



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS**

**Tesis para optar al título de Médico Especialista en Patología.**

***Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018.***

**Autor:** Dra. Jesslie María Barrera Martínez.  
Médico Residente de III Año de Patología.

**Tutor Científico:** Dra. Ivette Esperanza Pacheco Díaz.  
Médico Especialista en Patología, HMEADB.

**Tutor Metodológico:** Dra. Karla Alvarado Paíz.  
Médico Especialista en Patología, HMEADB.  
Máster en salud pública.

Managua, Nicaragua, 27 de marzo 2020.

## **DEDICATORIA.**

A Dios, que en todo momento dirigió mi camino.

A mis padres y esposo quienes me han brindado su tiempo y hombro para descansar, de esta manera me apoyaron durante esta etapa de mi vida.

A mis hijos, Dalied Alyssa y David Alessandro, quienes a su tan corta edad han aprendido a esperar de manera paciente.

A mis compañeras de residencia con las cuales este proceso se sintió tan corto y agradable, aprendiendo juntas esta bella labor.

## **AGRADECIMIENTO.**

A mi tutora metodológica Dra. Karla Alvarado Páiz por su ardua labor durante la realización de este trabajo, además de dedicación y empeño.

A mi tutora clínica Ivette Esperanza Pacheco por sus aportes científicos brindados.

A mis médicos de base, maestros todos, que con mucha paciencia me instruyeron en esta hermosa ciencia.

## **OPINION DEL TUTOR**

“No consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello mundo del saber”

Albert Einstein

La inmunohistoquímica es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos que mediante reacciones antígeno-anticuerpo, posteriormente reveladas enzimáticamente, permiten identificar marcadores antigénicos en los tejidos embebidos en parafina y que luego se observan en el microscopio óptico.

Esta técnica tiene más de 70 años de historia, pero su uso en la patología quirúrgica, para el estudio de biopsias, se estableció en 1990.

El avance de los estudios moleculares en el cáncer de mama ha proporcionado argumentos para establecer subclasificaciones de importancia diagnóstica y terapéutica, las cuales están acercando a la práctica diaria la deseada posibilidad de una terapia personalizada para las pacientes, al catalogar mejor el tipo de neoplasia. La mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos reportados en el informe anatomopatológico del cáncer de mama, a través de técnicas convencionales con hematoxilina y eosina. La inmunohistoquímica es una herramienta confiable que permite subclasificar estas neoplasias en diversas categorías usando marcadores, con lo cual se logra establecer parámetros necesarios en el diagnóstico y pronóstico.

Nuestro compromiso es seguir mejorando, y por tanto las recomendaciones basadas en estos resultados son bienvenidas en virtud de mejorar la salud de los pacientes.

Dra. Ivette Esperanza Pacheco Díaz  
Jefa del Servicio de Patología, HMEADB

## **RESUMEN**

El cáncer de mama representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de nuestro país, se clasifica en base en el estadio clínico, las características histopatológicas y el análisis inmunohistoquímico.

El avance de los estudios moleculares en el cáncer de mama ha proporcionado argumentos para establecer subclasificaciones de importancia diagnóstica y terapéutica, las cuales están acercando a la práctica diaria la deseada posibilidad de una terapia personalizada para las pacientes, al catalogar mejor el tipo de neoplasia. La inmunohistoquímica es una herramienta confiable que permite subclasificar estas neoplasias en diversas categorías usando marcadores, con lo cual se logra establecer parámetros necesarios en el diagnóstico y pronóstico.

Realizamos un estudio descriptivo de corte transversal, a las biopsias del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en las que se utilizó la técnica de parafina y luego tinción con hematoxilina- eosina para el diagnóstico histopatológico, a las cuales se les realizó tinciones de inmunohistoquímica con receptores hormonales de estrógeno, progesterona, Her 2 neu, así como el índice de proliferación celular, con los cuales se subclasificaron en subtipos moleculares.

El 100 % de la población resulto ser del sexo femenino, con una edad media de 54 años, de las cuales el 80 % tiene diagnóstico de carcinoma ductal invasor, el 12.10 % carcinoma in situ. El subtipo molecular que predominó fue el Luminal B con 73.3 % para los carcinoma in situ y 60.2 % para los carcinomas invasores, seguidos por Luminal A con un 20 % para los carcinomas in situ y 16.5 % para los carcinomas

invasores, Her2 Neu 15.5% para carcinoma invasor, 6.7 % carcinoma in situ, triple negativo solo se presentó en el 4.5% de los carcinomas invasores y no se encontró en los carcinomas in situ, durante el estudio hubieron 3 casos que no se pudieron subclasificar en estos subtipos moleculares y se denominaron desconocidos los cuales representan un 2,8% de los carcinomas invasores. De la condición de los pacientes son más numerosas las que se encuentran con vivas con carcinoma y/o metástasis con un 51.9 % de los casos para carcinoma invasor, luego le siguen las pacientes libres de enfermedad las cuales para los carcinomas in situ fue el 100% de los casos y en los carcinomas invasores el 47.2%, los cuales en relación con el subtipo molecular encontramos que el Luminal B es el más frecuente.

De esta manera el tratamiento de las pacientes es dirigido según su clasificación del subtipo molecular y es un factor pronóstico para su evolución clínica.

## ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	ANTECEDENTES .....	3
III.	JUSTIFICACIÓN .....	9
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	10
V.	OBJETIVOS .....	11
VI.	MARCO TEÓRICO .....	12
	Patología tumoral .....	13
	Clasificación histológica del cáncer de mama .....	18
	Estadios del cáncer de mama .....	20
	Clasificación molecular del cáncer de mama .....	24
VII.	MATERIAL Y METODO.....	38
IX.	CONCLUSIONES.....	58
X.	RECOMENDACIÓN. ....	59
XI.	BIBLIOGRAFÍA .....	60
XII.	ANEXOS. ....	65

## I. INTRODUCCIÓN

A nivel global y en Nicaragua el cáncer de mama en la mujer tiene una alta incidencia y mortalidad <sup>15</sup>. Por otro lado, la valoración pronóstica clásica de esta neoplasia se ha basado en parámetros clínicos e histopatológicos. La estadificación de los casos se ha fundamentado sobre todo en el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, pero no terminan de clarificar con suficiente especificidad el comportamiento biológico de los distintos tumores. La clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) agrupa los pacientes en estadios que representan diferentes probabilidades de recidiva y pronósticas que ayudan a indicar terapias adyuvantes al tratamiento quirúrgico, especialmente en los estadios muy precoces (0 o I) con recidivas <5% y en casos avanzados (III) con recidivas en torno al 80% a 5 años, y en los que puede estar más clara la indicación o no de quimioterapia y/o radioterapia adyuvante. Sin embargo, en los estadios intermedios la falta de indicadores pronósticos más específicos puede conllevar un infra tratamiento o sobre tratamiento, con la morbilidad asociada, sobre todo, en este último caso. (Singletary SE, Connolly JL, 2006)

Los estudios de biología molecular son costosos, y aunque presentan una prometedora proyección en su utilidad clínica futura, en la actualidad su aplicación clínica no es factible dados la complejidad y el coste de estas técnicas. Los estudios de inmunohistoquímica son técnicas más accesibles a la práctica clínica y, puesto que revelan la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales,



podrían considerarse un reflejo válido y aplicable de los estudios de biología molecular. (Regan MM, 2006).

La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas permite estudiar otras variables que pueden ayudar a ser más específicos en esta indicación. El índice de proliferación tumoral, determinado por la expresión de moléculas como el MIB-1 (ki67), o la expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) o del receptor Her2neu por las células tumorales son otros factores con valor pronóstico y predictivo de la respuesta a una determinada terapia. (Arpino G, 2005).

De hecho, se ha demostrado la utilidad de clasificar a las pacientes con cáncer de mama en función de la expresión y sobreexpresión de determinadas moléculas, fundamentalmente los receptores hormonales (para estrógeno y/o progesterona) y el receptor Her2neu. Los tumores que expresan receptores hormonales son tumores mejor diferenciados y con mejor pronóstico que los que sobreexpresan Her2neu o aquellos sin receptores hormonales ni Her2neu /Triples negativos. (Tischkowitz M, 2007).

En este trabajo se pretende caracterizar el cáncer de mama de acuerdo a la expresión del perfil de inmunohistoquímica en pacientes atendidos en el hospital militar escuela "Dr. Alejandro Dávila Bolaños".

## II. ANTECEDENTES

En base a la revisión bibliográfica se encontraron estudios nacionales e internacionales similares a éste que se resumen a continuación:

Berríos (2003) realizó un estudio descriptivo en 10 biopsias (6 incisionales y 4 mastectomias) de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el HEODRA, León. Las edades oscilaron entre 37 a 78 años, las masas tumorales oscilaron entre 1.7 cm y 7 cm de diámetro. Los diagnósticos histológicos fueron: un carcinoma indiferenciado, un carcinoma lobular infiltrante, un carcinoma canalicular infiltrante recurrente, tres carcinomas in situ y cuatro carcinomas canaliculares infiltrantes. Al aplicar las tinciones de inmunohistoquímica resultaron que de los carcinoma in situ 2 fueron positivos para receptores hormonales y negativos para marcadores de proliferación y expresión p53, correspondiéndose con un buen pronóstico tanto por clínica como por resultados de marcadores. Los 6 casos de carcinoma infiltrante y recurrente resultaron positivos para p53 y Ki67, únicamente en 3 casos positivos para receptores hormonales. La clínica de estas pacientes se correspondió con el comportamiento agresivo y la recurrencia.

Poveda (2017) estudio el perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque durante enero 2016 a enero 2017 (n=43). La mayoría de estas pacientes eran de Managua, entre 36 a 45 años, multíparas, con menarca entre 12 y 14 años y uso de géstatenos orales. De los marcadores inmunohistoquímicos predominaron los casos con positividad para receptores de estrógeno y progesterona, con un KI67 en la mayoría de las pacientes

con una tasa de proliferación > 15 %. El tipo molecular de tumor con mayor incidencia fue el Luminal A seguido por el Luminal B, los cuales se presentaron mayormente en mujeres en edades entre los 56-65 años, el tercer más frecuente fue el triple negativo presentándose en las edades de 36-45 años. El estadio clínico que mayormente se presentó fue el IIIA, seguido por el IIB y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor.

En España, Piñero, et al. (2008) estudiaron la asociación de 5 perfiles diferentes de expresión inmunohistoquímica basados en receptores hormonales (estrogénicos o de progesterona) y/o Her2neu (luminal A, luminal B, mixto, Her2neu y triple negativo) con variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de conocido valor pronóstico en el cáncer de mama (n=194 muestras de carcinoma ductal infiltrante de mama). El 69% casos correspondientes a un inmunofenotipo luminal, 50.5% fueron del grupo luminal A y 18.6% del luminal B; 15.9% fueron triples negativos, en 9.3% se daba un tipo mixto y en 6.7% del tipo Her2neu. Destaca la relación entre los inmunofenotipos triple negativos y Her2neu con formas histológicas peor diferenciadas (el 62 y el 60%, respectivamente) y del grupo luminal A con tumores bien diferenciados ( $p = 0.008$ ). La expresión de ki67 fue mayor en el grupo triple negativo (73.9%) y baja en el luminal A (26.3%) ( $p = 0,001$ ). La expresión de p53 también fue mayor para los grupos Her2neu (55.5%) y triple negativo (60.8%) ( $p=0.0005$ ) respecto a los otros. Se concluyó que los subgrupos sin expresión de receptores hormonales, con sobreexpresión de Her2neu o sin ella (triple negativo) presentan características asociadas con variables de peor

pronóstico. La pérdida de expresión de receptores a progesterona también parece asociarse con ellas.

Arrechea, et al. (2011) clasificaron los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos y analizaron las características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas y los patrones de supervivencia y recaída de los distintos subtipos en pacientes diagnosticados de cáncer de mama, en el Servicio de Cirugía General del Hospital de Navarra, España, entre 1998 y 1999 y enero de 2006 y julio de 2007 (n= 272). Los pacientes se clasificaron en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal (8.4%), de tipo HER2 (9.9%), de tipo luminal A (62.5%), de tipo luminal B (18%), y normal (1.4%). Los carcinomas de mama de tipo luminal fueron más frecuentes y bien diferenciados, de pequeño tamaño, 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 fueron de mayor tamaño, pobremente diferenciados, mayor compromiso ganglionar y estadios más avanzados al 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.

Rebolledo, et al. (2012) evaluaron la expresión de varios biomarcadores moleculares en pacientes con carcinoma de glándula mamaria que se realizaron dicho análisis en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Metropolitano del Norte, Venezuela, entre 1999 al 2007 (n=179 mujeres). Se valoró la expresión

de p53, Bcl2 y Ki-67 y se relacionaron con aspectos clínicos patológicos. La edad promedio fue 51.1 años. Se observó predominio de los luminal. El marcaje del p53 se observó en más del 60% de los casos clasificados como Her-2+ y triple negativo, y el Bcl2 se expresó en menos del 50% de los casos en ambos subtipos tumorales mencionados. En cuanto al Ki-67, los Her-2+ presentaron el menor porcentaje de casos que lo expresaron en relación al resto. Los tumores luminal correspondieron a lesiones estadio II y presentaron mayor afectación de la axila, los subtipos Her-2+ y triple negativo con estadios III.

Pérez (2015) en un estudio transversal analizó la prevalencia de los subtipos del cáncer de mama y su asociación con las características clínicas e histopatológicas en el Hospital General Regional 72, del IMSS, México, durante 2007-2013 (n=1,380). La media de edad fue  $53.3 \pm 11.4$ . Las características más frecuentes fueron: edad entre 50 a 59 años, menopausia tardía, mama derecha, cuadrante superoexterno, etapa II, los ganglios metastásicos y la mastectomía. La frecuencia de los subtipos fue: luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%). Los subtipos más frecuentes fue el luminal A y B tuvieron mejor pronóstico en comparación con el triple negativo y HER2.

Mendoza, et al. (2015) estudiaron el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres atendidas en el Hospital Goyeneche de Arequipa de Arequipa, Perú, durante el 2007 y 2012 (n=65). El 50.8% de casos expresaron RE, el 44.6% expresaron RP y el 23.1% expresaron Her-2. El 30,8% de mujeres con cáncer de mama fue triple negativo. Más de la mitad, fueron receptores estrogénicos positivos sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresan Her-2, por ende

candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo, por lo tanto de mal pronóstico.

