendo de los RP. No obstante, los tumores con elevada expresión de RE y RP son los que más se benefician del tratamiento hormonal. (13)

B. ONCOGEN HER2

Se encuentra amplificado entre el 15% y el 30% de los carcinomas de mama. Es un importante factor predictivo de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y al tratamiento antidiaria con el anticuerpo anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab) y Lapatinib.

El método de detección es inmunohistoquímico (IHQ) y semicuantitativo, obteniéndose una gradación que va del 1 al 3. Se considera positivo si se detecta una alta expresión (+++/+++ en más del 30%). Si la expresión es moderada (++/+++) debe confirmarse mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), o su equivalente CISH (chromogenic in situ hybridation) que tiene la ventaja de ser una tinción permanente en el tiempo y no temporal como el FISH.

C. Ki67

Informa del índice de proliferación celular. La actividad de este antígeno se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1. Valores altos se correlacionan con mal pronóstico, asociándose a tumores de alto grado histológico, afectación ganglionar o ausencia de receptores hormonales. En el Consenso St. Gallen 2011 se ha incluido la expresión cuantitativa del Ki67 para definir los subtipos biológicos del cáncer de mama (considerando <14% bajo, > 14% alto) A parte de su valor pronóstico, estudios recientes sugieren que tiene un valor predictivo de respuesta hormonal adyuvante, la eficacia del tratamiento con Letrozol es mayor en los tumores con elevada expresión de Ki67.(14)

CLASIFICACION MOLECULAR.

El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y el similar a mama normal) definidos inicialmente mediante genómica ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RP y HER-2.34-37 En población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%. En la tabla 4 se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según consenso colima 2019. (15). **Figura 2**

HISTOLOGÍAS ESPECIALES EN CÁNCER DE MAMA

Los tipos especiales de carcinoma mamario se definen en términos de criterios histológicos específicos que reconocen una agrupación de características y colectivamente, que representan 25% de todos los carcinomas de mama. En la **Figura 3**, se muestran los tipos especiales en correlación con el subtipo molecular. (15,17) Estas histologías se documentan en menos del 5% de los casos, alguna de ellas con frecuencias tan bajas como 0.1%, a menudo reconociendo un pronóstico excelente en su mayoría, sin embargo, encontramos con variantes histológicas especiales como carcinoma micropapilar y neuroendocrino con pobre pronóstico. A continuación, describimos las variantes histológicas especiales que son objeto de este estudio.

CARCINOMA MUCINOSO

El carcinoma mucinoso puro representa del 1% al 6% de todos los cánceres de seno, y generalmente se diagnostica a edades más avanzadas, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 71 años versus 61 años observados en pacientes con carcinomas ductales infiltrativos (18). El carcinoma mucinoso se caracteriza por la producción de abundante mucina extracelular y / o intracelular, es otro carcinoma de tipo especial que predice un pronóstico excelente cuando está presente en forma pura. (19-21).

Microscópicamente, los tumores que comprenden pequeños grupos de células tumorales epiteliales uniformes con atipia nuclear leve flotan en abundante mucosidad, estos grupos de células están dispuestos como estructuras sólidas, acinares o micropapilares. (22,23) La mucina es casi completamente extracelular. El aspecto mamográfico más común del carcinoma mucinoso puro es una lesión en masa de baja densidad con márgenes bien definidos. En el examen ecográfico, estas lesiones presentan una

textura de eco isoecogénica en relación con la grasa subcutánea. Estas lesiones son en su mayoría receptores hormonales positivos y HER 2 negativos, son tumores bien diferenciados. Los ganglios linfáticos axilares rara vez están involucrados menor del 5%. Estas características explican el pronóstico favorable de esta histología. Las tasas de supervivencia a 10, 15 y 20 años son del 89%, 85% y 81%, respectivamente, para los casos de mucosa pura en comparación con el 72%, 66% y 62%, respectivamente, para el carcinoma ductal infiltrante. (1,24)

CARCINOMA MICROPAPILAR

Los carcinomas micropapilares invasivos son raros, representan aproximadamente el 1 % de todos los tumores malignos mamarios. Tiene un resultado clínico pobre y una tasa de supervivencia más baja en comparación con el cáncer ductal infiltrante convencional. (22,25) El carcinoma micropapilar de mama se caracteriza histológicamente por el crecimiento de grupos cohesivos de células tumorales dentro de espacios estromales claros prominentes, que se asemejan a vasos angiolinfáticos dilatados. Su patrón de crecimiento puede ser una manifestación de comportamiento agresivo como lo demuestra la invasión frecuente de la piel y la extensa afectación ganglionar. (26-28)

Se presenta en mujeres posmenopáusicas, con edad promedio entre 64 a 67 años, ubicados generalmente en la región retroareolar, manifestándose como una masa solitaria de bordes bien definidos. En la mamografía, el carcinoma micropapilar invasivo aparece como una masa de alta densidad, generalmente con márgenes espiculados, La expresión de receptores hormonales se informa en aproximadamente dos tercios de los casos, HER2 positivos en hasta el 50% de los casos. Este subtipo está asociado con un mal pronóstico. El carcinoma micropapilar invasivo tiene una alta frecuencia de metástasis ganglionar axilar más del 85%, presenta recurrencias locales 22% a 71% a 30 meses, con sobrevida a 5 años menores de 48%. (29)

ESTADIFICACIÓN Y CRITERIOS DE RESECABILIDAD

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) clasifica el cáncer de mama atendiendo a la clasificación TNM. Esta refleja las tres características principales tumorales que aportan un claro valor pronóstico: el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar locoregional (N) y la presencia o no de metástasis a distancia. Con base en esto se definen los diferentes estadios del tumor del siguiente modo. **Tabla 1.**

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama continúa siendo un problema de salud pública debido a su alta mortalidad en mujeres en edad reproductiva. Especialmente las variantes histológicas de poca frecuencia como la mucinosa y la micropapilar los cuales están asociados a que su enfermedad se asocie con factores pronósticos negativos. En nuestro país y en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” anualmente se atendieron a una gran cantidad de pacientes con cáncer de mama mucinoso y micropapilar en el período 2007-2017; sin embargo, no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores que haya evaluado las características clínico-patológicas como predictores de respuesta a tratamiento y factores pronósticos en la población en el período 2007-2017.

JUSTIFICACIÓN

En la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” anualmente se atiende a una gran cantidad de pacientes con cáncer de mama; sin embargo, no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar) que haya evaluado las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes asociados a su respuesta al tratamiento y supervivencia; por lo tanto la identificación de estas asociaciones permitirá un mejor manejo en el diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento y vigilancia de las pacientes tratadas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

3. HIPÓTESIS

Las características clínico-patológicas del cáncer de mama mucinoso, independientemente del subtipo molecular, constituyen un factor pronóstico y predictivo de mejor respuesta al tratamiento, así como; mayor sobrevida global, libre de enfermedad, menores índices de progresión y recurrencia. En contraparte la variante histológica micropapilar se asocia con una alta incidencia de afección ganglionar en etapas tempranas, menores índices de respuesta clínica y patológica a la terapia sistémica. Confiriendo un pronóstico desfavorable en relación con otros subtipos histológicos. Considerado la EC locoregionalmente avanzada. Se espera una sobrevida global a 5 años del 48% de los casos para el carcinoma micropapilar y del 89% de los casos para el subtipo mucinoso. Con un OR a favor del carcinoma mucinoso de 0.89.

4. OBJETIVOS

Identificar y describir las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama con la histología mucinosa y micropapilar asociados a su respuesta a tratamiento y sobrevida global tratadas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período 2007-2017.

5.1. Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de cáncer de mama con la histología mucinoso y micropapilar en el periodo de 2007-2017 de la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
2. Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar).
3. Determinar la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia) de las pacientes con cáncer de mama con la histología mucinoso y micropapilar.
4. Determinar la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama con la histología mucinoso y micropapilar.
5. Determinar si las características clínico-patológicas están asociadas con la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia) de las pacientes.
6. Determinar si las características clínico-patológicas están asociadas con la supervivencia global y de las pacientes.
7. Determinar si las características clínico-patológicas de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar) funcionan como predictores de respuesta a tratamiento y factores pronósticos.

5. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio:

Se realizará un estudio retrospectivo, analítico, observacional, transversal del total de expedientes de pacientes con cáncer de mama mucinoso y micropapilar en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017.

6.2. Población

Se realizará un estudio retrospectivo analítico observacional a partir de todos los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital

General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017 y se realizará una depuración por histologías para obtener solo los expedientes con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar).

6.3. Tamaño de la muestra

Se solicitarán los expedientes de enero del 2007 a diciembre del 2017 de pacientes con cáncer de mama registrados en el departamento de archivo clínico y se realizará una depuración con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar).

Debido a que es un estudio retrospectivo descriptivo y dentro unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” no se tiene ningún registro (base de datos) del número de caso de cáncer de mama mucinoso y micropapilar que se atienden al año; El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una población finita, para incluir una muestra representativa de casos de ésta patología que nos permita observar todas las características clínicas del diagnóstico , manejo y seguimiento de los pacientes.

Una vez realizado la identificación del número total de casos se realizará el cálculo de la muestra con la siguiente formula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

$$328 = \frac{\frac{1.96^2 * 2200(1 - 2200)}{0.05^2}}{1 + \left(\frac{1.96^2 * 2200(1 - 2200)}{0.05^2 * 2200} \right)}$$

Si el número de casos promedio de cáncer de mama mucinoso y micropapilar al año es de 220, se tendrán al menos 2200 pacientes en total y por lo tanto la muestra representativa con el número mínimo de casos será de 328 con Intervalo de confianza de 95% y un margen de error del 5%.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar).
- Expedientes de pacientes que recibieron tratamiento oncológico.
- Expedientes de pacientes femeninos mayores de 18 años.
- Expedientes de pacientes que se les realizó el diagnóstico de cáncer de mama en el período de 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017.
- Expedientes de pacientes que tuvieran el seguimiento de mínimo 1 año después del diagnóstico.
- Expedientes de pacientes con expediente clínico completo que consten de historia clínica, nota del servicio oncología médica y notas de seguimiento, así como reportes quirúrgicos y reportes histopatológicos.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes fuera del período establecido.
- Expedientes de pacientes con algún proceso neoplásico diferente a cáncer de mama con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar).
- Expedientes de pacientes con información faltante o incompleta.
- Expedientes de pacientes que fallecieron por alguna causa no oncológica durante el tratamiento.

Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes con información o historia clínica incompleta o que presentaron abandono de tratamiento y sin seguimiento durante el período comprendido.

6.5. Definición de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Expediente	Número de identificación del paciente	Cualitativa nominal	NA	NA
Sexo	Clasificación de los hombres o mujeres teniendo en cuenta las características fenotípicas, anatómicas y cromosómicas.	Cualitativa dicotómica	NA	Femenino (1) Masculino (2)
Edad al diagnóstico	Se obtendrá mediante la revisión de la hoja de primera vez en el expediente	Cuantitativa continua	Número de años	Años
Estatus del paciente	Fallecimiento del paciente secundario a progresión de la enfermedad	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Vivo 2.- Muerto
Peso	Valor de la masa del paciente	Cuantitativa continua	Número de kilogramos	Kilogramos
Talla	Valor de la dimensión del paciente	Cuantitativa continua	Número de metros	Metros
Antecedentes Heredo Familiares de Cáncer	Característica de predisposición o factor de riesgo genético de cáncer	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Antecedentes Heredo Familiares de Cáncer de Mama		Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)

Etapas Clínicas	Estadificación de la enfermedad por estudios de imagen	Cualitativa politómica	NA	1.- IA 2.-IB 3.- IIA 4.-IIB 5.-IIIA 6.-IIIB 7.-IIIC 8.-IV
T	Se considera el estadio T de acuerdo con la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	Cualitativa politómica	NA	1. T1 2.-T2 3.-T3 4.-T4
N	Se considera el estadio N de acuerdo con la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	Cualitativa politómica	NA	0.-N0 1.-N1 2.-N2 3.-N3
M	Se considera el estadio M de acuerdo con la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	Cualitativa politómica	NA	0.-M0 1.-M1
Histología	Diversidad histológica	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Carcinoma IN SITU 2.- Carcinoma INVASIVO
Sub-histología	Diversidad histológica	Cualitativa dicotómica	NA	1.-Carcinoma mucinoso. 2.-Carcinoma micropapilar
ILV	Invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial definido (como los vasos	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)

	linfáticos o los vasos sanguíneos)			
IPN	Invasión de Nódulos Periféricos (IPN) se define como la presencia de células cancerosas en nódulos linfáticos periféricos	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Receptor de Estrógenos	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Cruces Receptor de Estrógenos	Valor de referencia de sobreexpresión del marcador	Cualitativa politómica	NA	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos creces 3.- Tres cruces
Receptor de Progesterona	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Cruces Receptor de Progesterona	Valor de referencia de sobreexpresión del marcador	Cualitativa politómica	NA	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos creces 3.- Tres cruces
HER-2	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Cruces HER-2	Valor de referencia de sobreexpresión del marcador	Cualitativa politómica	NA	0.- Ninguna 1.- Una cruz 2.- Dos creces 3.- Tres cruces
KI-67	Parámetro de presencia o ausencia del antígeno realizado por IHQ	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)

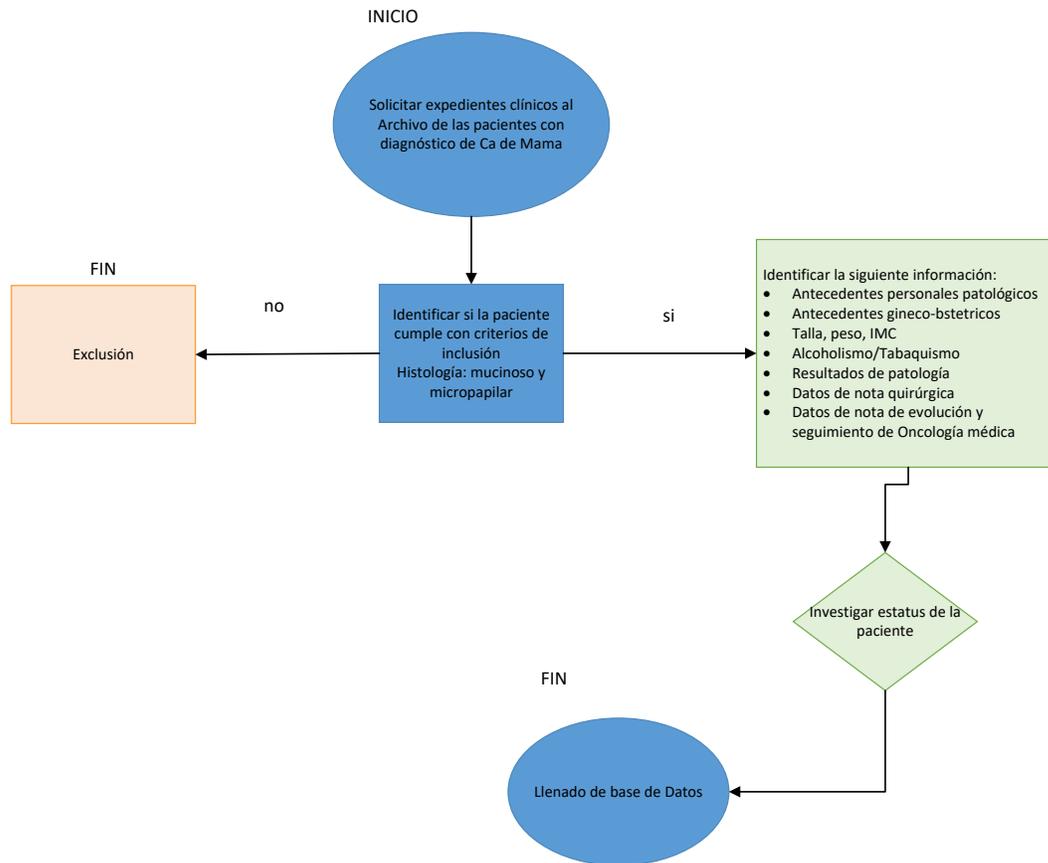
Porcentaje de expresión de KI-67	Proteína nuclear asociada y necesaria para la proliferación celular	Cuantitativa continua	Número ordinales	Porcentaje
Clasificación	Categoría de agrupamiento el tipo de tumor	Cualitativa politómica	NA	1.- Luminal A 2.- Luminal B 3.-Triple Negativa
Tipo de Quimioterapia	Tratamiento utilizado de acuerdo con la etapa clínica	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Neoadyuvante 2.- Adyuvante
Tratamiento administrado	Tratamiento utilizado de acuerdo con la etapa clínica	Cualitativa politómica	NA	0.- Sin tratamiento 1.- Quimioterapia 2.- Terapias dirigidas 3.- Hormonoterapia
Número de ciclos administrados de quimioterapia	Cantidad de dosis administradas	Cuantitativa continua	Número ordinales	Número ordinales
RPC	Ausencia de tumor en la mama y ganglios axilares posteriores al tratamiento sistémico con intención neoadyuvante	Cuantitativa continua	Reducción del volumen tumoral	Porcentaje
Toxicidad		Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Tipos de toxicidad	Presencia de efectos adversos al tratamiento	Cualitativa politómica	NA	1. Hematológica 2. Gastrointestinal 3. Neurológica 4. Renal 5. Otras
Grado de toxicidad	Nivel de severidad de la toxicidad	Cualitativa politómica	NA	1. G1 2. G2 3. G3 4. G4
Respuesta al tratamiento	Ausencia de tumor en la mama y ganglios axilares posteriores al tratamiento sistémico	Cualitativa politómica	NA	1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad

