

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN

TESIS:

CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE INMUNOFENOTIPO DEL CÁNCER
DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA": CENTRO DE
REFERENCIA DEL ESTADO DE MICHOACÁN.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

ARMANDO VERGARA BOLAÑO

ASESORES:

DRA. MARISOL GALVAN NAVARRETE

M.F.B ALVARO RODRIGUEZ BARRÓN

MORELIA MICHOACÁN MÉXICO 2024



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.



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Sub - dependencia

Oficina COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

No. de oficio 5009/2024/059

Expediente

Asunto: **Oficio de aceptación de proyecto de Investigación**

"2024, Celebración de los 200 Años del Estado Federal de Michoacán"

Atapaneo, Morelia, Michoacán, 25 de junio de 2024.

C. DR. ARMANDO VERGARA BOLAÑO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E.

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro **CONBIOÉTICA-16-CEI-004-20161212** con fecha de expedición diciembre 13 del 2022 y el Comité de Investigación con número de **Registro COFEPRIS-17-CI-16053153** con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y **APROBARON** su proyecto de investigación con número de registro 729/02/24 titulado:

"CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE INMUNOFENOTIPO DEL CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA": CENTRO DE REFERENCIA DEL ESTADO DE MICHOACÁN".

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados finales (TESIS), así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

QFB ÁLVARO RODRÍGUEZ BARRÓN
PRESIDENTE DEL COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL
DR. MIGUEL SILVA

C.c.p. Dr. Omar Salmerón Covarrubias.- Jefe de Enseñanza e Investigación.- Hospital General de Investigación.- Hospital General "DR. MIGUEL SILVA"
C.c.p. minutarario.

COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACION
ARB*JFLB*sev
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITE DE INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al contestar este oficio, cítanse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.



Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
 HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 Sub-dependencia
 Oficina COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 No. de oficio 5009/2024/093
 Expediente
 Asunto:

APROBACIÓN DE RESULTADO FINALES DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "2024, Celebración de los 200 Años del Estado Federal de Michoacán"

Atapaneo, Morelia, Michoacán, 02 de agosto de 2024.

**C. DR. ARMANDO VERGARA BOLAÑO
 INVESTIGADOR PRINCIPAL
 P R E S E N T E.**

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro COFEPRIS-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", y de acuerdo a la Ley de Salud, el Reglamento de Investigación y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano, revisaron el informe técnico descriptivo final de su protocolo de investigación número registro 729/02/24 titulado:

"CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE INMUNOFENOTIPO DEL CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA": CENTRO DE REFERENCIA DEL ESTADO DE MICHOACÁN DISCREPANCIAS

Otorgando su aceptación para su difusión y/o publicación de resultados ya que cumple con todos los criterios éticos y metodológicos.

Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.

ATENTAMENTE

[Handwritten Signature]
DR. ALVARO RODRIGUEZ BARRÓN
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 C.c.p. Dr. Omar Salmerón Covarrubias.- Jefe de Enseñanza e Investigación.- Hospital General "Dr. Miguel Silva".- PRESENTE
 C.c.p. ministro de Salud
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

[Handwritten Signature]
DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 C.c.p. Dr. Omar Salmerón Covarrubias.- Jefe de Enseñanza e Investigación.- Hospital General "Dr. Miguel Silva".- PRESENTE
 C.c.p. ministro de Salud
COMITE DE INVESTIGACIÓN
 HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al transmitir este oficio, cifrarse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.

CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEORICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.	20
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
METODOLOGÍA.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	43

RESUMEN

El carcinoma mamario es el tipo más común a nivel mundial, en México las neoplasias malignas representan el 9% de la totalidad de las defunciones del país, Entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de mama es el que causa el mayor número de muertes., en la actualidad el enfoque terapéutico del cáncer de mama se ha enfocado en un manejo quirúrgico y otro médico, este último ha presentado múltiples avances con el paso del tiempo, con la finalidad de brindar un tratamiento individualizado y específico para cada paciente, con la meta de mejorar los niveles de morbilidad y mortalidad, este tratamiento se indica según el perfil inmunohistoquímico de cada tumor mamario.

Objetivo: Analizar y caracterizar los inmunofenotipos de cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia Michoacán, mediante estudios de inmunohistoquímica en el periodo enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2023.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal, los datos serán tomados de los resultados de estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama realizados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el período comprendido desde Enero del 2018 a Diciembre del 2023, se tomarán datos como edad, sexo, lateralidad del tumor, tipo histológico, grado histológico e inmunofenotipo de cada uno de los casos.

Análisis estadístico Se realizó estadística descriptiva evaluando la frecuencia de presentación en las variables (cualitativas) con las cuales se construirán tablas simples, cruzadas y gráficos para su descripción. Para determinar asociación de las variables cualitativas se harán pruebas de chi cuadrada, se tomará como referencia para significancia estadística $P < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 438 casos en total, con una edad media de 53.4 años, una edad mínima de presentación de 22 años y una máxima de 88 años, el 59.57% de la población tiene más de 49 años, el 91% de los tumores fueron diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (NOS), el grado histológico 2 (intermedio) representó el 55% de la totalidad de los casos, el inmunofenotipo más frecuente fue el Luminal B con el 26.9% y el menos frecuente fue el inmunofenotipo Her2/Neu con el 11.2%, se observó significancia estadística al realizar pruebas de chi cuadrada tomando como variables la edad distribuida en pacientes mayores de 49 años y con una edad igual o menor a 49 años contra el inmunofenotipo

Conclusión: En conclusión, este tipo de investigaciones sobre el cáncer de mama en este hospital de referencia ha proporcionado información valiosa que puede guiar futuras investigaciones, incentivar la concientización sobre la importancia de estudios de prevención, tamizaje y diagnóstico, y optimizar el tratamiento individualizado de los pacientes.

MARCO TEORICO

En general existen diferentes tipos de neoplasias malignas que se van a encontrar en cualquier parte del organismo. Entre estas se encuentra el cáncer de mama, el cual, según las cifras de GLOBOCAN del 2020 ocupa el primer lugar de incidencia y el segundo en mortalidad a nivel mundial en ambos géneros, en el femenino ocupa el primer lugar de mortalidad. (1)

Basado en cifras nacionales, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) indicó que, en México, en el año 2020, se registraron 1,086,094 defunciones. De estas, el 9% (97,748 defunciones) fueron secundarias a neoplasias malignas, manteniendo una tendencia al alza como etiología en las defunciones en este país, con una tasa de 7.2 defunciones por cada 10,000 habitantes. Esta misma tasa de defunciones se registró para neoplasias malignas en Michoacán de Ocampo, la cual es únicamente superada por 13 entidades federativas. De estas neoplasias malignas, el cáncer de mama representó la principal causa de mortalidad en mujeres mayores de 30 años. (2)

Según datos de la secretaria de salud de Michoacán a la cual se adjunta el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se han detectado 138 nuevos casos de carcinoma mamario en etapas tempranas en el 2020 en el Estado de Michoacán que posteriormente fueron canalizados para su tratamiento (3).

Gran parte de ese tratamiento oportuno y eficaz depende del proceso llevado a cabo en el laboratorio de anatomía patológica, dónde se llega a un diagnóstico histológico brindando una adecuada identificación del tipo y grado histológico, y además molecular, basados en pruebas de inmunohistoquímica para identificación de expresión de marcadores hormonales como son receptores de estrógenos, receptores de progesterona, expresión de Her2/Neu y la tasa de proliferación medida con el Ki67. Con la finalidad de brindar diagnóstico integral que incluya tanto las características histológicas como el inmunofenotipo de caso y así brindar una opción terapéutica individualizada mediante terapias hormonales, de adyuvancia o incluso con el uso de anticuerpos monoclonales aunados al manejo quirúrgico individualizado. (1,2,3)

HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

Las glándulas mamarias están compuestas por conductos, conductillos y unidades acinares lobares todas dispuestas en un estroma fibroadiposo (las cantidades de tejido fibroso y adiposo varían según la edad y entre cada persona).

El sistema ducto lobular está distribuido en lóbulos (aproximadamente de 15-20 de estos) que conforman posteriormente los conductos galactóforos, que a su vez desembocan en los senos galactóforos y finalmente en el pezón (Figura 1). (4,5)

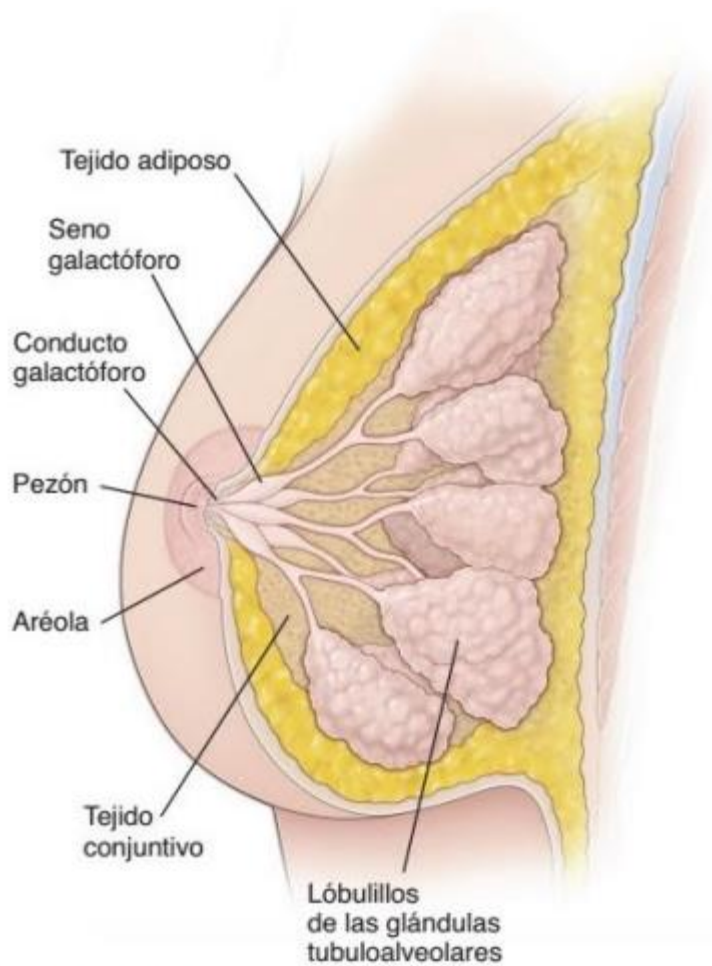


Figura 1. esquema glándula mamaria que representa los lóbulos mamarios y su continuación en conductos galactóforos que finalizan en los senos galactóforos y posteriormente en el pezón, inmersos en un estroma fibroadiposo imagen tomada de Pawlina, W., & Ross, M. H. (2019). Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology (8a ed.). Wolters Kluwer Health.P. 909 (4)

El epitelio del sistema ducto lobular compuesto por dos capas de células epiteliales, una capa de células epiteliales interna (luminal), y otra de células mioepiteliales externa (basal). Estas a diferencia de las epiteliales pueden presentar variaciones morfológicas, las cuales pueden ser desde células aplanadas con núcleos pequeños, hasta de aspecto epitelioides, inclusive pueden semejar células musculares lisas, la identificación de estas células mioepiteliales apoya la distinción de lesiones benignas y malignas de la mama.

Cabe mencionar que la expresión inmunohistoquímica de las células mioepiteliales será positiva a citoqueratinas de peso molecular elevado por ejemplo 5/6, 14 así como a otros marcadores como pS100, actinas, calponinas, p63 (figura 2. (5)

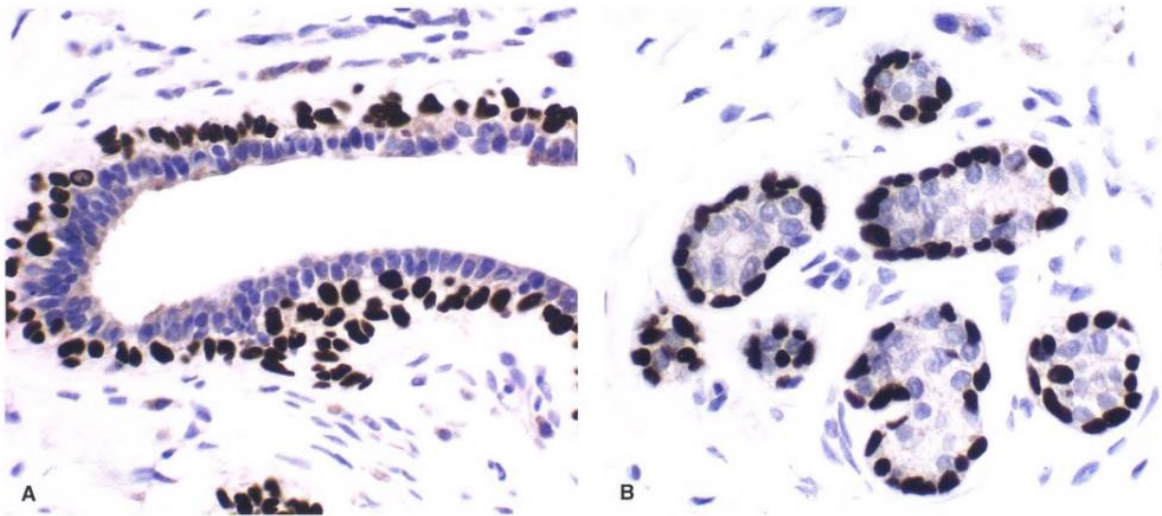


Figura 2. (A)(B) expresión nuclear intensa de las células mioepiteliales para el marcador p63 en ductos mamarios. Imagen tomada de Mills, S. E. (2013). *Histology for Pathologists* (4a ed.). Lippincott Williams & Wilkins. P.72 (5)

CARCINOMA MAMARIO

Es la conversión maligna de las células mamarias, y puede darse a nivel de los conductos que transportan la leche al pezón (carcinoma ductal) o en los lóbulos mamarios encargados de la producción de la leche (carcinoma lobulillar), ocupa aproximadamente el treinta por ciento de los casos de neoplasia maligna en las mujeres, aunque también puede presentarse en hombres con menor frecuencia (6).