Bonilla, et al. (2015) clasificaron los carcinomas de mama según su tipo histológico y subtipos intrínsecos, en el Laboratorio de Patología y Citología (LAPACI) de Medellín, Colombia, 2011 (n=114 mujeres) mediante biopsia cortante. Se realizó una evaluación histopatológica e inmunohistoquímica del tumor para receptores de estrógenos, progesterona, HER2, KI-67 y con estos resultados se clasificaron los tumores en cuatro subtipos moleculares: luminal A y B, triple negativo y HER2 enriched. En la evaluación clínico-patológica se consideraron: edad, tipo histológico y grado de diferenciación. La edad media fue de 55 años y el tipo histológico más común fue el ductal. Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (38.5%), luminal B (32.4%), triple negativos (15.8 %) y HER2 enriched (13.1 %). Los carcinomas de tipo luminal fueron más frecuentes, bien diferenciados y con bajo índice de proliferación (Ki-67). En tanto, los carcinomas de tipo triple negativo y HER2 enriched correspondían a tumores pobremente diferenciados, que expresaban un alto índice de proliferación celular. En los grupos de menor edad los tumores fueron más indiferenciados, siendo el subtipo HER2 enriched el que afecta más a mujeres pre menopáusicas (40%) y a las menores de 34 años.

Hernández et al. (2017) estudiaron las características inmunohistoquímicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron al Hospital Ángeles Pedregal, México, del 2009 al 2013 (n=417, de los cuales 2 fueron hombres). La media de edad fue de  $55 \pm 13$  años. La localización derecha e izquierda fue de

50.3% y 45.5%, respectivamente. El principal tipo histopatológico encontrado fue: ductal infiltrante sin patrón específico (71.9%) y carcinoma lobulillar (11%). De los carcinoma *in situ* el 11.2% fue ductal y 3.1% lobulillar. El tratamiento quirúrgico conservador se realizó en 25% mientras que el radical en 37%. El análisis inmunohistoquímico se realizó en el 77.7% y de éstos se extrajeron los siguientes resultados: receptores estrógeno positivos (64.9%); progesterona (59.9%), y Herb2/neu positivo (1.22%), mientras que fue negativo en 59.4% de los casos. En cuanto al tipo histológico y la expresión inmunohistoquímica se encontró que el tipo ductal presentaba diferencias en los receptores a estrógenos, comparado con el resto de tipos histológicos ( $p = 0.001$ ). El tipo lobulillar presentaba mayores niveles de receptores a progesterona ( $p = 0.015$ ). La proteína p-53 no mostró diferencias significativas en el porcentaje de expresión por tipo histológico. La proteína ki67 se expresó en mayores porcentajes en el tipo ductal, comparado con el resto de tipos histológicos ( $p < 0.005$ ).

En un análisis colaborativo de datos de 10,156 casos de cáncer de mama de 12 estudios fue realizado por Blows, et al. (2010) subtipifican los diferentes tipos de cáncer de mama con base en la inmunohistoquímica, identificando que aquellos tumores con receptores positivos de estrógeno y de progesterona son mejor diferenciados y tienen mejor pronóstico, mientras que los tumores con receptores negativos, son más indiferenciados, con peor comportamiento clínico y tienen mayor frecuencia expresión del gen c-erB-2 (HER2).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La expresión de los receptores hormonales (receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR)), así como la sobreexpresión / amplificación del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) no solo se han identificado como factores pronósticos importantes en pacientes con cáncer de mama, sino también se han caracterizado como factores predictivos esenciales para el beneficio derivado del tratamiento endocrino o terapias inmunológicas dirigidas contra HER2, respectivamente. Por lo tanto, la determinación confiable del receptor de hormonas y el estado de HER2 en pacientes con cáncer de mama se ha vuelto de mayor importancia.

La necesidad de desarrollar y promover metodologías estándar para la evaluación del fenotipo de enfermedad individual ha sido reconocida previamente mediante la publicación de nuevas directrices para las pruebas de receptores de estrógeno y progesterona, estas directrices han sido desarrolladas en 2010 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) junto con el Colegio Americano de Patología 2019. ( Hammond ME, 2010).

Esta propuesta de investigación se sustentó por la más actual evidencia científica disponible, y caracterizar el cáncer de mama según la expresión del perfil de inmunohistoquímica es uno de los beneficios directos de este estudio para los pacientes con esta patología y el personal de salud del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, al recibir y brindar, una atención de calidad, a como lo demandan las políticas del Ministerio de Salud.



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Tomando en cuenta la alta incidencia del cáncer de mama en Nicaragua, y las implicaciones familiares, sociales y económica, así como los hallazgos favorables de la aplicación de la inmunohistoquímica en el manejo de estas pacientes encontrados en la literatura internacional y nacional reflejado en los antecedentes. Surge la necesidad de conocer la expresión de inmunohistoquímica en los canceres de mama de nuestra población hospitalaria y la evolución clínica de dichos pacientes para una mejor toma de decisiones terapéuticas usando los recursos disponibles en el hospital bajo estudio. Por lo tanto, con este estudio pretendemos responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo General.**

Caracterizar el cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018.

### **Objetivo Específicos:**

1. Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Describir el diagnóstico histológico de los pacientes con carcinoma de mama.
3. Detallar los subtipos moleculares de cáncer de mama, basados en la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica encontrados y su frecuencia.
4. Correlacionar la condición de los pacientes con los subtipos moleculares en los carcinomas invasores.
5. Correlacionar la condición de los pacientes con los subtipos moleculares de los carcinomas in situ.

## **VI. MARCO TEÓRICO**

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas; por tanto, su histología y patología son muy similares. Se producen entre 15 y 25 invaginaciones de la epidermis con la producción de los ductos, y al final se abren en forma de ramillete los lobulillos mamarios o unidades lobulares terminales, entre éstos hay matriz extracelular. Los ductos y lobulillos poseen dos capas de células, unas cúbicas o cilíndricas bajas y otras discontinuas cercanas a la membrana basal, la célula mioepitelial. Por influjo de la prolactina se desarrollan los lobulillos y los ácinos secretores de los alvéolos ductales terminales. Los cambios morfológicos que se producen en relación con los influjos hormonales ya sean intrínsecos o extrínsecos, son tanto a nivel lobulillar como a nivel del estroma interlobulillar. Con el paso de los años, con la falta de hormonas que ocasiona la menopausia, el estroma es sustituido por tejido adiposo radiotransparente, y en la juventud predomina el estroma fibroso radiodenso. (Mayayo E, 2014).

El estudio de la patología de la glándula mamaria se aborda desde la perspectiva de cuatro grandes apartados para que sea más asequible, tenga mejor estructura y así esquematizar y simplificar la extensa representación patológica que se puede encontrar. Los cuatro apartados son: patología malformativa, patología degenerativa (como alteración estructural), patología infecciosa y patología tumoral. Es muy importante el conocimiento de estas patologías debido al alto porcentaje de neoplasias que asientan en estas glándulas y que pueden ser de difícil diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico. Son los estudios citohistológicos los que dan la clave para un diagnóstico correcto. (Mayayo E, 2014).

## ***Patología tumoral***

Los dos grandes grupos de patología tumoral son los tumores benignos y malignos, además de los tumores metastásicos, que son poco frecuentes en la glándula mamaria. (Mayayo E, 2014).

### **Tumores benignos**

Varios son los procesos tumorales benignos que asientan en la glándula mamaria. Son mucho más frecuentes que los malignos, y se pueden originar de cualquier estructura que configure la glándula mamaria o bien la piel y sus anexos. (Mayayo E, 2014).

### **Tumores malignos**

El cáncer de mama afecta a 1 de cada 8 mujeres en el mundo industrializado. Se calcula que conforma 33% de todos los cánceres femeninos, y es el segundo de los cánceres en la mujer (en la actualidad el primero es el de pulmón, aunque en Nicaragua y México el primero es el de cuello uterino [cérvix]). Hay varios factores atribuibles al desarrollo de los carcinomas mamarios, entre ellos factores genéticos, hormonales y ambientales, pero si se consideran los estudios recientes que predicen la elaboración de una vacuna contra este tipo de cáncer, no es descabellado pensar que la teoría de un agente infeccioso pueda ser causa de este mal. (Mayayo E, 2014).

Pacientes con diabetes, hipercolesterolemia e ingesta de alcohol son más propensas a su desarrollo. También aquellas que poseen los genes *BRCA 1* (17q21) y el *BRCA 2* (13q 12-13). Es más común en la mama izquierda (53%) y en el cuadrante superoexterno (50%) seguido de la porción central (20%). Alrededor de

4% de las pacientes puede presentar bilateralidad. Un diagnóstico oportuno es la mejor terapia, ya que un tumor en estadio I es totalmente curable. (Mayayo E, 2014).

Hay dos prototipos de carcinoma en relación con su origen. Aquellos que nacen en las estructuras ductales o conductos de drenaje, y los que nacen en los lobulillos o ácinos, lugar donde se produce el material elaborado por la mama. Estos tumores tienen una clasificación básica y esencial; si se ubican sólo en la zona de las estructuras descritas se denominan no infiltrantes o *in situ*; y los infiltrantes, aquellos que rompen membranas basales y penetran en el estroma (tercer sistema), donde se hallan los vasos, pueden diseminarse a otros territorios. Algunos autores suelen matizar si el grado de infiltración es bajo, denominando este hecho como carcinoma microinfiltrante. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma no invasivo o in situ

En esta sección se describen dos prototipos que se relacionan con la zona anatómica sobre la que se desarrollan. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma lobulillar in situ

Forma de carcinoma que se origina en los conductos terminales o ácinos. No es muy frecuente y es de difícil diagnóstico. Por lo general se detecta por otra exploración o estudio histopatológico, ya que no produce microcalcificaciones. Se produce en mujeres jóvenes, antes de la menopausia, y conforma de 1 a 5% de todos los tumores. (Mayayo E, 2014).

Es preciso destacar que con relativa frecuencia es multicéntrico y bilateral. Las células suelen ser una población monomorfa de pequeño tamaño, redondas, poco cohesivas, que llenan los espacios acinares. Son similares a las de la hiperplasia

atípica lobulillar, y al carcinoma lobulillar infiltrante. Se pueden encontrar entremezcladas algunas células de tipo anillo de sello que producen mucina. La E-cadherina (gen *β-catenina*) es negativa, y suelen ser positivos los receptores de estrógenos y progesterona. No se observa sobreexpresión de Her-2. El diagnóstico por PAAF es muy difícil y sólo se podrá dar un diagnóstico sospechoso o compatible. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma intraductal

En este caso, el crecimiento neoplásico se halla sólo a nivel de las luces de los ductos mamarios y no hay rotura de membrana basal. En la actualidad, el diagnóstico de este tipo de tumor es frecuente debido a los sofisticados aparatos de diagnóstico por imagen (ecografías de alta resolución, tomografía axial computarizada [TAC] helicoidal o imagen por resonancia magnética [IRM]), pero sobre todo, a los programas de cribado de cáncer de mama que hay en muchos países. Con estos estudios se han logrado diagnosticar neoplasias menores de 5 mm, y éstas pueden ser estudiadas por medio de PAAF( Punción por aspiración con aguja fina) o de biopsias por aguja gruesa (BAG), se puede resear todo el tumor sin necesidad de intervención quirúrgica posterior. Este tipo de tumor se halla con mayor proporción que el lobulillar no infiltrante, entre 20 a 25% de todos los tumores. (Mayayo E, 2014).

Es muy importante la presencia de microcalcificaciones lineales y agrupadas, que son las que levantan la sospecha. Desde el punto de vista macroscópico, puede ser una masa palpable o cordones filiformes palpables que bajo presión puede exprimirse tejido tumoral necrosado caseoso (comedocarcinoma). Al microscopio,

los conductos pueden estar más o menos llenos de células tumorales con atipia y figuras de mitosis. Los centros están necrosados y con focos de calcificación (microcalcificaciones radiológicas). Además del comedocarcinoma, hay otros subtipos como el sólido, micropapilar, papilar y cribiforme. Se deben realizar tinciones de histoquímica como PAS o de IHQ como colágena IV, para observar la rotura de membrana basal, también la de E-cadherina para diferenciarlo del lobulillar. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma infiltrante

También hay dos tipos preferenciales: lobulillar y ductal, con un gran predominio de los ductales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica 19 subtipos, aunque se pueden considerar más. A continuación se describen los más importantes. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma lobulillar infiltrante

Representa 5% de los tumores. Se percibe como masa palpable con una imagen radiológica de bordes irregulares. La bilateralidad tan remarcada es cuestionada, ya que en los últimos estudios sólo está presente en 5 a 10%. Presenta diversos grados de diferenciación celular, los más diferenciados tienen células de pequeño tamaño similares a las de la hiperplasia lobulillar atípica, que cuando infiltran se disponen en “fila india” o de forma ordenada entre un estroma denso. No hay formación tubular y son frecuentes, igual que en el *in situ*, células en “anillo de sello”. Expresan receptores de estrógenos (RE) positivos y se observan zonas de carcinoma *in situ*. La E-cadherina es negativa. En PAAF presenta células pequeñas y homogéneas

sin tanto citoplasma como los ductales, que en ocasiones se disponen de forma ordenada o en fila. (Mayayo E, 2014).

#### Carcinoma ductal infiltrante

Son aquellos carcinomas que no poseen suficientes características para incluirlos en un tipo histológico específico de carcinomas según la clasificación de la OMS de 2003. Por ello se denominan carcinoma ductal infiltrante NOS. Se presentan por arriba de los 50 años, aunque también se han observado en mujeres jóvenes y, de manera excepcional, en adolescentes. Representa la mayoría de carcinomas, entre 40 a 70%. (Mayayo E, 2014).

En muchas ocasiones su diagnóstico deriva de la autoexploración. Se manifiesta como una masa dura, firme, discorde o estrellada que retrae el parénquima adiposo adyacente. Son frecuentes las microcalcificaciones, la necrosis y la fibrosis central (antes se le denominaba escirro). La superficie de corte se deprime y presenta aumento de la consistencia que dificulta la sección, son comunes los tractos amarillentos y la elastosis. Pueden presentar focos de hemorragia si se ha realizado PAAF, biopsia por *tru-cut* o BAG. Las células son grandes, atípicas y, dependiendo del grado de diferenciación tumoral, mostrará uno u otro patrón entre el tubular al sólido. Tienen positividad para CK-7, EMA, CAM.2 y E-cadherina. Como la mayoría es de patrón luminal, también expresan CK-7/8, CK-18 y CK-19. La citología muestra un fondo sucio con hemorragia, necrosis y placas de células tridimensionales. Son células dismórficas con pleomorfismo, hiper cromasia y nucléolos prominentes. (Mayayo E, 2014).



## ***Clasificación histológica del cáncer de mama***

Cuando el patólogo recibe tejido mamario procedente de una aspiración por punción con aguja fina para su estudio citológico realiza una primera valoración y lo etiqueta de: «inadecuado», «benigno», «atípico», «sospechoso» o «maligno». El diagnóstico definitivo suele precisar confirmación histológica en una muestra de tejido mayor, ante la sospecha de malignidad o dudas diagnósticas. Además del tipo histológico, es importante la determinación del grado histológico (atipia nuclear, número de mitosis, semejanza con estructuras tubulares o glandulares originales), la presencia de necrosis, el grado de infiltración del tumor y las características inmunohistoquímicas del mismo como presencia de receptores hormonales, amplificación de HER2/neu e índices de proliferación. (Álvarez C, et al. 2014)

En la tabla 1 se resumen los tipos histológicos de cáncer de mama. (Álvarez C, et al. 2014). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (70-85% de los casos). El carcinoma ductal in situ (DCIS) puede evolucionar hasta cáncer invasivo, aunque la posibilidad de que esto suceda varía según distintas series publicadas. La frecuencia del diagnóstico de DCIS ha aumentado desde la realización de pruebas de cribado mamográfico. La mayoría (80%) no se manifiestan clínicamente, y se diagnostican mediante mamografía. Existen diferentes subtipos histológicos. Entre ellos, el tipo comedo parece tener la probabilidad más alta de convertirse en invasivo.