	con intensidad neoadyuvante			Estable 4. Progresión de la Enfermedad
Tipo de cirugía	Clasificación de la cirugía de acuerdo con la extensión, contigüidad y/o involucro orgánico	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Mastectomía 2.- Lumpectomía
Tipo de resección	Se define como enfermedad residual al realizar el procedimiento	Cualitativa politómica	NA	0.- R0 (Sin residual) 1.- R1 (Residual microscópico) 2.- R2 (Residual Macroscópico) 3.- Irreseccable
Tamaño tumoral	Extensión del tumor medido en centímetros de la pieza quirúrgica	Cuantitativa continua	Número ordinales	Centímetros
Nódulos resecaados	Extensión del tumor medido en centímetros de la pieza quirúrgica	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Nódulo resecaado	Extensión del tumor medido en centímetros de la pieza quirúrgica	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Centinela 2.-Axilar
Recurrencia	Si el cáncer se detecta mediante datos clínicos, serológicos y radiológicos de actividad tumoral.	Cualitativa dicotómica	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Sitio de recurrencia	Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir	Cualitativa dicotómica	NA	1.- Local 2.- Distancia
SLP	Supervivencia libre de progresión	Cuantitativa continua	Tiempo sin progresión de la enfermedad	Meses
SG	Supervivencia global	Cuantitativa continua	Tiempo desde el	Meses

			diagnostico a la última valoración o muerte del paciente.
--	--	--	---

6.6. Descripción de la obtención de la información y metodología requerida

Las diferentes unidades de observación serán evaluadas tomando en cuenta la definición de cada una de las variables mencionadas en el cuadro de recolección de variables; todos los datos obtenidos serán recolectados de la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama mucinoso y micropapilar en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017.



6.7. Análisis estadístico

Al ser un estudio descriptivo retrospectivo, de los datos recolectados se realizará análisis predictivo de clasificación, las variables categóricas se expresarán como frecuencias y proporciones. Para contrastar las variables categóricas entre los grupos se utilizará prueba de Chi cuadrada. Se utilizará la prueba de T de student o U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas continuas entre dos grupos independientes. Se realizarán análisis de sobrevida libre de recurrencia y global utilizando el método de Kaplan Meyer para realizar el



comparativo de las características clínicas y determinar el factor pronóstico o predictivo. Se consideran significativos los valores de $p < 0.05$. Todas las pruebas estadísticas se realizarán mediante SPSS v. 26.

6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2021					
	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Búsqueda y recopilación de información	XXXX					
Elaboración de marco teórico		XXXX				
Elaboración de protocolo con variables.			XXXX			
Presentación del protocolo al comité de investigación				XXXX		
Revisión de expediente					XXXX	
Organización y análisis de resultados						XXXX
Elaboración de conclusiones						XXXX

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La investigación corresponde a una investigación sin riesgos para los pacientes de acuerdo con el Art° 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (CAPÍTULO I/TÍTULO SEGUNDO: de los aspectos éticos en la investigación en seres humanos). Se seguirán los lineamientos éticos para estudio con que cuenta la institución, así como la protección de los datos personales de todos los pacientes incluidos en este estudio con base a lo establecido en la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con la realización de este estudio retrospectivo se espera conocer cuáles son las principales características clinico-patológicas de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con las variantes histológicas poco frecuentes (mucinoso y micropapilar) asociados a su respuesta a tratamiento y sobrevida global tratadas en la unidad de Oncología del Hospital General de México

“Dr. Eduardo Liceaga” en el período 2007-2017 que permitan considerar modificaciones de la conducta terapéutica del oncólogo. Lograr la divulgación científica y la obtención del grado académico por medio de esta tesis.

9. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

RECURSOS HUMANOS: El personal médico citado como investigador principal y asociados realizará la recolección y análisis de datos obtenidos por medio de las libretas de programación y expedientes clínicos del total de casos intervenidos de cáncer de mama en el periodo de tiempo establecido de la unidad de Oncología del HGM, así mismo será el encargado de redactar los resultados y las conclusiones obtenidas.

RECURSOS MATERIALES:

- Expedientes de las pacientes con cáncer de mama de la Unidad de Oncología del HGM de los años 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 y 2017.
- Total, de expedientes de los pacientes intervenidos con cáncer de mama mucinoso o micropapilar en esta unidad en el periodo de tiempo establecido.
- Computadora portátil.

10. RECURSOS NECESARIOS:

Humanos:

- Investigador responsable
- Tutor de contenido
- Asesor metodológico
- Personal administrativo

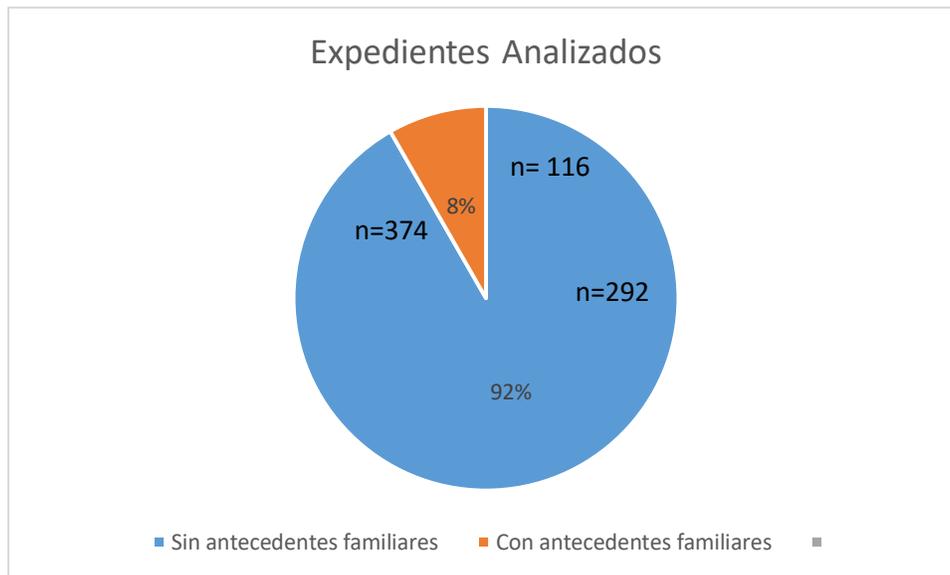
Materiales:

- Dos consultorios del servicio de tumores mixtos equipados con computadora que contenga el sistema del hospital (PACS), impresora, mesa de exploración.