Patogenia del cáncer de mama

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo más común, es una entidad heterogénea clasificada con base en perfil molecular según la expresión del tumor a marcadores hormonales (Receptor de estrógenos – Receptor de progesterona) y (HER2) con su posterior clasificación según inmunofenotipos (6).

Para hablar del cáncer de mama se debe hacer mención a las células madre cancerígenas, las cuales corresponden a un grupo de células indiferenciadas con la capacidad de auto regeneración y diferenciación pluripotencial, juegan un importante papel en el inicio del tumor, la recurrencia, metástasis y respuestas al tratamiento del mismo de hecho se ha demostrado su presencia en mayor cantidad en carcinomas con peor pronóstico como el triple negativo. Se han identificado biomarcadores que para la identificación de estas células madre tumorales en el carcinoma mamario, las cuales son CD44, CD24, y la enzima aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1). (7)

Además de estas células madres cancerígenas, las alteraciones metabólicas influyen en el desarrollo del cáncer, si bien se consideran como una vía alterna, se ha comprobado que el incremento en los niveles de lactato secundarios a una glicolisis aeróbica realizada por las células cancerígenas (efecto Warburg) participa de forma indirecta en el desarrollo del cáncer. (7)

Los macrófagos asociados a tumores mejoran la glicolisis aeróbica y además generan resistencia a la apoptosis en las células tumorales, por medio de la transmisión mediante vesículas extracelulares de un lncRNA (ARN no codificante que no se traduce a proteínas) como es el H1SLA (HIF1A Stabilizing Long Noncoding RNA) de forma recíproca el lactato liberado en este proceso sobre expresa el H1SLA en los macrófagos tumorales llevando a cabo una retroalimentación positiva, esta vía es muy relevante en los casos de pacientes con carcinoma mamario que han desarrollado resistencia a la quimioterapia. (8)

Metástasis tumoral

La metástasis es el proceso en el cual las células malignas provenientes del tumor primario migran hacia otras partes del cuerpo, estos nuevos tumores se denominan tumores metastásicos. Las vías por las cuales se da este proceso son linfática, sanguínea o por contigüidad. (9)

Explicado por el drenaje linfático, el primer sitio de metástasis tumoral en el cáncer de mama es el componente ganglionar axilar, ya que aproximadamente el 75% del drenaje linfático de la glándula mamaria se dirige hacia esta cadena ganglionar axilar, sin embargo, es importante conocer los sitios de metástasis a distancia puesto que esta es la principal causa de fallecimiento vinculada al cáncer de mama. (9)

La metástasis ósea ocupa el primer lugar de metástasis a distancia en el cáncer de mama. Esto inducido por la sobreexpresión del gen FOXP2 el cual induce la reprogramación de células cancerígenas en un fenotipo de osteomimesis, por activación de la vía de señalización (BMP4/SMAD1) (bone morphogenetic protein 4/*Mothers Against Decapentaplegic homolog*). (10)

La metástasis a órganos viscerales se produce ante una disminución en la expresión del gen FOXP2, se activa la vía THG-B/SMAD/miR-192-5p y está permite que los fibroblastos asociados a cáncer o células neoplásicas diferenciadas en miofibroblastos hagan metástasis a los órganos viscerales. (11)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

La quinta edición de guía unificada de la Organización Mundial de la Salud publicada en 2019, hace una clasificación histológica del cáncer de mama en 6 tumores diferentes:(12)

1 tumores epiteliales.

2 tumores fibroepiteliales.

3 tumores del pezón.

4 tumores mesenquimales de la mama.

5 tumores hematolinfoides de la mama.

6 tumores metastásicos de la mama.

El objetivo de este trabajo se enfocó en las neoplasias malignas de la mama, estas a su vez se dividen inicialmente según su patrón de crecimiento en dos in o invasor, de estos carcinomas invasores de la mama el 80% corresponden a los carcinomas ductales invasores sin patrón específico, seguidos del carcinoma lobulillar invasor con un 10% y posteriormente se encuentran los patrones mucinoso, papilar, micropapilar, tubular, medular, metaplásico, apocrino de la mama (13)

CARCINOMA IN SITU

Carcinoma Ductal in situ (DCIS)

Descrito como el crecimiento de células atípicas dentro de la unidad ducto lobulillar terminal mamaria con preservación completa de la membrana basal. El DCIS se asocia a una supervivencia superior al 95% en 10 años, por lo cual se han planteado la idea de cambiar su denominación y acuñar el término de lesiones indolentes de origen epitelial, sin desestimar su condición como lesión precursora de los carcinomas invasores. (14).

Histológicamente se divide según su patrón arquitectural y su grado nuclear. Según su patrón arquitectural se encuentran los patrones tipo comedo, solido, cribiforme, micro papilar y otros subtipos. El subtipo tipo comedo está asociado a mayores recurrencias. (15)

Según el grado nuclear el DCIS se divide en bajo grado, grado intermedio y alto grado. Tomando como referencia el tamaño nuclear, el grado de pleomorfismo nuclear, y la distribución de la cromatina en estos. Siendo el tamaño de 1 a 1.5 veces superior al normal en los de bajo grado, mayor a 2.5 veces el tamaño normal en las de alto grado. En cuanto al pleomorfismo nuclear leve/ausente en las de bajo grado, marcado en los de alto grado, y por último con una distribución fina de la cromatina para el bajo grado, a diferencia de las características del alto grado en dónde se presenta una cromatina vesicular, nucléolos conspicuos, y el grado moderado se encuentra en intervalos intermedios respecto a los mencionados previamente (16).

Carcinoma lobulillar in situ (LCIS)

Descrito por primera vez en 1941 por Foote & Stewart, igual a lo descrito en el DCIS se trata de la proliferación de células atípicas dentro del sistema ductolobulillar mamario con preservación completa de la membrana basal, pero a diferencia del DCIS en el LCIS las células pierden polaridad, tienen un aspecto de ser de bajo grado por la monotonía morfológica que presentan, van a ser células discohesivas lo que lleva a la presencia de espacios pequeños entre las mismas, además presentan vacuolas citoplasmáticas cambios explicados por la ausencia en la producción de La E-cadherina, demostrada por primera vez desde 1993 por Rasbridge y cols. (17,18)

De igual forma es considerada una lesión precursora de cáncer invasor de mama, sin embargo, se estima una incidencia anual del 2% del mismo en pacientes diagnosticadas previamente con LCIS. (19)

CARCINOMA INVASOR DE LA MAMA

Carcinoma ductal infiltrante (CDI) de tipo no especial

El CDI de tipo no especial no es propiamente un tipo morfológico tumoral, de hecho, debe entenderse que esta denominación se da en el momento en que no cumple criterios de un subtipo específico morfológico. Sin embargo, representa el 75% de los tumores invasores de mama se desarrolla a partir de las células epiteliales progenitoras en la unidad ductolobulillar terminal. Usualmente se presentan como células epiteliales malignas que infiltran y forman trabéculas o nidos. (20)

Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)

El CLI representa del cinco al quince por ciento de la totalidad de los cánceres invasivos de mama en relación con su contraparte in situ, presenta células pequeñas, monomórficas, discohesivas, que se disponen en una fila única, con núcleos redondos, y un escaso citoplasma que infiltran el estroma mamario, en comparación con el CDI, en el CLI hay mayor posibilidad de encontrar metástasis a distancia explicado por la pérdida de la E cadherina (21)

CARCINOMAS INVASORES DE TIPO ESPECIAL

Carcinoma tubular

Descrito por primera vez en 1869 por André Víctor Cornil y Louis- Antoine Ranvier; hace parte de los subtipos invasores de tipo especial, es poco frecuente, representando al rededor del 2% de la totalidad de todos los tipos de cáncer de mama invasores y cerca del 1% de la totalidad de los canceres de mama. (22)

Los carcinomas tubulares mamarios se caracterizan histológicamente por la presencia de túbulos bien definidos que se asemejan a los ductos mamarios normales. A diferencia de los ductos normales, estos carcinomas muestran una infiltración que puede extenderse al tejido adiposo aledaño, acompañada de una respuesta estromal marcada evidenciada como desmoplasia, y por último para darle La designación de "carcinoma tubular mamario" debe identificarse la ausencia de células mioepiteliales en estos túbulos neoplásicos. (23)

Al momento de hacer un reporte histopatológico de carcinomas tubulares, estos se deben clasificar como puros o mixtos, basados en el porcentaje del tumor formado por carcinoma tubular si este es mayor del 90% se denomina puro, del 10-90% se consideran mixtos. (22)

En cuanto a la edad de presentación se presenta en un rango entre 33-81 años, con una edad media de presentación de 47 años. (24)

Un estudio realizado en Hong Kong por Wen y cols con 25 casos de pacientes diagnosticadas con carcinoma tubular, identificó las características inmunohistoquímicas de pacientes con PTC (carcinoma tubular puro) las cuales fueron positivas en un 100% de los casos a marcadores hormonales receptores de estrógenos (ER) receptores de progestágenos (PR); mientras que en los casos de MTC (carcinoma tubular mixto) el porcentaje fue de 90% (de igual forma considerable) y además solo uno de los casos de MTC presentó una sobreexpresión del marcador HER2-NEU. Por lo tanto, e independiente de si son carcinomas tubulares puros o mixtos, considerados tumores de bajo grado, con un excelente pronóstico. (25)

Carcinoma mamario invasor con patrón cribiforme (cci)

Descrito por primera vez por Page y cols en 1983 es una variante poco común, con una incidencia que fluctúa entre el 0.3 al 3.5% de la totalidad de cánceres mamarios invasores. También se considera un carcinoma de bajo grado, caracterizado por la presencia de glándulas neoplásicas con aspecto fenestrado (similares a las encontradas en los DCIS), con células de pequeño tamaño, citoplasma anfofilo, con núcleos de pequeño a mediano tamaño, típicamente sin pleomorfismo nuclear, cromatina granular, y una actividad mitótica baja. (26)

Hablando del perfil inmunohistoquímico la mayoría de carcinomas cribiformes invasores (CCI) de la mama son positivos a marcadores hormonales (receptor de estrógenos (ER)) (receptor de progestágenos (PR)) y es rara la amplificación de HER2-neu. Los CCI se asocian a un excelente pronóstico, con supervivencias del 90-100% en 10 años. (27,28).

Carcinoma mucinoso invasor de la mama (cm)

Es un subtipo de los carcinomas invasores de la mama, poco frecuente, representa aproximadamente el 1 al 4% de la totalidad de los carcinomas mamarios, con mayor incidencia en mujeres mayores de 60 años y en postmenopáusicas asociado a un excelente pronóstico con una supervivencia mayor al 85% en 10 años especialmente en pacientes con diagnóstico de CMP (carcinoma mucinoso puro) en donde más del 90% del tumor se asocia al componente mucinoso (29)

Macroscópicamente suele presentarse como una lesión bien delimitada, con un tamaño de aproximadamente 3 centímetros, con una superficie de corte gelatinosa y un aspecto brillante de esta superficie de corte. (30)

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de abundante mucina extracelular (de ahí su nombre) separada por tabiques fibrosos finos los cuáles contienen capilares, dentro de estos lagos de mucina se identifican células neoplásicas dispuestas en nidos sólidos, o incluso con formaciones de tipo cribiforme, estas células presentan núcleos definidos como de bajo grado a grado intermedio, con índices de mitosis bajos (31)

Respecto al perfil inmunohistoquímico suele ser positivo para marcadores hormonales (ER – PR) y negativos para Her2-neu. (32,33)

Cistadenocarcinoma mucinoso de la mama (cam)

El cistadenocarcinoma mucinoso (CAM) de la mama primario, descrito por primera vez por Koenig et al en 1998, hace parte del conjunto de carcinomas especiales invasores de la mama, es un tipo con baja frecuencia de presentación, con solo 33 casos reportados hasta el 2023. (34)

Macroscópicamente se presenta como lesiones bien delimitadas de aspecto quístico que pueden alcanzar tamaños de hasta 19 centímetros, con una superficie de corte gris, consistencia gelatinosa, y superficie de corte brillante de aspecto mucinoso. (35)

En el estudio microscópico destaca la presencia de diferentes espacios quísticos, la pared de estos quistes se encuentra epitelizada por células columnares alargadas que presentan estratificación nuclear, y formaciones papilares, estas células presentan núcleos vesiculares de localización basal, pueden presentar pleomorfismo moderado, nucléolos prominentes. El componente mucinoso es claramente visible en el citoplasma de las células neoplásicas y dentro de los espacios quísticos. (36)

En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica los resultados de estas suelen ser ER-, PR-, HER2-, CK7+, CK20-; en algunos casos ER o HER2 pueden ser positivos, debe tenerse en cuenta en caso de positividad CK7+/CK20+ confirmar el origen primario del cistadenocarcinoma mucinoso, descartando lesiones en apéndice, páncreas y/o ovario. (37)

Carcinoma micropapilar invasor de la mama

Descrito por primera vez en 1976 por Fisher y cols. Es un subtipo poco frecuente del carcinoma mamario comprende del 0.9 al 2% de la totalidad de los carcinomas invasores de la mama, se presenta en pacientes de entre de 50-60 años en promedio. (38)

Respecto al pronóstico hay un meta-análisis que agrupa diferentes estudios que describen el comportamiento de este carcinoma mamario y este es el de Hao y cols. En este concluyen qué no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de supervivencia en pacientes con carcinoma micropapilar y pacientes con carcinoma ductal invasor, teniendo consideración especial respecto al grado histológico, el inmunofenotipo y el estadio clínico tumoral. (39)