La importancia principal del carcinoma lobulillar in situ es que se trata de un marcador de riesgo para cáncer de mama invasivo, más que un verdadero cáncer, que se mantiene durante décadas (algunos autores han planteado cambiarle el

nombre). Con elevada frecuencia, el carcinoma lobulillar in situ es multicéntrico y bilateral. (Álvarez C, et al. 2014).

Tabla 1. Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión.

<b>Grado de invasión</b>	<b>Tipos histológicos</b>	<b>Subtipos histológicos</b>	
Lesiones invasivas	Carcinoma ductal infiltrante	Ductal clásico	
	Carcinoma lobulillar infiltrante	Medular	
		Papilar	
		Tubular	
	Mucinoso o coloide		
Lesiones no invasivas	Carcinoma ductal in situ	Comedoniano	
	Carcinoma lobulillar in situ	Sólido	
		Enfermedad de Paget de la mama (Tis Paget)	Cribiforme
			Papilar
	Micropapilar		
Otras lesiones tumorales mamarias	Cistoadenoma		
	Phyllodes		
	Linfoma primario de la mama		
	Angiosarcoma		

## ***Estadios del cáncer de mama***

El sistema TNM de estadificación del American Joint Committee on Cancer proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. En las tablas 2-4 se muestra la clasificación TNM de cáncer de mama y en la tabla 5 la estadificación de esta enfermedad sobre la base de dicha clasificación. (Álvarez C, et al. 2014).

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama.

### **Tumor primario (T)**

***TX No se puede evaluar el tumor primario***

***T0 No existe prueba de tumor primario***

***Tis carcinoma in situ***

Tis carcinoma ductal in situ

Tis carcinoma lobulillar in situ

Tis enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente.

Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar

***T1 El tumor mide  $\leq 20$  mm en su diámetro mayor***

T1mi El tumor mide  $\leq 1$  mm en su diámetro mayor

T1a El tumor mide  $> 1$  mm pero  $\leq 5$  mm en su diámetro mayor

T1b El tumor mide  $> 5$  mm pero  $\leq 10$  mm en su diámetro mayor

T1c El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor

***T2 El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor***

***T3 El tumor mide > 50 mm en su diámetro mayor***

***T4 Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)***

T4a Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales

T4b Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio

T4c Ambos, T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

#### **Clasificación clínica (cN)**

***Nx No se pueden valorar los gg regionales***

***N0 Ausencia de metástasis linfática regional***

***N1 Metástasis ipsilateral axilar movable***

***N2***

N2a Metástasis ipsilaterales niveles

N2b Afectación mamaria interna sin gg axilares

***N3***

N3a Metástasis axilares infraclaviculares (grado iii) ipsilaterales

N3b Metástasis en gg mamaria interna ipsilaterales y axilares

N3c Metástasis ipsilaterales supraclaviculares

## **Clasificación patológica (pN)**

***pNx No se pueden evaluar los gg linfáticos regionales***

***pN0 Sin evidencia histológica de metástasis en gg linfáticos regionales***

pN0 (i-) Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)

pN0 (i+) Presencia de células tumorales  $\leq 0,2$  mm mediante H-E o IHC

pN0 (mol-) Ausencia histológica y molecular de metástasis

pN0 (mol+) Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos

***pN1 Micrometástasis***

pN1mi Micrometástasis ( $> 0,2$  mm y/o más de 200 células, pero  $< 2,0$  mm)

pN1a Metástasis en 1-3 gg axilares y al menos una de ellas  $> 2$  mm

pN1b Metástasis en gg mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica

pN1c Metástasis en 1-3 gg axilares y mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica

***pN2 Metástasis en 4-9 gg axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar***

pN2a Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos uno  $> 2$  mm)

pN2b Metástasis en gg linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación gg axilares

***pN3***

pN3a Metástasis en  $\geq 10$  gg axilares (al menos uno  $> 2$  mm) o metástasis en gg infraclaviculares (ganglio axilar de grado iii)

pN3b Metástasis en > 3 gg axilares y mamaros internos detectados clínicamente, o > 3 gg axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica

pN3c Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral

**Metástasis a distancia (M)**

***Mx No evaluadas.***

***M0 No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia***

cM0 (+) No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos no regionales ( $\leq 0,2$  mm)

***M1 Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos > 0,2 mm.***

**Clasificación del Estadio Patológico.**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0 T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0

Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: adaptada de AJCC. Breast. En: Edge SB, et al., editores. AJCC Cáncer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2010: 347-76.

### ***Clasificación molecular del cáncer de mama***

El cáncer de mama es una compleja enfermedad que incluye distintas entidades morfológicas, clínicas y moleculares. Esta heterogeneidad no puede ser explicada solo por parámetros clínicos y anatomopatológicos clásicos, como el tamaño tumoral, la invasión ganglionar o el subtipo histológico, sino que también influyen la presencia en el tumor de ER, PR y receptor HER2/neu.

Ya que tumores semejantes y homogéneos tienen distintos comportamientos biológicos, se supone que la diferencia se encuentra a nivel molecular y se expresa en distintos genes, lo que les otorga distinta respuesta a los tratamientos. Utilizando técnicas de micromatrices del ADN y analizando cientos de genes en series de carcinomas mamarios, se han obtenido los perfiles moleculares de cada tumor y un agrupamiento de los mismos en pocas categorías denominadas Luminal A, Luminal

B, HER2-enriched, Basal-like o Triple negativo, Normal breast y Claudin-low. Los subtipos más importantes desde el punto de vista clínico se recogen en la Tabla 6. Dado que los 2 últimos subtipos están todavía mal caracterizados y no aportan información relevante a efectos de decisión terapéutica, no aparecen reflejados en la tabla. (García Toro E, 2008).

Durante la pasada década, la investigación se ha centrado en profundizar en el conocimiento de la biología molecular de los tumores, y los avances técnicos han permitido conocer varias vías de señalización molecular, que junto al ambiente celular y las características del paciente influyen en la fisiopatología y respuesta al tratamiento. De estos hallazgos se puede deducir que no hay una sola enfermedad, sino muchas, y que el tratamiento personalizado podría jugar un papel crucial. (Álvarez C, et al. 2014).

Tabla 6 Clasificación del cáncer de mama en función de su perfil molecular.

Subtipo	Receptores hormonales para estrógenos y progesterona	HER2/neu	Índice de proliferación (por Ki-67)	Pronóstico
Luminal A	ER y PR positivos	Negativo	Bajo (< 14%)	Bueno
Luminal B	ER y PR positivos	Negativo/baja expresión	Alto (> 14%)	Bueno



HER2/neu positivo	ER y PR negativos	Alta expresión	Alto	Malo
Basal-like (Triple negativo)	ER y PR negativos	Negativo	Alto	El de peor pronóstico

Fuente: García Toro (2008).

### **Factores pronósticos y predictivos clásicos:**

Son aquellos factores predictivos que ayudan a tomar decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad, los más importantes son:

**Afectación de ganglios linfáticos y número de ganglios afectados por metástasis.** Este factor es el más importante del carcinoma infiltrante de mama en ausencia de metástasis a distancia. Si no se encuentra afectación, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es de 70 a 80%, cifra que va disminuyendo cuando hay de 1 a 3 ganglios dañados hasta 35 a 40%, y 10 a 15% cuando hay más de 10 adenopatías afectadas. Se ha desarrollado en la mayoría de hospitales con tratamientos oncológicos el estudio del **ganglio centinela**. La biopsia selectiva sobre el primer ganglio axilar puede ahorrar a la paciente la morbilidad asociada a la disección axilar completa.

**Tamaño del tumor mamario.** Es el segundo factor pronóstico e independiente del estado de las adenopatías. El riesgo de metástasis a ganglios aumenta con el tamaño del carcinoma. Carcinomas menores de 1 cm sin adenopatías tienen un pronóstico que se aproxima al de las mujeres sin cáncer de mama. Cabe afirmar

que la tasa de supervivencia a los 10 años con tratamiento es de aproximadamente 90%. Sin embargo, más de la mitad de las mujeres con carcinomas mayores de 2 cm tienen metástasis y terminan falleciendo por el cáncer.

**Tipo histológico.** Según el tipo o subtipo en relación con el estudio histológico, va a tener una supervivencia diferente, se aproxima a 60% a los 30 años si son de patrón tubular, papilar, medular, mucinoso, y baja a 20% si es de tipo ductal NOS.

**Grado del tumor.** Combina el grado nuclear, la formación de túbulos y el índice mitótico. Es la denominada clasificación de Scarff-Bloom-Richardson y tiene tres grados. La supervivencia a los 10 años para el grado I bien diferenciado es de 85%, el grado II o moderadamente diferenciado es de 60%, y el grado III mal diferenciados es de 15%.

**Edad.** En el carcinoma de mama, cuanto más joven es la paciente mayor es el factor de riesgo de un resultado desfavorable.

**Presencia o ausencia de receptores de estrógenos y progesterona.** La determinación de estos receptores hormonales se realiza por inmunohistoquímica. En las mujeres posmenopáusicas en 50 a 80% expresan positividad, sobre todo a los receptores de estrógenos. Ello hace que sean subsidiarias de tratamiento hormonal con tamoxifeno, beneficiándose de una reducción de recidiva o muerte.

**Tasa proliferativa y grado de aneuploidía.** El contenido del DNA es importante, si es de tipo 1 es muy parecido a las células diploides normales. Cuando tiene un índice anormal o aneuploide, el pronóstico es peor.

**Sobreexpresión resultante de la amplificación de Herb-2.** El gen HER2 o receptor 2 del factor de crecimiento humano (cerb B2 o neu) codifica una

glucoproteína transmembrana que interviene en el control del crecimiento celular. Puede haber una positividad en 20% de los carcinomas de mama. Esta positividad es muy importante para determinar la respuesta al tratamiento dirigido frente a esta proteína con el trastuzumab, logrando la reducción del tumor hasta en 40%.

**Crecimiento de neovasos (angiogénesis).** La presencia de abundantes vasos dentro del tumor se correlaciona con una mayor probabilidad de producir metástasis.

### **Perfil molecular de la patología de mama femenina**

Los avances en el estudio de la patología mamaria, la necesidad de nuevas terapéuticas y la posibilidad de estudios moleculares tanto en fresco como en parafinas, ha abierto grandes puertas al diagnóstico más específico, al tratamiento más concreto y al pronóstico más anhelado. La aplicación de la tecnología de cDNA *microarrays* en el estudio de los carcinomas de mama, ha identificado diversos perfiles génicos de expresión en este grupo de neoplasias, con implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los resultados de estos estudios han generado la clasificación molecular del cáncer de mama, que agrupa los carcinomas mamarios en cuatro subtipos principales: luminal, normal-*like*, basal-*like* y HER2/ERBB2. Al hibridar en un *microarray* fragmentos de DNA que mapean genes específicos o secuencias genómicas, con cDNA obtenido mediante transcripción inversa a partir de moléculas de mRNA que proceden de muestras de tumores mamarios, se identifican primero dos grandes grupos de neoplasias. (Mayayo E, 2014).

Grupo de carcinomas Estrógenos (RE) positivos, que comprende tumores con diferenciación luminal, y que se subclasifican en:

- Luminal A, caracterizados para carcinomas con altos niveles de expresión RE y de las vías de activación de RE. Son entre 40 y 50%.
- Luminal B y C, que comprende carcinomas con valores inferiores de RE y activación de genes implicados en la proliferación celular. A veces expresan HER2, son morfológicamente más atípicos y son el prototipo “triple negativos”.
- Grupo de carcinomas RE negativos, engloba al menos tres subgrupos principales:
  - Carcinomas HER2 positivos, 5%, caracterizados por la expresión de genes relacionados con el amplicón HER2 (HER2, GRB7, GATA4, NF-κB).
  - Carcinomas *normal-like*, 6 a 10%, con perfiles génicos similares al tejido mamario no tumoral y los fibroadenomas. Expresan genes propios del tejido adiposo y otros tipos celulares no epiteliales, así como genes característicos del epitelio basal.
  - Carcinomas *basal-like*, 10 a 20%, caracterizados por una alta expresión de marcadores basales como queratinas 5 y 17, p63 y laminina, entre otros.
  - Estudios posteriores han validado y reproducido la existencia de estos perfiles genéticos, y han atribuido una información pronóstica a los grupos moleculares, al asociar las categorías HER2 y *basal-like* con un curso clínico más agresivo.

Las **metástasis** de los carcinomas de mama se pueden localizar en los ganglios axilares, en estos casos se trata de una metástasis locorregional (zonas que rodean a la mama). Pueden diseminarse a órganos alejados (metástasis a distancia) y

excluyendo la mama contralateral, los lugares más habituales de ubicación de las metástasis son el pulmón, con 60 a 70%; el hígado, con 50%, y hueso con 25%, aunque cualquier otro órgano como cerebro, ovario, riñón, etc., puede ser afectado. (Mayayo E, 2014).

### **Análisis de inmunohistoquímica (IHQ)**

La inmunohistoquímica (IHQ), es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado durante una cirugía. Se lo utiliza para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER2 y receptores de hormonas en su superficie. Esta información es de especial importancia para determinar el tratamiento.

La inmunohistoquímica mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés. El anticuerpo se mezcla con componentes celulares de un tumor. Después de un determinado tiempo, la mezcla se enjuaga y sólo los anticuerpos que se unieron se quedan. La presencia de anticuerpos puede ser detectada utilizando un microscopio porque las áreas que se unieron al anticuerpo se verán diferentes. Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que el cambio de color aumentará. Esto permitirá que la prueba no sólo revele si está presente la proteína sino una cantidad relativa de la proteína. Los resultados de la prueba se basan en la capacidad de las células teñidas o el porcentaje de células teñidas La IHC es comúnmente utilizada porque no es cara, no requiere equipos especiales y generalmente es precisa. Existen tres proteínas de interés para el cáncer de mama: HER2, el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de Progesterona (PR).

( Theodosiou Z et al, 2007).

HER2 es un factor de crecimiento localizado en la superficie de las células de mama. Cerca del 30% de los pacientes con cáncer de mama tienen tumores y expresan un exceso de HER2. La droga anticáncer Trastuzumab (Herceptin) es dirigida contra esta proteína logrando una determinación precisa de la presencia o ausencia de la proteína en un tumor y es un paso importante en determinar el tratamiento apropiado. La proteína ER se adhiere a la hormona femenina, el estrógeno, y juega un papel importante en estimular la división celular en las células de mama. Ya que las drogas interfieren con las señales de estrógeno y son importantes en el tratamiento del cáncer de mama, es necesaria la determinación precisa de los niveles de ER para diseñar el plan de tratamiento.