- Libretas de programación del servicio de tumores mixtos de la Unidad de Oncología del HGM de los años 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 y 2017.
- Archivo de expediente físico.
- Conexión a internet

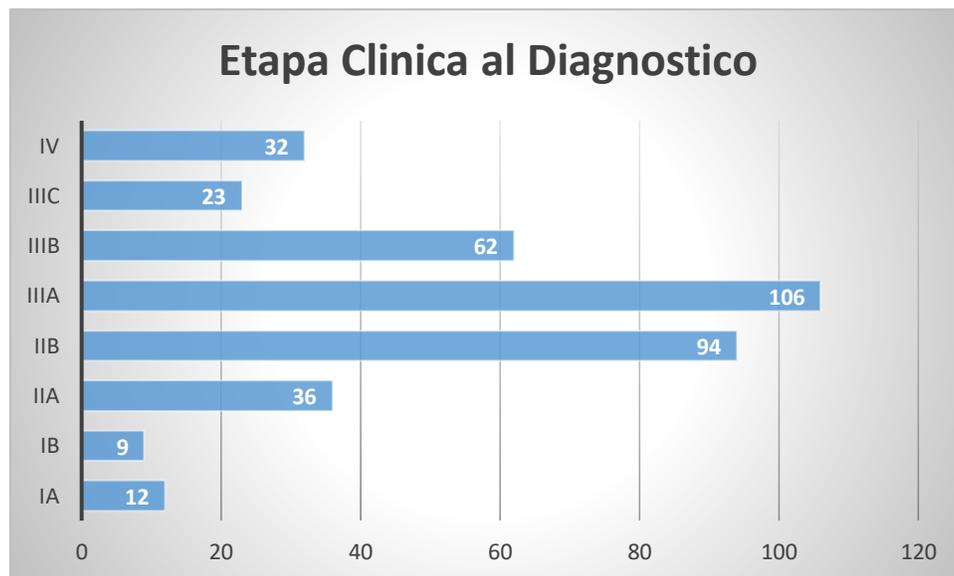
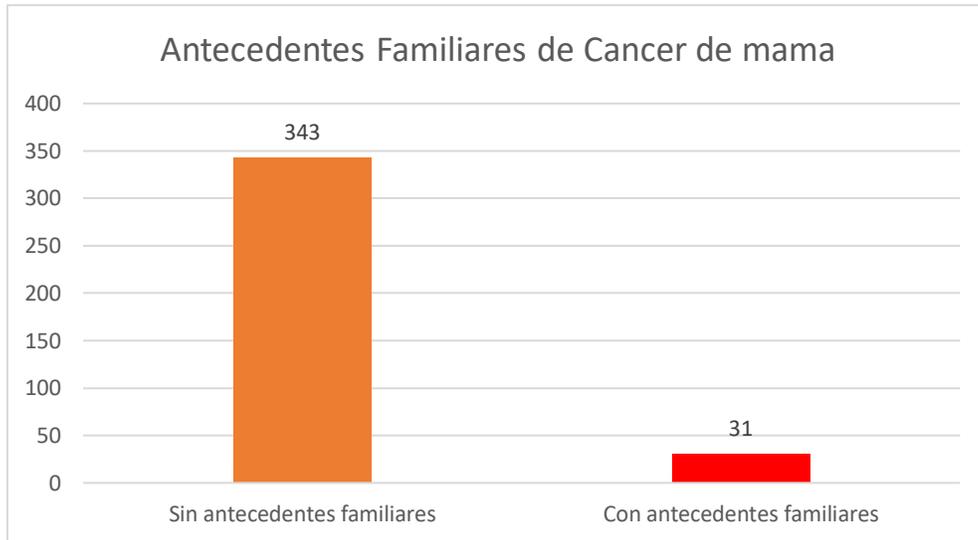
11. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el primero de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2017, se analizaron un total de 782 expedientes, debido a traslado de expedientes de defunciones a archivo general, así como depuración de archivo externo en el servicio de tumores mamarios de la unidad de oncología del “Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Del total de 782 expedientes analizados se excluyeron 116 debido a abandono del tratamiento por parte del paciente y 292 por información incompleta del expediente clínico. Con un total de 374 expedientes que cumplían las características a analizar para determinar las características clínico-patológicas de las estirpes mucinoso y micropapilar del cáncer de mama. Siendo la muestra estadísticamente representativa, con un intervalo de confianza de 95% y margen de error del 5%.



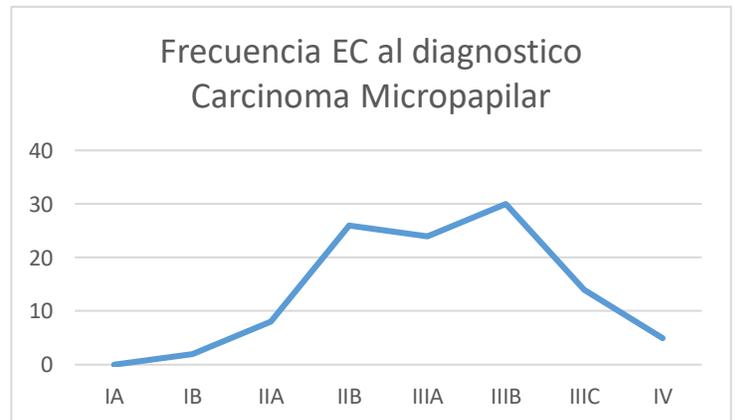
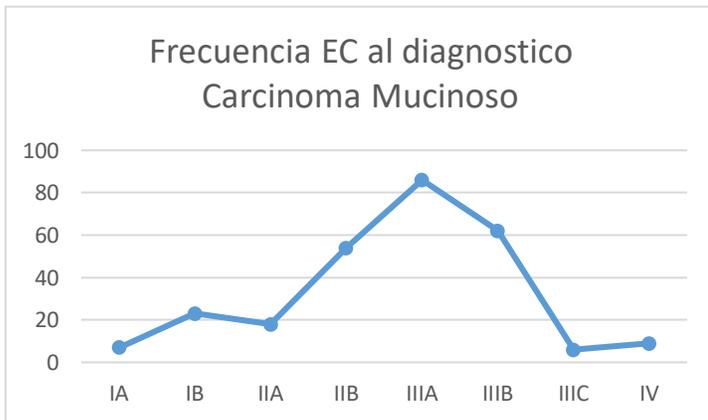
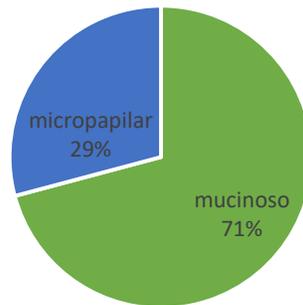
Dentro de las características que conformaban este grupo de revisión de expedientes clínicos, cabe resaltar que no encontramos pacientes del sexo masculino con las estirpes histológicas a analizar. Se reviso la información de un total de 374 expedientes del sexo femenino, con un promedio de edad de 64 años, con un rango de edad desde los 37 a 84 años y una desviación estándar de +/- 6.8 años, de mediana del grupo fue de 61 años.

Dentro de las características analizadas, un total de 31 expedientes contaban con antecedentes de cáncer en línea familiar de primer grado, lo que corresponde a un 8.2% del total de los casos. Encontrando resultados similares a los reportados en la bibliografía internacional. La distribución por etapas clínicas fue la siguiente: EC IA 3.2% (n12), EC IB 2.4% (n9), EC IIA 9.6% (n36), EC IIB 25.1% (n94), EC IIIA 28.3% (n106), EC IIIB 16.5% (n62), EC IIIC 6.1% (n23) y EC IV 8.5% (n32).