Macroscópicamente no hay características distintivas, los carcinomas micro papilares en ocasiones pueden presentar superficies lobuladas, si son de tipo puro (>50% del tumor) suelen medir más de 6 centímetros. (40)

Histológicamente destaca la presencia de células neoplásicas dispuestos en forma pseudopapilar, con ausencia de tallos fibrovasculares y rodeados de espacios vacíos, revestidos por finos tabiques fibrosos, pueden adoptar una estructura similar a una mórula, en ocasiones puede evidenciarse mucina intracitoplasmática. (41)

Respecto a los marcadores de inmunohistoquímica, son positivos para el antígeno de membrana epitelial (EMA), marcadores hormonales ER (70-90%) PR (50-84%), amplificación de HER2 (10-30%). (42)

Carcinoma mamario invasor con diferenciación apocrina

Subtipo infrecuente, comprende el 1% de los cánceres mamarios, Descrito en el libro de clasificación de tumores mamarios de la OMS 2019 como una lesión caracterizada por la presencia de “células grandes con abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleos agrandados con nucléolos prominentes, que se asemejan a glándulas sudoríparas apocrinas” estas células neoplásicas usualmente presentan un grado de atipia moderado con un alto índice mitótico, por lo cual suelen tener un grado histológico 2 o 3. (43,44)

Su perfil inmunohistoquímico usualmente resulta positivo para receptores de andrógenos (AR) negativo para receptores de estrógenos y progesterona (ER-)(PR-) y usualmente no presenta amplificación de HER2-neu, sin embargo, en diferentes estudios se ha identificado su amplificación en aproximadamente el 30% de tumores. (45)

Los reportes respecto a su pronóstico son ambiguos, en algunos indican un pronóstico similar al presentado en carcinoma ductal infiltrante de un patrón no específico, mientras que otros refieren que su pronóstico es favorable si presentan positividad a receptores de andrógeno aun cuando son de inmunofenotipo triple negativo. (46)

Carcinoma metaplásico mamario

Descrito por primera vez en 1973 por Huvo y cols. Representan del 0.2-1% de todos los carcinomas invasores de la mama con una edad media de presentación de 55 años, se origina a partir de la diferenciación del epitelio neoplásico a epitelio escamoso o mesenquimal. (47)

Macroscópicamente suelen presentarse como masas bien delimitadas e induradas, de color blanco perlado a gris con área de corte heterogénea, con un tamaño promedio de 5 centímetros (2-16 centímetros). (48)

Las lesiones histológicas del carcinoma metaplásico se dividen en dos:

- a) **Monofásicas (puras)** En estas únicamente se evidencia un componente escamoso, o un componente sarcomatoide.
 - carcinoma metaplasico monofásico escamoso: presenta las características histológicas de cualquier otro carcinoma escamoso.
 - carcinoma metaplasico monofásico sarcomatoide el cual se subdivide según sus características citológicas en dos primero la fibromatosis (fibromatosis-like metaplastic carcinoma) y el carcinoma fusocelular
- b) **Bifásicas:** Contiene ambas características monofásicas, y además se presentan diferentes componentes heterólogos, entre los cuales se encuentran componente condroide, óseo, angiosarcomatoso, liposarcomatoso, rabdomiosarcomatoso y/o neuroglial (pueden presentarse de forma aislada o en combinación) (49,50)

Para confirmar el componente metaplásico se realizan estudios de inmunohistoquímica, suelen ser negativos para marcadores de estrógenos (ER) progesterona (PR) (HER2-NEU) y positivos para CK5/6, CK14, CK, 34βE12 and CK (AE1/AE3), p63 además de marcadores específicos para los componentes heterólogos mesenquimales vistos histológicamente. (51)

Respecto al pronóstico va a variar dependiendo de los componentes presentes en la neoplasia, si bien no hay unas cifras exactas respecto a las tasas de supervivencia sin embargo tienen un peor pronóstico al compararlos con los carcinomas ductales invasores NOS. (52)

Tabla 1. características generales carcinomas invasores mamarios especiales. *De creación propia*

Tipo histológico	Edad media de presentación	Características macroscópicas	Características histológicas	Perfil inmunohistoquímico	pronóstico
Ca. Tubular	47 años	Tumor de consistencia firme, aspecto espiculado, consistencia granular “arenosa” por la presencia de calcificaciones	Túbulos bien definidos que se asemejan a los ductos mamarios normales, su patrón infiltrante asociado a desmoplasia, además de la ausencia de células mioepiteliales son la clave diagnóstica	Positivos (ER-PR) Negativo (HER2/NEU)	Excelente pronóstico supervivencia mayor al 90% en 10 años
Ca. patrón cribiforme	63 años	Aspecto irregular, de superficie nodular, Usualmente de menos de 2 centímetros, arenoso (si hay calcificaciones)	Glándulas neoplásicas con aspecto fenestrado, con células de pequeño tamaño, citoplasma anfófilico, con núcleos de pequeño a mediano tamaño, típicamente sin pleomorfismo nuclear, cromatina granular	Positivos para (ER; PR) Usualmente negativos para HER2/NEU	Excelente pronóstico supervivencia 90% en 10 años
Ca. Mucinoso	>60 años	Lesiones bien delimitadas, con un tamaño de aproximadamente 3 centímetros, con una superficie de corte gelatinosa, y un aspecto brillante de esta superficie de corte	Abundante mucina extracelular separada por tabiques fibrosos finos dentro de estos lagos de mucina se identifican células neoplásicas	Positivos (ER; PR; BETA CATENINA; MUC-2) y negativos para HER2-neu, CDX2	Supervivencia >85% en 10 años

			dispuestas en nidos sólidos, o incluso con formaciones de tipo cribiforme, estas células presentan núcleos definidos como de bajo grado a grado intermedio,		
Cistadenocarcinoma mucinoso	58-68 años	Lesiones bien delimitadas de aspecto quístico que pueden alcanzar tamaños de hasta 19 centímetros, con una superficie de corte gris, consistencia gelatinosa, y superficie de corte brillante de aspecto mucinoso	Espacios quísticos epitelizados por células cilíndricas alargadas con estratificación nuclear y formaciones papilares, asociados a componente mucinoso	CK7+, ER-, PR-, HER2-, CK20-	Neoplasia de bajo grado (buen pronóstico)
Ca. Micropapilar	50-60 años	Carcinomas micropapilares en ocasiones pueden presentar superficies lobuladas, si son de tipo puro (>50% del tumor) suelen medir más de 6 centímetros.	Arquitectura pseudopapilar, ausencia de tallo fibrovascular, rodeados de espacios vacíos	Positivo (EMA) (ER-PR positivos en un 70%) HER2/NEU (positivo 10-30% de los casos)	Similar a CDI NOS (individualizar factores pronósticos)
Ca.con diferenciación Apocrina	>60 años	Aspecto irregular estrellado o nodular, mal delimitadas	Células grandes, de citoplasma abundante granular, eosinófilo, núcleos agrandados con nucléolos prominentes	positivo (AR) (HER2/NEU) (positivo en el 30% de los casos) negativo (ER)(PR)	Similar a CDI NOS
Ca. Metaplasia	52-57 años	Lesiones blanco perlado- gris, bien delimitadas superficie de corte heterogénea, tamaño promedio 5 cm	Componente escamoso, componente mesenquimal en ausencia de componente ductal	positivo (CK 5/6, CK 34BE12, P63) negativo (ER, PR, HER2/NEU)	Variable, si predominan heterólogos mesenquimales mal pronóstico

(RE receptor de estrógenos) (RP receptor de progesterona) (CK citoqueratinas) (AR receptor de andrógenos) (EMA antígeno de membrana epitelial) (CDI carcinoma ductal infiltrante) (NOS no específico).

Una vez realizado el diagnóstico histológico del cáncer de mama este debe gradificarse se usa una escala desarrollada por Scarff, Bloom & Richardson y posteriormente modificada por Elston & Ellis en 1991, de uso mundial en la cual se evalúan tres características 1) formación de túbulos 2) pleomorfismo nuclear 3) conteo de mitosis las puntuaciones se describen en la tabla 2. (53)

Tabla 2. Grado histológico Scarff Bloom Richardson

	1	2	3
Formación de Túbulos	>75%	10-75%	< 10%
Tamaño nuclear	Similar al tamaño normal	Aumento de tamaño 1.5-2 veces lo normal	Aumento de tamaño >2 veces lo normal
Índice mitosis/10 HPF	0-7	8-14	>15

Grado 1 puntaje 3-5; **Grado 2** puntaje 6-7; **Grado 3** puntaje 8-9

tomada de WebPathology. <https://www.webpathology.com/image.asp?n=31&Case=290>

Respecto a los inmunofenotipos, se evalúan 5 tipos (descritos en tabla 3), la importancia de esta clasificación radica en su importancia como guía terapéutica, basado en estos se establece un régimen terapéutico individualizado para cada paciente.

Tabla 3. Clasificación molecular y características inmunohistoquímicas del cáncer de mama.

SUBTIPO	Análisis inmunohistoquímico
Luminal A	RE +, RP >20 %, Ki 67 < 20 % GH 1 o 2 y HER2 –
Luminal B	(HER2 –) RE +, HER2 –, RP < 20 % o Ki 67 >20 % GH 3
Luminal B her2 positivo	(HER2 +) RE +, HER2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
HER2	HER2 +, RE – y RP –

Triple negativo	RE –, RP – y HER2 –
------------------------	---------------------

Tomado de "Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario" (54)

Según estudios publicados en dos países Colombia y México respectivamente el costo de los tratamientos sistémicos de pacientes con cáncer de mama equivale a más del 77% del costo total, principalmente el tratamiento con quimioterapia (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Costos estimados del manejo de cáncer en Colombia por paciente

	DX	TTO QX	QT	RT	HORMONOTERAPIA	TOTAL
I - IIA	1.101.138 (\$4,829) MXN	2'215.175	41'288.818	3'919.994	1'432.121	49'957.246 (\$219,110) MXN
IIB	1.144.554 (\$5,019) MXN	2'680.267	44'010.076	4'677.858	1'043.263	53'556.018 (\$234,894) MXN
III	1.183.700 (\$5,191) MXN	2'938.247	50'776.039	4'920.069	2'044.272	61'862.327 (\$271,325) MXN
IV	1.406.000 (\$6,166) MXN	2'518.492	120'856.428	4'879.998	5'407.077	135'067.995 (\$592,403) MXN

En negro valores en pesos colombianos, en rojo valores en pesos mexicanos, adaptado de Gamboa Ó, Buitrago LA, Lozano T, Dieleman S, Gamboa C, Guzmán ÉL, et al. Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. Rev Colomb Cancerol. 2016;20(2):52–60. Disponible en: http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152016000200002 (55)

Tabla 5. Costos estimados para el manejo de cáncer de mama por paciente en México

	DX	TTO QX	QT	RT	TRASTUZUMAB
I	5,938 MXN	10,813 MXN	49,648 – 113,463 MXN	8,231 MXN	163,849 MXN
II	5,938 MXN	11,594 MXN	87,768 – 113,463 MXN	5,792 MXN	163,849 MXN
III	5,938 MXN	14,299 MXN	113,463 MXN	8,231 MXN	163,849 MXN
IV	5,938 MXN	15,838 MXN	117,458 MXN	8,231 MXN	163,849 MXN

Cifras adaptadas de González-Robledo MC, Wong R, Ornelas HA, Knaul FM. Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9:587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631579/pdf/can-9-587.pdf> (56)

En panoramas ideales debe hacerse un paso a paso idóneo para garantizar la optimización de recursos, desde estudios de tamizaje, sin embargo como es mencionado por el INEGI 2022 en su documento en México solo el 5.6% de las mujeres entre 40 y 59 años se realizan sus tamizajes de mastografía, pese a las estrategias aplicadas para aumentar su acogida, sumado a esto es notoria la desinformación respecto al autoexamen, esto conlleva a un retraso en el diagnóstico, tal como se ha demostrado en los estudios previamente mencionados a medida que el estadio de diagnóstico sea mayor será directamente proporcional con los costos en atención.(2)

Si bien el gasto total es una sumatoria de todos los procesos involucrados tanto en diagnóstico y tratamiento, es evidente el impacto económico que representan el uso o no de quimioterapéuticos o anticuerpos monoclonales (trastuzumab), siendo evidente la importancia de inmunofenotipificación para instaurar un tratamiento oportuno e individualizado.

JUSTIFICACIÓN.

MAGNITUD DEL PROBLEMA ESTUDIADO

El carcinoma mamario, debido a su alta incidencia, morbilidad, mortalidad es considerada de alto impacto para la salud pública a nivel mundial, según el reporte de GLOBOCAN 2020 ocupa el primer lugar de incidencia y el segundo en mortalidad, según INEGI en México en 2022 el cáncer de mama tuvo una incidencia de 23790 en pacientes mayores de 20 años, con una tasa nacional de 27.64 casos por cada cien mil habitantes, además representa el 9% de la totalidad de muertes por cáncer en el país con un total de 7888 casos, todo esto pese a los esfuerzos de detección precoz, ya que hay poca acogida de los estudios de tamizaje puesto que sólo el 20.6% de las mujeres en edades entre los 40-69 años se han realizado mastografías, y de estas el 5.6% han sido posteriormente diagnosticadas con carcinoma mamario, siendo un tipo de cáncer que afecta principalmente a mujeres menores de 65 años, afectando así gran parte de su vida productiva, produciendo mortalidad

prematura, y unos altos niveles de morbilidad demostrando así la importancia de esta entidad. Todo esto genera un diagnóstico tardío, con progresión de la enfermedad, estadios clínicos avanzados, y requieren así tratamientos más agresivos y en ocasiones sin apoyo de herramientas necesarias como la inmunohistoquímica.

