

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

SEDE REGIONAL ROSARIO



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

2010

TESIS DE GRADO

“RELACION ENTRE TAMAÑO TUMORAL Y METÁSTASIS GANGLIONAR

AXILAR EN CÁNCER MAMARIO”



Alumna: Pamela Silvana Salas

Tutor: Profesor Doctor Hernan Chiesa

Lugar de realización: Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de la Ciudad de Rosario y Casilda.

Fecha de entrega: 15 de Diciembre de 2010

Fecha de defensa: 18 de Marzo de 2011

Agradecimientos:

Dedico el presente trabajo a las personas e instituciones que han colaborado con la realización del mismo, ya que sin la participación de ellos, hubiese sido imposible que este estudio llegue a un feliz término. Por esto, es para mí un verdadero placer utilizar, este espacio para ser justo y consecuente con ellos, expresándoles mis agradecimientos.

Quiero extender mis más sinceros agradecimientos a mi tutor y profesor el Dr. Hernán Chiesa, quién me ha guiado y orientado en este proyecto desde el primer día de entrevista, con sus valiosos aportes, infinitas enseñanzas y persistente dedicación.

También quiero agradecer al Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica que me ha abierto sus puertas, facilitándome los medios necesarios para llevar a cabo todas las actividades. Y sobre todo a sus trabajadores, que durante mi paso por el laboratorio, me han recibido tan amablemente, brindándome su efectiva y cálida colaboración.

A Lucas Terribile por su buena disposición y asesoramiento en estadística.

Y por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido es para mi familia. Que sin su apoyo e inspiración, no podría haber llegado a esta etapa. A mis padres, por su ejemplo de lucha y honestidad. A mis hermanos, por su grandeza, inteligencia, tenacidad, capacidad de superación y sobre todo por su incondicional amistad, compañía y generosidad. A mis cuñados por su paciencia y comprensión.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Objetivos.....	1
Material y Métodos.....	1
Resultados.....	2
Conclusión.....	3
Introducción.....	5
Marco Teórico.....	9
Embriología de las glándulas mamarias.....	9
Carcinogénesis.....	10
Factores predisponentes en el desarrollo de cáncer de mama.....	11
Edad.....	12
Menarquía.....	12
Primer nacimiento vivo.....	12
Oncogenes.....	12
Biopsias con hiperplasia atípica.....	13
Raza.....	14
Exposición a estrógenos.....	14
Exposición a radiaciones.....	15
Influencia geográfica.....	15
Obesidad.....	15
Ejercicio.....	16
Lactancia materna.....	16
Toxinas medioambientales.....	16
Tabaco.....	16
Carcinoma de mama contralateral o de endometrio.....	16
Tipos Histológicos.....	17

Clasificación del carcinoma de mama.....	17
Carcinoma In Situ	
Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) o Intraductal.....	18
Enfermedad de Paget del pezón.....	19
Carcinoma Lobulillar In Situ.....	20
Carcinoma Invasor.....	21
Carcinoma Invasor, tipo no especial (TNE; Carcinoma Ductal Infiltrante).....	22
Carcinoma Lobulillar Invasor.....	24
Carcinoma Medular.....	25
Carcinoma Mucinoso.....	26
Carcinoma Tubular.....	26
Carcinoma Papilar Invasor.....	27
Carcinoma Metaplásico.....	27
 Estadíaaje del cáncer de mama.....	 27
 Factores Pronósticos y Predictivos.....	 31
Factores pronósticos mayores	
Carcinoma Invasor o Enfermedad In Situ.....	32
Metástasis a distancia.....	32
Metástasis ganglionares.....	32
Tamaño Tumoral.....	32
Enfermedad localmente avanzada.....	33
Carcinoma inflamatorio.....	33
Score de estadificación AJCC.....	33
Factores Pronósticos menores	
Subtipos histológicos.....	35
Grado tumoral.....	35
Receptores de estrógenos o progesterona.....	35
Her2/neu.....	36
Invasión Angiolinfática.....	37
Tasa de Proliferación.....	37

Delimitación del problema.....	38
Objetivos generales.....	38
Objetivos específicos.....	38
Material y Métodos.....	39
Marco Referencial.....	41
Resultados.....	42
Discusión.....	52
Conclusión.....	54
Bibliografía.....	56
Anexos.....	58
-Artículo extraído del Diario La mañana, Córdoba; “Científicos Argentinos avanzan hacia una cura”; publicado el 16/11/2010	
- Artículo de revisión, Venezuela	
- Artículo de revisión, España	
- Tabla con datos y variables analizadas	

RESUMEN

Objetivo:

Analizar si el tamaño tumoral tiene una importancia relevante como factor clínico patológico, para predecir metástasis ganglionar axilar en cáncer mamario.