En el análisis de grupo por estirpe histológica, encontramos del total de 374 expedientes analizados; 265 casos corresponden a histología mucinosa y 109 a histología micropapilar, lo que representa una proporción en la frecuencia diagnostica para la unidad de tumores mamarios del servicio de oncología de 70.85% para el subtipo mucinoso y 29.14% para el subtipo micropapilar de cáncer de mama. Las etapas clínicas en el análisis de subgrupo para estirpe histológica mucinosa corresponde a: EC IA 2.6% (n7), EC IB 8.6% (n23), EC IIA 6.7% (n18), EC IIB 20.3% (n54), EC IIIA 32.4% (n86), EC IIIB 23.3% (n62), EC IIIC 2.2% (n6), EC IV 3.3% (n9). La frecuencia diagnostica por etapa clínica para estirpe micropapilar; EC IA 0% (n0), EC IB 1.8% (n2), EC IIA 7.3% (n8), EC IIB 23.8% (n26), EC IIIA 22% (n24), EC IIIB 27.5% (n30), EC IIIC 12.8% (n14), EC IV 4.5% (n5).

Porcentajes por subtipo Histologico



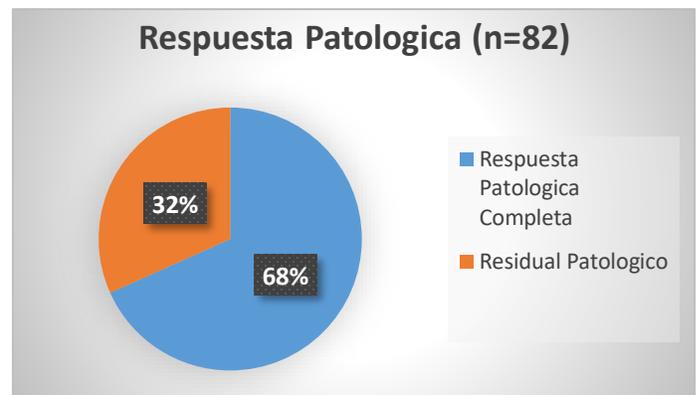
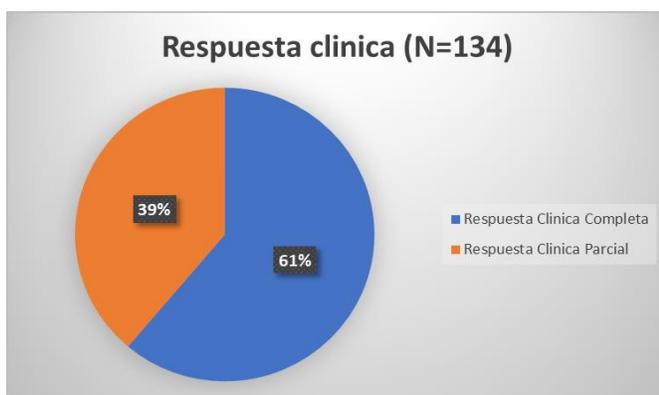
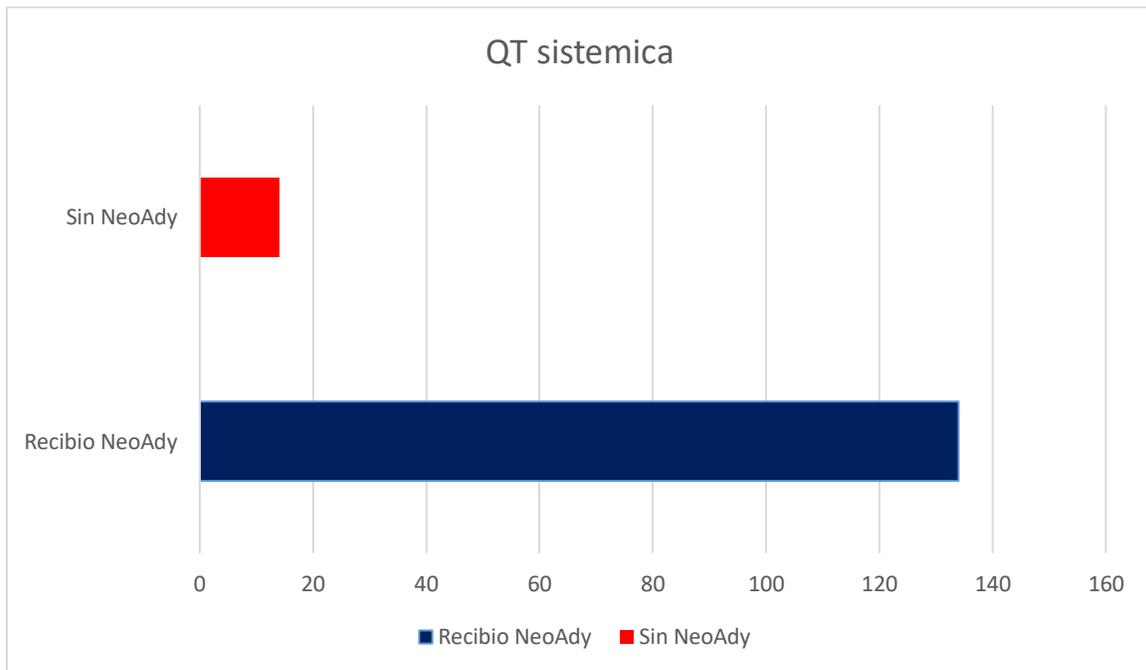
Carcinoma Mucinoso

Etapa Clínica	(n=)	Porcentaje %
IA	7	2.641509434
IB	23	8.679245283
IIA	18	6.79245283
IIB	54	20.37735849
IIIA	86	32.45283019
IIIB	62	23.39622642
IIIC	6	2.264150943
IV	9	3.396226415

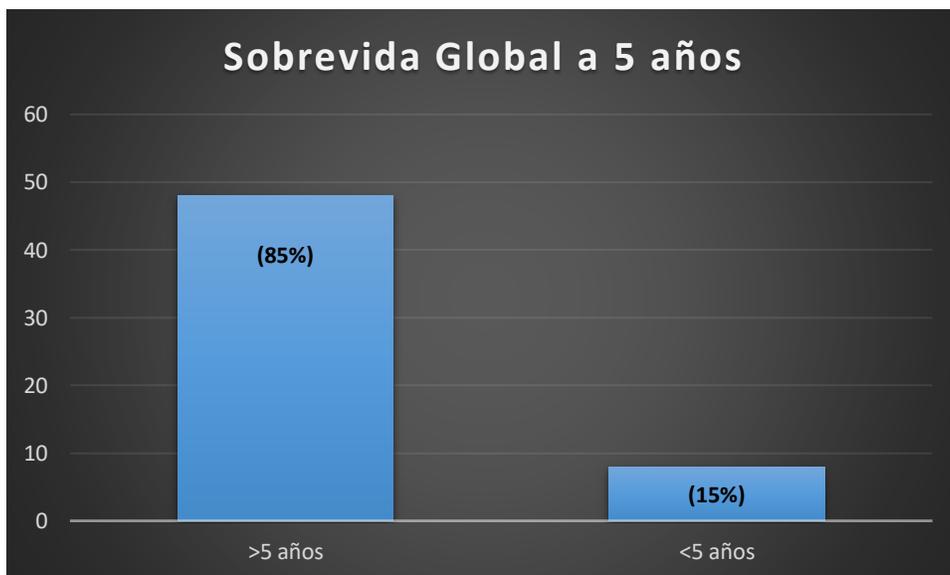
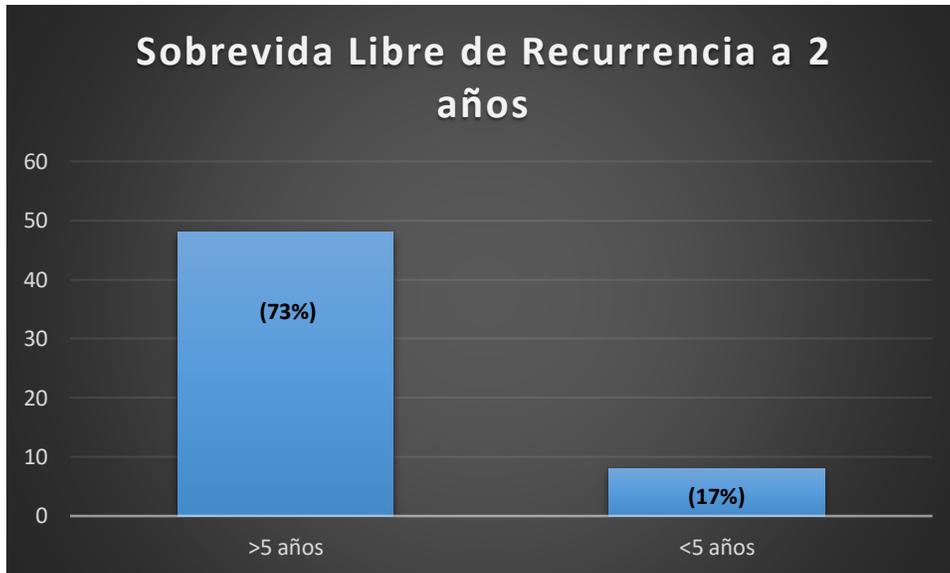
Carcinoma Micropapilar