TRASCENDENCIA.

En las últimas décadas se han presentado múltiples avances en los tratamientos impuestos para diferentes patologías, el cáncer no es la excepción, diferentes estudios han demostrado que es necesario dejar atrás terapias empíricas y enfocarse en tratamientos basados en la evidencia, respecto al cáncer de mama se emplea un tratamiento quirúrgico acompañado de tratamiento sistémico. Este último ha sido el más estudiado, generando así gran variedad de cambios, que abren un abanico terapéutico actual para cada paciente, el hecho de realizar estudios histopatológicos inmunohistoquímicos puede brindar al paciente un inmunofenotipo sobre el cual se pueden tomar decisiones terapéuticas, dando un mejor pronóstico de vida a cada paciente, y además disminuyendo los índices de morbimortalidad de la población afectada por cáncer de mama, y así disminuir costos innecesarios para las instituciones encargadas de dar tratamiento a estos pacientes.

VULNERABILIDAD

El enfoque hacia el cáncer de mama implica una serie de actividades destinadas a lograr un diagnóstico y tratamiento efectivos y oportunos buscando con esto la optimización de recursos, la realización de perfiles de inmunohistoquímica, puede resultar beneficioso a largo plazo tanto para la institución como para los pacientes. Ya que genera un escenario más favorable en términos de costos para la institución evitando el uso de terapias de neoadyuvancia innecesarias, y aún más importante proporciona a los pacientes pronóstico más favorable y una mejor calidad de vida disminuyendo los índices de morbimortalidad. La eficiente asignación de recursos en la fase de diagnóstico, a través de técnicas como la inmunohistoquímica, impulsa tanto la efectividad del tratamiento, sino que también a largo plazo aporta a la sostenibilidad financiera de las instituciones médicas y, por consiguiente, mejora la atención y resultados para los pacientes diagnosticados con cáncer de mama.

CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA ESTUDIADO.

Este proyecto puede aportar información objetiva respecto a los perfiles de inmunohistoquímica presentados en la institución. Una correlación de estos con otros factores, abriendo así la posibilidad de brindar un mejor tratamiento y a su vez pronóstico para cada paciente.

Además la caracterización de los perfiles inmunofenotípicos en el carcinoma mamario no solo puede mejorar el manejo clínico individualizado, sino que también puede tener un impacto más amplio en la atención médica, la investigación y las políticas de salud en el estado de Michoacán, además como se demostró en este proyecto, los costos de diagnóstico incluidos los reactivos de inmunoperoxidasa en su relación costo beneficio van a tener un impacto importante en los recursos del Hospital General "Dr. Miguel Silva", ya

que guiaran un tratamiento individualizado y requerido para cada paciente evitando así tratamientos innecesarios y de esa forma costos adicionales.

OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar y caracterizar los inmunofenotipos de cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia Michoacán, por inmunohistoquímica en el periodo enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2023

Objetivos específicos:

- Determinar las características epidemiológicas generales de los pacientes
- Determinar las características histológicas de las muestras procesadas en el servicio de Anatomía Patológica
- Identificar los inmunofenotipos encontrados en la población atendida en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.
- Identificar las características histológicas de los tumores (grado histológico, lateralidad).
- Evaluar la asociación entre la edad de los pacientes, con los inmunofenotipos y el grado histológico.
- Determinar si hay asociación entre la lateralidad tumoral y los inmunofenotipos.
- Identificar la asociación entre el grado histológico y los inmunofenotipos.

Hipótesis.

El inmunofenotipo del cáncer de mama en las pacientes del Hospital General de Morelia 'Dr. Miguel Silva' difiere significativamente entre características tales como la lateralidad, el grado histológico y la edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Tipo y clasificación del estudio

- Observacional, retrospectivo y transversal

Universo o población.

- Registros de resultados de estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos de pacientes con cáncer mamario en el hospital general Dr. Miguel Silva entre los años 2018 y 2023

Muestra. Muestra no probabilística a conveniencia por temporalidad que incluye todos los resultados de estudios inmunohistoquímicos de pacientes atendidas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia Michoacán, entre el primero de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2023

Definición de las unidades de observación:

- Hojas de registro de resultados de patología de estudios de biopsias (incisionales, excisionales (tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía)) enviadas directamente del hospital General “Dr. Miguel Silva”, en los períodos comprendidos desde enero del 2018 hasta diciembre del 2023

Criterios de inclusión:

- Resultados de estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama realizados en el laboratorio de Patología del hospital General Dr. Miguel Silva en el período comprendido desde enero del 2018 a diciembre del año 2023 completos
- Que cuenten con datos del paciente (edad, sexo)
- Que cuenten con perfil inmunohistoquímico
- Que cuenten con lateralidad

Criterios de exclusión:

- Casos que no cuenten con perfil de inmunohistoquímica completo.
- Inconsistencias en las hojas de solicitudes clínicas, bien sea que no esté registrada edad, lateralidad, o que en el reporte de patología no se registre grado histológico.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con resultado HER2/neu indeterminado y no se cuente con el resultado de FISH

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Determinar las características epidemiológicas generales de los pacientes	- EDAD	- CUALITATIVA DE INTERVALO	- 20-30 años - 30-40 años - 40-50 años - 50-60 años - 60-70 años - 70-80 años

Hospital General "Dr. Miguel Silva"			-HER2/ NEU -TRIPLE NEGATIVO
Identificar las características histológicas de los tumores (grado histológico, lateralidad)	GRADO HISTOLÓGICO (SEGÚN SBR) - LATERALIDAD	- CUALITATIVA POLITÓMICA - CUALITATIVA DICOTÓMICA	-GRADO I -GRADO II -GRADO III - DERECHA - IZQUIERDA
Investigar las asociaciones entre la edad de los pacientes, con los inmunofenotipos y el grado histológico.	INMUNOFENOTIPO GRADO HISTOLÓGICO (SEGÚN SBR) EDAD	- CUALITATIVA POLITOMICA - CUALITATIVA POLITÓMICA - CUALITATIVA DE INTERVALO	-LUMINAL A -LUMINAL B -LUMINAL B/her2/NEU -HER2/ NEU -TRIPLE NEGATIVO -GRADO I -GRADO II -GRADO III - 20-30 años - 30-40 años - 40-50 años - 50-60 años - 60-70 años - 70-80 años
Determinar si hay asociación entre la lateralidad	LATERALIDAD	CUALITATIVA DICOTÓMICA	DERECHA IZQUIERDA

tumoral y los inmunofenotipos	INMUNOFENOTIPO	CUALITATIVA POLITOMICA	-LUMINAL A -LUMINAL B -LUMINAL B/her2/NEU -HER2/ NEU -TRIPLE NEGATIVO
-------------------------------	----------------	------------------------	---

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo de tesis, se incluyeron todos los casos con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, además con estudio de inmunofenotipo completo en el archivo del servicio de Anatomía Patológica del hospital durante el periodo (2018-2023), cada una de las variables obtenidas de estos casos se registraron en la hoja de recolección de datos.

Se clasificaron los casos en grupo etarios: grupo 1 (20-29 años), grupo 2 (30-39 años), grupo 3 (40-49 años), grupo 4 (50-59 años), grupo 5 (60-69 años), grupo 6 (70-79 años), grupo 7 (80-89 años), de todos los casos se identificó lateralidad del tumor, tipo y grado histológico del mismo, y posteriormente se hizo la división según inmunofenotipo (LUMINAL A, LUMINAL B , LUMINAL B + HER2, HER2/NEU, TRIPLE NEGATIVO)

Se realizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, media con desviación estándar, significancia estadística, tablas y gráficas.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva evaluando la frecuencia de presentación en las variables (cualitativas) con las cuales se construyeron tablas y gráficos para su descripción. Para determinar asociación de las variables cualitativas se realizaron pruebas de chi-cuadrada.

Para las asociaciones representadas entre dos variables cualitativas se efectuaron tablas cruzadas y se les realizará de igual forma prueba de chi-cuadrada.

Se tomó como referencia para significancia estadística $P < 0.05$.

Los datos recolectados y sus resultados se plasmaron en forma de gráficas, tablas.

Para el análisis estadístico los datos registrados en Microsoft Office Excel se estudiaron en el programa estadístico **SPSS®** versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación siguió rigurosamente las pautas y normativas establecidas en la Ley General de Salud y la declaración de Helsinki, según esta última “La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales” además “ En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Con base en estos puntos descritos en los apartados 6-9 de los principios generales de esta declaración de Helsinki. El investigador se compromete a salvaguardar en todo momento la intimidad y la confidencialidad de la información de los pacientes, ya que para el uso de estos datos se usarán archivos registrados en el archivo de patología, documentados mediante un folio interno, sin ser usados los nombres de los pacientes, ni siglas de los mismos, al ser un estudio retrospectivo no se va a comprometer el compromiso del médico respecto a la protección de la vida y salud de los pacientes, ya que no se realizará ningún tipo de intervención en estos.

Además, en relación a esta declaración de Helsinki, en cada investigación se debe estudiar la relación riesgo, costos beneficios de la misma, aclarando que en este proyecto se desarrolló un análisis retrospectivo de estudios histológicos e inmunohistoquímicos ya realizados en el laboratorio de patología del hospital general “Dr. Miguel Silva” por lo cual no afecta esta relación riesgo – costo ya que ninguno se ve afectado en la misma.

Y por último la investigación realizada mediante principios científicos soportados por una revisión bibliográfica actualizada, justificados en este proyecto mediante la descripción del protocolo de investigación.

Asimismo según la Ley general de Salud, en el título segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo I, artículo 17, este proyecto se considera una investigación sin riesgo, ya que es un método de investigación retrospectivo, en donde no se realiza ningún tipo de intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, dentro de los parámetros usados en este proyecto se revisaron los documentos registrados en el archivo de anatomía patológica.

La adhesión a estas normativas no solo fortalece la credibilidad y la validez del proyecto, sino que también protege los derechos y el bienestar de los participantes. Al seguir las regulaciones establecidas, se promueve la transparencia, la equidad y la responsabilidad en la investigación, lo que contribuye a la construcción de un cuerpo de conocimiento

confiable y útil para el avance científico y el beneficio de la sociedad. también garantiza la integridad y la ética en todas las etapas del estudio. Desde la selección de los expedientes encontrados en el archivo de patología, hasta la recopilación y análisis de datos, se llevaron a cabo siempre con apego a las disposiciones legales y éticas mencionadas previamente.

RESULTADOS

El estudio incluyó 486 reportes histológicos que contaban con perfil de inmunofenotipo asociado, de estos 48 no cumplieron con los requisitos de inclusión, por lo cual el grupo total fue de 438 casos.

Las variables tomadas en cuenta para el estudio incluyeron: edad, lateralidad, tipo de muestra, tipo histológico y grado histológico

EDAD

De los 438 casos incluidos en el estudio, se obtuvo una media de 53.40 años, con una desviación estándar de 12.60, con una edad mínima de 26 años y una máxima de 88 años, una mediana de 54 años, una moda de 58 años como se muestra en la figura 1.

Además respecto a la distribución de los casos dividiendo los mismos por décadas se encontró que el 73.96% de la población se encuentra entre la quinta y la séptima década, como se muestra en la figura 2

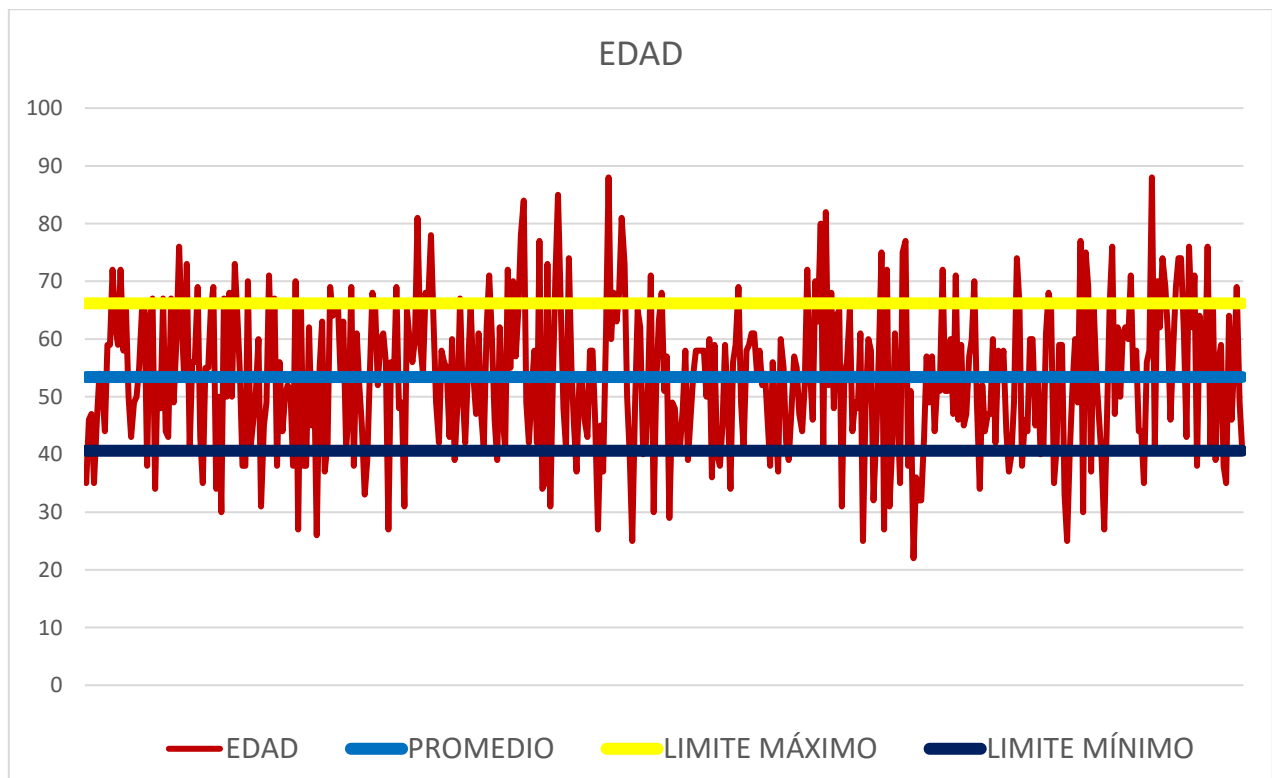


Figura 1. Promedio de edad

Tabla 1. Promedio de edad.

