

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN - MANAGUA
Facultad de Medicina
HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERON G.**



**Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma
Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre-Menopáusica atendidas en el
Hospital Bertha Calderón Roque. En el período de Enero de 2014 a
Julio 2015**

**Tesis para optar al título de:
Especialista en Anatomía Patológica**

Autor:

Dr. Víctor Manuel Berríos Alvarado
Residente de tercer año

Tutora:

Dra. Venus María Tapia López
Especialista en Anatomía Patológica

Managua, 2016

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Agradecimientos

A Dios por permitirme permanecer y ser principal pilar de apoyo.

A mis padres por el apoyo incondicional brindado durante todo el transcurso de mi formación profesional y personal.

A mis maestras por el traspaso de sus conocimientos con tan incondicional sentimiento y dedicación.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Dedicatoria

A mis padres por la guía, esfuerzo y amor brindado durante todo este tiempo.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

OPINION DE LA TUTORA

El cáncer de mama está muy documentado en todos sus aspectos, a través del tiempo se han logrado avances significativos en métodos diagnósticos, evaluación de factores pronósticos y modalidades de tratamiento. No obstante, las bondades de estos avances no logran llegar a todas las mujeres.

El cáncer de mama en Nicaragua, al igual que en otras partes del mundo, tiene repercusiones devastadoras para la familia. Cuando hablamos de mujeres jóvenes con esta enfermedad, el manejo es un reto para los médicos tratantes puesto que se conoce del comportamiento más agresivo del cáncer en este tipo de pacientes.

Desafortunadamente en nuestro medio la opción terapéutica se ve limitada por carencia de información en relación al comportamiento biológico de las enfermedades, cada paciente en particular de acuerdo a sus características moleculares.

Una de las herramientas utilizadas en el cáncer de mama, es la aplicación de inmunohistoquímica al tumor diagnosticado, para conocer cómo se espera se comporte y elegir opciones terapéuticas. No obstante, aunque en otros países éste estudio es rutinario, nosotros aun no contamos con él, en las unidades de salud pública, que es a donde acuden la mayoría de las mujeres con esta enfermedad. Podríamos decir que el abordaje terapéutico en numerosos casos, prácticamente se hace a ciegas, con la consiguiente inversión de recursos económicos mal dirigidos.

Esta situación, desde todo el punto de vista, preocupante, es lo que impulso al Dr. Víctor Manuel Berrios a incursionar en el problema optando como tema de su tesis:

“Correlación histopatológica e inmunohistoquímica para Carcinoma ductal Invasor de mama en mujeres premenopáusicas, atendidas en el hospital Bertha Calderón Roque en el periodo Enero 2014 a Julio 2015.”

Información derivada del estudio puede explicar las diferencias del comportamiento de los diversos subtipos del carcinoma mamario que sufren

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

nuestras mujeres y provee al equipo médico tratante elementos para orientar el manejo de las pacientes.

Considero que el trabajo es merecedor de reconocimiento por el esfuerzo de presentar una muestra con rigor científico, que tenga como resultado beneficio para las pacientes y además que obtenga atención de todos los involucrados en la problemática, para que aunemos esfuerzos y juntos podamos avanzar en mejorar el pronóstico de quienes todo lo merecen, nuestras queridas pacientes.

Dra. Venus María Tapia López.

Medico Patóloga HEBCR

Cod. MINSA 20796

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Índice

Introducción	1
Resumen.....	3
Antecedentes	6
Justificación	11
Planteamiento del problema	13
Objetivos	14
Objetivo General:	14
Objetivos Específicos:.....	14
Marco teórico.....	15
Diseño Metodológico	39
Resultados	50
Discusión	52
Conclusiones.....	55
Recomendaciones	56
Bibliografía	57

[Anexos](#)

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Introducción

La mortalidad global por cáncer solo muestra una mínima o nula reducción en países desarrollados, siendo un problema mayor en la salud pública mundial. El cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las de trauma, son las causas más frecuentes de mortalidad poblacional.

Una de las áreas de la medicina que más se han beneficiado de la caracterización del genoma ha sido la oncología, tanto para entender los mecanismos básicos de los procesos de transformación neoplásica, como para el desarrollo de nuevos servicios que proporcionen una mejor evaluación del riesgo en estos pacientes. Esto ha proporcionado una nueva área de investigación en oncología basada en la caracterización genómica de las neoplasias: la oncogenómica.

El cáncer de mama constituye uno de los primeros ejemplos de la aplicación de la oncogenómica en la práctica clínica. A partir de perfiles moleculares y genéticos se ha conseguido una mejor clasificación de los tumores, comprendiendo la heterogeneidad de esta enfermedad y revolucionando a su vez el enfoque terapéutico personalizado y aumentando con ello la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes. (Martín, 2014)

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados. Debido al comportamiento agresivo de algunas variedades y dado que la mama es un órgano accesible para el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento.

Se utilizan de rutina: tamaño del tumor, tipo histológico del mismo, pleomorfismo celular y nuclear, índice mitótico, presencia de necrosis,

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

invasión vascular, estado de los receptores hormonales y de los ganglios linfáticos axilares, Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para predecir el curso de la enfermedad. Los avances de la biología molecular han permitido descubrir nuevos marcadores que ya se han incorporado a la práctica clínica y que brindan una importante información acerca del comportamiento biológico del tumor y la posible respuesta a la radio o quimioterapia y por lo tanto, orientan la terapéutica a implementarse. (Coronato, 2002).

En Nicaragua la posibilidad que una paciente tiene para saber el pronóstico y la mejor recomendación terapéutica al ser diagnosticada de Cáncer de Mama son muy escasas, organizaciones e instituciones que aportan a la salud en el país favorecen, en ocasiones, una mayor resolución a la problemática, es evidente que por el nivel socioeconómico del país es complicado para las pacientes asumir el gasto que conlleva la aplicación de pruebas más específicas y de mejor resolución ante esta patología, debido a esto es importante reconocer que el pronóstico y respuesta a la terapéutica aplicada con poco acierto generaran cifra a la mortalidad de más mujeres por Cáncer de mama. De manera curiosa la gran mayoría que padecen las peores patologías es la población más pobre que difícilmente puede invertir en su salud. Específicamente en la temática del cáncer de seno, en muchos estudios se ha visto el beneficio de la realización de estas pruebas de marcadores inmunohistoquímicos, lo cual justifica la aplicación de las mismas, además reconociendo en pacientes jóvenes tratamientos idóneos que permitan una mejor sobrevivida.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Resumen

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados. Debido al comportamiento agresivo de algunas variedades y dado que la mama es un órgano accesible para el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento.

Se utilizan de rutina: tamaño del tumor, tipo histológico del mismo, pleomorfismo celular y nuclear, índice mitótico, presencia de necrosis, invasión vascular, estado de los receptores hormonales y de los ganglios linfáticos axilares, Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para predecir el curso de la enfermedad. Los avances de la biología molecular han permitido descubrir nuevos marcadores. En Nicaragua la posibilidad que una paciente tiene para saber el pronóstico y la mejor recomendación terapéutica al ser diagnosticada de Cáncer de Mama son muy escasas, organizaciones e instituciones que aportan a la salud en el país favorecen, en ocasiones, una mayor resolución a la problemática.

Se realizó el presente estudio para aplicar la clasificación histológica y correlacionarla con clasificación utilizando estudios inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama que nos permita crear referencia comparativa que demuestre un mejor instrumento para valorar terapéutica y pronóstico de estas pacientes en el Hospital Bertha Calderón de Managua.

Fue un estudio Observacional, descriptivo de corte longitudinal. El estudio se realizó en el servicio de Anatomopatología del Hospital entre el periodo de Enero 2014 a Julio de 2015, en total fueron 52 Mujeres las que presentaron Cáncer de Mama pero solo se incluyeron 30 por haber cumplido los criterios

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

de inclusión. La fuente de información fue secundaria, tomada de los expedientes clínicos, de los reportes de la evaluación histopatológica, y reportes de el examen especial inmunohistoquímico aplicando Receptor de Estrógeno, R. de Progesterona, Her2, Ki-67.

La información obtenida se introdujo en base de datos SPSS 22.0 para Windows, posteriormente se analizó frecuencia para establecer cruces de interés que nos permitió identificar datos de correlación para conocer asociación entre los resultados histopatológicos y las característica de los pacientes, así también con la clasificación por estudios inmunohistoquímicos utilizando la prueba de Chi Cuadrado y el coeficiente de contingencia (v. sig o $p < 0.05$).

Los resultados demuestran: De manera general el grado histológico que presentaron las mujeres con Cáncer Ductal Invasor de Mama fue el Grado II, siendo el 63.3% (19). El mayor porcentaje de mujeres entre edades de 32 a 40 el resultado inmunohistoquímico que más se evidencio con 43.4% fue triple negativo y Her2 pero la correlación no era significativamente estadística con un valor $p > 0.05$. Según las características histopatológicas de la lesión el 43.3% de las mujeres con Cáncer evidenciaron; necrosis y permeación vasculolinfática, el 40.0% tenían infiltrado inflamatorio. Al correlacionar los resultados inmunohistoquímicos con el grado histológico de la lesión del 46.7% categorizadas como Luminal B, el 30.0% evidenciaron grado II del Cáncer y los que resultaron como Triple negativo 36.7%, tenían el 20.0% Grado II y el 13.3% Grado III. La asociación de los resultados inmunohistoquímicos demostraron que entre el triple negativo y el Her2 el 26.7%, tuvieron las lesiones con diámetros mayores a 2.5cm,

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Conclusión: Al final según la clasificación histopatológica las lesiones de grado II fueron las más comunes en la población que se incluyó en el estudio. Y de acuerdo a la clasificación inmunohistoquímica lo más frecuente que se logró demostrar fue la categoría Luminal B. pero no hubo correlación estadísticamente significativa.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Antecedentes

A nivel internacional.

Estudio realizado en Cuba sobre receptores Hormonales y otros factores pronósticos en Cáncer de Mama. Fueron estudiados 1,509 tumores de mujeres cubanas diagnosticadas con cáncer de mama. Se determinó la expresión de los receptores hormonales (RH) y se correlacionó con un grupo de factores pronósticos, tales como: la edad, la dimensión mayor (dm) del tumor, el tipo histológico, el grado nuclear, el grado histológico, el número de ganglios axilares metastásicos y el estadio clínico.

La expresión del receptor de estrógeno (RE) se asoció a un bajo grado nuclear e histológico y a menor tamaño tumoral ($p < 0.05$). El análisis de la edad al momento del diagnóstico mostró, que el grupo de pacientes de más de 50 años, presentó una mayor expresión de este RH ($p < 0.05$). De manera general, las pacientes en estadios clínicos más tempranos presentaron una mayor expresión de RE ($p < 0.05$). En cuanto a la expresión de RH, en esta muestra el 53 % de los tumores resultaron RE + y el 49 % RP +. De igual forma, en el 38% de los casos ambos receptores fueron positivos y en el 28%, ambos resultaron negativos.

La combinación RE +/- RP – se observó en el 23% y solamente en el 11 % de los casos se presentó la combinación RE -/ RP +. De hecho, en este reporte se establece que aproximadamente el 72% de los tumores estudiados expresaron algún nivel de hormono-dependencia. Este es el primer reporte de expresión de los RH en Cuba, utilizando el método inmunohistoquímico y una muestra representativa de tumores mamarios diagnosticados en las

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

diferentes provincias del país. (Álvarez Goyanes, Escobar Pérez, Camacho Rodríguez, Orozco López, Franco Odio, & LLanes Fernández, 2008).