Etapa Clínica	(n=)	Porcentaje %
IA	0	0
IB	2	1.834862385
IIA	8	7.339449541
IIB	26	23.85321101
IIIA	24	22.01834862
IIIB	30	27.52293578
IIIC	14	12.8440367
IV	5	4.587155963

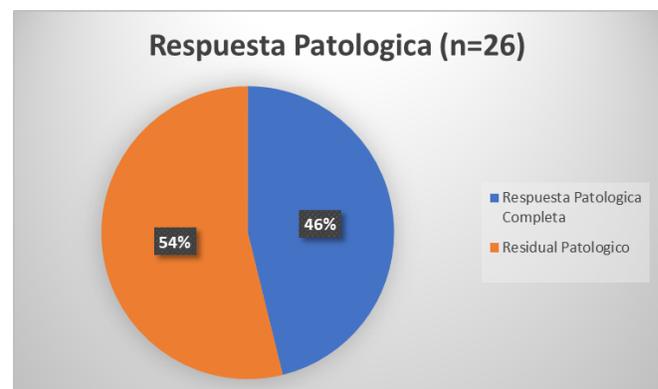
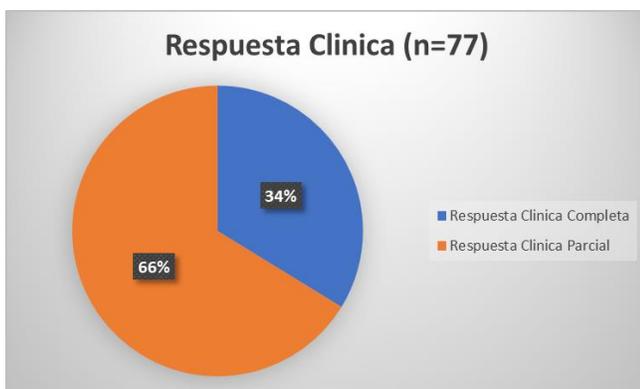
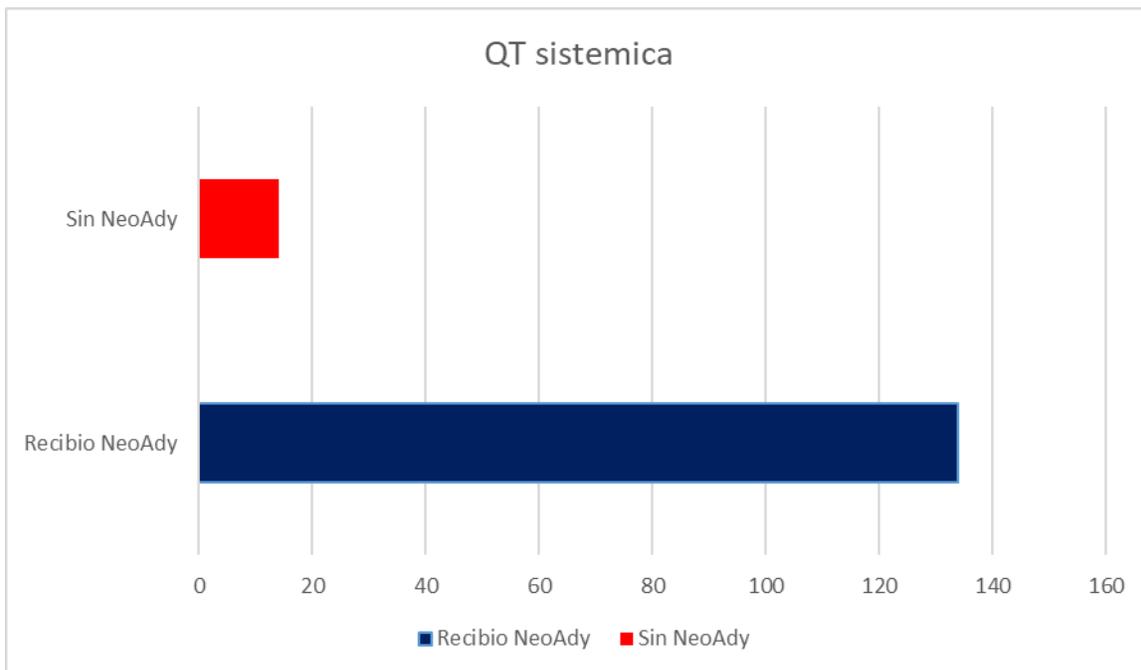
El total de casos por estirpe histológica fue de 265 para la estirpe mucinosa, siendo las etapas clínicas más frecuentes al diagnóstico; EC IIIA (32.4%) y IIIB (23.3%), con una n total = 148 casos, de ellos 134 recibieron quimioterapia sistémica neoadyuvante, lo que corresponde al 90.5%. De los 134 casos que recibieron QT neoadyuvante, el 61.1% (n82) alcanzaron una respuesta clínica completa previo a cirugía y en los hallazgos del reporte histopatológico definitivo encontramos respuesta patológica completa en el 68.29% de los expedientes y RHP definitivos consultados (n56). Del total de casos con respuesta clínica y patológica completa, el 100% de ellos recibió terapia adyuvante con radioterapia y quimioterapia.



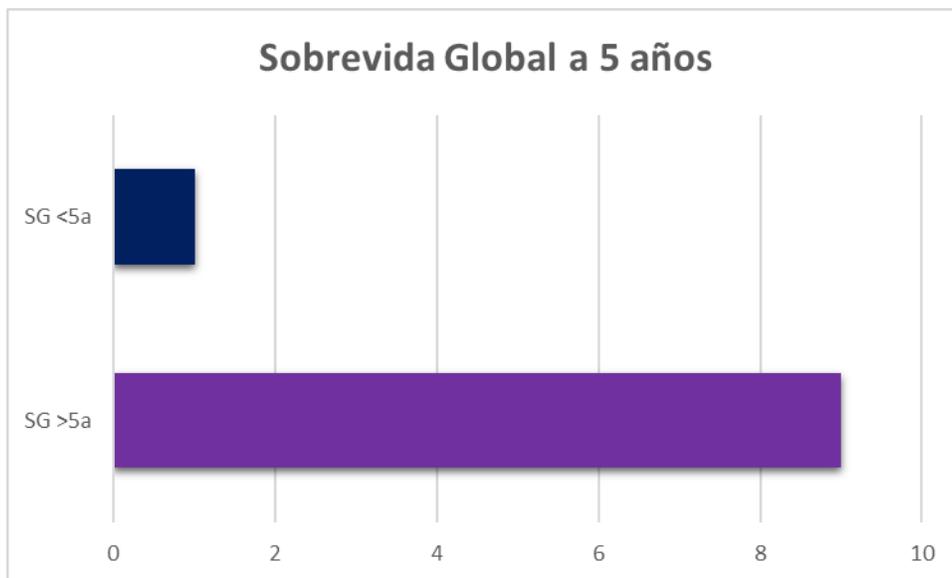
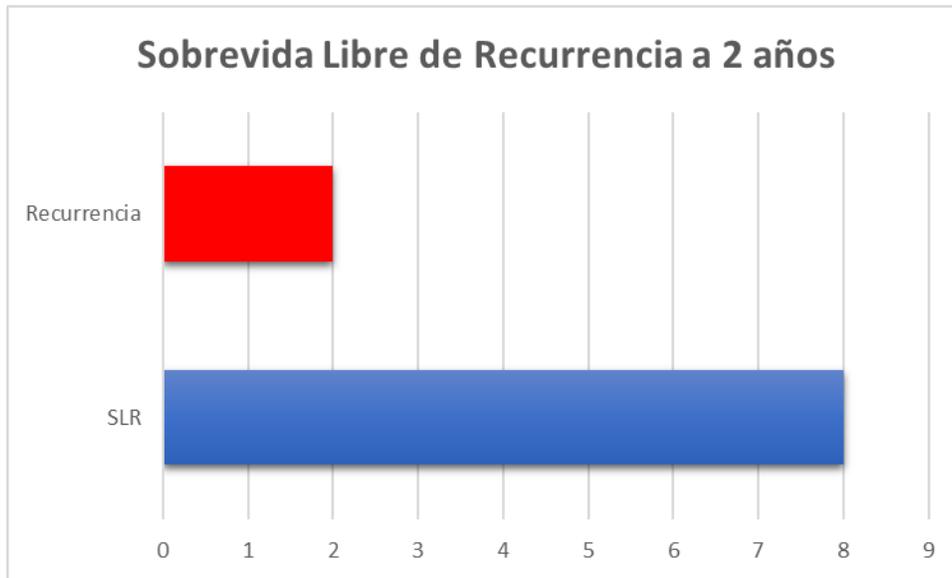
El seguimiento de los casos con respuesta clínica – patológica completa y que recibieron tratamiento adyuvante, se dio durante un periodo de tiempo de 10 años o hasta la pérdida de seguimiento de los casos. Se analizó la sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global a 5 años para cada uno de ellos. Siendo la siguiente: 41 de 56 casos de cáncer de mama subtipo histológico mucinoso (73%), presentaron sobrevida libre de recurrencia a 2 años. 48 de 56 casos de cáncer de mama subtipo histológico mucinoso presentaron una sobrevida global a 5 años, lo cual equivale a un 85% de los expedientes analizados.