PROMEDIO	53.402746
DESVIACIÓN ESTANDAR	12.7691272
LÍMITE MÁXIMO	66.1718732
LÍMITE MÍNIMO	40.6336188

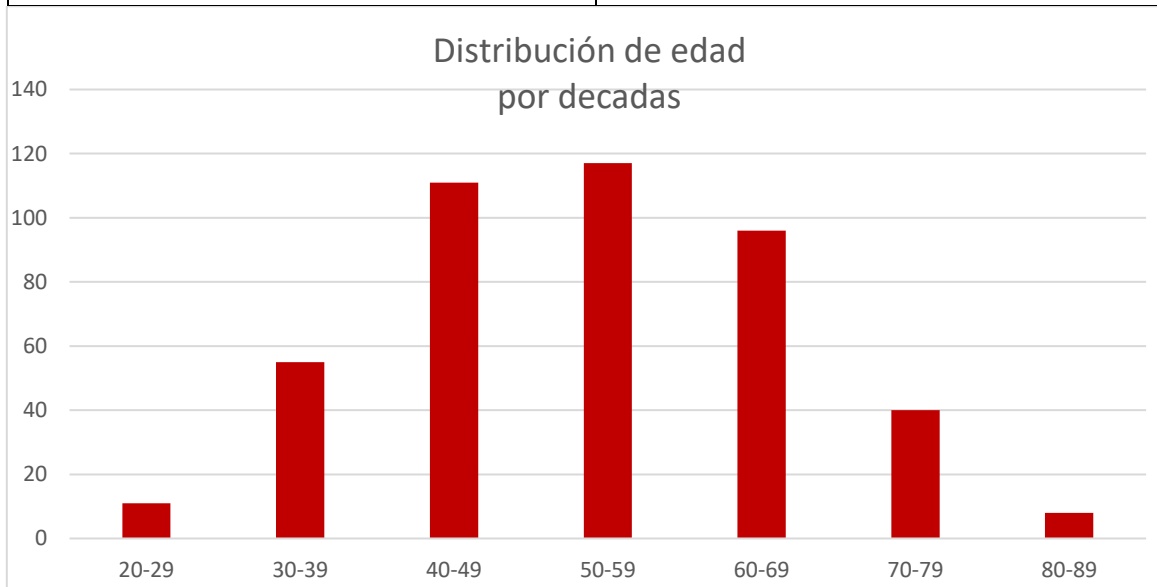


Figura 2 Distribución de las edades de los 438 casos divididos en décadas

Tabla 2. Rangos edad, relación pacientes y porcentaje total

RANGO EDAD (en años cumplidos)	NÚMERO DE PACIENTES (total de pacientes =438)	Porcentaje
20-29	11	2.51%
30-39	55	12.55%
40-49	111	25.34%
50-59	117	26.71%
60-69	96	21.91%
70-79	40	9.13%
80-89	8	1.82%

LATERALIDAD

Se encontro una ligera predominancia en la presentación en glandulas mamarias derechas representando el 57.4% (250) comparado con un 42.6% (188) Como se ve en la Figura 3

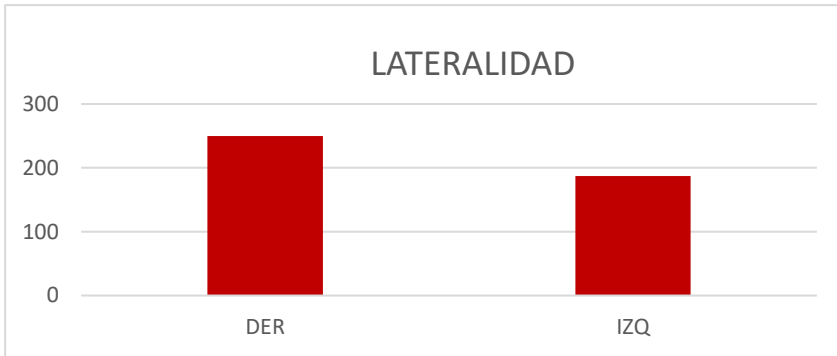


Figura 3 representa la lateralidad de presentación del tumor de mama.

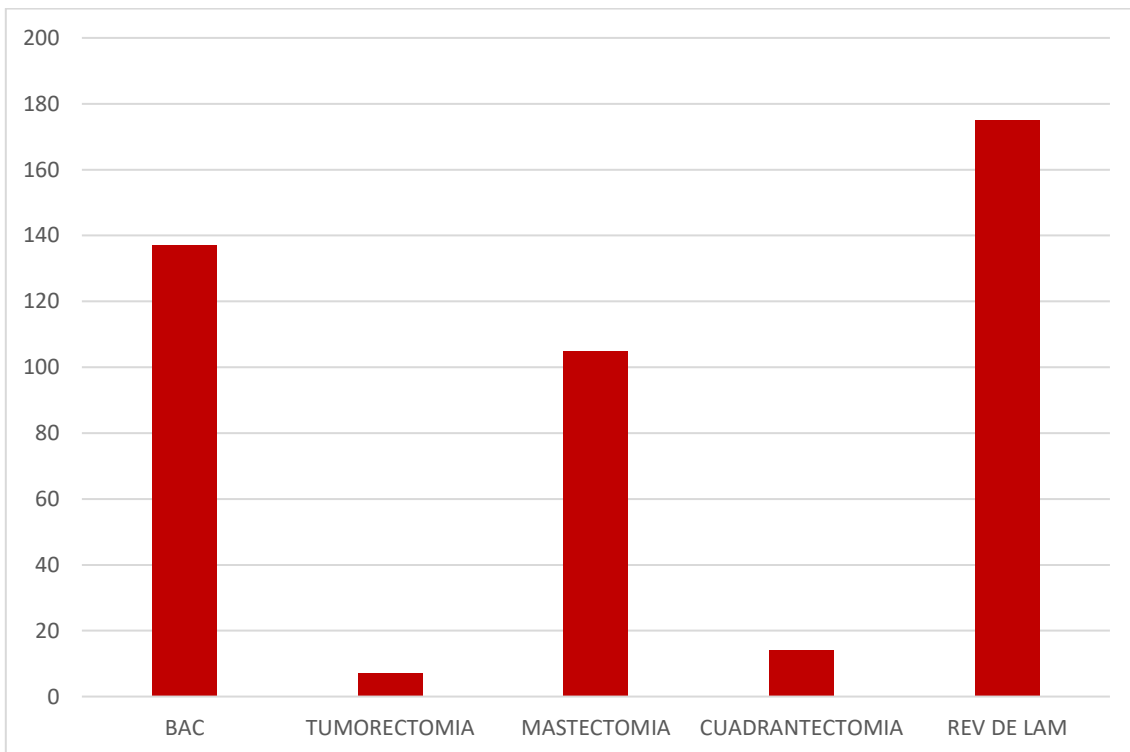


Figura 4 Tipo de muestra

Tabla 3. tipo de obtención de muestra BAC (biopsia con aguja de corte) Rev de lam (revisión de laminillas)

BAC	137
TUMORECTOMIA	7
MASTECTOMIA	105
CUADRANTECTOMIA	14
REV DE LAM	175

Respecto al tipo de muestra estudiado en el laboratorio el 39.9% correspondió a revisión de laminillas, seguido de las biopias con aguja de corte (BAC) con un 31.2%, las mastectomías representaron 23.9% y por último las cuadrantectomías y las tumorectomías con un 3.19% y un 1.59% repectivamente

TIPO HISTOLÓGICO

De los 438 casos de este estudio, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (NOS) con 400 casos (91%), de estos 399 casos 79 además se asociaban a un componente de CDIS, seguido del carcinoma lobulillar con 16 casos (4%) , carcinoma mucinoso 11 casos (3%), carcinoma ductal infiltrante micropapilar 5 casos, carcinoma ductal infiltrante papilar, carcinoma ductal infiltrante cribiforme 1 caso, carcinoma metaplasico 2 casos, carcinoma poco diferenciado 2 casos sumando entre todos el 3% restante Figura 4

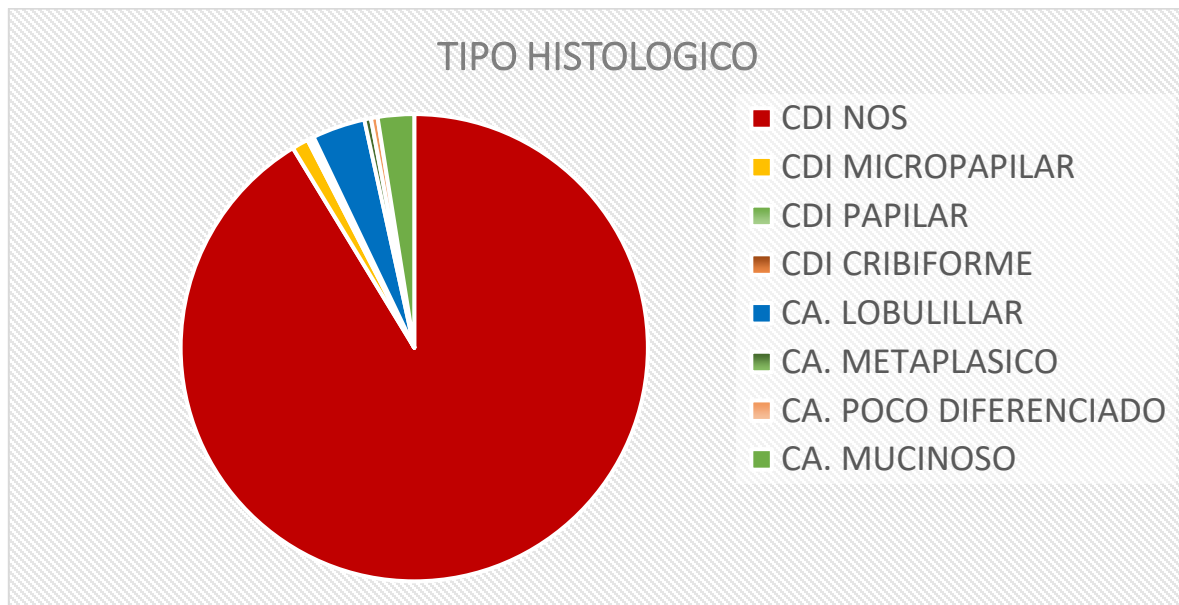


Figura 4 Tipo histológico CDI (carcinoma ductal infiltrante) NOS (no específico) CA. (carcinoma).

GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico se clasificó en grado 1 definidos por el scarff bloom richardson (SBR) (3-5 puntos) grado 2 SBR (6-7 puntos) grado 3 (8-9 puntos), el predominante en nuestro estudio es el grado 2 con un 55% de la totalidad de los casos.

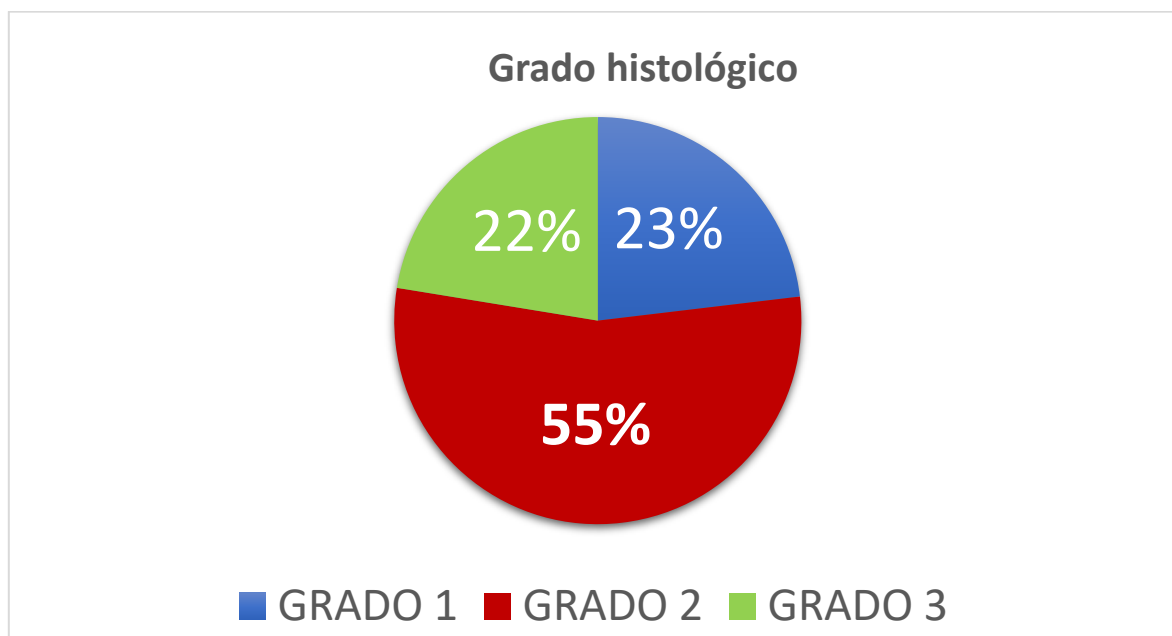


Figura 5. Grado histológico según escala scarff bloom richardson

Para evaluar si hay una relación entre el tipo de inmunofenotipo y los diferentes grupos etarios se hizo un análisis de chi cuadrada, donde no se encontró una significancia estadísticamente significativa ($p=0.073$). (Tabla 4)