Resultados de un estudio realizado en 320 pacientes entre enero de 2007 y julio de 2009, en las cuales se identifica un cáncer de mama, realizado en el servicio de patología de La Clínica de Mamas, de Barquisimeto, Estado de Lara, Venezuela. El tumor más frecuente fue Luminal A (60,63%), seguido por Basal Like (28,75%) Her2neu (9,06 %) y Luminal B (1,56 %). Los de peor pronóstico como los Basal Like y Her2neu, se consiguió mayor número de tumores palpables y menos diagnóstico subclínico por imágenes, mayor frecuencia en los grupos de menor edad, con mayor tamaño al examen físico y tumores más indiferenciados. Fue necesario iniciar tratamiento de quimioterapia de inducción como primera modalidad terapéutica en un 60,68 % de los Basal Like y 62,06 % de Her2neu, superior al 52,57 % de los tumores Luminal A. se llega a concluir que la clasificación molecular permite identificar a los tumores con peor pronóstico. Las características histológicas también han identificado grupos de riesgo, pero con connotaciones terapéuticas muy generales. La clasificación molecular determina la posibilidad de suministrar tratamientos de quimioterapia más selectivos. (Uribe, y otros, 2010; Coronato, 2002).

Con el objetivo de clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos y analizar las características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas y los patrones de supervivencia y recaída de los distintos subtipos, se han clasificado 272 pacientes quirúrgicamente por el Servicio de Cirugía General del Hospital de Navarra (actual Complejo Hospitalario de Navarra) entre enero de 1998 y diciembre 1999 y enero de 2006 y julio de 2007 con diagnóstico de

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

carcinoma de mama en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal, de tipo HER2, de tipo luminal A, de tipo luminal B y normal.

Los resultados más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), carcinomas de tipo luminal B (18%), carcinomas de tipo HER2 (9,9%), carcinomas de tipo basal (8,4%) y los de fenotipo normal (1,4%).

Los carcinomas de mama de tipo luminal mostraron ser, con mayor frecuencia, de forma significativa, tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz en el momento del diagnóstico, niveles altos de BCL-2 y bajo índice de proliferación con Ki-67.

En cambio, los carcinomas de mama de tipo basal y HER2 presentaban tumores de mayor tamaño, pobremente diferenciados, mayor compromiso ganglionar y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico. Expresaban con mayor frecuencia índices de proliferación altos con Ki 67 y fueron los subtipos que en curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión mostraron un peor pronóstico.

La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica. Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como HER2 presentan características histopatológicas e IHQ más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída mientras que los carcinomas de mama de tipo luminal manifiestan características más benignas y mejor pronóstico. (Arrechea Irigoyen, García, Córdoba Iturriagagoitia, Ibáñez Beroiz, Santamaría Martínez, & Guillén Grima, 2011)

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

A nivel Nacional

Con el objetivo de conocer la frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her2neu y comportamiento clínico e histológico de pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 2005 – Diciembre 2009.

El estudio fue descriptivo, retrospectivo de corte transversal. De una muestra de 120 pacientes con cáncer de mama de las cuales 35 cumplieron con los criterios de inclusión. Como resultados se encontró que las edades más frecuente de presentar cáncer de mama esta entre 46 y 55 años, siendo las postmenopáusicas con 54.3% la mayoría de la población en estudio. La frecuencia con que se presentaron los receptores hormonales se encontraba 37% los triple negativo, 34% los Luminal A, 17% los Luminal B y 12% los Her2Neu.

Al momento del diagnóstico los estadios clínicos tempranos predominaron con II A en 25.7% de la población en estudio, seguido el III B con 22.9%. De acuerdo a la estirpe histológica el Ductal Infiltrante predominó con 86%. Con respecto a la terapia recibida por las pacientes según su perfil genómico todos recibieron terapia convencional diferenciándose que la hormonoterapia la recibieron en su mayoría los Luminal A con 12 pacientes, Luminal B 6, Triple negativo 3 y Her2Neu 3, al igual solo 2 pacientes recibieron Herceptin siendo triple negativo. Los resultados de receptores hormonales se recibieron en 26 pacientes durante la terapia propuesta, 7 antes del tratamiento y 2 después del tratamiento.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Con respecto a la recurrencia se presentaron en 8 pacientes siendo 6 triple negativos y 2 Luminal A. En este estudio la frecuencia de distribución de receptores no es similar a lo propuesto por la literatura internacional predominando en esta unidad los triple negativo y posterior los Luminal A. (Acuña, 2015).

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Justificación

A pesar de los avances científicos y técnicos las tasas de mortalidad por Cáncer de mama siguen sin cambios significativos. El avance de la biología molecular ha llevado a una mejor comprensión de la biología básica de este tipo de enfermedad. Se ha logrado la identificación de nuevos marcadores tumorales que permitirán reducir la mortalidad al identificar a las mujeres en riesgo de contraer la enfermedad, predecir el pronóstico de las pacientes y evaluar posibles respuestas a diferentes terapias, es posible que se identifiquen los tumores con peor pronóstico. (Chaves, 2016)

En los últimos años con los estudios de expresión génica se han podido determinar subgrupos con perfiles de expresión diferencial y con un comportamiento biológico diferente. En el estudio seminal de Perou y colaboradores se diferenciaron 4 grupos; Luminal (caracterizado por la expresión de genes relacionados con el receptor estrogénico), HER2 enriquecido (caracterizado por la sobreexpresión de HER2), el Basal (caracterizado por la expresión de genes como EGFR, citoqueratinas basales...) y el Normal (éste posteriormente se cree que es un artefacto de contaminación de tejido normal). Posteriormente se ha añadido una subdivisión en el grupo Luminal (A y B) y se ha añadido un nuevo grupo el denominado Claudin-Low. Esto no es factible realizarlo en la clínica habitual aunque se han buscado aproximaciones por perfiles inmunohistoquímicos que aunque no se corresponden en un 100% se aproximan bastante. (Ruiz , y otros, 2011)

Por medio de este trabajo se pretende aplicar la clasificación histológica y correlacionarla con clasificación con marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama que nos permita crear referencia comparativa

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

que demuestre cual es el comportamiento posible de los diagnósticos histopatológicos emitidos en el Hospital Bertha Calderón de Managua, y de esta manera emitir sugerencias que ayuden a la mejor atención y calidad de vida de la pacientes.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Planteamiento del problema

¿Cuál es la Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mama en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero 2014 a Julio 2015?

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Objetivos

Objetivo General:

Determinar correlación Histopatológica e Inmunohistoquímico para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero 2014 a Julio 2015.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a la población con Cáncer ductal invasor que se incluyó en el estudio
2. Reconocer los grados y otras características histológicas de los Carcinomas ductales de mama en las mujeres afectadas.
3. Identificar la correlación histopatológica e Inmunohistoquímico para cáncer en la población de estudio.
4. Conocer la presencia de metástasis y su relación con los resultados histopatológico e inmunohistoquímico.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Marco teórico

Etiología

La etiología del cáncer de mama es multifactorial y su aparición constituye la etapa final de una compleja secuencia de fenómenos celulares y moleculares.

El riesgo de padecer esta enfermedad viene determinado por una serie de factores ambientales y otros relacionados con el estilo de vida (cultural, dietética). Esto justifica, por una lado, la variación geográfica en cuanto a incidencia y mortalidad observada entre los diferentes países, y por otro, el hecho de que las tasas de incidencia se igualen en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones. La mayor parte de estos factores de riesgo se asocian a un riesgo moderado y, aunque no son en sí mismos causantes de la enfermedad, incrementan las posibilidades de que aparezca. (Viniegra, 2014)

Factores de riesgo de cáncer de mama.

El 99% de cáncer mamario ocurre en la mujer, encontrándose entre los principales factores de riesgo los siguientes:

La predisposición genética: Entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo aplicables y que sólo del 5% al 10% tienen un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2.

Edad: El cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

la menopausia. El 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años. Aproximadamente un 10% de los carcinomas mamarios se presentan en pacientes menores de 40 años, sin embargo esto viene en aumento, representando un pronóstico más ominoso la presentación del mismo en edades menores.

Enfermedad mamaria proliferativa: La hiperplasia ductal o lobulillar con atipias se traduce en un riesgo relativo (RR) de 4-5 para la aparición de cáncer de mama, mientras que la hiperplasia epitelial típica se asocia con un RR de 1-2. Las lesiones no proliferativas, incluyendo los cambios histológicos involutivos, no condicionan un aumento del riesgo de cáncer.

Raza: Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las mujeres de raza negra, aunque la mortalidad en éstas últimas es mayor. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas.

Antecedentes familiares de cáncer mamario: Cuando un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) ha tenido cáncer de mama, se duplica el riesgo de padecerlo.

Mientras que si es un pariente más lejano (abuela, tía, prima) sólo aumenta el riesgo ligeramente. En dicha familia la enfermedad es a menudo bilateral y premenopáusico en su comienzo.

Cáncer mamario previo: Existen estudios que demuestran que una mujer que ha tenido cáncer en la mama tiene mayor riesgo de presentar cáncer en la mama opuesta. Una mujer con cáncer mamario previo con menos de 50

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

años de edad aumenta la probabilidad por año de desarrollar un segundo cáncer mamario.

Duración de la vida reproductora: La menarquia temprana (< 12 años de edad) y la menopausia tardía (> de 50 años de edad), se asocia a un leve aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Paridad: El cáncer de mama es más frecuente en las mujeres nulíparas que en las multíparas.

Edad de la primera gestación: El riesgo aumenta en las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años de edad.

Obesidad: Se observa una disminución del riesgo en las mujeres obesas menores de 40 años de edad debido a la asociación con ciclos anovulatorios y con niveles menores de progesterona en las fases finales del ciclo. También existe un aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas obesas, que se atribuye a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo.

Factores hormonales: Se ha observado un ligero incremento en el riesgo de Cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con niveles de estrógeno circulante en el límite alto de la normalidad. El epitelio mamario normalmente posee receptores para estrógenos y progesterona, estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama.

Anticonceptivos: Sigue siendo controvertido el papel que desempeña el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia o los anticonceptivos orales como factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama. En caso de que exista este incremento del riesgo, su intensidad es pequeña.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Factores ambientales: Diversos aspectos en particular la dieta grasa, el consumo de alcohol y ciertos contaminantes ambientales como los pesticidas, se acompañan de un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres expuestas a radioterapia y las que han sufrido exposición a mama aumentando el riesgo cuando menor es la edad de la paciente y cuanto mayor es la dosis de radiación.

La literatura también menciona factores de riesgo de cáncer mamario de menor importancia siendo estos el tabaquismo, trauma mamario y enfermedades como la diabetes o hipotiroidismo. (Cuerda, 1999)

-Tamaño tumoral

Es el factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar, y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1. Es además un ítem importante para su clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante. El tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis axilares son factores pronósticos independientes y aditivos. La última edición del *AJCC Cancer Staging Manual* establece que el tamaño microscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para el estadiaje del cáncer de mama, ya que se han demostrado diferencias sustanciales entre el

- Tipo histológico

El 75 % de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, estos tumores pueden agruparse en categorías, cada una de ellas con distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo.

- Pronóstico excelente

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

(Sobrevivida a 10 años >80%) Carcinoma tubular puro, Carcinoma cribiforme, Carcinoma mucinoso, Carcinoma tubulolobulillar, Carcinoma adenoide-quístico.