Respecto a la estirpe histológica micropapilar (n109), las etapas clínicas más frecuentes fueron: IIB (23.8%), IIIA (22%) y IIIB (27.5%), con una n total = 80 casos, de ellos 77 recibieron quimioterapia sistémica neoadyuvante, en 3 de ellos no se encontró registro de QT sistémica ni la razón, lo que corresponde al 96.25%. De los 77 casos que recibieron QT neoadyuvante, el 33.7% (n26) alcanzaron una respuesta clínica completa previo a cirugía y en los hallazgos del reporte histopatológico definitivo encontramos respuesta patológica completa en el 46.1% de los reportes histopatológicos en el definitivo (n12). Del total de casos con respuesta clínica y patológica completa, el 83% (n10) de ellos recibió terapia adyuvante con radioterapia y quimioterapia. 2 casos no recibieron RT adyuvante secundario a irregularidad en la asistencia al servicio de radio oncología.



El seguimiento de los casos con respuesta clínica – patológica completa y que recibieron tratamiento adyuvante, se dio durante un periodo de tiempo de 10 años o hasta la pérdida de seguimiento de los casos. Se analizó la sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global a 5 años para cada uno de ellos. Siendo la siguiente: 8 de 10 casos de cáncer de mama subtipo histológico micropapilar (80%), presentaron sobrevida libre de recurrencia a 2 años. 9 de los 10 casos de expedientes analizados presentaron una sobrevida global a 5 años, lo cual equivale a un 90% de los casos.



12. DISCUSIÓN

El cáncer de mama representa actualmente la primera neoplasia en incidencia a nivel mundial con el mas alto impacto en la calidad de vida e incluso a nivel económico para el estado restando años de vida productiva en el paciente. Es por ello que el contar con personal capacitado y centros de atención adecuada para el tratamiento es fundamental. Dentro de las estirpes histológicas con menor frecuencia al diagnóstico encontramos la mucinosa y micropapilar, siendo la primera una variante de buen pronóstico independiente del subtipo molecular, en nuestro medio la EC diagnosticada con más frecuencia es la loco regionalmente avanzada que incluye las etapas por encima de IIIA.

En el servicio de tumores mamarios del hospital “Dr. Eduardo Liceaga” se realizó un seguimiento de los casos durante un periodo de 10 años, encontrando una respuesta clínica completa tras neoadyuvancia con esquema AC + Paclitaxel del 61% de los casos, siendo mayor a la reportada para las estirpes histológicas más frecuentes, posteriormente se realizó cirugía de mama acorde a la respuesta y se corroboró mediante estudio histopatológico, alcanzando tasas de respuesta patológica completa de hasta un 68% de los casos. Al concluir el periodo de recuperación se administró tratamiento adyuvante sistémico y de radioterapia según correspondía por etapas clínicas.

Observamos un índice de recurrencias de 41 de los 56 casos, lo que nos indica un pronóstico favorable respecto al resto de histologías con un porcentaje de 73%. Adicionalmente se consideró la sobrevida global a 5 años, siendo esta mayor a la esperada (>80%). Lo que le confiere un excelente pronóstico posterior al tratamiento sistémico. En contraparte, la histología micropapilar, siendo menos frecuente en esta revisión, presenta menores tasas de respuesta al tratamiento sistémico con altos volúmenes residuales posterior a cirugía. Esto aunado a una mayor frecuencia de involucro ganglionar al diagnóstico (N1 y N2), realizándose en etapas clínicas mas avanzadas. Sin embargo, en esta extensa revisión no se observaron mayores índices de recurrencia entre ambas estirpes histológicas, siendo de 20% para micropapilar y 27% para el mucinoso, presentando una frecuencia de recurrencias a 2 años del 20% vs 27 favoreciendo al micropapilar. Respecto a la sobrevida global a 5 años, los índices fueron de 90% para el micropapilar y 85% para mucinoso. Es importante considerar la disparidad entre el número de casos entre ambas histologías.

13. CONCLUSIONES

Se realizó una revisión de expedientes realizada en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017, en el servicio de tumores mamarios de la unidad de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Analizando los índices de respuesta clínica y patológica de dos estirpes histológicas de cáncer de mama, el carcinoma mucinoso y micropapilar, siendo este último considerado como de mal pronóstico. Se observaron unas tasas de respuesta a terapia sistémica menores frente a la variante mucinosa, además de enfermedad residual en la pieza quirúrgica. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en los índices de recurrencia a 2 años, así como tampoco en la supervivencia global a 5 años. Lo que indica que el realizar un adecuado manejo quirúrgico, obteniendo márgenes libres y la adición de tratamiento adyuvante posterior a cirugía confiere un buen pronóstico favorable. Concluimos que los factores pronósticos más importantes para recurrencias son la etapa clínica al diagnóstico y la respuesta patológica obtenida posterior a la neoadyuvancia. Por otra parte, es importante destacar la disparidad entre los grupos analizados, siendo la muestra para carcinoma micropapilar muy inferior en relación con el mucinoso.

Es fundamental la caracterización individual de cada caso y continuar realizando el estudio para obtener resultados más representativos con la finalidad de proveer el tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes en la unidad.

REFERENCIAS

1. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):805-13.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003.
3. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D et al. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 1997;50:283–290.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC; 2018 Dec Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
5. Golditz G, Baer H, Tamimi R. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed, New York: Oxford Press, 2006.
6. Bray F, Piñeiros M. Cancer patterns: trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pub Mex* 2016;58:104-118.
7. Ford D, Easton DF, Bishop D, et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692.
8. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2019.
9. <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>.
10. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S. y cols. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Gineco Obstet Mex* 2016;84(8):498.
11. Cadoo KA, McArdle O, O’Shea AM, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist* 2012;17(9):1135-1145.
12. Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (American Cancer Society, ACS), Datos y cifras de cáncer de 2018 el sitio web de ACS (enero de 2019).
13. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, et al. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol* 2018;101:24-29.
14. Witten M, Parker CC. Screening Mammography: Recommendations and Controversies. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):667-675.
15. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer. 2017. 1032 p.
16. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4:e7695.
17. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324.