La proteína Progesterona (RP) es el receptor de la hormona masculina, la progesterona. Mientras que no hay terapias dirigidas contra el RP, la presencia o ausencia de este receptor en las células cancerosas es un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad.

### **Estado del receptor hormonal del cáncer de seno**

A las células cancerosas del seno obtenidas durante una biopsia o cirugía se le realizarán pruebas para saber si tienen determinadas proteínas que son receptores de estrógeno o progesterona. Cuando las hormonas estrógeno y progesterona se unen a estos receptores, estimulan el crecimiento del cáncer. A los cánceres se les identifica como cánceres con receptores de hormonas positivos o cánceres con receptores de hormonas negativos según tengan o no tengan estos receptores

(proteínas). Saber el estado del receptor hormonal es importante para decidir las opciones de tratamiento.

### **Receptores de estrógeno y de progesterona**

Los receptores son proteínas que se encuentran en el interior de las células o sobre ellas y que se pueden unir a ciertas sustancias de la sangre. Las células mamarias normales y algunas células de cáncer de seno tienen receptores que se unen a las hormonas estrógeno y progesterona, y dependen de estas hormonas para crecer.

Las células del cáncer de seno pueden contener uno, ambos o ninguno de estos receptores.

**ER-positivo:** a los cánceres de seno que tienen receptores de estrógeno se les llama cánceres positivos para receptores de estrógeno (o ER +).

**PR-positivo:** a los cánceres de seno con receptores de progesterona se les llama **cánceres positivos para receptores de progesterona** (o PR +).

Impedir que estos receptores se adhieran a las hormonas puede ayudar a evitar el crecimiento del cáncer y su propagación. Se pueden usar medicamentos para lograr esto (ASCO, 2015).

### **Sistema de puntuación y evaluación por el estado de HER2**

#### **Puntuación (de los marcadores de HercepTest™)**

- una o poca tinción en < 10% de células

(1+) - tinción débil, parcial en > 10% de células

(2+) - débil a moderada, tinción completa en > 10% de células

(3+) - fuerte, tinción completa en la membrana > 10% de células

## **Evaluación de tinción (De acuerdo con el NCCN)**

Muestras con 3+ (No 2+/3+ limitrofe) son elegibles por Herceptin™

Muestras con resultado de 2+ deben ser reevaluados con FISH

Muestras con resultado de 0/1+ son negativos por HER2.

## **Sistema de puntuación y evaluación por estado de ER, PR**

### **Evaluación de la tinción**

#### **Método de puntuación de J-puntuación**

- sin células teñidas

(1+) - células teñidas 1%

(2+) - 1% < células teñidas < 10%

(3+) - células teñidas 10%

Negativo - puntuación de 0

Indeterminado - puntuación de 1 o 2

Positivo - puntuación de 3

#### **Método de tinción Allred**

(0) - sin células teñidas

(1) - células teñidas < 1/100

(2) - 1/100 células teñidas < 1/10

(3) - 1/10 células teñidas < 1/3

(4) - células teñidas = 1/3 < 2/3

(5) - células teñidas > 2/3

Intensidad

0 = ningún



1 = débil

2 = intermedio

3 = fuerte

### **Puntuación**

Para obtener la puntuación completa suma la puntuación de tinción y la puntuación de intensidad. Cualquier puntuación entre 0-2 es considerado negativo para ER o PR, cualquier puntuación sobre 2 es considerado positivo para ER o PR.

### **IHQ para pruebas HER2**

La IHQ es el análisis que se usa con más frecuencia para determinar si un tumor presenta una gran cantidad de proteínas receptoras HER2 en la superficie de las células cancerosas. Si tienen una cantidad excesiva de receptores, las células reciben demasiadas señales de crecimiento.

El análisis de IHQ proporciona un resultado de 0 a 3+ que revela la cantidad de proteínas receptoras HER2 en las células de una muestra de tejido con cáncer de mama. Si el tumor presenta un resultado de 0 a 1+, se lo denomina “HER2 negativo”. Si presenta un resultado de 2+ a 3+, se lo denomina “HER2 positivo”. Si presenta un resultado de entre 1 y 2, se lo considera ambiguo.

Las investigaciones han revelado que algunos resultados de pruebas HER2 pueden ser incorrectos. Ello se debe probablemente a que distintos laboratorios aplican diferentes normas para clasificar un HER2 como positivo o negativo. Además, cada patólogo puede aplicar un criterio levemente diferente para determinar si los resultados son positivos o negativos. En la mayoría de los casos,

esto ocurre cuando los resultados de las pruebas son ambiguos; es decir, no permiten inclinarse por un resultado HER2 positivo o negativo.

En otros casos, el tejido del tumor extirpado de un área de la mama puede revelar resultados HER2 positivos y, en el tejido de otra área de la mama, puede presentar un resultado HER2 negativo.

Debido a la imprecisión de los resultados obtenidos en pruebas del HER2, es posible que algunas mujeres diagnosticadas con cáncer de mama no reciban la mejor atención médica posible. Si la totalidad o parte del cáncer de mama es HER2 positivo pero, según los resultados de las pruebas, se lo clasifica como HER2 negativo, probablemente los médicos no recomienden un tratamiento con Herceptin ni Tykerb, aunque sea posible que la paciente se beneficie con estos medicamentos. Si el cáncer de mama es HER2 negativo pero, según los resultados de las pruebas, se lo clasifica como HER2 positivo, es posible que los médicos recomienden un tratamiento con Herceptin o Tykerb, aunque no sea probable que la paciente se beneficie con estos medicamentos o quede expuesta a los riesgos de esos fármacos.

Si los resultados de la prueba son negativos o ambiguos, quizás quieras preguntarle al médico sobre la conveniencia de realizar el análisis por FISH, que utiliza una tecnología diferente para medir el estado del HER2. Si los resultados del análisis por FISH son ambiguos, puedes preguntarle al médico si más de un patólogo examinó los resultados. Si no fue así, puedes preguntar si existe la posibilidad de que otro especialista los examine.

Los resultados del análisis IHQ son los más fiables cuando se realizan en muestras de tejido congelado o fresco. El análisis IHQ tiende a perder fiabilidad cuando se analizan tejidos preservados en cera u otros productos químicos.

Las personas que presentan resultados de HER2 positivo suelen responder favorablemente al uso de Herceptin. Este medicamento no se considera efectivo para tratar tumores con resultados de IHQ de 0 o 1+.

Es importante observar que los resultados en el análisis IHQ pueden variar de un laboratorio a otro, y que algunos laboratorios tienen más experiencia en las pruebas de detección de HER2 que otros. Habla con tu médico sobre la posibilidad de realizarte también el análisis por FISH, que utiliza otra tecnología para medir el HER2, especialmente si tienes un resultado de 1+ o 2+ en la IHQ.

Los resultados del análisis IHQ son los más fiables cuando se realizan en muestras de tejido congelado o fresco. El análisis IHQ tiende a perder fiabilidad cuando se analizan tejidos preservados en cera u otros productos químicos.

### **IHQ para pruebas de receptores de hormonas**

La mayoría de los análisis de laboratorio emplean el procedimiento de coloración con tinta del IHQ para que aparezcan los receptores de hormonas en las células del tejido canceroso de la mama. Si hay receptores de hormonas, esto significa que el crecimiento de las células cancerosas está estimulado por las hormonas femeninas estrógeno o progesterona. El cáncer probablemente responda bien a hormonoterapias como tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa, que bloquean la acción del estrógeno o disminuye los niveles de estrógeno del cuerpo.

No todos los laboratorios usan el mismo método para analizar los resultados del análisis, y no informan los resultados de idéntica forma. De modo que, cuando recibas tus resultados, puedes encontrarte con lo siguiente:

- Un porcentaje que indica cuántas células de 100 presentan receptores de hormonas. Verás un número entre 0 % (ninguna tiene receptores) y 100 % (todas tienen receptores).
- Un número entre 0 y 3. “0” significa que no hay receptores, “1” significa que hay una pequeña cantidad, “2” indica una cantidad media y “3” indica una gran cantidad.

Un puntaje Allred entre 0 y 8. Este sistema de puntuación se conoce así por el nombre del médico que lo diseñó. El sistema analiza el porcentaje de células que contienen receptores de hormonas positivos y, a la vez, qué tan definidos se ven los receptores después de la tinción (esto se denomina “intensidad”). Luego, esta información se combina para determinar el resultado de la muestra en una escala de 0 a 8. El resultado es mayor cuando se han detectado más receptores y más fácil resultó verlos en la muestra el término “positivo” o “negativo”.

## **VII. MATERIAL Y METODO.**

**Área de estudio:** Departamento de Medios Diagnósticos, Servicio de Patología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Managua.

**Tipo de diseño:** Descriptivo, observacional, de corte transversal.

**Período de estudio:** durante enero de 2016 a diciembre de 2018.

### **Población y área de estudio:**

La población estará constituida por todos aquellos pacientes a los cuales se les diagnosticó cáncer de mama. La muestra está constituida por todos aquellos pacientes a las cuales se les realizó perfil de inmunohistoquímico en el período ya establecido.

**Tamaño de la muestra y muestreo:** No probabilístico por conveniencia.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes a las que se les realizó procedimientos quirúrgicos diagnósticos de cáncer de mama y posteriormente se le realizó estudios de inmunohistoquímica.
- Pacientes atendidas en dicho hospital bajo modalidad INSS.
- Que el caso corresponda al período de tiempo comprendido entre Enero del 2016 y Diciembre del 2018.

### **Criterio de exclusión:**

- Todos los pacientes cuyo diagnóstico se haya realizado fuera de la institución.

- Los pacientes cuyo seguimiento no se realizó en el programa oncológico del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, y su expediente clínico no se encuentra en archivo de este servicio.
- Pacientes a las cuales en los estudios de inmunohistoquímica no se les haya realizado el marcador Ki67.

## OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

1-CARACTERISITICAS SOCIODEMOGRAFICA.			
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
<b>Genero</b>	Conjunto características peculiares que definen a los individuos de una especie, dividiéndolos en masculino y femenino, los cuales hacen posible la reproducción, garantizando la diversidad genética.	Femenino. Masculino.	1. 2.
<b>Edad</b>	Tiempo de vida transcurrido en	10 a 19 años. 20 a 29 años.	1. 2.

	años de la paciente, desde que nace hasta la fecha de la biopsia inicial	30 a 39 años. 40 a 49 años. 50 a 59 años. 60 a más.	3. 4. 5. 6.
<b>Procedimiento quirúrgico inicial</b>	Procedimiento quirúrgico realizado para la obtención de la muestra	Trucut Cirugía conservadora (tumorectomía, cuadrantectomía) Mastectomía	1. 2. 3.

<b>2-TIPO DE TUMOR Y DIAGNOSTICO HISTOLOGICO</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA</b>	<b>CATEGORIA</b>
<b>Tipo de tumor</b>	Si la lesión tumoral es in situ o invasora	Carcinoma ductal in situ Carcinoma invasor	1. 2.
<b>Tipo histológico para carcinomas invasores</b>	Tipo de carcinoma según sus características	Carcinoma invasor NOS	1.



	<p>histológicas, dado según la clasificación del colegio americano de patólogos.</p>	<p>Carcinoma microinvasor.</p>	2.
		<p>Carcinoma lobulillar invasor.</p>	3.
		<p>Carcinoma invasor micropapilar.</p>	4
		<p>Carcinoma invasor papilar</p>	5.
		<p>Carcinoma invasor con caracterisiticas medulares</p>	6.
		<p>Carcinoma invasor con caracterisiticas medulares</p>	7.
		<p>Carcinoma invasor cribiforme</p>	8.
		<p>Carcinoma invasor con características apocrinas.</p>	9.

<b>Características histológicas para carcinoma in situ</b>	Diagnostico según sus características histológicas.	Patrones. Grado nuclear. Necrosis. Márgenes	1. 2. 3. 4.

### 3. CLASIFICACION DE ACUERDO AL PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA.
<b>Clasificación molecular según perfil inmunohistoquímica</b>	Manera en que se agrupan las lesiones de acuerdo con la presencia de marcadores hormonales en la superficie.	Luminal A Luminal B Her- Neu 2 Triple negativo( Basal like) Desconocida	1. 2. 3. 4. 5.
<b>Perfil de inmunohistoquímica</b>	Tipo de marcador que se le realizará a las biopsias con diagnóstico de	Estrógeno Progesterona Her 2 Neu Ki67	1. 2. 3. 4.

	cáncer de mama.		
--	--------------------	--	--

#### 4. EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
<b>Tratamiento quimioterapéutico</b>	Tratamiento químico que se le instaura al paciente para reducir o eliminar el carcinoma	Neoadyuvante Adyuvante	1. 2.
<b>Condición del paciente.</b>	del paciente desde el diagnostico,	Viva libre de enfermedad  Viva con enfermedad o metástasis.  Muerta	1.  2.  3.

## 5. EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL

### IN SITU

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
<b>Tratamiento quimioterapéutico</b>	Tratamiento químico que se le instaura al paciente para reducir o eliminar el carcinoma	Neoadyuvante Adyuvante	1. 2.
<b>Condición del paciente.</b>	Estado del paciente desde el diagnostico, y luego del tratamiento	Viva libre de enfermedad  Viva con enfermedad o metástasis  muerta	1.  2.  3.

### **Métodos e información para recoger información:**

La fuente de información fue secundaria, a través de los expedientes clínicos. Para obtener la información se recurrió a los libros de control e ingreso de biopsias y a la base de datos del servicio de Patología, de donde se obtendrá el número total de biopsias, pertenecientes a este centro hospitalario, con sus respectivos diagnósticos, en el período de tiempo previamente señalado. Posteriormente en conjunto con el tutor se diseñó la ficha de recolección de datos con la información mínima necesaria para responder los objetivos del estudio. Se solicitó autorización a la dirección del hospital para realizar el estudio y tener acceso a las estadísticas hospitalarias. Posteriormente, en las estadísticas del servicio de Patología se hizo un listado con todos los casos que cumplían con los criterios de inclusión y se solicitarán los expedientes clínicos para proceder a la recolección de la información.

Se estudió las siguientes características: tipo de cirugía, diagnóstico histológico, patrones histológicos, márgenes quirúrgicos, estado de ganglios linfáticos disecados, condición del paciente.

El perfil inmunohistoquímico se realizó tomando en cuenta el porcentaje de expresión de receptores a: estrógenos, progesterona, Her2 - neu ki-67, además de la presencia de herb-2/neu para los cuales se utilizó el método de Allred con el cual se dio puntaje a dichos receptores, luego se clasificaron en los diferentes subtipos moleculares correspondientes.

### **Método e instrumento para analizar información:**

Se registraron los diagnósticos de los diferentes tipos de biopsias a las cuales se realizó posteriormente pruebas de inmunohistoquímica. Los datos fueron

procesados y analizados en el software SPSS versión 22.0. El análisis se basó en medidas descriptivas como promedio, mediana y desviación estándar para variables numéricas. Para las variables cualitativas se calculó razones y porcentajes. Como medidas de significancia estadística se hará uso de pruebas paramétricas y no paramétricas. Se considerará significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## VIII. RESULTADOS.