- Pronóstico bueno

(Sobrevivida a 10 años 60-80%) Carcinoma tubular mixto, Carcinoma lobulillar clásico.

- Pronóstico intermedio

(Sobrevivida a 10 años 50-60%) Carcinoma medular, Carcinoma lobulillar, variante.

- Pronóstico malo

(Sobrevivida a 10 años <50%) Carcinoma ductal infiltrante, Carcinoma lobulillar, pleomórfico, Carcinoma micropapilar infiltrante.

-Grado histológico

La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios, como factor predictivo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el status de los ganglios axilares. En cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia, el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados, se iguala al de los poco diferenciados a los tres años de seguimiento. Algunas evidencias sugieren que además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante.

La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación del pronóstico, que el grado histológico sólo. El método de gradación de los carcinomas de mama, debe realizarse en todos los tipos

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

histológicos del carcinoma infiltrante de mama, a excepción del carcinoma medular (diagnosticado según criterios estrictos). El sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson) ha sido aceptado como el más reproducible entre observadores, y adoptado por los programas de *screening* del cáncer de mama del HHSBSP en Inglaterra, así como por la “Association of Director of Anatomic and Surgical Pathology “de EEUU. En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y utilizando un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada uno de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados.

- Invasión de vasos linfáticos

La invasión de vasos linfáticos mediante métodos histológicos convencionales, es un método reproducible, con una concordancia inter observador del 85%, que se correlaciona estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos locoregionales y por lo tanto proporciona información pronóstica del estadio ganglionar, especialmente en paciente con tumores T1N0, en los que la infiltración vascular permite identificar a un subgrupo de pacientes, con mayor probabilidad de metástasis axilares y metástasis a distancia.

Otra aplicación importante de la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama es que resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía. En el último consenso de St Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante; Sin embargo los artefactos por retracción del estroma, especialmente por fallos en la fijación de las piezas, pueden provocar dudas en el estudio anatomopatológico de la invasión vascular. Por

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

ello se debe buscar un verdadero revestimiento endotelial alrededor de los nidos tumorales sospechosos de invasión vascular y en casos dudosos utilizar algún marcador inmunohistoquímico de células endoteliales como el recientemente descrito para células endoteliales linfáticas (D2-40). Otros marcadores, como el CD34, antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex , etc. no son específicos de las células endoteliales.

- Afectación de bordes quirúrgicos

Es un factor con implicación pronóstica, que incrementa el número de recaídas locales, si bien éstas han disminuido desde niveles del 8% al 19% en la década de 1980 hasta del 2% al 7% en la actualidad, debido a los criterios más estrictos de los estudios mamográfico y anatomopatológico de los bordes. Se define como afectación de márgenes, la presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde.

La relevancia de los márgenes cercanos (a 1 mm de distancia del tumor) es menos evidente, ya que si se administra radioterapia precoz, su pronóstico es el mismo que el de los tumores alejados más de 1 mm de los bordes. Se recomienda no obstante valorar otras características como la edad de la paciente o la presencia de carcinoma in situ extenso, para decidir si ampliar los bordes quirúrgicos en tumores cercanos a los bordes. Es importante también especificar si la afectación del borde es focal (< 3 campos de pequeño aumento), en cuyo caso la tasa de recaída local es del 14%, comparada con la tasa de recaída del 27%, cuando se trata de una afectación extensa de los bordes.

- Invasión de vasos sanguíneos

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Aunque es un hecho que se observa con poca frecuencia, se ha descrito entre el 5% y el 50% de carcinomas infiltrantes de mama., y tiene un efecto adverso en el pronóstico de estas pacientes. El amplio rango de frecuencia mencionado, se debe a que en los informes anatomopatológicos, a veces sólo se hace referencia a la presencia de invasión vascular, sin especificar si se trata de vasos arteriales, venosos o linfáticos, lo que podría distinguirse utilizando tinciones para demostrar las fibras elásticas, presentes en las paredes de los vasos sanguíneos y no de los vasos linfático. La invasión vascular está asociado con la supervivencia, siendo una desventaja su hallazgo. Este es un pronosticador importante de recurrencia local en pacientes tratadas con mastectomía y resección local amplia.

-Fibrosis estromal

La presencia de una zona fibrosa en el centro del componente infiltrante ha demostrado ser un factor de mal pronóstico independiente. (Rosen, 2005)

-Necrosis

La necrosis masiva es un hallazgo pronostico desfavorable, refleja posiblemente una tasa de crecimiento tan rápida que excede en un grado su grado substancial a la angiogénesis.

-Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario

La mayoría de los carcinomas ductales no medulares con una reacción linfocita importante tienden a ser mal diferenciados y a tener un contorno circunscrito más que infiltrante. Los carcinomas medulares y los ductales

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

invasores con reacción linfocítica marcada casi siempre son receptores de estrógeno y progesterona negativos.

-Elastosis

La elastosis abundante está asociada de manera significativa con la positividad al receptor de estrógeno. La importancia de la elastosis como variable independiente de pronóstico permanece en controversia. Aunque algunos investigadores han descrito la elastosis marcada como un hallazgo de pronóstico favorable.

- Afectación ganglionar metastásica

Es el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama, especialmente en los estadios precoces. Los factores predictivos más significativos de metástasis axilares en el tumor primario son: el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, el tipo histológico, el status de los receptores hormonales, la ploidía, y la localización del tumor. En la 6ª edición de la estadificación TNM establecida por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluyen las metástasis en ganglios infra y supraclaviculares como N3, y tienen en cuenta la afectación metastásica de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna.

De la afectación ganglionar metastásica y del número de ganglios afectados, depende la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de estas pacientes. La presencia de micrometástasis (nidos tumorales > de 0.2 mm y < de 2 mm), se asocia con una ligera disminución de la supervivencia libre de enfermedad y/o global, lo que no se ha demostrado para la presencia de células tumorales aisladas (células sueltas o nidos < de 0.2 cm). La macrometástasis miden > de 2mm, y obviamente tienen un pronóstico más

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

desfavorable. Esto guarda cierta relación con un mayor grado histológico, y clasificación molecular de peor pronóstico.

Estadificación

Hoy en día el sistema de estadificación más utilizado y con significado pronóstico demostrado es el conocido como TNM. Elaborado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (Cuadro 1) y su agrupación para estadiaje.

A pesar de ello, el sistema no es perfecto y, en la actualidad, se continúa trabajando, fundamentalmente desde el punto de vista molecular, con el fin de determinar nuevos parámetros que lo complementen y que, por tanto, contribuyan a su mejora.

Tumor Primario

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
TO	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos) La invasión a la dermis no se considera como T4
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia a invención al musculo pectoral.
T4b	Ulceración y/o módulos satélites y/o edemas (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de un carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio Ganglios
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
No	No ha metástasis en los ganglios regionales

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila que están fijados o en conglomerados. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
N2a	Metástasis a ganglios axilares del nivel I o II, fijados entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables.
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (Nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los Niveles I o II. Ganglios en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios de nivel I o II axilar. Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

N3c	la cadena mamaria interna Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
	Metástasis
M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0 (i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero existe depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, medula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm en un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable

Factores Biológicos y Moleculares

-Índice de proliferación celular

Si un tumor tiene un índice de proliferación alto, teóricamente es más agresivo. Para medirlo se puede utilizar el índice mitótico que ha demostrado una elevada correlación pronóstica.

La determinación inmunohistoquímica de la expresión de MIB-1 o Ki 67 es muy simple, y valores altos se correlacionan con mal pronóstico, asociándose

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

a tumores de alto grado histológico, afectación ganglionar o ausencia de receptores hormonales, pero no ha sido validado en series amplias y prospectivas como factor pronóstico o predictivo de la respuesta a la quimioterapia. La determinación mediante citometría de flujo de la Fase S del ciclo celular y la ploidía de las células tumorales, no está estandarizada, y tiene algunos problemas técnicos que dificultan su interpretación, al igual que ocurre con el índice de captación de timidina.

- Expresión de Receptores hormonales (Estrógeno y Progesterona)

Se determinan mediante tinciones de inmunohistoquímica y son un poderoso factor pronóstico y predictivo de respuesta a la hormonoterapia, y a la quimioterapia. El 70%-80% de carcinomas muestran positividad para receptores de estrógeno, siendo negativos en los carcinomas apocrinos, medulares, metaplásicos y en más del 90% de los carcinomas poco diferenciados (grado 3). La ausencia de receptores hormonales se ha asociado a mayor tasa de recurrencias, menor supervivencia global, mayor riesgo de diseminación a distancia y metástasis cerebrales en el grupo de enfermas sin afectación ganglionar. Sin embargo existe una gran heterogeneidad en cuanto a agresividad dentro de los carcinomas con receptores hormonales negativos. Cuando los receptores hormonales son negativos en la biopsia pre-quimioterapia, es aconsejable repetir el estudio tras el tratamiento, ya que el muestreo de tejido tumoral en las biopsias por aguja es limitado. Así mismo, es útil repetir la determinación de receptores hormonales en las metástasis y recidivas locales, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor inicial fue positivo y en estas recidivas o metástasis se negativiza. Los receptores de andrógenos, si son negativos, se asocian a un fenotipo de cáncer de mama de alto riesgo.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

- Sobreexpresión de HER-2/neu.

La amplificación del proto-oncogen HER-2/neu produce una sobreexpresión de la proteína de membrana HER-2/neu, entre el 15% y el 30% de los carcinomas de mama. Su presencia indica un peor pronóstico en pacientes con afectación ganglionar y es un importante factor predictivo de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y al tratamiento con el anticuerpo anti HER-2/neu, trastuzumab. Al igual que con los receptores hormonales, es recomendable repetir la determinación del HER-2 en la pieza quirúrgica, cuando en la biopsia inicial, el resultado fue negativo. Se puede realizar tanto en el tumor mamario como en metástasis o recidivas loco-regionales.

Clasificación Molecular del Cáncer de Mama.

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) o incluso inmunohistoquímica.

Las señales de transducción y sus sistemas reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma. El análisis de la expresión genética por receptores permitiría la definición de un panel de genes discriminatorios útiles clínicamente. Se determinaron por receptores de cADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética y en su pronóstico, patrón que persiste en sus metástasis.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptores Estrógenos (RE), el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular. Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el Luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último sub grupo aún no está clara. El RE– comprende al HER2, al tipo basal (triple negativo) y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal. Es por esto que en el presente trabajo sólo nos referiremos a los tipos Luminal A y B, HER2 y basal (triple negativo) . Es importante conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva comparado con los ya establecidos. Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímico para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por receptores hormonales.

Carey y colaboradores, utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2NEU, HER1 y citoqueratina 5/6), refinaron esta clasificación. Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible.

Tumores receptor estrogénico positivo

Subtipos luminales expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial Luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1. Menos de 20 % de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1. Existen dos

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

subtipos: Luminal A y B. El Luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el Luminal B.

Características clínicas.

El subtipo Luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores Luminal B tienden a ser de más alto grado. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %, $p = 0.0003$) y en premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %, $p = 0.02$). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo Luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres.

Respuesta al tratamiento. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el Luminal B tiene peor pronóstico que el A. Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento.

Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE – tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+. Los tumores luminales tienen 6 % de respuesta patológica completa a quimioterapia pre operatoria basada en paclitaxel seguida de 5-flouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45 % de respuesta patológica completa en los subtipos basal y HER2+.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Se realizó una evaluación y validación de RT-PCR con 16 genes predictivos de recaída a distancia en pacientes tratados con tamoxifeno con expresión de receptor hormonal positivo y ganglios negativos, obteniendo una puntuación de recaída, la cual ha mostrado ser pronóstico en pacientes no tratados, predictiva de eficacia del tamoxifeno y de respuesta a quimioterapia. Ocho de los 16 genes incluidos, tales como genes relacionados al RE y ligados a la proliferación celular, están comprendidos en las series de genes que distinguen HER2 y basal. Es importante conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva comparado con los ya establecidos. Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por receptores hormonales.

Ocho de los 16 genes incluidos, tales como genes relacionados al RE y ligados a la proliferación celular, están comprendidos en las series de genes que distinguen al subtipo Luminal A; este hallazgo sugiere que los tumores con puntuaciones bajas son Luminal A y el resto con puntuaciones altas son Luminal B. Los tumores luminales A pueden ser tratados sólo con hormonoterapia, y los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia, los Luminal B tienen peor resultado que los Luminal A al utilizarse tamoxifeno. Puede ser que los pacientes con el sub tipo Luminal B se beneficien al recibir un inhibidor de aromatasa o que sean totalmente refractarios al tratamiento endocrino.

Tumores receptor Estrogénico negativo

Subtipo HER2 La identificación de un subtipo HER2 de cáncer de mama confirmó que los tumores con sobre expresión de HER2 han sido

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

sistemáticamente distintos. El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación in situ por fluorescencia, ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ARN para definir el grupo. El subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE– (baja expresión de RE y genes relacionados) identificados por expresión genética.

La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales. Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobre expresión de otros genes dentro del amplio ERBB2, tal como GRB7. Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ($p = 0.0002$).

Características clínicas. No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo. Un análisis del estudio de salud mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE–. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE–, se demostraron diferencias clínicas entre ellos.

Respuesta al tratamiento: La sobre expresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico. También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % versus 6 %; $p < 0.001$).

Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los sub tipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes sub tipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto.

Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana. Los subtipos basales y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal anti HER2, trastuzumab. La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados. Sin embargo, no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab. Se han vinculado genes como PTEN y CXCR4 a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje.

Receptores HER2

Existen 4 miembros de receptores del factor de crecimiento epidérmico: EGFR-HER1, HER2, HER3 y HER4, las cuales participan en procesos bioquímicos dentro de la célula que regulan la diferenciación, proliferación y sobrevivencia de las células. De éstas, la de mayor estudio en cáncer de mama

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

es la HER 2, aunque ya hay estudios que le atribuyen también participación a EGFR, al formar heterodímeros con HER 2.

En las células cancerosas podemos tener ya sea un aumento en el número de la proteína HER2, del gen HER2/neu o ambas. Lo cual permite que sus efectos biológicos sobre las células se vean amplificados, al interactuar con el ligando EGF, en conjunto con EGFR (HER1).

La sobreexpresión de la proteína y/o gen se presenta en aproximadamente el 25% de las pacientes con cáncer de mama (un cuarto de la población con esta enfermedad). La determinación de la sobreexpresión de HER2 se realiza por inmunohistoquímica, mientras que el número de copias del gen de HER2/neu, se realiza por FISH y CISH.

Los receptores HER2 al encontrarse en mayor número en la células neoplásicas de cáncer de mama, facilitan su desarrollo y progresión mediante la activación de diversas vías de señalización intracelular.

Diversos estudios han demostrado que un 25-30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan c-erb-B2. Los datos sugieren que los tumores con estos caracteres presentan también un mayor crecimiento de células tumorales y producen metástasis con mayor rapidez que los tumores que no presentan sobreexpresión.

La patogenia estaría dada porque la proteína HER2 mediaría la transformación de las células normales en tumorales, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana celular al núcleo aumentando la división celular. No se ha encontrado sobreexpresión en los carcinomas lobulillares pero sí se encuentra, más a menudo, en el componente in situ de los carcinomas ductales que en el componente invasor.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

La sobreexpresión del gen está relacionada con un mal pronóstico en grupos de pacientes con metástasis axilares, en los que ha sido también relacionado con resistencia a la quimioterapia combinada (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) y con resistencia a la terapia hormonal.

Tratamiento: Actualmente, existe una terapia específica para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Son 2 los fármacos aprobados por la FDA: trastuzumab (Herceptin), el cual inhibe la formación de los dímeros de HER2 en la membrana celular, los cuales son la forma activada del receptor HER2; y lapatinib (Tyker), el cual actúa a nivel del dominio tirosina cinasa del receptor HER2. Dichos tratamientos han venido a mejorar el pronóstico y recuperación de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. (Zepeda Castilla, Recinos-Money, Cuéllar Hubbe , Robles Vidal, & Maafs Molina, 2008), (Rosen, 2005)

Subtipo basal

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario. Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2, intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular.

Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha definido por inmunohistoquímica como RE–, RP–, HER2–, y citoqueratinas5/6 o HER1 positivos. Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1. Ribeiro y

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres.

Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas. Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado.

Características clínicas. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90 % es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo. Carey y colaboradores reportaron incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39 %) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14 %) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16 %, $p = 0.0001$).

Estos tumores también tienen menor afección de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal in situ, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide.

Respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo. Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

Observacional, descriptivo de corte longitudinal.

Lugar y período:

El estudio se realizó en el servicio de Anatomopatología del Hospital Bertha Calderón Roque de la ciudad de Managua. Es una institución pública formadora de recursos de la salud, es de referencia nacional, perfilada para la atención Ginecobstetrica de la población Nicaragüense, también los problemas del Cáncer de los órganos sexuales y reproductores de las mujeres. El servicio de Anatomopatología contribuye en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades Oncológicas. El estudio se realizó entre el periodo de Enero 2014 a Julio de 2015.

Población de estudio:

Fueron todas las mujeres que acudieron o fueron referidas de otra unidad asistencial del país por problema mamario, a las cuales se les realizo toma de biopsia quirúrgica y diagnostico cáncer de mama durante el periodo de estudio que en total fueron 52 Mujeres.

Muestra:

Se estimó por conveniencia, ya que durante el periodo de estudio, no se sabía cuántas eran las mujeres que llegarían a la unidad por el problema de salud planteado. Aunque se conoció al final del periodo del estudio un total de 52, la muestra fueron 30 pacientes establecidas por los criterios de inclusión.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Criterios de Inclusión:

- ✓ Se incluyeron todas las mujeres con Cáncer Ductal Invasivo de Mama diagnosticadas en dicho hospital o referida de otra unidad de salud a nivel nacional, que tuvieran menos de 41 años. Pacientes en las cuales se obtuvo tejido de la lesión mamaria para su confirmación diagnóstica.
- ✓ No importo que la pacientes fueran de diferentes estrato social, credo religioso, escolaridad, que haya fallecido o no o bien que no haya continuado el seguimiento por abandono personal de la paciente.
- ✓ Debido que lo necesario para el estudio era el tejido mamario de la lesión solo se incluyeron aquellos que por diferentes técnicas se obtuvo muestra histológica; (biopsia Incisional, Trucut, Cirugía conservadora, MRM) en dicho hospital montados en parafina de buena calidad que permitiera realizar la aplicación de los diferentes marcadores inmunohistoquímicos: receptores de estrógeno, progesterona, Her 2 y Ki -67.

Criterios de exclusión.

- ✓ Como alguna información fue tomada de los expedientes clínicos y registro de histopatología y de marcadores inmunohistoquímicos se excluyeron aquellos que tenían vicios, que dificultaron la recolección de datos de interés para el estudio como (manchones hojas dañadas pérdidas de información o que el reporte de las dos pruebas señaladas no estuviera completa, daño o ausencia del material en el que se aplicaría pruebas inmuhistoquimicas).

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Operacionalización de las variables.

Variable	Definición Operacional	Indicador	Valor
Objetivo 1			
Edad	Años cumplidos desde fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.	Años	23 a 31 31 a 40
Procedencia	Se considera urbano según dato registrado en expediente. con fines de dar seguimiento domiciliar	Según registro de expediente clínico.	Urbano Rural
Antecedentes Ginecobstetricos	La historia pasada en relación a los sucedido y en qué periodo de su la vida reproductiva y sexual de la mujer	Edad de la Menarca IVSA años Edad que tenía cuando tuvo su primer hijo Gesta	<15 >15 <15 >15 <15 >15 Ninguno 1 a 3 > 3

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

		Para	Ninguno 1 a 3 > 3
		Aborto	Ninguno 1 a 3
		Cesárea	Ninguno 1 a 3 > 3
		Legrado	Ninguno 1 a 3 > 3
		Uso de algún método anticonceptivo	Si No
		Gestagenos Orales	
		Inyectables mensuales	
		Inyectables trimestrales	
		Otros	

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Antecedentes personales	Estado de salud que padecieron que pueden influir en el desarrollo de enfermedades relacionado al padecimiento de cáncer de mama	Fumaban Consumían Licor Consumían droga Padece de HTA DM tipo 2 Otras	Si No Si No
Antecedentes Familiares	Estado de salud que padecieron los familiares que puede relacionarse con el padecimiento actual de su enfermedad	Padece de HTA DM tipo 2 Otras Familiar que la padeció	Si No Madre Abuela Tía Hermana
Objetivo 2			
Diagnóstico histopatológico	Diferenciación celular para cada tumoración.	Reporte patológico de cáncer ductal	Si No
Otras característica del tumor	Referido a los elementos que conforma la lesión y por ende determina sus diferente clasificación	Score Nottingham Grado	3 a 5 6 a 7 8 a 9 I II III

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

		Diámetro tumoral mayor.	<2.5cm > 2.5cm
		Infiltrado inflamatorio	Si No
		Permeación vasculolinfática	Si No
		Elastosis	Si No
		Necrosis	Si No
		Componente insitu Comedo/No comedo	Si No
		Calcificación	Si No

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Clasificación por inmunohistoquímica	Clasificación según los microarreglos de ADN por Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona y Receptores Her 2 Neu y aplicación de índice de proliferación celular	RE +, RP + Her2Neu – Ki 67 < 20%, RE+, RP-/ + Her2Neu+ Ki 67 > o = 20%, RE/RP- Her 2neu +, RE-/RP-/Her 2Neu- Ki 67 > o = 20%	Luminal A Luminal B Her2-Neu Triple negativo
Objetivo 4			
Metastasis a ganglios linfáticos	Presencia de células neoplásicas en uno o múltiples ganglios linfáticos	Células neoplásicas en ganglios linfáticos	Si No

Fuente de información:

La fuente de información fue secundaria, tomada parte de los expedientes clínicos, de los reportes de la evaluación histopatológica que se encuentran en los registros de patología del Hospital Bertha Calderón Roque y de los reportes del estudio de inmunohistoquímica.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Técnicas e Instrumento:

Para cumplir con los objetivos del estudio se formuló un instrumento de recolección de la información que de acuerdo a los objetivos que se esperaba alcanzar contienen preguntas sobre datos generales de las mujeres que incluye situaciones de su antecedentes Ginecobstetrico, antecedentes personales patológico y no patológico, como de los antecedentes patológicos familiares. En él se inscriben los resultados histopatológicos y de los estudios inmunohistoquímicos.

Para validar el instrumento se revisaron 5 expedientes de mujeres que tuvieron cáncer de mama para verificar si en ellos se consigna la información requerida, luego se revisaron los resultados de histopatología que se encuentra en los archivo del departamento de anatomía patológica del hospital. En relación a los marcadores inmunohistoquímico en el instrumento se consignó que se esperaban resultados de RE, RP, Her2, Ki-67.