Tabla 4 . Tabla cruzada inmunofenotipo vs edad

if			Edad							Total
			20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Luminal A	Recuento		2	8	31	28	29	9	4	111
	% dentro de edad		18.2 %	14.3 %	27.9 %	24.1 %	30.2 %	22.5 %	50.0 %	25.3 %
Luminal B	Recuento		4	11	26	32	25	17	3	118
	% dentro de edad		36.4 %	19.6 %	23.4 %	27.6 %	26.0 %	42.5 %	37.5 %	26.9 %
	Recuento		0	12	17	16	17	3	0	65

Luminal B + HER2	% dentro de edad	0.0%	21.4 %	15.3 %	13.8 %	17.7 %	7.5%	0.0%	14.8 %
Her2/Neu	Recuento	0	5	11	16	10	6	1	49
	% dentro de edad	0.0%	8.9%	9.9%	13.8 %	10.4 %	15.0 %	12.5 %	11.2 %
Triple negativo	Recuento	5	20	26	24	15	5	0	95
	% dentro de edad	45.5 %	35.7 %	23.4 %	20.7 %	15.6 %	12.5 %	0.0%	21.7 %
Total	Recuento	11	56	111	116	96	40	8	438
	% dentro de edad	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

p = 0.073 después de prueba chi-cuadrada

Para el análisis de la relación edad vs inmunofenotipo se realizaron pruebas de chi cuadrado, inicialmente dividiendo en diferentes grupos la edad se dividió por décadas en 6 grupos, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en este estudio, sin embargo al agrupar los casos en dos grupos de edad con edad menor de 50 años y pacientes con más de 49 años se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Tabla cruzada inmunofenotipo vs edad (dos grupos)

if			edad		Total
			20-49	50-90	
Luminal A	Recuento		41	70	111
	% dentro de edad		23.3%	26.7%	25.3%
Luminal B	Recuento		40	78	118
	% dentro de edad		22.7%	29.8%	26.9%
Luminal B + HER2	Recuento		28	37	65
	% dentro de edad		15.9%	14.1%	14.8%
Her2/Neu	Recuento		16	33	49
	% dentro de edad		9.1%	12.6%	11.2%
Triple negativo	Recuento		51	44	95

	% dentro de edad	29.0%	16.8%	21.7%
Total	Recuento	176	262	438
	% dentro de edad	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.026 después de prueba de chi cuadrada.

Respecto a la relación lateralidad contra inmunofenotipo no se encontro una relación estadísticamente significativa entre estas. (Tabla 6)

Tabla 6. Tabla cruzada lateralidad vs inmunofenotipo

lateralidad	DE	Recuento	If					Total
			Lumina I A	Lumina I B	Luminal B + HER2	Her2/ Neu	Triple negativo	
ad	R	Recuento	58	63	44	32	54	251
		% dentro de lateralidad	23.1%	25.1%	17.5%	12.7%	21.5%	100.0 %
		% dentro de if	52.3%	53.4%	67.7%	65.3%	56.8%	57.3%
IZQ		Recuento	53	55	21	17	41	187
		% dentro de lateralidad	28.3%	29.4%	11.2%	9.1%	21.9%	100.0 %
		% dentro de if	47.7%	46.6%	32.3%	34.7%	43.2%	42.7%
Total		Recuento	111	118	65	49	95	438
		% dentro de lateralidad	25.3%	26.9%	14.8%	11.2%	21.7%	100.0 %
		% dentro de if	100.0 %	100.0 %	100.0%	100.0 %	100.0%	100.0 %

p = 0.195 no hay relación estadísticamente significativa

DISCUSIÓN

El carcinoma mamario es una condición que debido a su alta incidencia, morbilidad, mortalidad es considerada de alto impacto para la salud pública a nivel mundial, según el reporte de GLOBOCAN 2020 es el más común en términos de incidencia y el segundo en mortalidad, según INEGI en México en 2022 el cáncer de mama tuvo una incidencia de 23790 en pacientes mayores de 20 años, con una incidencia nacional de 27.64 casos por cada 100mil habitantes, además representa el 9% de la totalidad de muertes por cáncer en el país con un total de 7888 casos. (1)(2)

Por lo cual a nivel mundial y con diferentes estrategias de cada país se busca no sólo un diagnóstico precoz sino además un tratamiento oportuno e individualizado para cada paciente. Este enfoque terapéutico tiene diferentes parámetros incluyendo tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, enfocados en este último se ha desarrollado una forma global de entender y tratar el cáncer de mama. (60)

Este parámetro usa técnicas de inmunohistoquímica de los cortes histológicos obtenidos en el laboratorio de anatomía patológica para finalmente dar un inmunofenotipo sobre el cual el grupo tratante enfocará sus conductas.

Hasta el momento hay diferentes estudios retrospectivos en donde se evalúan las características inmunohistoquímicas del cáncer de mama en diferentes países, tomamos como referencia población mexicana de la ciudad de México, población latinoamericana de Lima- Perú, y población europea de España, haciendo una comparación de estas con los datos obtenidos de pacientes atendidas en nuestro nosocomio ya que hasta el momento no se encuentran estudios de esta índole con población del estado de Michoacán. (58)(59)(60)

Considerando la edad como primer factor a comparar, se encontraron los siguientes hallazgos: En España, de los 194 pacientes incluidos en el estudio, la edad promedio fue de 57.2 años. En Perú, se incluyeron 330 pacientes, obteniéndose una media de 54.6 años. Finalmente, en la Ciudad de México, un estudio con 182 pacientes mostró una edad media de 53 años, similar a nuestro estudio, donde la edad media encontrada fue de 53.4 años.

El tipo histológico predominante en los cuatro estudios fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico, en España el estudio presenta este diagnóstico en el 100% de las pacientes (aunque no se especifica si hay o no un subtipo especial). En el realizado en la ciudad de México este correspondió al 64% de los casos, respecto a la población peruana un 88%, ahora en nuestro caso representó un 91% de los casos. (58)(59)(60)

Para el grado histológico sólo se incluyeron dos de los tres estudios puesto que el realizado en España no reportaba resultados en esta variable, mientras que el realizado en Perú si reporta con una frecuencia del 53.28% al grado II (moderado) compatible con los datos

reportados en el estudio realizado en el hospital ABC en la ciudad de México en dónde el 50% recibieron este grado histológico, de igual forma en nuestro estudio encontramos también un predominio marcado de este grado con un 55% de la totalidad de nuestros pacientes. (57)(58)

Respecto al inmunofenotipo se registran los datos en la siguiente tabla adaptada de los datos registrados en los estudios realizados en Perú, México y España (57,58,59)

Tabla 1. Inmunofenotipos registrados en los diferentes estudios. De creación propia, *Adaptado de los datos registrados en los estudios realizados en Lima, CDMX, Murcia, Morelia (57,58,59).*

	Luminal A	Luminal B	Luminal B + HER2	Her2/NEU	Triple negativo
Perú	40.1%	32.43%		11.97%	15.44%
ABC CDMX	48%	28.3%		18.7%	5%
España	50.5%	18.6%	9.3%	6.7%	15.9%
Michoacán	25.3%	26.9%	14.8%	11.2%	21.7%

En comparación a los otros tres estudios realizados se encuentra en la población del Hospital General “Dr. Miguel Silva” un menor porcentaje de casos del inmunofenotipo luminal A, de hecho en esta población se encontró mayor variabilidad respecto al porcentaje de presentación de los inmunofenotipos en comparación con otros estudios, además los casos triple negativo son superiores en comparación con los otros estudios, es importante aclarar que en dos de estos estudios no fue incluido en su desarrollo el inmunofenotipo mixto Luminal B+ Her2.

Se observa una una relación positiva respecto a características epidemiológicas, morfológicas e inmunofenotípicas al comparar con las referencias bibliográficas encontradas en distintos países e incluso al compararlo con otra ciudad de México. Sin embargo es importante tener en cuenta los hallazgos asociados a la disminución del porcentaje de pacientes con el inmunofenotipo luminal A y el aumento en el inmunofenotipo triple negativo para realizar estudios posteriores.

CONCLUSIONES

La prevalencia del carcinoma mamario en la población estudiada mostró una tendencia semejante a la identificada tanto a nivel nacional como internacional, siendo más frecuente en mayores de 50 años, sin embargo no se debe desestimar la población que se encuentra por debajo de esta edad ya que en nuestro estudio representó el 40.18% de la totalidad de nuestra muestra y además en estos fue más frecuente encontrar un inmunofenotipo triple negativo comparado con los pacientes de más de 50 años.

En relación con la clasificación e inmunofenotipos, hay en realidad una variedad significativa en estos, a pesar de lo demostrado en otros estudios similares al nuestro en otras

poblaciones. Confirmando la importancia de esta identificación ya que el tratamiento y por consiguiente pronóstico dependerá de esto.

Es importante mencionar que esta muestra no representa la totalidad de casos de cáncer de mama diagnosticados en este hospital, ya que no en todos fue posible realizar el perfil de inmunohistoquímica principalmente por ausencia o vencimiento de algún reactivo usado en la misma.

En conclusión, este tipo de investigaciones en relación al cáncer de mama en este hospital de referencia ha proporcionado información útil que puede guiar futuras investigaciones, incentivar respecto a la importancia de la realización de estudios de prevención y tamizaje, y además optimizar el tratamiento individualizado de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: World Health Organization; 2020. <https://gco.iarc.fr/>
- 2 Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) Resultados sobre el cáncer en México; INEGI;2022 Disponible en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANCER22.pdf
- 3 Secretaría de Salud de Michoacán. Aumenta detección oportuna de cáncer de mama en Michoacán. Ciudad de México: Gobierno del Estado de Michoacán; <https://salud.michoacan.gob.mx/aumenta-deteccion-oportuna-de-cancer-de-mama-en-michoacan/>
- 4 Pawlina W. Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology. 9a ed. Baltimore, MD, EEUU: Wolters Kluwer Health; 2023.
- 5 Mills, S. E. (2013). Histology for Pathologists (4a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- 6 Loibl, Sibylle et al. "Breast cancer." *Lancet* 2021; 397,10286:1750-1769. Disponible en doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
- 7 Ma F, Li H, Wang H, Shi X, Fan Y, Ding X. et al. Enriched CD44(+)/CD24(-) population drives the aggressive phenotypes presented in triple-negative breast cancer (TNBC) *Cancer letters*. 2014; 353:153–9.
- 8 Chen F, Chen J, Yang L, Liu J, Zhang X, Zhang Y, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells. *Nature cell biology*. 2019;21,4:498-510. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0299-0>
- 9 Liu X, Li J, Cadilha BL, Markota A, Voigt C, Huang Z, et al. Epithelial-type systemic breast carcinoma cells with a restricted mesenchymal transition are a major source of metastasis. *Sci Adv* 2019;5(6): eaav4275. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aav4275>
- 10 Ishay-Ronen D, Diepenbruck M, Kalathur RKR, Sugiyama N, Tiede S, Ivanek R, et al. Gain fat—lose metastasis: Converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis. *Cancer Cell*. 2019;35(1):17-32. e6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2018.12.002>
- 11 Wang X, Wang C, Guan J, Chen B, Xu L, Chen C. Progress of Breast Cancer basic research in China. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2069–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.60631>
- 12 World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Breast, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- 13 Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int*. 2022; 2022:1–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/9605439>
- 14 Friedrich M, Felberbaum R, Krämer S, Axt-Fliedner R, Diedrich K. Ductal carcinoma in situ of the breast: diagnosis and management. *Onkologie*. 2003;26(6):588–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000074157>

- 15 Badve S, A'hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: A comparative study with long follow-up. *Hum Pathol.* 1998;29(9):915–23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90196-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90196-4)
- 16 Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology.* 2019;51(6):563–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2019.07.005>
- 17 Wen HY, Brogi E. Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):123–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
- 18 Brogi E. The morphologic spectrum of lobular carcinoma in situ (LCIS) observations on clinical significance, management implications and diagnostic pitfalls of classic, florid and pleomorphic LCIS. *Virchows Arch.* 2022;481(6):823–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-022-03299-3>
- 19 King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular carcinoma in situ: A 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3945–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.61.4743>
- 20 Lester SC, Hicks DG. *Diagnostic Pathology: Breast.* 3a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2021
- 21 McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01384-6>
- 22 Sakhri S, Aloui M, Zemni I, Kamoun S, Slimene M, Rahal K. Pure tubular carcinoma of the breast: a case series. *J Med Case Rep [Internet].* 2023;17(1):284. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-023-03950-w>
- 23 Romano AM, Wages NA, Smolkin M, Fortune KL, Atkins K, Dillon PM. Tubular carcinoma of the breast: institutional and SEER database analysis supporting a unique classification. *Breast Dis.* 2015;35(2):103–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/BD-140396>
- 24 Chen J-X, Zhang W-W, Dong Y, Sun J-Y, He Z-Y, Wu S-G. The effects of postoperative radiotherapy on survival outcomes in patients under 65 with estrogen receptor positive tubular breast carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1177-9>
- 25 Wen C, Xu W, Qin G, Zeng H, He Z, Wang S, et al. Pure and mixed tubular carcinoma of the breast: Mammographic features, clinicopathological characteristics and prognostic analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/15330338211045198>
- 26 Demir S, Sezgin G, Sari AA, Kucukzeybek BB, Yigit S, Etit D, et al. Clinicopathological analysis of invasive cribriform carcinoma of the breast, with review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2021;54(151794):151794. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151794>
- 27 Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of the breast: a SEER population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31): e1309 doi:10.1097/MD.0000000000001309