En el periodo de estudio se realizaron 515 estudios de inmunohistoquímica en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de las cuales 123 cumplieron con los criterios de inclusión.

Con respecto a las características sociodemográficas tomadas en cuenta para este estudio encontramos que el 100 % de los pacientes son del género femenino, tanto los que tienen diagnóstico de carcinomas invasores como carcinoma in situ. El mayor porcentaje de mujeres afectadas son las mayores de 50 años, con un 64% de los casos en los carcinomas invasor y un 80 % en los carcinomas in situ constituyendo las mujeres menores de 50 años (jóvenes y adultas jóvenes) el 36 % y 20 % respectivamente (ANEXO 2, TABLA 1,1.1, 2, 2.1).

Los casos que fueron diagnosticados como carcinomas invasores” representaron el 80% y el 12.10% corresponde a los carcinomas in situ. (ANEXO 2, TABLA 3)

En cuanto a los diagnósticos histológicos en los carcinomas invasores el carcinoma invasor NOS representa el 80.6 % y el resto de carcinomas invasores de tipos especiales corresponde solo al 19.4 %, siendo de estos últimos el carcinoma lobulillar el 8.3 %. (ANEXO 2, TABLA 4)

En el tipo de biopsia sobre la cual se hizo el diagnóstico y estudio de inmunohistoquímica en los carcinomas invasores, en un poco más de la mitad de los casos (50.9%) se efectuó una mastectomía radical y en segundo lugar se colocan las cirugías conservadoras (tumorectomías y cuadrantectomías) con un 29.6%, seguidos de las biopsias tru-cut con 18 casos (16.7%) y por ultimo las mastectomías simples con solo 3 casos (2.8%). (ANEXO 2, TABLA 5)

En la clasificación de los subtipos moleculares en los carcinomas invasores encontramos que el subtipo Luminal B representa el 60.2% de los casos, luego vienen los subtipos Luminal A con un 16.7% y Her-2/neu con 15.7% de los casos, mientras que los basal-like (Triple negativos) ocupa el penúltimo lugar con 4.6% de los casos y, para terminar la categoría “Desconocida” con el 2.8% de los casos. (ANEXO 2, TABLA 7)

Conforme a la clasificación IHQ del cáncer de mama invasor, en nuestro estudio, los subtipos Her2, Basal-like y casi el 50% de los Luminal B, tienen en su mayoría un índice de proliferación Ki-67 alto ( $Ki-67 \geq 20\%$ ) mientras que en el subtipo Luminal A dominan los casos con índice de proliferación bajo ( $Ki-67 < 20\%$ ), lo cual es de esperar por tratarse del subtipo molecular con pronóstico más favorable. (ANEXO 2, TABLA 8)

En el carcinoma invasor el subtipo molecular Luminal B es el más frecuente en todos los grupos etarios. Desde el punto de vista “frecuencia” le siguen los Luminal A con 18 casos, y la 3er categoría más frecuentemente encontrada fue la Her-2 con 17 casos. El subtipo Luminal A se encontró en el 77.7% de las mujeres mayores de 50 años, siendo los Luminal B el otro subtipo que más se encontró en este grupo etario, con el 64.6% de los casos. El subtipo Her2 conto con 7 casos para el grupo etario de 40-49 años, seguido de 9 casos para las mayores de 50 años. Se encontró solo 1 caso en el grupo de mujeres 20-29 años, que se trató de un triple negativo, considerados los de peor pronóstico. (ANEXO 2, TABLA 9)



A las pacientes con carcinoma invasor se instauró un tratamiento adyuvante en el 76% de los casos, el 24% restante recibió tratamiento Neoadyuvante. (ANEXO 2, TABLA 10)

De la condición de las pacientes las pacientes con carcinoma invasor son más numerosas las que están “Vivas con carcinoma y/o metástasis” con un 51.9 % de los casos (56/108), luego le siguen las pacientes “libres de enfermedad” con el 47.2%, (51/108), y para terminar tenemos una paciente fallecida (2 años después del diagnóstico) que constituye el 0.9% de los casos. (ANEXO 2, TABLA 11 )

Las 56 pacientes “**vivas con enfermedad**” constituyen el 51.8% (56/108) de todas las pacientes del estudio, 50 de las cuales tienen metástasis locorregionales, 4 tienen metástasis a distancia y 2 tienen carcinoma mamario, estas pacientes a su vez constituyeron el 47.5% de todas las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (39/82) y el 65.3% (17/26) de todas las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante.

Las metástasis a distancia fueron a hueso, hígado y pulmón.

Las pacientes “**libres de enfermedad**” constituyeron el 47.2% de la muestra (51/108) de estudio, las cuales constituyeron a su vez el 52.4% del total de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (43/82).

Para terminar, sólo hubo una fallecida dentro de las pacientes del estudio, que constituyó un poco menos del 1% de las pacientes, la cual había recibido terapia neoadyuvante. (ANEXO 2, TABLA 12)

Los procedimientos quirúrgicos realizados en su mayoría fueron mastectomía con un 53.7%, cirugías conservadoras 29.6%, trucut 16.6%.

De las 90 pacientes incluidas en el estudio a quienes se les realizó un procedimiento quirúrgico, podemos decir lo siguiente:

El porcentaje de pacientes libres de enfermedad es similar (del 41.1%) tanto para las pacientes en quienes se practicó una Mastectomía (ya sea simple o radical) que en las mujeres que se realizó una cirugía conservadora de la mama (ya sea Cuadrantectomía o Tumorectomía).

En cambio, llama la atención que de las pacientes vivas con enfermedad (ya sea cáncer de mama o metástasis locorregional o a distancia) son las que también tuvieron una cirugía mayor del tipo mastectomía simple o radical en el 63% es decir en 37 de las 58 cirugías mayores realizadas a las pacientes con carcinoma invasor del estudio. (ANEXO 2, TABLA 13)

En cuanto a la evolución de los pacientes según el subtipo molecular tenemos que del 51.9% de las pacientes vivas con enfermedad o metástasis, el 30.5% corresponde al subtipo luminal B, 11.11% Her2- Neu, 8.33% luminal A, 0.92% los triple negativos y la categoría desconocida.

Del 47.2% de las pacientes vivas libres de enfermedad, 28.7% son Luminal B, 8.33% Luminal A, 4.6 Her2- Neu, 3.7% tripe negativos, 1.85% los de categoría desconocida.

La única paciente fallecida que se encontró durante el estudio correspondía al subtipo luminal B. (ANEXO 2, TABLA 14)

De los carcinomas in situ que se estudiaron 6 de las 15 pacientes (40%) tienen como patrón arquitectural el tipo “comedo” que es de peor pronóstico y se encuentra

siempre en asociación con otros tipos de patrón arquitectural como cribiforme, solido, papilar y micropapilar.( ANEXO 2, TABLA 15)

En cuanto al grado nuclear que se encontró el 53.66 de las pacientes tienen un grado nuclear 2 (intermedio), pero 26.66 de ellas tienen un grado nuclear 3, el cual es de peor pronóstico. (ANEXO 2, TABLA 16)

El 53.3% de los casos tienen necrosis presente, ya sea central o focal, lo cual es de peor pronóstico para las pacientes. El 80 % de las pacientes tenían márgenes quirúrgicos libres con sólo el 20% (3 casos) con márgenes quirúrgicos comprometidos, indicador de mal pronóstico para las pacientes. (ANEXO 2, TABLA 17)

El 73.3 % de las pacientes con carcinoma in situ se encontraron en el subtipo molecular Luminal B, el 20 % en Luminal A, y solo el 6.7% en Her2-Neu.( ANEXO 2, TABLA 18). El 86.66 % de los pacientes independiente del subtipo molecular en el que se encontraran tenían un índice de proliferación bajo y 13.3 % tiene un índice de proliferación alto. (ANEXO 2, TABLA 18)

El conjunto de las 100% de las pacientes con cáncer de mama in situ recibieron un tratamiento adyuvante e independientemente del subtipo molecular al que pertenecieran están todas vivas libres de enfermedad. (ANEXO 2, TABLAS 19,20,21,22)

## DISCUSIÓN.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres. Para el año 2012, se estimaron 1.67 millones de nuevos casos (25% de todos los casos de cáncer). La incidencia varía a nivel mundial de manera importante. En Nicaragua se diagnostican 900 nuevos casos de cáncer de mama anualmente, siendo esta la segunda causa de muerte por cáncer luego del cáncer cervico--uterino que ocupa el primer lugar.

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente menos del 1 % de todos los casos. En 2017, cuando 252.710 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama en los Estados Unidos, fueron 2.470 los hombres que recibieron ese diagnóstico, en nuestro país existe un subregistro ya que no se encuentran en las estadísticas nacionales, a pesar de ello en nuestra institución 7 pacientes tienen dicho diagnóstico y no se incluyeron en este estudio por no cumplir con el criterio de inclusión, es por esta razón que el 100% de nuestra población es del género femenino.

Por idoneidad se separan los diagnósticos de carcinomas de mama en dos grupos, los carcinomas invasores (con sus subtipos especiales) y los carcinomas in situ, esto debido a cada uno de ellos tiene características histopatológicas diferentes que se toman en cuenta como valor pronóstico.

La edad promedio es 54 años (+/- 11 años).El mayor porcentaje de mujeres afectadas son las mayores de 50 años, con un 64% de los casos en los carcinomas invasores y un 80.8 % en los carcinomas in situ; constituyendo las mujeres menores

de 50 años (jóvenes y adultas jóvenes) el 36 % en los carcinomas invasores y 20 % en carcinomas in situ, cifra no despreciable, teniendo en cuenta que las mujeres entre más jóvenes tienen peor pronóstico. Este es uno de los motivos por los que en nuestro país se ha establecido el ultrasonido de mama a los 35 años y la mamografía a los 40 años como métodos diagnósticos de cribado para la detección temprana del cáncer de mama. Esta mayor cifra en las mujeres mayores de 50 se explica también porque con el envejecimiento aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, y a que la esperanza de vida al nacer para las mujeres en Nicaragua para el año 2017 aumento a 78 años. Esta cifra podría aun ser mayor si tomamos en consideración que el programa oncológico del hospital militar absorbió a todos los pacientes oncológicos del INSS a partir del año 2018 y este estudio se llevó a cabo antes de esa fecha.

El estudio del tipo histológico, resultó en un mayor porcentaje para el carcinoma ductal invasor de tipo no específico con un 80.6%, luego le sigue el carcinoma lobulillar invasor con un 8.3%, y los otros tipos de carcinoma invasor, juntos constituyen el 11.1% restante.

Los subtipos histológicos coinciden con lo reportado en otras series en las que el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico ocupa la mayoría de los casos. La información reportada por la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos de América indica que, de 135,157 casos, el carcinoma ductal infiltrante correspondió al 76%, el carcinoma lobulillar al 8%, el carcinoma mixto(ductal/lobulillar) al 7%, el mucinoso al 2.4%, el tubular al 1.5%, el medular al 1.2%, el papilar al 1% y otras histologías que en total suman el 5% de los casos,

resultados muy similares a los del presente estudio. Algunos tipos histológicos de cáncer de mama se asocian a un desenlace clínico particularmente favorable. La variedad histopatológica es un factor pronóstico a tomar en cuenta también para determinar el manejo en el cáncer de mama. Los tumores de tipos especiales que han mostrado tener un pronóstico excelente incluyen los carcinomas tubulares, los cribiformes, los mucinosos, los adenoideoquísticos, los tubulolobulillares y los carcinomas papilares.<sup>16, 17,20</sup>

En la clasificación de los subtipos moleculares en los carcinomas invasores encontramos que el subtipo Luminal B representa el 60.2% de los casos, luego vienen los subtipos Luminal A con un 16.7% y Her-2/neu con 15.7% de los casos, mientras que los basal-like (Triple negativos) ocupa el penúltimo lugar con 4.6% de los casos y, para terminar la categoría “Desconocida” con el 2.8% de los casos, estos últimos se podrían considerar que se tratase por defectos de fijación de la pieza quirúrgica. Estos resultados son similares a los estudios internacionales donde los grupos luminales son los que predominan, de igual manera los resultados de los subtipos moleculares en los carcinomas in situ los que predominan son los luminales, siempre teniendo en cuenta que el que predomina en nuestro estudio es el subtipo molecular luminal B.

Ki-67 es una medida de la velocidad de crecimiento del tumor, cuanto más alto es el índice de proliferación Ki-67, más rápido se están dividiendo las células tumorales.

Conforme a la clasificación IHQ del cáncer de mama en nuestro estudio, los subtipos Her2, Basal-like y casi el 50% de los Luminal B, tienen en su mayoría un

índice de proliferación Ki-67 alto ( $Ki-67 \geq 20\%$ ) mientras que en el subtipo Luminal A dominan los casos con índice de proliferación bajo ( $Ki-67 < 20\%$ ), lo cual es de esperar por tratarse del subtipo molecular con pronóstico más favorable, sin embargo aunque el subtipo luminal B se encuentre con un caso por encima para los de bajo índice de proliferación no se considera significativo.

En cuanto a la relación de los subtipos moleculares y la edad en nuestro estudio se comportó tal cual lo refiere la literatura encontrando un mayor porcentaje de pacientes en los subtipos de mejor pronóstico en pacientes mayores de 50 años, y los subtipos de peor pronósticos a las pacientes de edades menores de 50 años.

Las pacientes más numerosas son las que están “Vivas con carcinoma y/o metástasis” con un 51.9 % de los casos (56/108), luego le siguen las pacientes “Vivas libres de enfermedad” con el 47.2%, (51/108), y para terminar tenemos una paciente fallecida (2 años después del diagnóstico) que constituye el 0.9% de los casos, sin embargo las causas de muerte de esta última paciente no fueron causas relacionadas al carcinoma, y lo que predominan son casos de pacientes que tienen enfermedad metastásico o locorregional y esto es dado debido a que la mayoría de las pacientes se les hace un diagnóstico en etapas avanzadas, de igual manera se observó en el estudio realizado en México que describe las características histopatológica de las pacientes con cáncer de mama.<sup>2</sup>

En cuanto a los carcinomas in situ que es nuestro segundo grupo a estudio tenemos que dentro de las características histopatológicas propias de este tumor presenta patrones arquitecturales que son tomados en cuenta para el factor pronóstico y el 40 % de ellos tenían patrón arquitectural de alto grado, sin embargo

solo el 26 % de ellos tiene un grado nuclear alto, el 53.3% de los casos presentan necrosis central, y solo el 20% presentaron márgenes comprometidos, a pesar de presentar estas características histopatológicas el 73.3 % de los casos están clasificados en el subtipo molecular B, que es un subtipo molecular con buen pronóstico y se observó que el 100 % de las pacientes en el estudio tuvieron una evolución favorable debido a que se encontraban libres de enfermedad.