En relación al procedimiento para aplicar los marcadores inmunohistoquímico, se consideraron los criterios de inclusión de la muestras seleccionadas de pacientes con resultados de Cáncer ductal invasor, se verifico que la muestra estuviera montada en parafina y en este caso que tuviera muestra representativa del tumor, sin daños mecánicos o del medio ambiente que influyeran en un aspecto negativo para la aplicación de las pruebas inmunohistoquimicas. Se corroboró con examinación de laminillas teñidas con HE al microscopio óptico, y se escogió el taco de parafina más representativo de la lesión, luego el material fue llevado a un laboratorio privado donde se le hizo un nuevo nivel de corte con micrótopo, y se aplicó proceso automatizado de inmunohistoquimica, para luego ser interpretado por especialista, quien elaboró el informe, para ser incluido en estudio.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Para el estudio se tomaron los resultados de la histología de rutina emitidos por los 4 patólogos del servicio del Hospital Bertha Calderón, y los reportes de inmunohistoquímica.

Los datos fueron introducidos en una base electrónica construida en el sistema estadístico de ciencias sociales SPSS 22.0 para Windows.

Procesamiento de la información

Se hizo análisis de frecuencia de variables de interés que nos permito identificar datos de correlación para conocer asociación entre los resultados histopatológicos y las característica de los pacientes, así también con los resultados de inmunohistoquímica utilizando la prueba de Chi Cuadrado y el coeficiente de contingencia (v. sig < 0.05).

La presentación de los resultados se realizó en cuadros y gráficos construidos por el programa Microsoft office, Word y PowerPoint.

Cruces de variables:

- 1) Edad según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 2) Edad según el resultado inmunohistoquimico del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas
- 3) Procedencia según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas
- 4) Antecedentes Personales según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas
- 5) Antecedentes Personales según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

- 6) Antecedentes Familiares según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas
- 7) Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 8) Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 9) Resultados de los Marcadores Inmunohistoquímicos según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 10)Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 11)Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 12)Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas según la presencia de metástasis en Pacientes Pre – menopáusicas.
- 13)Resultados positivos de Marcadores Inmunohistoquímicos para carcinoma Ductal Invasor de mamas según la presencia de metástasis en Pacientes Pre – menopáusicas

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Aspectos éticos

La información recolectada fue utilizada solo con fines investigativos. Cabe destacar que es anónima, los resultados serán publicados y dados a conocer en la institución donde se realizó el estudio para contribuir de alguna manera en mejorar la atención a esta problemática.

El permiso solicitado a la dirección también es parte de la publicación de los resultados, los datos son revelados de igual manera que se encontraron en los expediente y los registro de los marcadores Inmunohistoquímicos.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Resultados

De manera general el grado histológico que presentaron las mujeres con Cáncer Ductal Invasor de Mama fue el Grado II, siendo el 63.3% (19). De las características de las mujeres con esta patología; el 83.3% tenían edad entre 32 a 40 años, la mayoría 80.0% procedían del área urbana, no se demostró ninguna correlación entre estas características con el grado de la lesión identificada $p > 0.05$ respectivamente. (Ver tabla 1a).

El mayor porcentaje de mujeres entre edades de 32 a 40 el resultado inmunohistoquímico que más se evidencio con 43.4% fue triple negativo y Her2 pero la correlación no era significativamente estadística con un valor $p > 0.05$. (Ver tabla 1b).

El 83.3% iniciaron vida sexual activa antes de los 19 años y 76.7% no dieron de amamantar, de estas el 46.7% tenían grado II de Cáncer Ductal Invasor, este mismo grado de lesión la presento el 20.0% de las mujeres que su menarca fue entre 11 a 13 años de edad. Como antecedente familiar fue evidente que el 3.3% de mujeres con el grado de lesión II y III tenían tías que también padecieron de Cáncer de Mama. Pero ninguna de estas características tenía asociación significativa $p > 0.05$. (Ver tabla 2).

Según las características histopatológicas de la lesión el 43.3% de las mujeres con Cáncer evidenciaron; necrosis y permeación vasculolinfática, el 40.0% tenían infiltrado inflamatorio. La característica de la necrosis y el diámetro mayor de 2.5cm se encontró en el 10.0% de la lesiones de III grado, otra característica encontrada en este tipo de lesión fue infiltrado inflamatorio en el 13.3% de los casos. Sin embargo estos elementos señalados no eran estadísticamente significativo $p > 0.05$. (Ver tabla 3).

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Al correlacionar los resultados inmunohistoquímicos con el grado histológico de la lesión del 46.7% categorizadas como Luminal B el 30.0% evidenciaron grado II del Cáncer y los que resultaron como Triple negativo 36.7%, tenían el 20.0% Grado II y el 13.3% Grado III. Las pacientes del grupo HER2 que fueron 13.3%, fue identificado en el 10.0% el grado II histológico. Estos hallazgos no se correlacionaron de manera estadísticamente significativa $p > 0.05$. (Ver tabla 4).

La asociación de los resultados inmunohistoquímicos demostraron que entre el triple negativo y el Her2 el 26.7%, tuvieron las lesiones con diámetros mayores a 2.5cm, el 23.3% infiltrado inflamatorio y 20.0% permeación vasculolinfática. La lesión de tipo Luminal A histológicamente presentaban; necrosis y permeación vasculolinfática. En todas estas situaciones la asociación no era estadísticamente significativa $p > 0.05$. (Ver tabla 5).

Al correlacionar entre los resultados de los marcadores inmunohistoquímicos y el histopatológico con la presencia de metástasis, se demostró que el Grado II que fue el más evidente, el 43.3% tenían metástasis y si nos referimos al triple negativo y el Her2, 30.0% se identificó que tenían metástasis. También se observó que el 33.3% de los Luminal B la presentaron. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas $p > 0.05$. (Ver tabla 6).

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Discusión

Aunque se demostró que los resultados de la correlación entre la categorización histopatológico con la inmunohistoquímica no eran estadísticamente significativos, es evidente que los hallazgos tienen elementos de interés para continuar trabajando en mejorar las forma de estudiar la patología de Mama, hay resultados del estudio que muestran similitud a otros estudios realizados en el país así como a nivel internacional; el grado histológico II fue el más frecuentemente asignado en la evaluación histológica. Esto es llamativo pues es de esperar que en lesiones con subtipos triple negativo y Her2-Neu, ese grado sea mayor. Es posible que siendo esta categoría intermedia, se abuse de su asignación dejando entrever cierto grado de subjetividad al hacer la evaluación histológica, tal y como ocurre en otros órganos. También se debe tomar en cuenta la calidad del material valorado.

La procedencia de la urbanización lógicamente es producto, de la accesibilidad de la población a la atención. Concentrado al mayor número en las cabeceras departamentales y la capital Managua

Hay algunos estudios que señalan el efecto protector que sucede si el periodo de lactancia es de por lo menos 12 meses, y que debe haber un acumulado en la vida de la mujer de entre 20 a 24 meses de haber dado el pecho. El riesgo se reduce en 4,3% por cada 12 meses de lactancia, sumándose otro 7% de reducción del riesgo por el parto. (Rovati, 2014). El MINSA y muchas instituciones que velan por la salud de la mujer promueven la práctica de lactancia materna y según los resultados del estudio demuestran que más 2/3 de estas pacientes no tuvieron esta práctica, no se logró demostrar que fuera significativo pero sin embargo llama mucho la

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

atención que con los avances tecnológicos los sucedáneos de la leche sean los más usados a pesar que son muy conocidos los beneficios del amamantamiento,

Al encontrar un mayor número de mujeres que tuvieron menarca temprana puede teóricamente relacionarse con el inicio temprano de la vida reproductiva pero no se logró identificar que este factor también contribuyera con la presencia de cáncer de mama.

Se correlacionaron otros factores conocidos que pudieran incidir en la aparición de Cáncer de mama pero en este estudio la frecuencia de ocurrencia fueron bajas, no es notable que ejerza un efecto de exposición a tal evento.

Una vez identificado el grado histológico de la lesión tenemos que el grado III, mostró: diámetro mayor de 2.5cm, infiltrado inflamatorio y la necrosis mayormente. En las lesiones con grado histológico II predominaban las características histopatológicas; Permeación vasculolinfática, la necrosis, el infiltrado inflamatorio, el componente in situ con Comedonecrosis y la calcificación. Mientras que los resultados inmunohistoquímicos demostraron que en el Cáncer de mama de mayor grado en relación a las características histopatológicas se presenta más frecuentemente diámetro mayor de 2.5cm, infiltrado inflamatorio y la permeación vasculolinfática, pero la necrosis fue menos frecuente. Y según la categoría que más frecuentemente se presentó por el resultado inmunohistoquímico que fue el Luminal B, lo característico era el diámetro mayor de 2.5cm, permeación vasculolinfática y la necrosis.

Según estos hallazgos demostraron que el Cáncer con resultado de triple negativo correspondían con el grado II y III de los resultados histológicos. El Luminal B tenía un poco más de pacientes que correspondía al grado II histológico, Los carcinomas del grupo HER2 predominantemente

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

correspondían al grado II de la lesión. Aquí es importante señalar que cuando los carcinomas grado II se reclasifican mediante Índice de grado genómico, al menos un tercio de ellos tienen pronósticos similares a los de alto grado, esto explicaría la ubicación de estos subtipos moleculares en categoría histológica discordante.

De acuerdo al proceso de la recolección de la información, Se pudo observar que los resultados histológicos que se emiten no cuentan con un criterio unificado que obviamente al final del proceso de la investigación, en los resultados demuestran cierta incongruencia con lo más característico de la literatura.

El grado histológico ubica a los cánceres de mama en grupos con distintas características biológicas y evoluciones. La asignación del mismo debe ser una práctica responsable y apegada a los criterios establecidos. Por otro lado, la calidad de los cortes histológicos puede afectar importantemente la precisión y concordancia entre observadores

Al comparar la presencia de metástasis con los resultados histopatológicos y el inmunohistoquímico evidentemente, como la mayor frecuencia de los resultados se centra en Grado II histológico y Luminal B molecular, representan más del 70.0% de las metástasis coincidiendo entre sí, pero no es significativa la asociación entre ellos.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Conclusiones

1. Las mujeres más frecuentemente afectadas son las mayores de 31 años procedentes de las áreas urbanas, con inicio temprano, antes de los 19 años, la vida sexual reproductiva sin haber practicado la lactancia materna.
2. De acuerdo a las características histológicas de las lesiones encontradas, la mayor manifestación fue la permeabilidad vasculolinfática, la necrosis y el infiltrado inflamatorio. En menor presencia la Elastosis. Al final según la clasificación histopatológica las lesiones de grado II fueron las más comunes en la población que se incluyó en el estudio.
3. Con la aplicación de clasificación con inmunohistoquímica se determinó que el tipo Luminal B y triple negativo fueron los más frecuentes seguido del Her 2 y el menos frecuente fue el Luminal A.
4. Con la aplicación de clasificación con inmunohistoquímica las características histopatológicas sobre salientes fueron el diámetro mayor de 2.5cm predominantemente y después permeabilidad vasculolinfática, la necrosis y el infiltrado inflamatorio.
5. Al relacionar la clasificación histopatológica e inmunohistoquímica los Luminales se presentaron más en los canceres de grado histológico II. El Her 2 y el Triple Negativo también fueron más evidentes en los grado II histológicos.
6. Las pacientes con Carcinoma ductal grado II y subtipo luminal B según la valoración con inmunohistoquímica fueron las que con mayor frecuencia presentaron metástasis a ganglios linfáticos

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Recomendaciones

A nivel del departamento de Anatomopatología.