- 28 Xia L, Chen X. Invasive cribriform carcinoma of the breast: A case report. *Asian J Surg.* 2023;46(2):1130–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.08.012>
- 29 Kuzmiak CM, Calhoun BC. Pure mucinous carcinoma of the breast: Radiologic-pathologic correlation. *J Breast Imaging.* 2023;5(2):180–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jbi/wbac084>
- 30 Ginter PS, Tang X, Shin SJ. A review of mucinous lesions of the breast. *Breast J.* 2020;26(6):1168–1178. Disponible en Doi: 10.1111/tbj.13878.
- 31 Harrison BT, Dillon DA. An Update of Mucinous Lesions of the Breast. *Surg Pathol Clin.* 2018; doi: 10.1016/j.path.2017.09.00.
- 32 Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast.* 2020; 49:87–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.002>
- 33 García-Labastida L, Garza-Guajardo R, Barboza-Quintana O, Rodríguez-Sánchez IP, Ancer-Rodríguez J, Flores-Gutiérrez JP, Gómez-Macías GS. CDX-2, MUC-2 and B-catenin as intestinal markers in pure mucinous carcinoma of the breast. *Biol Res.* 2014; 47(1):43 Doi: 10.1186/0717-6287-47-43.
- 34 Lei T, Shi YQ, Chen TB. Mammary mucinous cystadenocarcinoma with long-term follow-up: molecular information and literature review. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-023-01302-2>
- 35 Moatasim A, Mamoon N. Primary Breast Mucinous Cystadenocarcinoma and Review of Literature. *Cureus.* 2022. 12;14(3): e23098 Disponible en Doi: 10.7759/cureus.23098.
- 36 Jain E, Kumar A, Jain R, Sharma S. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: A rare case report with review of literature. *Int J Surg Pathol.* 2021;29(7):740–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1066896921991650>
- 37 Budzik MP. Primary breast mucinous cystadenocarcinoma-histopathological analysis. *Transl Cancer Res.* 2023;12(2):230–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-22-2744>
- 38 Verras G-I, Mulita F, Tchabashvili L, Grypari I-M, Sourouni S, Panagodimou E, et al. A rare case of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Prz Menopauzalny.* 2022;21(1):73–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/pm.2022.113834>
- 39 Hao S, Zhao Y-Y, Peng J-J, Ren F, Yang W-T, Yu K-D, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had no difference in prognosis compared with invasive ductal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):286. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36362-8>
- 40 Yang Y-L, Liu B-B, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: An update. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(8):799–805. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2016-0040-RA>
- 41 Cheng L-H, Yu X-J, Zhang H, Zhang H-J, Jia Z, Wang X-H. Advances in invasive micropapillary carcinoma of the breast research: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(1): e36631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000036631>

- 42 Verras G-I, Tchabashvili L, Mulita F, Grypari IM, Sourouni S, Panagodimou E, et al. Micropapillary breast carcinoma: From molecular pathogenesis to prognosis. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2022;14:41–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S346301>
- 43 Provenzano E, Gatalica Z, Vranic S. Carcinoma with apocrine differentiation. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed) *Breast tumours*, 5th edn. IARC, Lyon; 2019.
- 44 Quinn CM, D'Arcy C, Wells C. Apocrine lesions of the breast. *Virchows Arch*. 2022;480(1):177–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-021-03185-4>
- 45 Vranic S, Feldman R, Gatalica Z. Apocrine carcinoma of the breast: A brief update on the molecular features and targetable biomarkers. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(1):9–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2016.1811>.
- 46 Liao H-Y, Zhang W-W, Sun J-Y, Li F-Y, He Z-Y, Wu S-G. The clinicopathological features and survival outcomes of different histological subtypes in triple-negative breast cancer. *J Cancer*. 2018;9(2):296–303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.22280>
- 47 corso G, Criscitiello C, Nicosia L, Pesapane F, Vicini E, Magnoni F, et al. Metaplastic breast cancer: an all-round multidisciplinary consensus. *Eur J Cancer Prev*. 2023;32(4):348–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000794>
- 48 Khoury T. Metaplastic breast carcinoma revisited; Subtypes determine outcomes: Comprehensive pathologic, clinical, and molecular review. *Surg Pathol Clin*. 2022;15(1):159–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2021.11.011>.
- 49 Thomas HR, Hu B, Boyraz B, Johnson A, Bossuyt VI, Spring L, et al. Metaplastic breast cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;182(103924):103924. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103924>
- 50 McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinoma: Update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1492–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0396-RA>
- 51 Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Hernández-Hernández B, Bautista-Piña V, Labastida-Almendaro S, Rodríguez-Cuevas S. Carcinoma metaplásico de mama y repercusión de la expresión de p63 y citoqueratina 5/6: experiencia de 40 pacientes [Metaplastic carcinoma of the breast and the impact of the p63 and cytokeratin 5/6: experience of 40 patients]. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(3):127-35.
- 52 Chaudhary D, Balhara K, Mandal S, Mallya V, Tomar R, Khurana N, et al. Metaplastic breast carcinoma: Analysis of clinical and pathologic features, a five-year study. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(5):1226–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1229_21
- 53 Bansal C, Pujani M, Sharma KL, Srivastava AN, Singh US. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):839–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.140979>
- 54 Cardenas J, Bargalló J, Cervantes G, Arce C, Bautista V, Chávez M. et al. Consenso Mexicano del diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario; 2023, p. 60
- 55 Gamboa Ó, Buitrago LA, Lozano T, Dieleman S, Gamboa C, Guzmán ÉL, et al. Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(2):52–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2016.02.003>

56 González-Robledo MC, Wong R, Ornelas HA, Knaul FM. Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *Ecancermedicallscience*. 2015; 9:587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2015.587>

57 Salazar-Segovia J, González-Balboa P, Montoya-Mendoza N, Sánchez-García LM, Hinojosa-Rodríguez KA, López-Rioja MJ, et al. Relación entre hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama. *Ginecol Obstet Méx* [revista en la Internet]. 2019 ;87(3):177-185. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412019000300004&lng=es.

58 Chachaima-Mar JE, Pineda-Reyes J, Marin R, Lozano-Miranda Z, Chian-García C. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. *Rev Med Hered* [Internet]. 2020 Oct [citado 2024 Jul 16];31(4):235-241. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000400235&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i4.3855>.

59 Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? *Cir Esp* [Internet]. 2008;84(3):138-45. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x\(08\)72155-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x(08)72155-9).

60 Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The history of early breast cancer treatment. *Genes (Basel)* 2022;13(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13060960>

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

FOLIO DE QUIRÚRGICO: _____

FOLIO DE INMUNOHISTOQUIMICA: _____

SEXO: _____ **EDAD:** _____

TIPO DE MUESTRA (marcar con una X)

BAC () BIOPSIA INCISIONAL () BIOPSIA ESCISIONAL () TUMORECTOMIA ()

CUADRANTECTOMIA () MASTECTOMIA () REVISION DE LAMINILLAS ()

TIPO HISTOLÓGICO	MARCAR CON UNA X	MARCAR CON UNA X SI ASOCIADO TIENE CARCINOMA IN SITU
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE		
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE TIPO NO ESPECIFICO		
CARCINOMA MUCINOSO		
CARCINOMA METAPLASICO		
CARCINOMA MICROPAPILAR		
CARCINOMA POCO DIFERENCIADO		

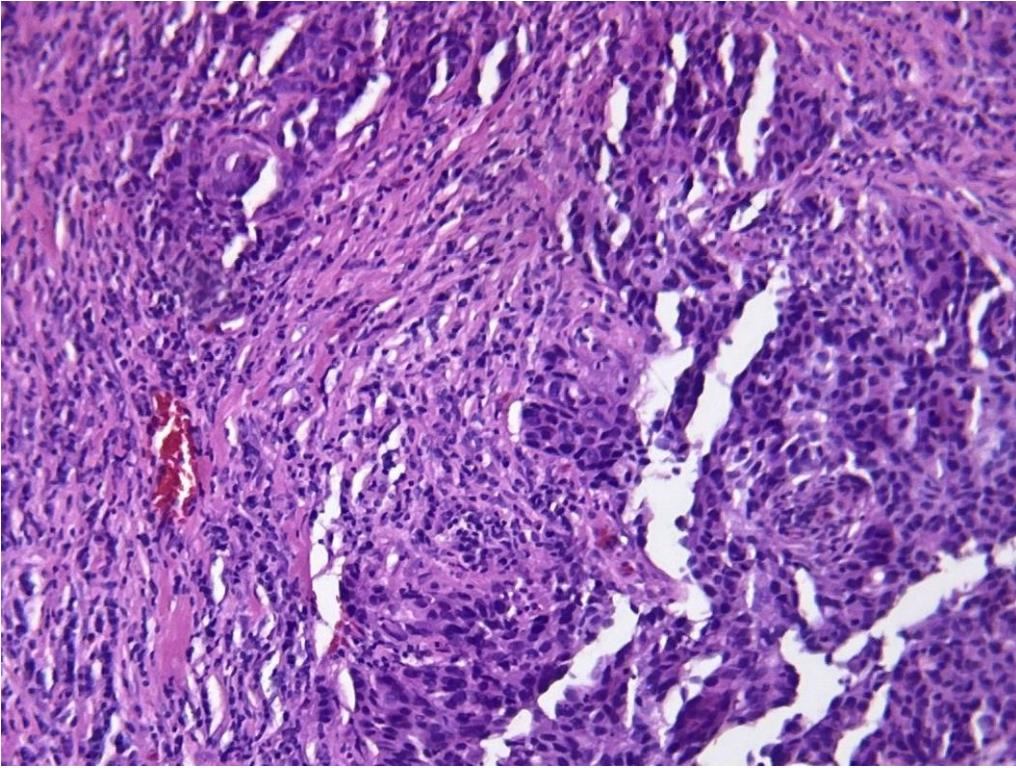
GRADO HISTOLÓGICO (SEGÚN SBR) (marcar con una x)

GRADO 1 ___ GRADO 2 ___ GRADO 3 ___

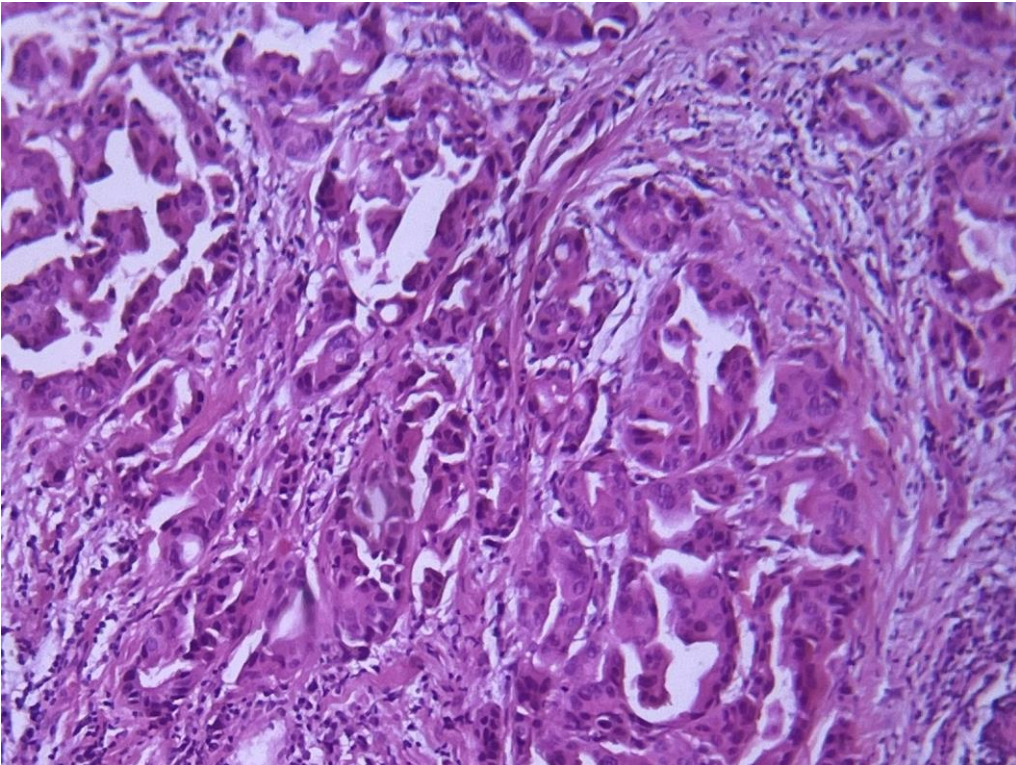
LATERALIDAD (marcar con una X) DERECHA ___ IZQUIERDA ___

INMUNOFENOTIPO (marcar con una x)