## **IX. CONCLUSIONES.**

1. La edad promedio para el cáncer de mama es de 54 años, con un predominio del carcinoma invasor sobre el in situ, así mismo para los carcinomas invasores el de tipo no especial ocupa el primer lugar, seguido del resto de carcinomas invasores especiales.
2. En la clasificación de los subtipos moleculares encontramos que tanto para el carcinoma invasor como el carcinoma in situ el subtipo Luminal B representa el primer lugar de los casos, luego vienen los subtipos Luminal A y Her-2 Neu, seguidos por los basal-like (Triple negativos) y para terminar la categoría “Desconocida” que ocupa el último lugar de los casos.
3. En cuanto a la correlación del subtipo molecular y la condición de los pacientes tenemos que el subtipo que predomina es el Luminal B tanto en las pacientes libres de enfermedad, las pacientes vivas con enfermedad o metástasis, así como en la paciente fallecida.

## **X. RECOMENDACIÓN.**

Con los recursos tanto humanos como materiales con los que cuenta esta unidad hospitalaria, cabe destacar que se pudieron usar diversas herramientas diagnósticas, las cuales fueron decisivas tanto para corroborar el diagnóstico como para el tratamiento ofertado a estas pacientes, logrando con ello óptimos resultados y mayor satisfacción de las mismas; sin embargo, es necesario:

1. Establecer de forma rutinaria el envío de la pieza quirúrgica al servicio de patología el mismo día en que se realiza el procedimiento, para proceder adecuadamente en el procesamiento de la misma.
2. Estandarizar las pruebas de inmunohistoquímica a los pacientes con cáncer de mama.
3. Realizar nuevamente un estudio donde se integren las recomendaciones anteriores, valorando los cambios en la caracterización del cáncer de mama posterior al empleo de la nueva estrategia.

## **XI. BIBLIOGRAFÍA**

1. Álvarez C, et al. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *Semergen*. 2014;40(8):460-472.
2. Antonio Maffuz-Aziza,\*, Sonia Labastida-Almendarob, Aura Espejo-Fonsecac y Sergio Rodríguez-Cuevasa. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México.
3. American Society of Clinical Oncology. HER2 Testing for Breast Cancer. October 7, 2013. Accessed at <http://www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/her2-testing-breast-cancer> on September 25, 2015.
4. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. (2005). Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst*;97:1254-61.
5. Arrechea MA, García FV, Córdoba A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillén F. (2011). Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2011; 34 (2): 219-233.
6. Berríos EM. (2003). Receptores hormonales estrógeno y progesterona, expresión de p53 y Ki67 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama,

en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) de León.  
Tesis (Master en Bioquímica Clínica). UNAN-León.

7. Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A, et al. (2003). Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines. *Modern Pathology*; 16(2):173-182.
8. Bonilla-Sepúlveda OA, Matute-Turízo G, Severiche C. (2015). Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *Revista CES MEDICINA*;29 (1); 35-45.
9. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. (2010). Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*;7:e1000279.
10. Chávez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. (2017). Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist*;22(11):1292-1300. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0116. Epub 2017 Jun 7.
11. Ciocca DR, Gago FE, Fanelli MA, Calderwood SA. (2006). Co-expression of steroid receptors (estrogen receptor alpha and/or progesterone receptors) and Her-2-neu: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*;102:32-40.

12. García Toro E. (2008). Hacia una clasificación molecular del cáncer de mama. *Electron J Biomed*;1:72-76.
13. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*: DOI 10.1200/JCO.2009.25.6529 [Epub ahead of print]
14. Hernández C, Romo C, Clemenceau JRV, Valenzuela J, Ayala BF. (2017). Hallazgos inmunohistoquímicos en una muestra de pacientes con cáncer de mama atendidos del 2009 al 2013 en el Hospital Ángeles Pedregal. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*; 15 (3): 189-193.
15. Islam RM, Billah B, Hossain N, Oldroyd J. Barriers to Cervical Cancer and Breast Cancer Screening Uptake in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18 (7): 1751-1763 <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/558-nicaragua-fact-sheets.pdf>
16. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1046.
17. Mayayo E. Patología de la mama femenina. Capítulo 53. En: Valencia PF y Ancer J (editores). *Patología*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, S.A. DE C.V. 2014. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=102873335&bookid=1493&Resultclick=2#1120488379>

18. Mendoza G, Echegaray A, Caso C. (2015). Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered*; 26:31-34
19. Pérez-Rodríguez G. (2015). Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social Cirugía y Cirujanos; 83 (3):193-198.
20. Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. (2008). Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? *Cir Esp*;84(3):138-45.
21. Poveda JS. (2017). Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 – Enero 2017. UNAN-Managua. Tesis (Especialista en GinecoObstetricia).
22. Railo M, Lundin J, Haglund C, Von Smitten K, Nordling S. (2006). ki-67, p53, ER receptors, ploidy and S-phase as long-term prognostic factors in T1 node-negative breast cancer. *Tumour Biol*;28: 45-51.
23. Rebolledo VE, Ferri N, Reigosa Y, Aldo; Caleiras E, Fernández Y. (2012). Perfil Inmunohistoquímico y la Caracterización Molecular del Carcinoma de Mama en una Población Venezolana. *Revista Venezolana de Oncología*;24 (1): 42-51.

24. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, et al. (2006). Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst*;98:1571-81.
25. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11:2090-100.
26. Singletary SE, Connolly JL. (2006). Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*.;56:37-47.
27. Theodosiou Z, Kasampalidis IN, Livanos G, Zervakis M, Pitas I, Lyroudia K. (2007). Automated analysis of FISH and immunohistochemistry images: a review. *Cytometry Part A*. 71;7:439-50.
28. Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, Huntsman DG, Cheang MCU, Akslen LA, et al. (2007). Using of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*;7: 134-45.
29. Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, De Crémoux P, De Rycke Y, Nicolas A, et al. (2000). High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology*; 37(6):536-45.

## **XII. ANEXOS.**



## ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos (Ficha)

**CARACTERIZACION DEL CANCER DE MAMA SEGÚN LA EXPRESION DEL PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA "DR. ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS", EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2016 Y DICIEMBRE 2018.**

### I. DATOS GENERALES. (Características sociodemográficas)

1. No. de ficha: \_\_\_\_\_
2. Expediente: \_\_\_\_\_
2. Sexo: \_\_\_\_\_
3. Edad: \_\_\_\_\_
4. No. de biopsia: \_\_\_\_\_
5. No. de estudio de inmunohistoquímica: \_\_\_\_\_

### II. ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS TIPOS DE CARCINOMAS DE MAMA:

6. Tipo de Procedimiento:
- a ) Biopsia TRUCUT.
  - b) cirugía conservadora. b.1) cuadrantectomía. b.2) tumorectomía.
  - c) Mastectomía. c.1) Simple c.2) Radical modificada.

7. Tipo de carcinoma: a) Invasor b) In situ.

8. Tipo histológico del carcinoma invasor.

Carcinoma invasivo de ningún tipo especial (ductal, no especificado de otra manera)

- carcinoma microinvasivo
- carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma invasivo con características lobulares.
- Carcinoma invasivo con características ductales y lobulares ("carcinoma de tipo mixto")
- carcinoma mucinoso
- carcinoma tubular
- Carcinoma invasivo, variante tubulo-lobular
- carcinoma cribriforme invasor
- carcinoma micropapilar invasivo
- carcinoma papilar invasor
- carcinoma medular
- Carcinoma invasivo con características medulares.
- carcinoma metaplásico
- carcinoma adenoescamoso de bajo grado
- Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis
- Carcinoma metaplásico, tipo de células fusiformes
- Carcinoma metaplásico, epitelial mixto y mesenquimatoso.

- \_\_\_ Carcinoma invasivo con características metaplásicas.
- \_\_\_ carcinoma de células escamosas
- \_\_\_ carcinoma adenoide quístico
- \_\_\_ Carcinoma invasivo con características apocrinas.
- \_\_\_ Carcinoma invasivo con características de células claras (rico en glucógeno)
- \_\_\_ Carcinoma invasivo con características neuroendocrinas.
- \_\_\_ Carcinoma invasivo, con características de células en anillo de sello
- \_\_\_ carcinoma secretor
- \_\_\_ Carcinoma invasivo, no se puede determinar el tipo
- \_\_\_ No hay carcinoma residual residual
- \_\_\_ Otro tipo histológico no especificado (especificar)\_\_\_\_\_

9. Estado de los ganglios linfáticos: a) Negativos b) Positivos b.1) >10 \_\_\_  
b.2) <10 \_\_\_\_\_.

10. Patrones arquitecturales en carcinoma in situ:

11. Grado nuclear de CDIS:

12. Necrosis en CDIS.

13. Márgenes quirúrgicos.

### III. INFORMACION SOBRE LOS ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA.

14. Perfil inmunohistoquímico: a) Estrógeno: +\_\_\_ -\_\_\_ b) Progesterona: +\_\_\_ -\_\_\_  
c) Her 2 Neu: +\_\_\_ -\_\_\_ d) Ki 67: %\_\_\_\_\_

16. Clasificación de acuerdo de perfil inmunohistoquímico: a) Luminal A b) Luminal B  
c) Triple Negativo d) Triple positivo.

17. Condición del paciente:

a) Viva

a.1) libre de enfermedad: a1.1 SI\_\_\_ a.1.2 NO\_\_\_\_\_

a.1.2.1 Metástasis: NO\_\_\_ SI\_\_\_\_\_

Sitio\_\_\_\_\_

a.1.2.2 Recaída local: SI\_\_\_\_\_

NO\_\_\_\_\_

a.1.2.3 Cáncer contralateral: SI\_\_\_\_\_

NO\_\_\_\_\_

b) Muerta

b.1 Tiempo desde el diagnóstico: \_\_\_\_\_

b.2 Asociado al carcinoma: NO\_\_\_ SI\_\_\_ Causa\_\_\_\_\_

18. Esquema de tratamiento recibido: Neoadyuvante:\_\_\_ Adyuvante \_\_\_\_\_

## ANEXO 2: Tablas de datos.

**Tabla 1. Distribución de la muestra según el tipo histológico de los pacientes en estudio.**

Tipo histológico	Frecuencia	Promedio
Carcinoma invasor	108	87.80
Carcinoma in situ	15	12.19
Total	123	100

**Tabla 2: Afectación según género de los pacientes del estudio con carcinoma invasor de la mama en el HMADB del 1 de enero al 31 de diciembre del 2018.**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	108	100

**Tabla 2.1: Afectación según g de los pacientes del estudio con carcinoma in situ de la mama en el HMADB del 1 de enero al 31 de diciembre del 2018**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	15	100

**Tabla 3: Distribución de la muestra según Grupos etarios, de los pacientes con carcinoma invasor.**

Grupos etarios	Frecuencia	Promedio
20-29	1	0.9
30-39	13	12
40-49	25	23.1
50-59	35	32.4
>59	34	31.5
Total	108	100

**Tabla 3.1: Distribución de la muestra según Grupos etarios, de los pacientes con carcinoma in situ.**

Grupos etarios	Frecuencia	Promedio
30-39	1	6.7
40-49	2	13.3
50-59	6	40
>59	6	40
Total	15	100

**Tabla 4. Tipo histológico de los tumores en el carcinoma invasor.**

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Ca.invasor de tipo no especifico	87	80.6
Ca. Lobulillar invasor	9	8.3
Ca.invasor con caract lobulillares	3	2.8
Ca. Cribiforme invasor	1	0.9
Ca.medular	1	0.9
Ca.invasor con caract cel. Claras	1	0.9
Ca. Micropapilar y papilar con carat apocrinas	6	5.6
Total	108	100

**Tabla 5. Tipo de procedimiento realizado a los pacientes con carcinoma invasor.**

Tipo de procedimiento	Frecuencia	Porcentaje
Tru-cut	18	16.7
Tumorectomía	16	14.8
Cuadrantectomía	16	14.8

Mastectomía simple	3	2.8
Mastectomia radical	55	50.9
Total	108	100

**Tabla 6. Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico.**

Subtipo	Receptor estrógeno (RE)	Receptor progesterona (RP)	Her-2/ Neu.
Luminal A	+	+/-	-
Luminal B	+	+/-	+
Her 2 Neu	-	-	+
Basal- like ( triple negativo)	-	-	-
Desconocido	-	+	+/-

**Tabla 7. Caracterización del cáncer de mama de los pacientes según subtipos moleculares de acuerdo al perfil de inmunohistoquímica en los pacientes con carcinoma invasor.**

Clasificación molecular	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	18	16.7
Luminal B	65	60.2
Her2 neu	17	15.7
Triple negativo	5	4.6
Desconocido	3	2.8
Total	108	100

**Tabla 8. Relación subtipo molecular y el índice de proliferación celular en pacientes con carcinoma invasor.**

Marcadores tumorales / Subtipos moleculares	Índice de proliferación Ki-67		Total de pacientes
	Ki-67 <20	Ki-67 ≥20	
Luminal A RE+; RP +/-; Her 2/Neu-	11 ↓	7	18
Luminal B	33	32 ↑	65

<b>RE+; RP +/-; Her2/Neu+</b>			
Her2/neu <b>RE+; RP +/-; Her2/Neu-</b>	2	15 ↑	17
Basal-like (Triple negativos) <b>RE-; RP-; Her2/neu -</b>	0	5 ↑	5
Categoría Desconocida <b>RE-; RP+; Her2/Neu+/-</b>	1	2 ↑	3
<b>TOTAL</b>			<b>108</b>

**Tabla 9. Grupos etarios y la Clasificación molecular en las pacientes con carcinoma invasor.**

Grupos etarios	Clasificación molecular					Total
	Luminal a	Luminal b	Her2 neu	Triple negativo	Desconocidos	
20-29	0	0	0	1	0	1
30-39	1	10	1	1	0	13
40-49	3	13	7	1	1	25
50-59	6	22	4	2	1	35
>59	8	20	5	0	1	34
Total	18	65	17	5	3	108

**Tabla 10. Tipo de tratamiento recibido en las pacientes con carcinoma invasor de mama.**

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Neoadyuvante	26	24.1
Adyuvante	82	75.9
Total	108	100

**Tabla 11. Condición actual de las pacientes del estudio con carcinoma invasor.**

<b>Condición de paciente</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Libre de enfermedad</b>	51	47.2
<b>Viva con ca y/o metástasis</b>	56	51.9
<b>Fallecida</b>	1	0.9
<b>Total</b>	108	100

**Tabla 12. Condición actual de las pacientes según el tipo de tratamiento recibido**

<b>Condición del paciente</b>	<b>Tratamiento</b>		<b>Total</b>
	<b>Neoadyuvante</b>	<b>Adyuvante</b>	
Libre de enfermedad	8	43	51
Viva con ca y/o metastasis	17	39	56
Fallecida	1	0	1
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>82</b>	<b>108</b>

**Tabla 13: Tipo de cirugía según el tratamiento que recibieron las pacientes con carcinoma invasor.**

<b>Tipos de cirugía o procedimiento</b>	<b>Tratamiento</b>		<b>Total</b>
	<b>Neoadyuvante</b>	<b>Adyuvante</b>	
Trucut	14	4	18
Tumorectomía	1	15	16
Cuadrantectomía	1	15	16
Mastectomía Simple	0	3	3
Mastectomía Radical	10	45	55
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>82</b>	<b>108</b>