1. Estandarizar los reportes histopatológicos de las lesiones de manera que conlleve a identificar la verdadera correspondencia de los carcinomas de mama con otras técnicas de estudio.
2. Promover el buen manejo de la pieza quirúrgica que asegure cortes de calidad para aplicación de criterios estrictos de gradación histológica y material óptimo para valoración inmunohistoquímica.
3. Promover la realización de este mismo estudio incluyendo un número mayor de muestra de pacientes con esta patología.

A nivel de la gerencia del hospital.

1. Tomar con mayor interés la investigación sobre los marcadores inmunohistoquímicos que permita mejorar la terapéutica correspondiente para tratar el Cáncer de mama y el pronóstico de las pacientes.

A nivel de la población General.

1. Tomar en cuenta las recomendaciones sobre la ventaja de la lactancia materna como un factor protector para cáncer de Mama.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Bibliografía

- Acuña, M. A. (2015). *Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her2 Neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido Enero 20. Managua : UNAN - Managua .*
- Álvarez Goyanes, R. I., Escobar Pérez, X., Camacho Rodríguez, R., Orozco López, M., Franco Odio, S., & Llanes Fernández, L. (2008). *Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de Mama en Cuba. 19.*
- Arrechea Irigoyen, M., García, F., Córdoba Iturriagagoitia, A., Ibáñez Beroiz, B., Santamaría Martínez, M., & Guillén Grima, F. (2011). *Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Panplona : Anales del Sistema Sanitario de Navarra.*
- Avello, E. J. (2012). *Cáncer de Mama . Madrid: Universidad de Oviedo .*
- Chaves, A. (2016). *<http://wikisenology.wikispaces.com/C%C3%A1ncer+de+mama.+Factores+pron%C3%B3sticos+anatomopatol%C3%B3gicos>. Recuperado el 2016*
- Coronato, S. (2002). *Marcadores Tumores de Cáncer de Mama. Medicina , 73.*
- Cuerda, F. C. (1999). *Factores de riesgo en el cáncer de mama. La Paz madrid.*

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

- Martín, A. B. (2014). *Plataformas genómicas del cáncer de mama: avances hacia una medicina personalizada*. Granada, España : Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves .
- Rosen, P. P. (2005). *Patología Mamaria de Rosen*. New York, EUA.
- Rovati, L. (2014). <http://www.bebesymas.com/lactancia/la-lactancia-materna-reduce-el-riesgo-de-cancer-de-mama>. Recuperado el 2014
- Ruiz , I., Recio, F., Fernandez Callejas , M., Alvarez Lopez , I., Churruca , C., Urraca, J. M., y otros. (2011). *Protocolo del tratamiento de Cáncer de Mama*. San Sebastian España: Hospital Universitario Donostia.
- Uribe, J., Hernandez , C., Menolascino , F., Rodriguez , J., Istiriz, L., & Marquez , M. (2010). Clasificación Molecular de Cáncer de Mama . *Rev Venez Oncol* , 109.
- Viniestra, M. (2014). *Manual operativo de anatomía patológica del cáncer de mama*. Buenos Aires.
- Zepeda Castilla, E., Recinos-Money, E., Cuéllar Hubbe , M., Robles Vidal, C., & Maafs Molina, E. (2008). *Clasificación molecular del cáncer de mama*. Mexico .

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Anexos

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

ANEXOS 1

Instrumento de recolección de datos

Hospital Bertha Calderón Roque

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

- I. Objetivo 1: Caracterizar a la población con Cáncer ductal invasor que se incluyó en el estudio**

No caso: _____ **Expediente** _____ **Edad/ __/**

Procedencia _____

Antecedentes patológicos familiares:

DM/__/ HTA/__/ Otros/__/ Especificar _____

Antecedentes personales no patológicos:

Fumado/__/ Licor/__/ Drogas/__/ Otros/__/Especificar: _____

Antecedentes Gineco-Obstétricos:

G/__/ P/__/ A/__/ C/__/ L/__/

Menarca/__/ IVSA/__/ Menopausia/__/ Lactancia materna/__/

Edad de primer embarazo/__/

Método de planificación familiar:

ACO/__/ Inyectable: Mensual/__/ Trimestral/__/ DIU/__/ Otros _____

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Antecedentes personales patológicos:

HTA/___/ DM/___/ Otros /___/ Especificar_____

- II. Objetivo 2: Reconocer los grados y otras características histológicas de los Carcinomas ductales de mama en las mujeres afectadas.**

Diagnóstico histopatológico H/E: _____

Grado Nottingham:_____ score_____

Diámetro tumoral mayor:_____

Infiltrado inflamatorio:_____

Permeación vasculolinfática_____

Elastosis_____

Necrosis_____

Componente insitu Comedo/No comedo:_____

Calcificación_____

Otros hallazgos_____

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

III. Objetivo 3: Identificar la correlación histopatológica e Inmunohistoquímico para cáncer en la población de estudio.

Resultados inmunohistoquímicos

RE__+____-____ RP__+____-____ Her2Neu__+____-____ Ki-67
<20%____ > o = 20%____

Categorías inmunohistoquímicas

Luminal A /__ / Luminal B /__ / HER2 /__ /

Triple negativo /__ /

IV. Objetivo 4: Conocer presencia de metástasis

Metástasis a ganglios linfáticos _____

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

ANEXOS 2.

Tabla No 1a.

Características Generales según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Características Generales	Grado histológico de Carcinoma Ductal Invasor								Estadístico		
	Total n =30		Grado I n =4		Grado II n =19		Grado III n =7		X ² - C.E	p	
	n	%	n	%	n	%					
	n = 30										
Edad											
23 a 31 años	5	16.7	1	3.3	4	13.3	-	-	1.8	0.3	
32 a 40	25	83.3	3	10.0	15	50.0	7	23.3	0.2	0.3	
Procedencia											
Rural	6	20.0	-	-	6	20.0	-	-	4.3	0.1	
Urbano	24	80.0	4	13.3	13	43.3	7	23.3	0.3	1.1	

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímico.

Tabla No 1b.

Características Generales según el resultado inmunohistoquímico de Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Características Generales	Marcadores inmunohistoquímicos para Carcinoma ductal invasor								Estadístico	
	Total n =30		Triple Negativo/HER2 n =15		Luminal B n =14		Luminal A n =1		X ² - C.E	p
	n	%	n	%	n	%				
	n = 30									
Edad										
23 a 31 años	5	16.7	2	6.7	3	10.0	-	-	0.5	0.7
32 a 40	25	83.3	13	43.4	11	36.7	1	3.3	1.1	0.7

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímico.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Tabla No 2.

Antecedentes Familiares, Personales y ginecoobstetricos según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Antecedentes Familiares y personales	Grado histológico de Carcinoma Ductal Invasor								n = 30 Estadístico	
	Total n =30		Grado I n=4		Grado II n=19		Grado III n=7		X ² - C.E	p p
	n	%	n	%	n	%				
Gestaciones									2.1	0.3
4 y +	4	13.3	-	-	2	6.7	2	6.7	0.2	0.3
Aborto									1.5	0.46
1 y +	5	16.7	-	-	3	10.0	2	6.7	0.2	0.4
Menarca									3.3	0.18
11 a 13 años	13	43.3	2	6.7	6	20.0	5	16.7	0.3	0.18
IVSA									3.4	0.17
<19 años	25	83.3	4	13.3	14	46.7	7	23.3	3.4	0.17
Practica de lactancia materna									0.4	0.8
No	23	76.7	3	10.0	14	46.7	6	20.0	3.1	0.8
Uso de Anticonceptivos orales									1.6	0.4
	3	10.0	1	3.3	1	3.3	1	3.3	0.2	0.4
Uso inyectables mensuales									0.2	0.8
	5	16.7	1	3.3	3	10.0	1	3.3	0.08	0.8
Uso inyectables Trimestrales									3.3	0.1
	1	3.3	-	-	-	-	1	3.3	0.3	0.18
HTA Familiar									0.4	0.8
	12	40.0	1	3.3	8	26.7	3	10.0	0.1	0.8
DM Familiar									0.4	0.8
	7	23.3	1	3.3	5	16.7	1	3.3	0.1	0.8
Ca de mama en Tías									0.9	0.6
	2	6.7	-	-	1	3.3	1	3.3	0.1	0.6
Consumo de licor									0.6	0.7
	4	13.3	1	3.3	2	6.7	1	3.3	0.1	0.7

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímico.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Tabla No 3.

Otras Características Histopatológica según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Características Histopatológica	Total n =30		Grado histológico de Carcinoma Ductal Invasor						n = 30	
			Grado I n =4		Grado II n =19		Grado III n =7		X ² - C.E -	p p
			n	%	n	%	N	%		
Diámetro >2.5cm	8	26.7	-	-	5	16.7	3	10.0	2.3 0.2	0.3 0.3
Infiltrado inflamatorio	12	40.0	1	3.3	7	23.3	4	13.3	1.3 0.2	0.5 0.5
Permeación Vasculo linfática	13	43.3	1	3.3	10	33.3	2	6.7	1.8 0.2	0.3 0.3
Elastosis	2	6.7	1	3.3	-	-	1	3.3	4.1 0.3	0.1 0.1
Necrosis	13	43.3	1	3.3	9	30.0	3	10.0	0.6 3.1	0.7 0.7
Componente In situ con Comedonecrosis	9	30.0	1	3.3	7	23.3	1	3.3	1.2 0.2	0.5 0.5
Componente In situ Sin Comodonecrosis	4	13.3	1	3.3	3	10.0	-	-	1.6 0.2	0.4 0.4
Calcificación/Micro calcificación	10	33.3	1	3.3	7	23.3	2	6.7	0.3 0.1	0.8 0.8

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímica.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Tabla No 4.

Marcadores Inmuno Histoquímica Según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Marcadores Inmuno Histoquímica	Total n =30		Grado histologico Carcinoma Ductal Invasor						n = 30	
			Grado I n =4		Grado II n =19		Grado III n =7		X ² - C.E -	p p
			n	%	n	%	n	%		
Triple Negativo	11	36.7	1	3.3	6	20.0	4	13.3	1.7 0.2	0.4 0.4
Luminal B	14	46.7	3	10.0	9	30.0	2	6.7	2.2 0.2	0.3 0.3
Luminal A	1	3.3	-	-	1	3.3	-	-	0.5 0.1	0.7 0.7
HER2	4	13.3	-	-	3	10.0	1	3.3	0.7 0.1	0.6 0.6

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímica.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Tabla No 5.

Otras Características Histopatológicas según clasificación por resultados de Inmunohistoquímica del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Otras Características Histopatológica	Marcadores Inmuno histoquímica para carcinoma Ductal Invasor								Estadístico	
	Total n =30		Triple Negativo/HER2 n =15		Luminal B n =14		Luminal A n =1		X ² - C.E -	p p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Diámetro >2.5cm	19	63.3	8	26.7	10	33.3	1	6.7	1.6 0.2	0.4 0.4
Infiltrado inflamatorio	12	40.0	7	23.3	5	16.7	-	-	1.0 0.1	0.5 0.5
Permeación Vasculo linfática	13	43.3	6	20.0	6	20.0	1	3.3	1.3 0.2	0.5 0.5
Elastosis	2	6.7	1	3.3	1	3.3	-	-	0.07 0.05	0.9 0.9
Necrosis	13	43.3	5	16.7	7	23.3	1	3.3	2.1 0.2	0.3 0.3
Componente In situ con Comedonecrosis	9	30.0	3	10.0	6	20.0	-	-	2.2 0.2	0.3 0.3
Componente In situ Sin Comodonecrosis	4	13.3	3	10.0	1	3.3	-	-	1.1 0.1	0.5 0.5
Calcificación	10	33.3	4	13.3	6	20.0	-	-	1.3 0.2	0.5 0.5

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímica.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Tabla No 6.