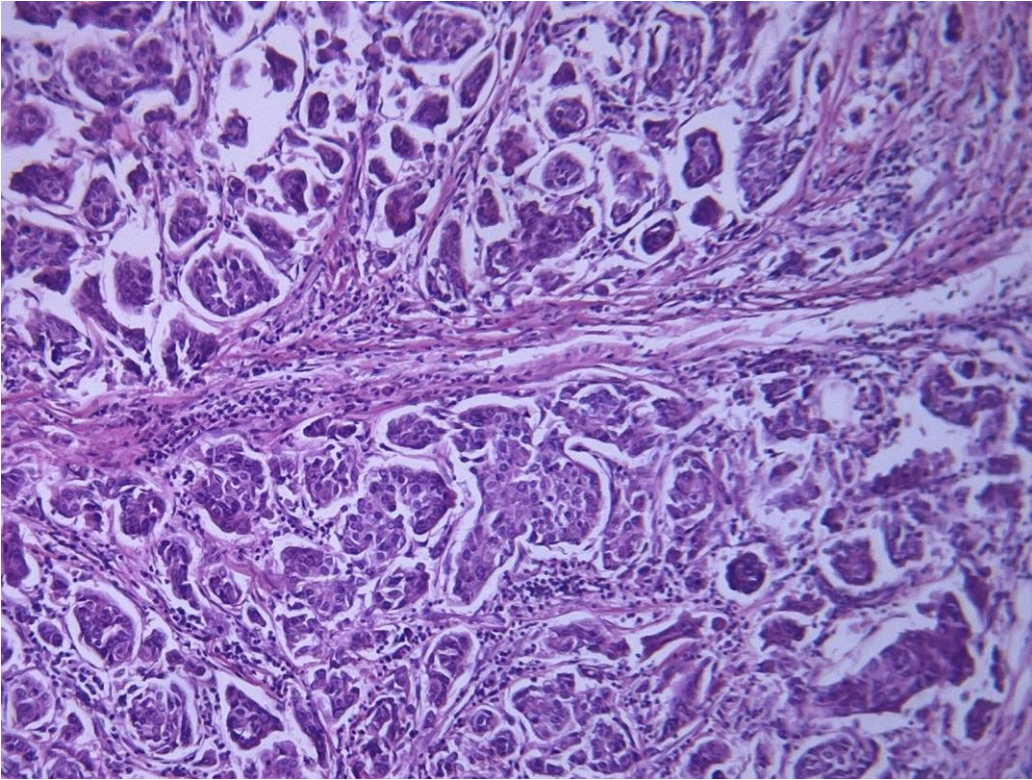
LUMINAL A ___ LUMINAL B ___ LUMINAL B + HER2/NEU ___ HER2/NEU ___ TRIPLE NEGATIVO ___



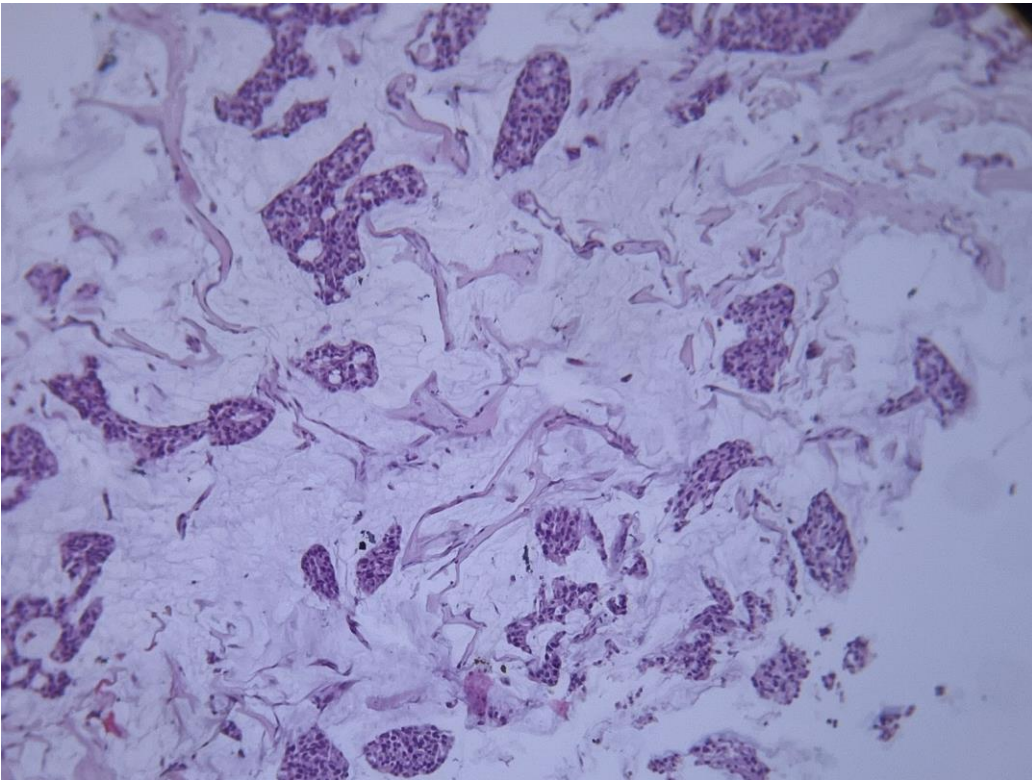
ANEXO 2. Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (NOS) grado 2 SBR 7 (3+2+2).



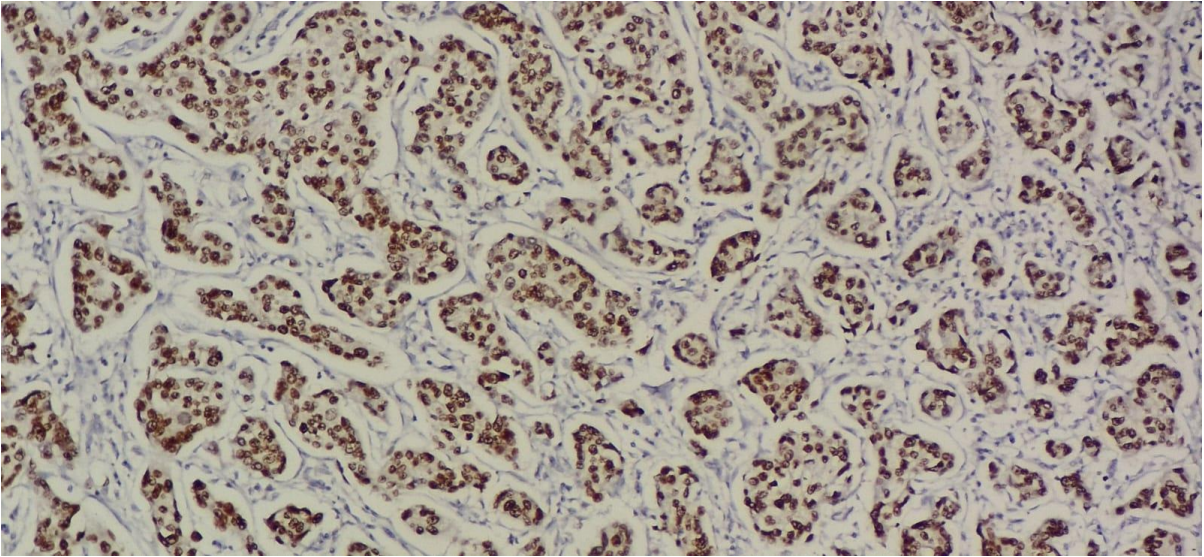
ANEXO 3. Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (NOS) grado 1 SBR 5 (2+2+1).



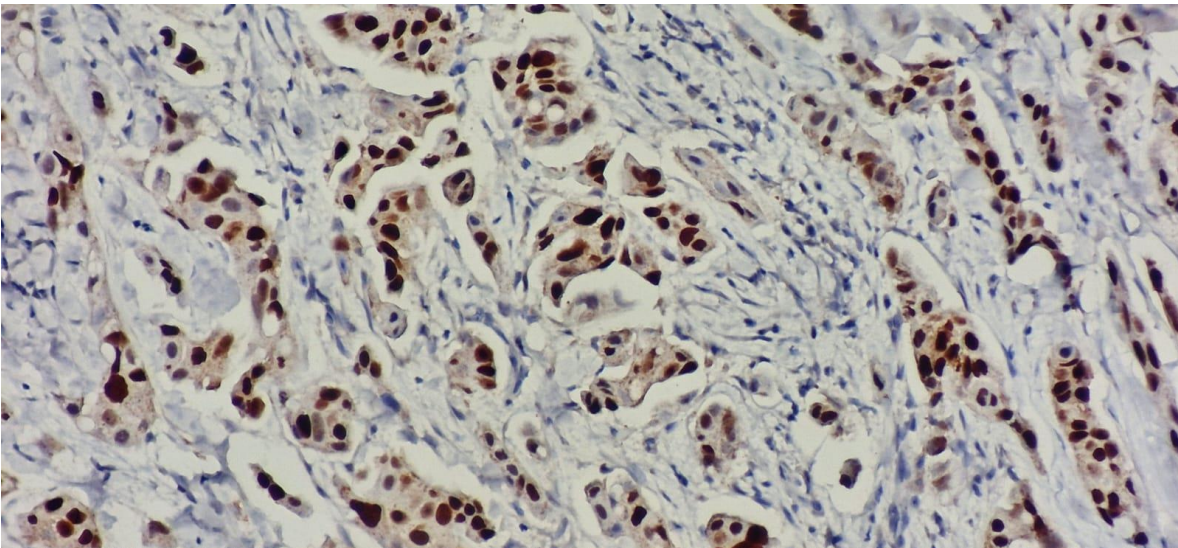
ANEXO 4. Carcinoma micropapilar grado 1 SBR 5 (2+2+1).



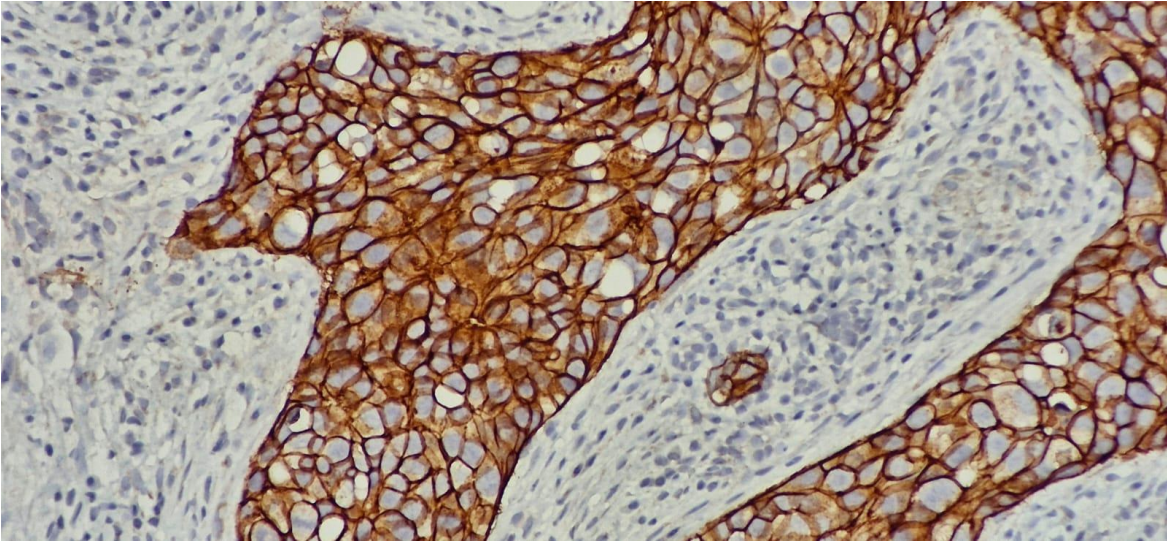
ANEXO 5. Carcinoma mucinoso grado 1 SBR 4(2+1+1)



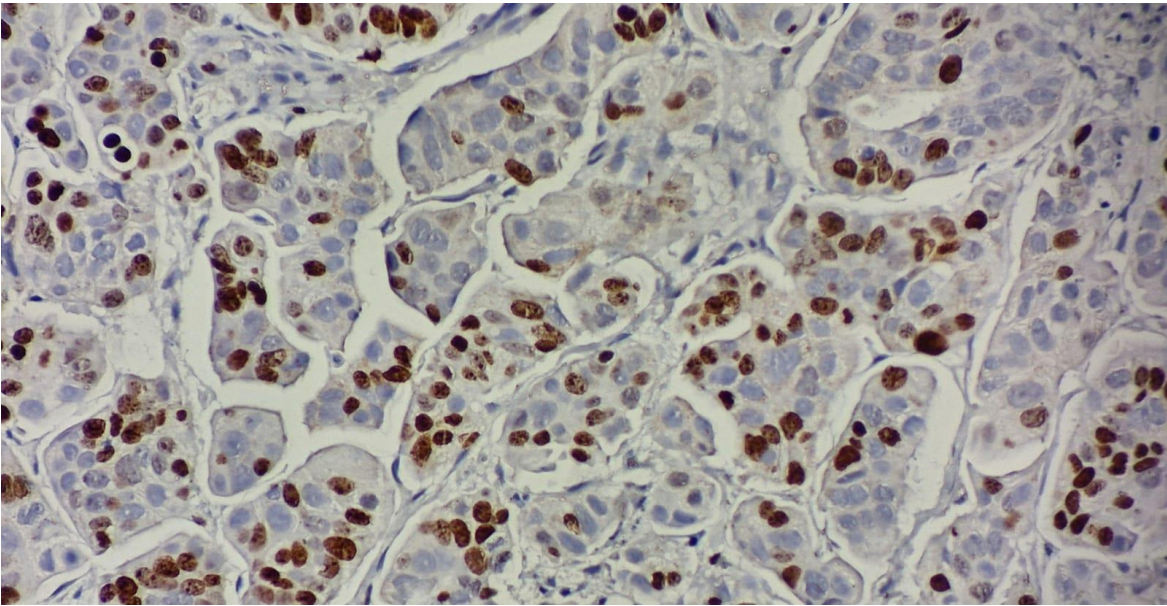
ANEXO 6. Receptor de estrogenos (ER) reactividad nuclear , intensidad 3+ porcentaje 100%.



ANEXO 7. Receptor de progesterona (PR), reactividad nuclear, intensidad 3+, porcentaje 90%.



ANEXO 8. Her2/Neu, reactividad membrana, intensidad 3+, porcentaje 100%.



ANEXO 9. Ki67, reactividad nuclear, intensidad 3+, porcentaje 15%.