**Tabla 14. Subtipo molecular de carcinoma invasor y condición del paciente**

Clasificación molecular	Condición del paciente			Total
	Libre de enfermedad	Viva con ca y/o metastasis	Fallecida	
Luminal a	9	9	0	18
Luminal b	31	33	1	65
Her2 – neu	5	12	0	17
Triple negativo	4	1	0	5
Desconocidas	2	1	0	3
<b>Total</b>	51	56	1	108

**Tabla 15. Patrones arquitecturales del carcinoma in situ de las pacientes de la muestra estudiadas.**

Patrón arquitectural	Frecuencia	Porcentaje
<b>Cribiforme</b>	2	13.3
<b>Cribiforme y sólido</b>	2	13.3
<b>Cribiforme y micropapilar</b>	2	13.3
<b>Comedo, cribiforme y sólido</b>	1	6.7
<b>Comedo, cribiforme y papilar</b>	1	6.7
<b>Comedo y cribiforme.</b>	1	6.7
<b>Comedo y micropapilar</b>	1	6.7
<b>Comedo, sólido y micropapilar</b>	1	6.7
<b>Comedo, cribiforme, sólido y micropapilar</b>	1	6.7
<b>Cribiforme, sólido y micropapilar</b>	1	6.7



<b>Sólido, papilar y micropapilar</b>	1	6.7
<b>Papilar y micropapilar</b>	1	6.7
<b>TOTAL</b>	15	100.0

**Tabla 16. Grado nuclear encontrado en los tumores de las pacientes con carcinoma in situ.**

<b>Grado nuclear</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Grado nuclear 1</b>	3	20.0
<b>Grado nuclear 2</b>	8	53.3
<b>Grado nuclear 3</b>	4	26.7
<b>Total</b>	15	100.0

**Tabla 17. Presencia de necrosis en los carcinoma in situ de las pacientes seleccionadas.**

<b>Necrosis</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	7	46.7
<b>Presente Focal</b>	2	13.3
<b>Presente Central</b>	6	40.0
<b>Total</b>	15	100.0

**Tabla 18. Estado de márgenes quirúrgicos encontrados en los carcinomas in situ del estudio.**

<b>Márgenes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Libres</b>	12	80.0
<b>Comprometidos</b>	3	20.0
<b>Total</b>	15	100.0

**Tabla 19. Clasificación molecular de los casos de carcinoma in situ de las pacientes del estudio.**

<b>Clasificación molecular</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Luminal A</b>	3	20.0
<b>Luminal B</b>	11	73.3
<b>Her-2/ Neu</b>	1	6.7
<b>Total</b>	15	100.0

**Tabla 20. Relación clasificación molecular e índice de proliferación celular de los carcinomas in situ.**

Clasificación molecular	Ki 67		Total
	< 20 %	> 20 %	
Luminal A	2	1	3
Luminal B	10	1	11
Her 2 neu	1	0	1
Total	13	2	15

**Tabla 21. Condición de paciente según el tipo de tratamiento recibido en las pacientes con carcinoma in situ del estudio.**

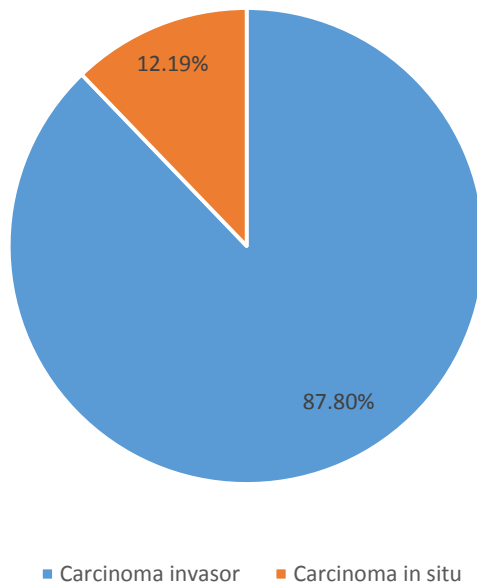
Condición del Paciente	Tratamiento	Total
	Adyuvante	
Viva libre de enfermedad	15	15
Total	15	15

**Tabla 22. Condición del paciente según subtipo molecular encontrado en las pacientes con carcinoma in situ.**

Clasificación molecular	Condición del paciente	Total
	Libre de enfermedad	
Luminal A	3	3
Luminal B	11	11
Her2 neu	1	1
Total	15	15