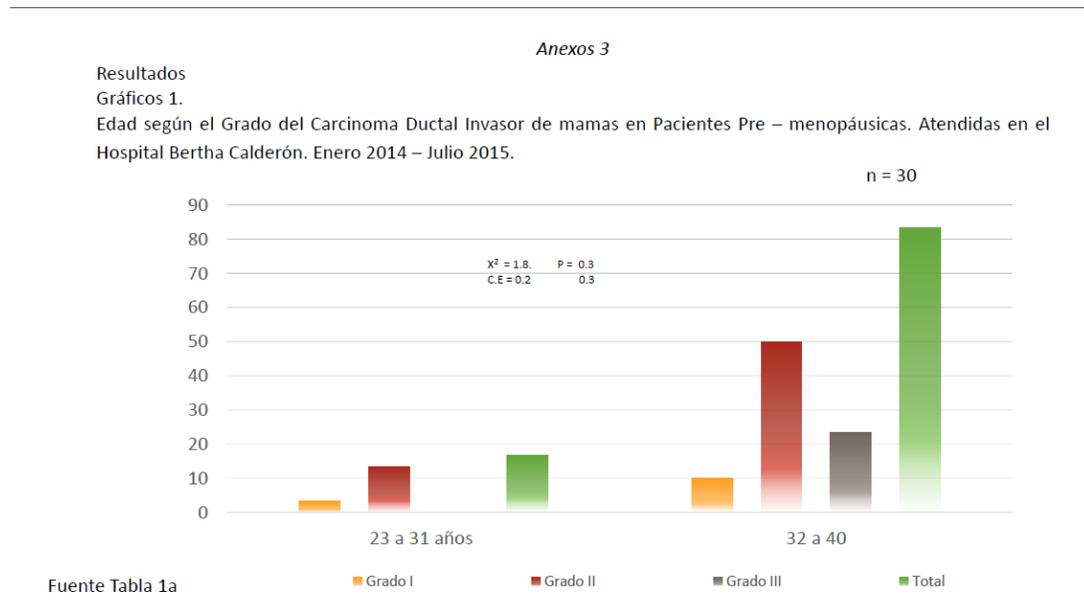
Grado del Carcinoma Ductal Invasivo y Marcadores Inmuno Histoquimico según Evidencia de Metástasis a Ganglios Linfáticos en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

Grado histológico del Carcinoma Ductal Invasivo y Marcadores Inmunohistoquímicos	Total n =30		Metástasis ganglionar				Estadístico	
			Si n =20		No n =10		X ² - C.E -	p p
			n	%	n	%		
Grado del Carcinoma Ductal invasivo								
Grado I	4	13.3	3	10.0	1	3.3	0.4	0.8
Grado II	19	63.3	13	43.3	6	20.0	0.1	0.8
Grado III	7	23.3	4	13.3	3	10.0		
Marcadores Inmuno histoquímica								
Triple Negativo/HER2	15	50.0	9	30.0	6	20.0	0.9	0.6
Luminal B	14	46.7	10	33.3	4	13.3	0.1	0.6
Luminal A	1	3.3	1	3.3	-	-		

Fuente: Secundaria Registro de expedientes y resultados de Inmunohistoquímica.

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

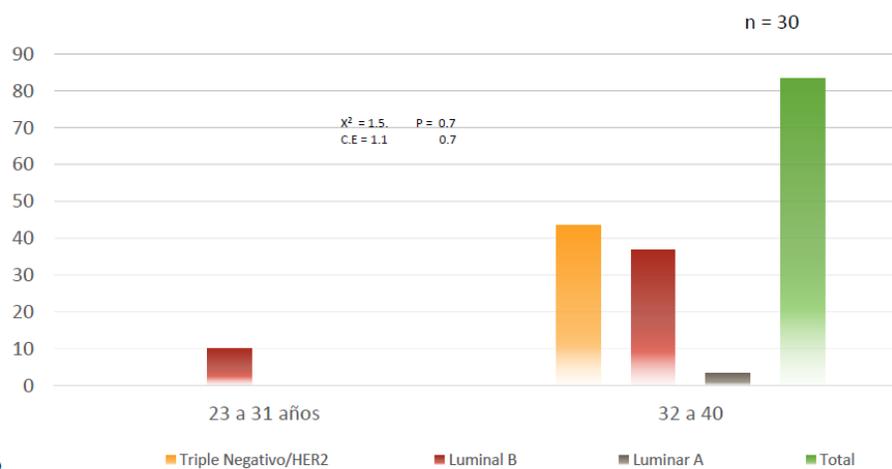
ANEXOS 3.



“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 2.

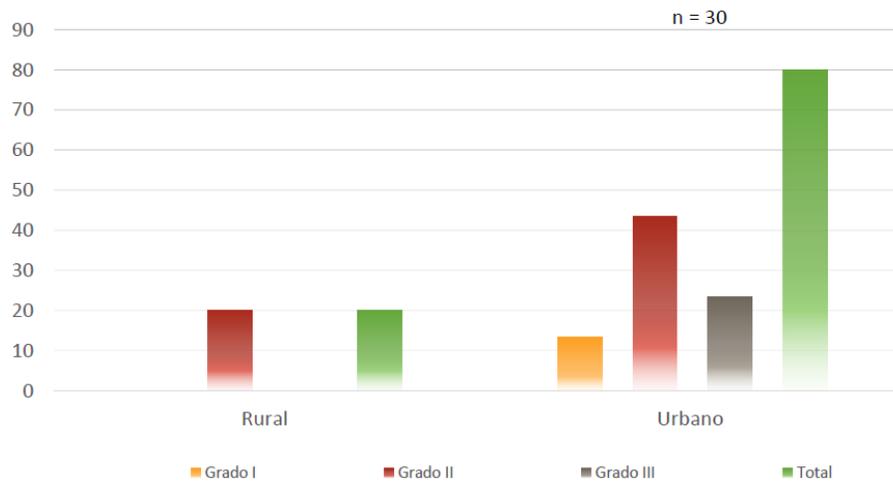
Edad según el resultado inmunohistoquímico del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



Fuente Tabla 1b

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

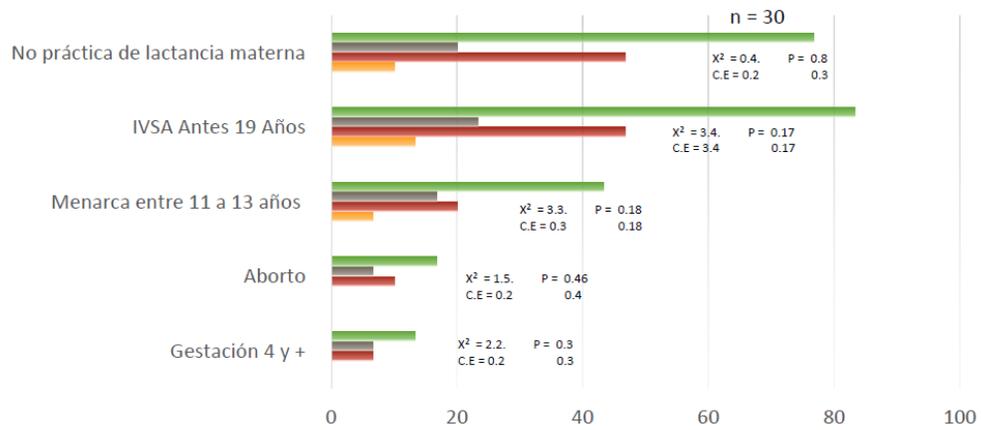
Gráficos 3.
Procedencia según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 4.

Antecedentes ginecoobstetricos según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



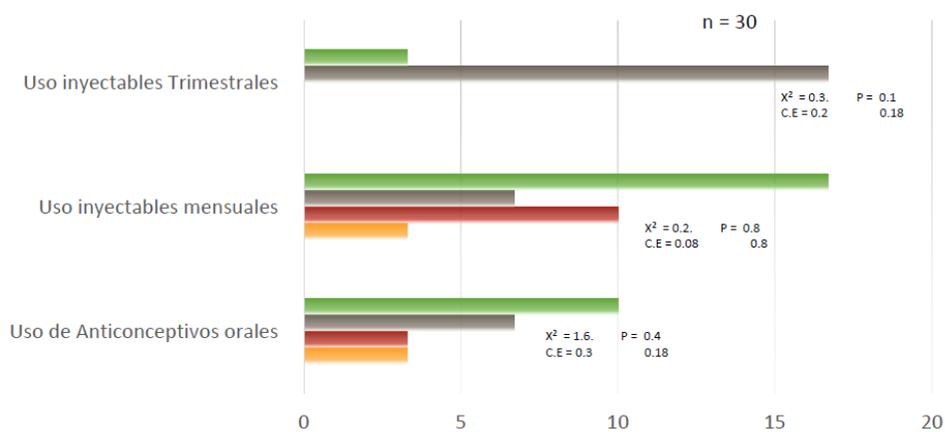
Fuente Tabla 2

■ Total ■ Grado III ■ Grado II ■ Grado I

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 5.

Uso de anticonceptivos según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

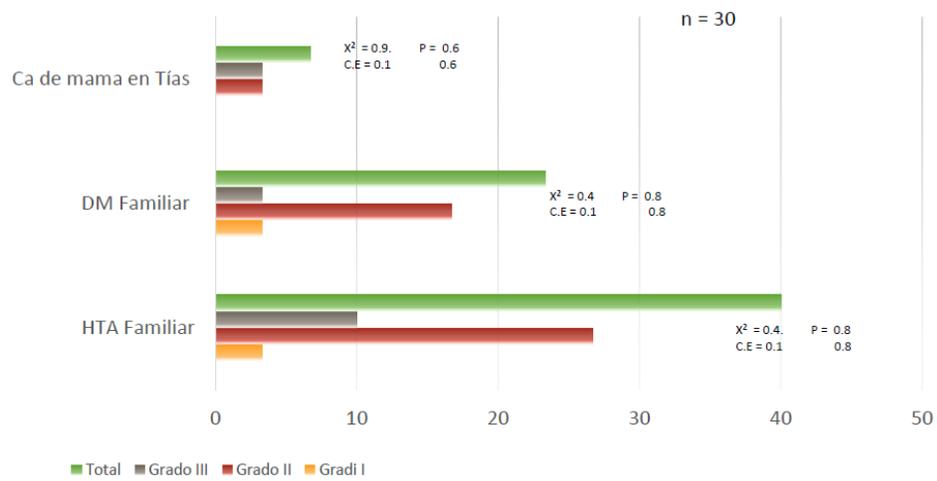


Fuente Tabla 2

■ Total ■ Grado III ■ Grado II ■ Grado I

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 6.
Antecedentes Familiares según el Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