18. Isozaki H, Yamamoto Y, Sakai K, Sho T, Ishihara K, Murakami S, Matsumoto S, Takama T. Mucinous Carcinoma of the Breast: Clinicopathological Features and Long-term Prognosis in Comparison with Invasive Ductal Cancer; A Single Hospital's 30+-Year Experience. *Acta Med Okayama*. 2020 Apr;74(2):137-143.
19. Lei L, Yu X, Chen B, Chen Z, Wang X. Clinicopathological characteristics of mucinous breast cancer: a retrospective analysis of a 10-year study. *PLoS One* 2016;11(5)
20. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, Bottini A, Canavese G, Rubino AO, Eboli MG, Rossetti CM, Testori A, Errico V, De Luca A, Tinetti C. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020 Feb;49:87-92.
21. Bae SY, Choi MY, Cho DH, Lee JE, Nam SJ, Yang JH. Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis. *J Breast Cancer*. 2011; 14: 308–313.
22. Collins K, Ricci A Jr. Micropapillary variant of mucinous breast carcinoma: A distinct subtype. *Breast J*. 2018 May;24(3):339-342.
23. Budzik MP, Fudalej MM, Badowska-Kozakiewicz AM. Histopathological analysis of mucinous breast cancer subtypes and comparison with invasive carcinoma of no special type. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5770.
24. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *BreastCancer Res Treat* 2008; 111:541.
25. Tang SL, Yang JQ, Du ZG, Tan QW, Zhou YT, Zhang D, Lv Q. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42455-42465.
26. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32:583.
27. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: High incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004;44:18-23.
28. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32:583.
29. Hashmi AA, Aijaz S, Mahboob R, Khan SM, Irfan M, Iftikhar N, Nisar M, Siddiqui M, Edhi MM, Faridi N, Khan A. Clinicopathologic features of invasive metaplastic and micropapillary breast carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma of breast. *BMC Res Notes*. 2018 Jul 31;11(1):531

14. ANEXOS

Modelo de tabla para recabar datos. Anexo 1

Nombre		ECU		Edad				
Etapa Clínica Inicial		Tipo Histológico	Subtipo Molecular	Marcador Ki 67%	Porcentaje Expresión Ki 67	Tamaño Tumor Inicial	Estado Ganglionar	Metástasis Sistémica
IA	Mucinoso	Luminal A	Negativo	T1	N1	M0		
IB	Micropapilar	Luminal B Her2 sobre expresado	Positivo	T2	N2	M1		
IIA		Luminal B Her2 negativo		T3	N3			
IIB		Triple Negativo		T4				
IIIA		Her2 Puro						
IIIB								
IIIC								
IV								
Neoadyuvancia	Adyuvancia	Toxicidad	Cirugía Primaria	Respuesta Clínica	Recurrencia	Progresión	Estado Actual	
Si	Si	Si	Si	Parcial	Si	Si	Seguimiento	
No	No	No	No	Completa	No	No	Pérdido Seguimiento	
Tipo de Neoadyuvancia	Tipo de Adyuvancia	Grado Toxicidad	Tipo de Cirugía	Respuesta Patológica	Sitio de Recurrencia	Sitio de Progresión	SG (meses)	
RT	RT	G I	CC + GC	Parcial	Local	Ósea		
QT	QT	G II	CC + DRA	Completa	Sistémica	Visceral		SL P/R (meses)
HT	HT	G III	MT + GC			SNC		
Terapia Blanco	Terapia blanco	G IV	Mastectomía Radical					



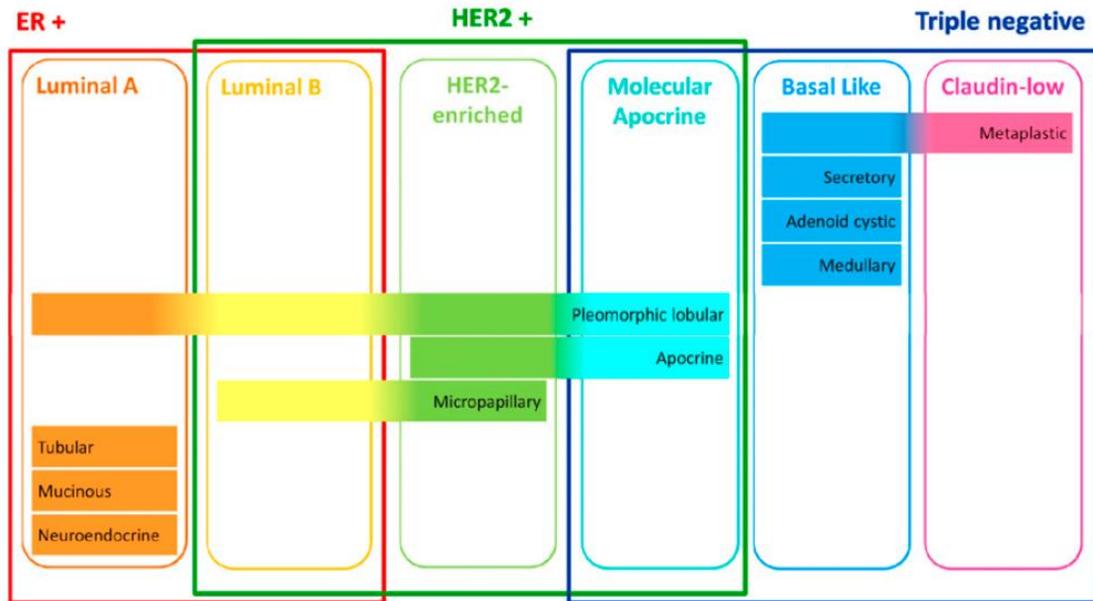


Figura 1. Clasificación de los tumores de cáncer de mama por biología tumoral y por inmunohistoquímica.

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH* 1 o 2, y HER-2 -
Luminal B	RE +, RP < 20%, Ki67 > 20% GH* 3 y HER-2 + o -
HER-2	HER-2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER-2 -

*GH grado histológico

Figura 2. Subtipos moleculares y su aproximación por inmunohistoquímica.

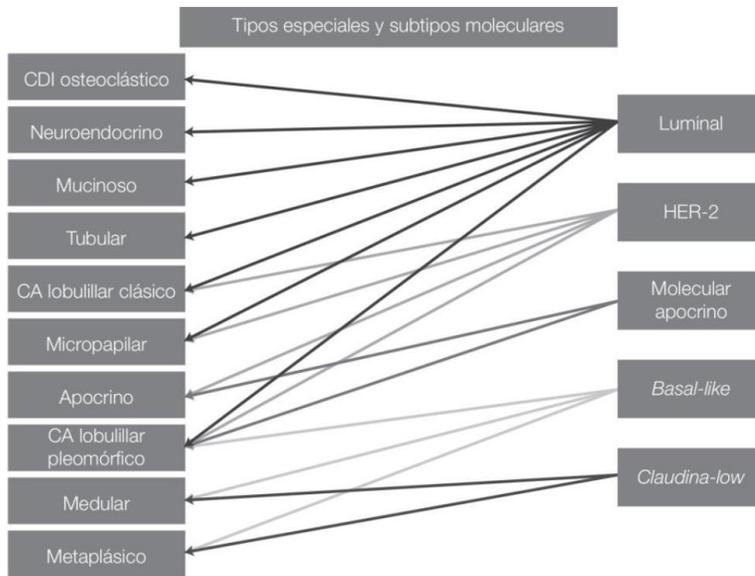


Figura 3. Tipos especiales en correlación con el subtipo molecular.

Estadio T		Agrupación de los estadios			
Tis	<i>In situ</i>	0	Tis	N0	M0
T1	≤2 cm	I	T1	N0	M0
T2	>2 cm pero ≤5 cm	IIA	T0	N1	M0
T3	>5 cm		T1	N1	M0
T4	Lesiones de la piel o de la pared torácica o cáncer inflamatorio		T2	N0	M0
			T2	N1	M0
		IIIB	T3	N0	M0
		IIIA	T0	N2	M0
			T1	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N1	M0
			T3	N2	M0
		IIIB	T4	N0	M0
			T4	N1	M0
			T4	N2	M0
		IIIC	Cualquier T	N3	M0
		IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) clasificación por etapas clínicas.