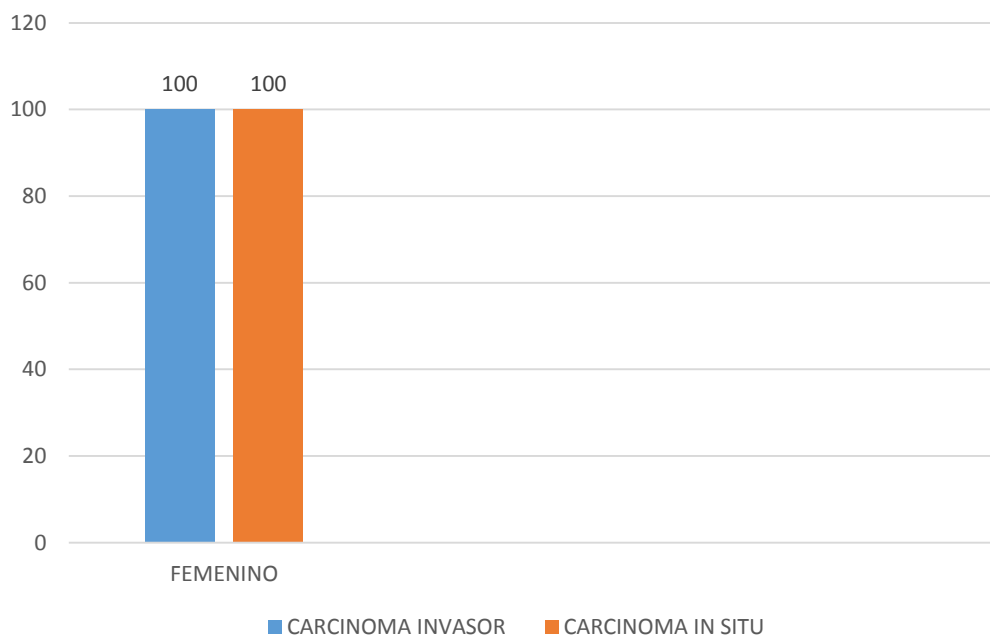
**ANEXO 3: Gráficos.**

**Gráfico 1. Tipos histológicos de carcinoma de mama.**



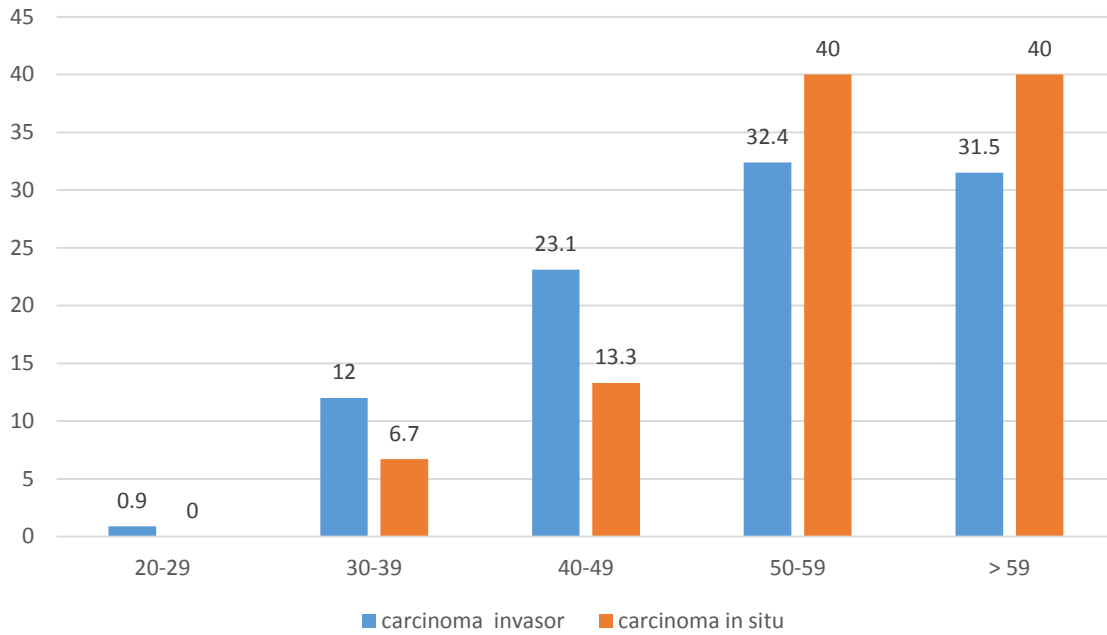
**Fuente tabla #1.**

**Gráfico 2. Afectación por género en los carcinomas de mama.**



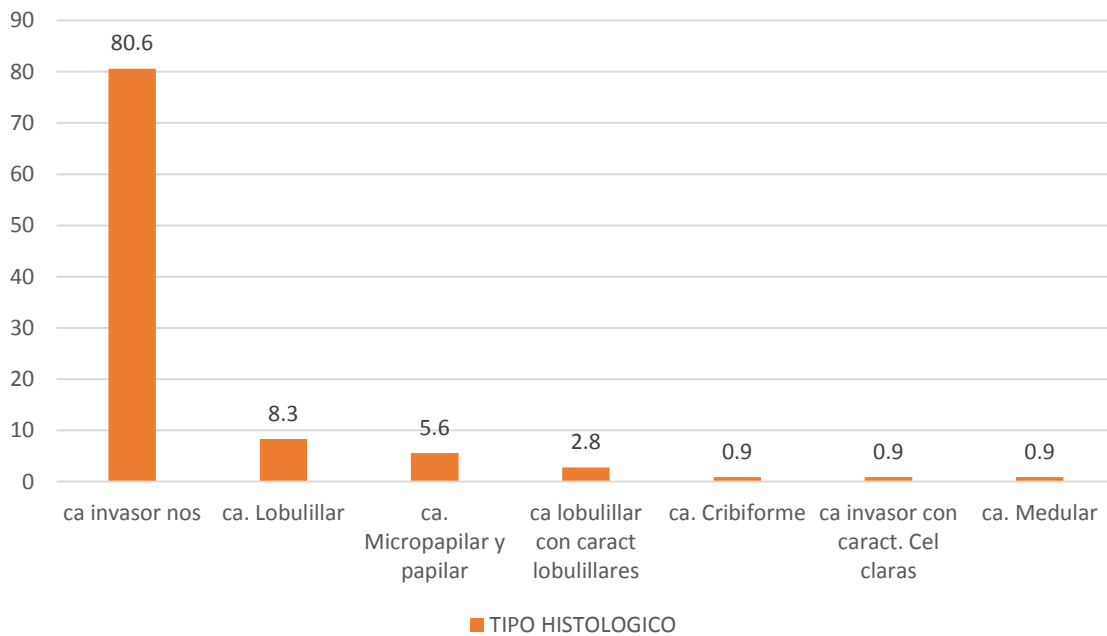
**Fuente tablas # 2 y 2.1**

**Gráfico 3. Grupos etarios en carcinoma de mama.**



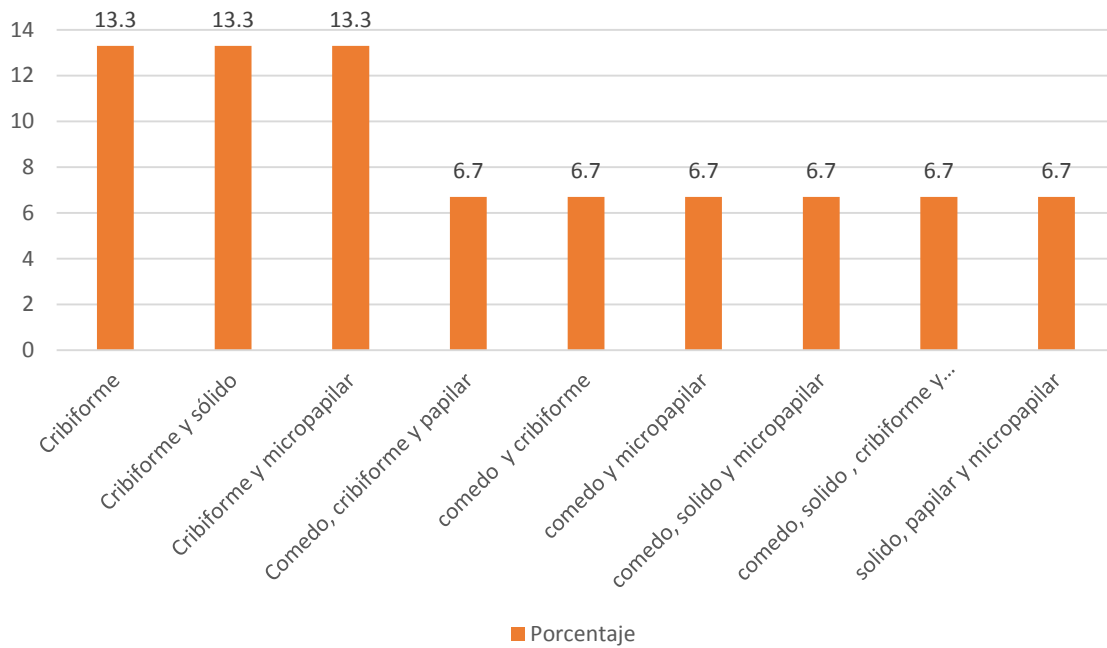
**Fuente tablas # 3 y 3.1**

**Gráfico 4. Tipos histológicos para carcinoma invasor.**



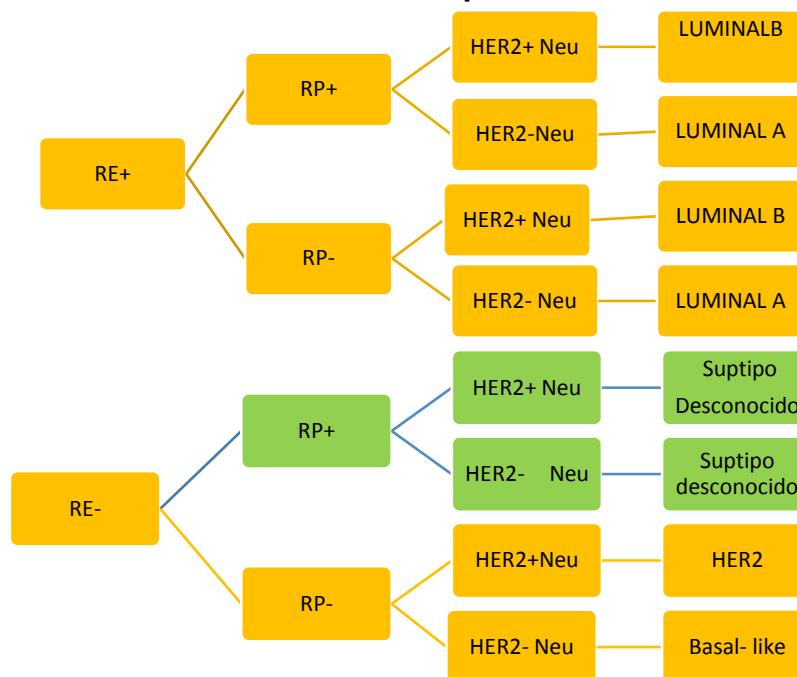
**Fuente tablas #4.**

**Gráfico 5: Patrones arquitecturales del Carcinoma in situ.**



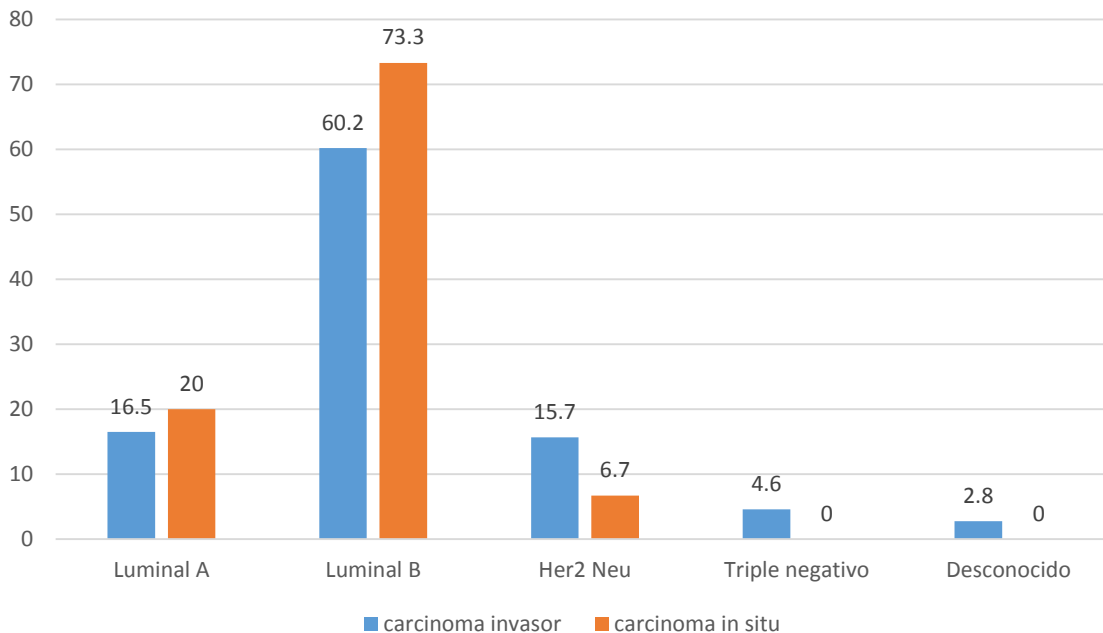
Fuente tabla # 14

**Gráfico 6. Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico.**



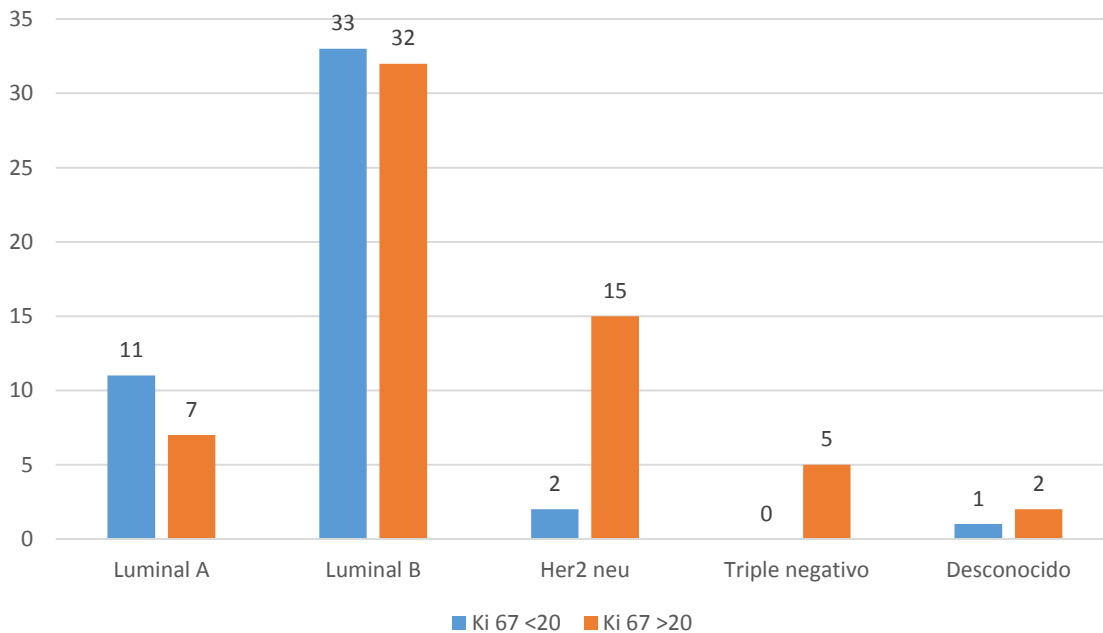
Fuente tabla #6.

**Gráfico 7. Subtipos moleculares en los carcinomas de mama.**



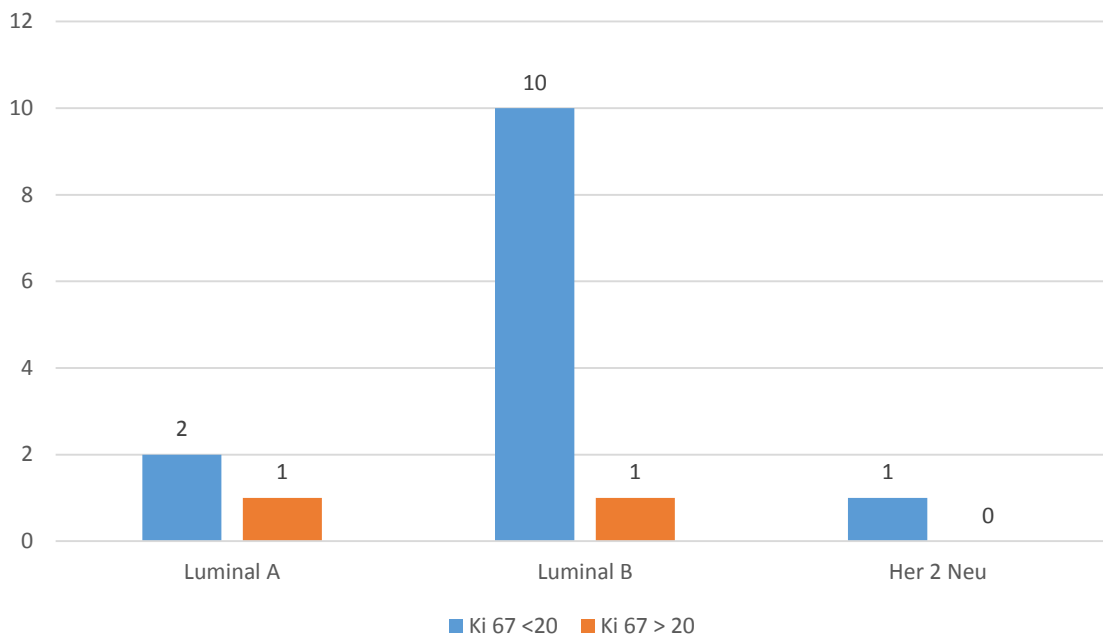
Fuente tablas #7 y 19.

**Gráfico 8. Relación subtipo molecular e índice de proliferación en los carcinomas invasores.**



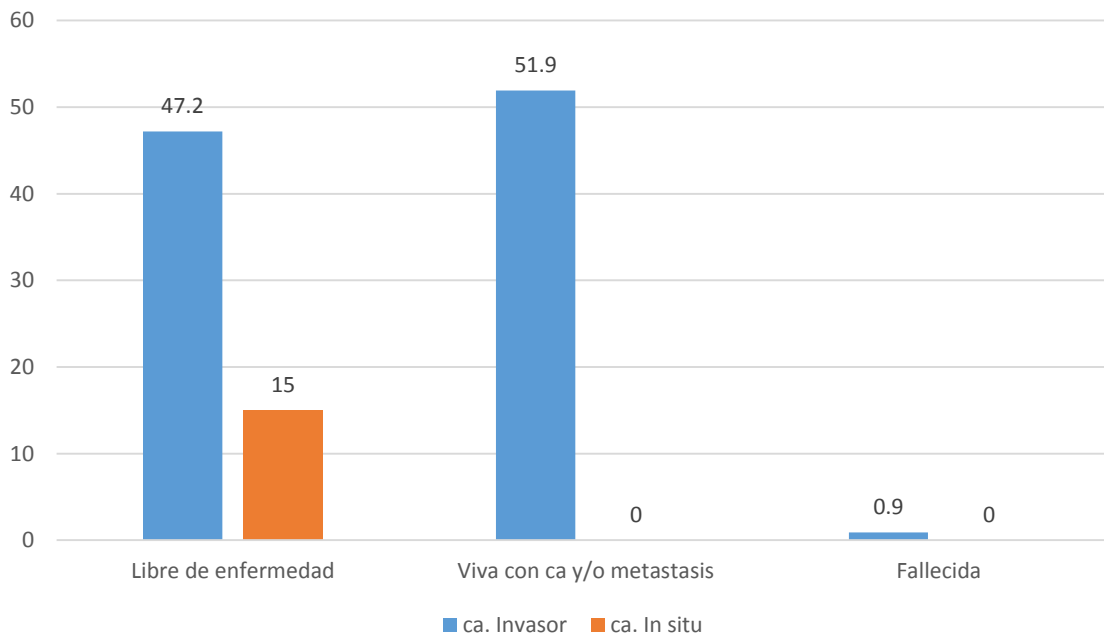
Fuente tabla #8.

**Gráfico 9. Relación subtipo molecular e índice de proliferación en los carcinomas in situ.**



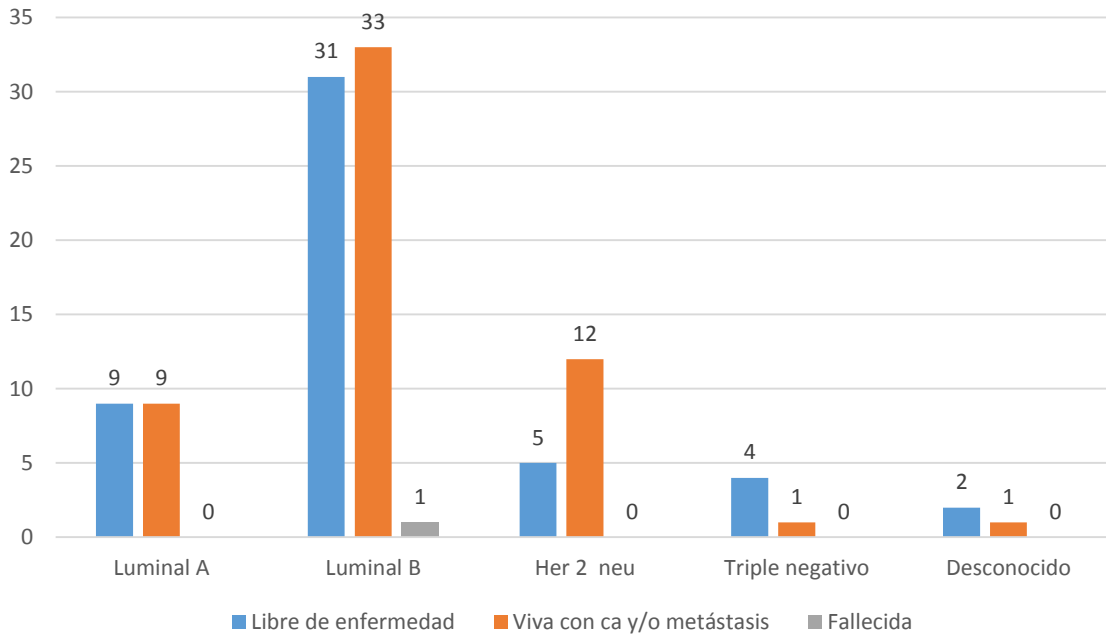
**Fuente tabla # 20**

**Gráfico 10. Condición actual de los pacientes en los carcinomas de mama.**



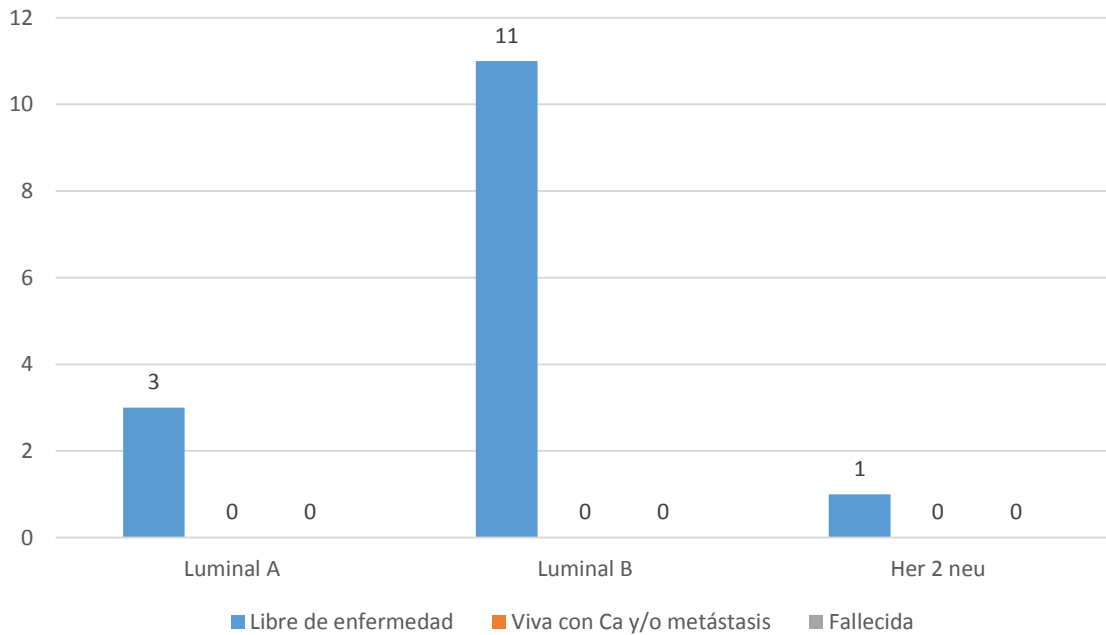
**Fuente tablas # 11 y 21**

**Gráfico 11. Condición de los pacientes según subtipo molecular en carcinoma invasor.**



**Fuente tabla # 14.**

**Gráfico 12. Condición de los pacientes según subtipo molecular en los carcinomas in situ.**



**Fuente tabla #22**