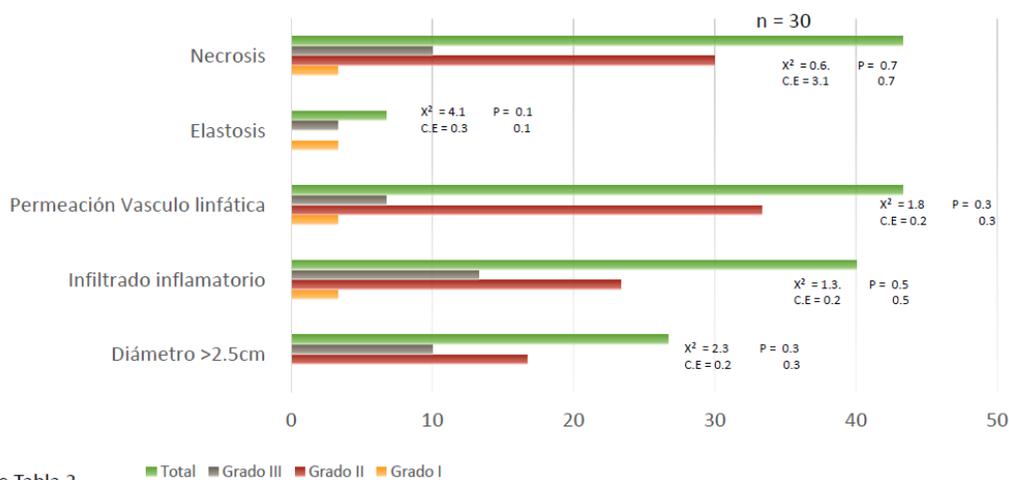


Fuente Tabla 2

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

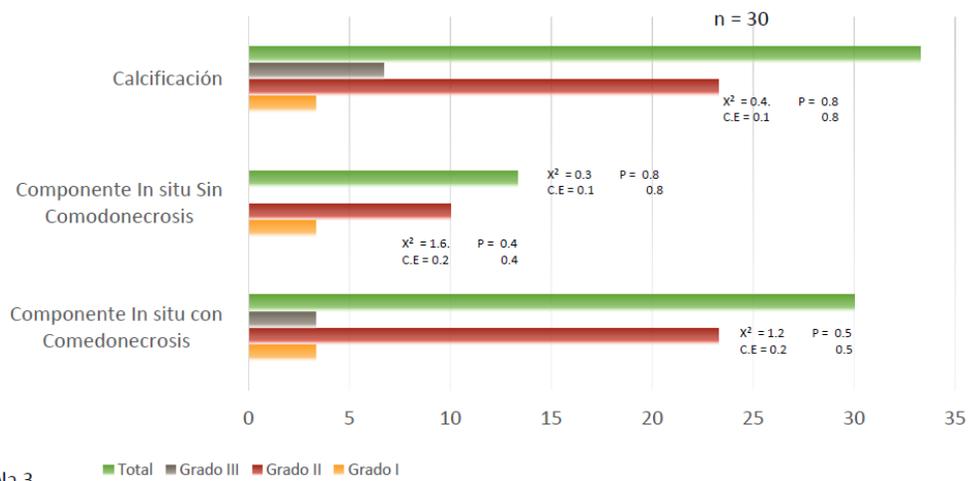
Gráficos 7.

Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

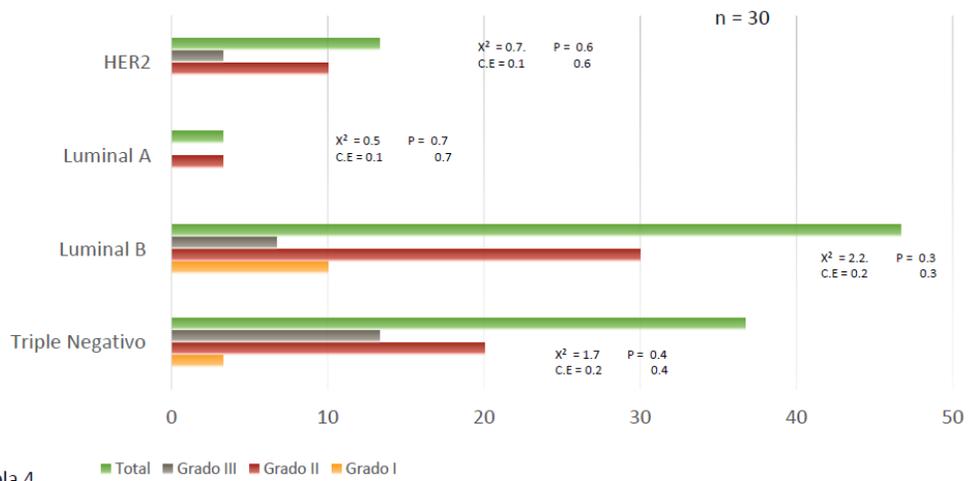
Gráficos 8.
Otras características Histológicas de la lesión según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 9.

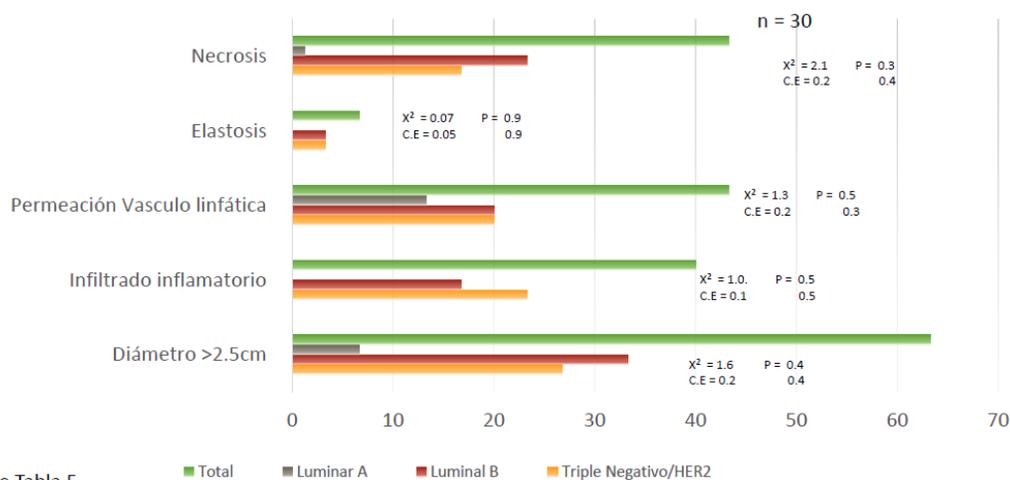
Resultados de los Marcadores Inmunohistoquímico según Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 10.

Otras características Histológicas de la lesión según clasificación por resultado inmunohistoquímico de Carcinoma Ductal Invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

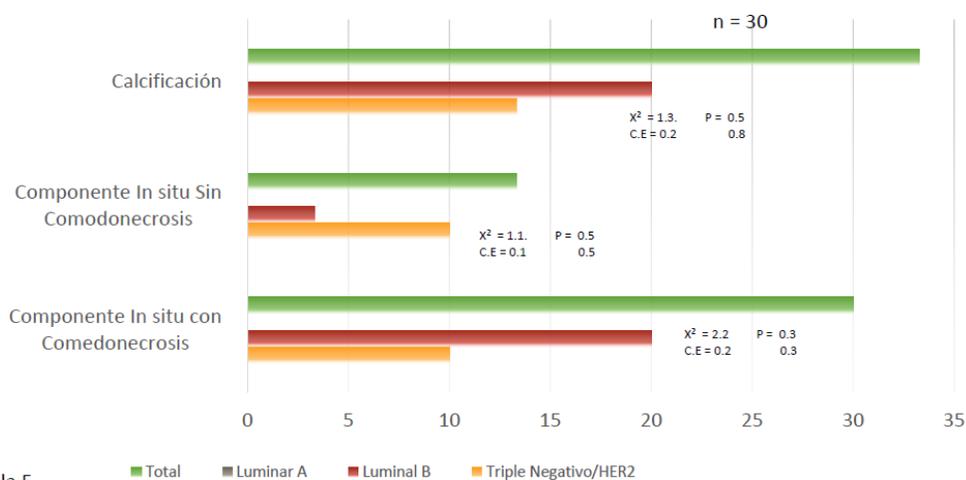


Fuente Tabla 5

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 11.

Otras características Histológicas de la lesión según clasificación por resultado de inmunohistoquímica del carcinoma ductal invasor de mamas en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

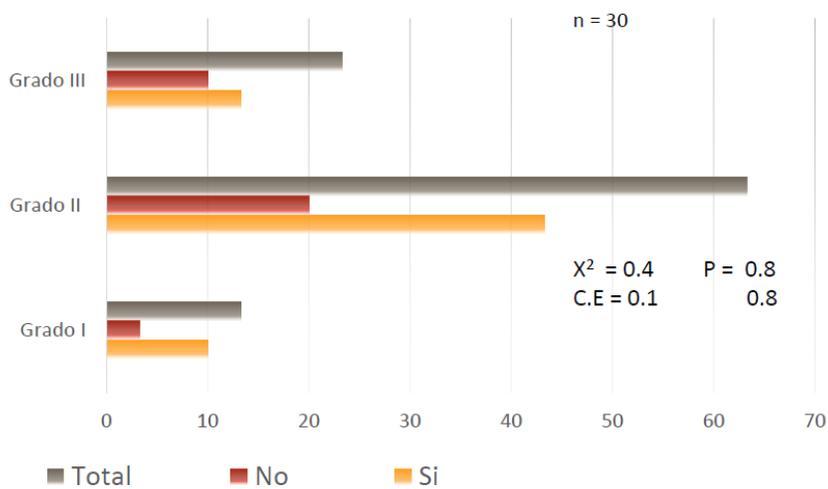


Fuente Tabla 5

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 12.

Grado del Carcinoma Ductal Invasor de mamas según la presencia de metástasis de ganglios linfáticos en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.

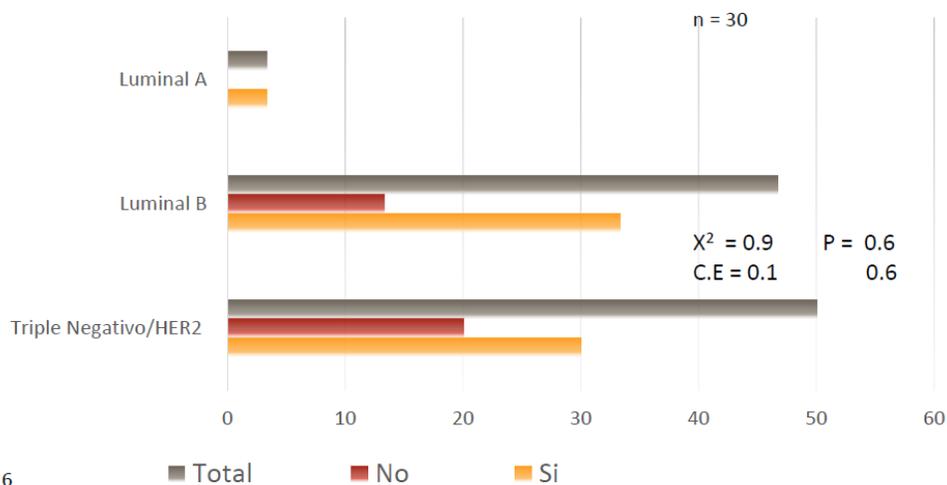


Fuente Tabla 6

“Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre – Menopáusicas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. En el periodo de Enero de 2014 a Julio 2015”

Gráficos 13.

Resultados de Marcadores Inmunohistoquímico para carcinoma Ductal Invasor de mamas según la presencia de metástasis en Pacientes Pre – menopáusicas. Atendidas en el Hospital Bertha Calderón. Enero 2014 – Julio 2015.



Fuente Tabla 6