Materiales y Métodos:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo.

El trabajo fue llevado a cabo mediante la revisión de informes de biopsias de mujeres operadas de Cáncer Mamario. Las mismas fueron recepcionadas y analizadas en el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de la ciudad de Rosario; durante el período comprendido entre Enero de 2006 hasta Diciembre de 2008, ambos incluidos y en el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de la ciudad de Casilda, durante el período comprendido entre enero de 2006 hasta Diciembre de 2007 inclusive. Tomando como Muestra las biopsias del tumor y de los ganglios axilares de la misma paciente. Los criterios de inclusión son: (1) Diagnóstico de carcinoma de mama, (2) Sexo femenino, (3) Tamaño tumoral igual o mayor a 0,1cm. (microinvasión), (4) Pacientes tratadas con cirugía primariamente, que incluya resección mamaria más disección ganglionar axilar electiva o disección del ganglio centinela. Se excluyen: (1) Carcinomas intraductales o in situ, (2) sexo masculino, (3) Residivas locales o tratadas primariamente con otro método terapéutico como quimioterapia o radioterapia, (4) Falta de muestra ganglionar.

Durante los 5 años observados, se recolectó una muestra de 225 informes de biopsias con carcinoma mamario, las cuales mantuvieron una identificación anónima. Se pudo trabajar con 175 informes, por carecer 50 de ellos, en algunas de las variables.

Se estudiaron las siguientes variables: Edad en el momento de llegada la biopsia, Tipo Histológico encontrado en el tumor, Invasión angiolímfática, necrosis tumoral, y presencia de Metástasis Ganglionares axilares macroscópicas y microscópicas junto con la cantidad de Ganglios axilares afectados.

El procesamiento de la información fue volcada en gráficos para su mejor comprensión.

Resultados:

Del total de 175 informes de biopsias de mujeres con carcinoma mamario que cumplieron con los criterios de inclusión, se arrojaron los siguientes resultados: Un 60% no mostró metástasis; un 38%(67) presentó Macro metástasis, y solo un 2%(3) tuvo Micro metástasis.

Del grupo que presentó metástasis axilar (70 informes), el 67%(47 informes) poseía un diámetro tumoral mayor a 2 cm. y el 33%(23 informes) 2 cm o menos.

Del grupo que tuvo axila libre de metástasis (105 informes), el 69%(70 informes) presentó un diámetro tumoral igual o menor a 2 cm y el 31%(45 informes) un diámetro tumoral mayor a 2 cm.

En el grupo con metástasis axilar (70 informes) se observó que la cantidad de ganglios afectados varió según el tamaño tumoral. Los tumores con un diámetro de 2 cm. o menos (23 informes) metastatizaron a 1 ganglio en un 74%(17); a 2 ó 3 ganglios en un 17%(4); a 4 ó 6 ganglios en un 4%(1); a 7 ó 9 ganglios en un 4%(1) y ninguno a más de 9 ganglios. En contrapartida a lo observado en las metástasis debidas a tumores con un diámetro de 2 cm. o más, (7 informes), que mostraron invasión a 1 ganglio en un 27%(13); a 2 ó 3 ganglios en un 38%(18); a 4 ó 6 ganglios en 19%(9); a 7 ó 9 ganglios en un 9%(4); y en un 7%(3) a más de 9 ganglios.

Con respecto a los tipos histológicos encontrados, un 64%(142) perteneció a Ductal Infiltrante, un 19%(42) representó al Lobulillar Infiltrante, un 5%(12) combinó ambos tipos histológicos en proporciones similares, denominándose Bifenotípico; y dentro de "otros tipos" que sumaron un 12% (27) se incluyo al Carcinoma Medular (7), al Carcinoma Mucinoso (2), al Carcinoma Metaplásico (1), al Carcinoma Papilar (9) y al Carcinoma Tubular (10).

Del total de los Carcinomas Ductales Infiltrantes (142), un 55%(78) presento metástasis y del total de los Carcinomas Lobulillares Infiltrantes (42), un 70%(30) mostró afección ganglionar.

La edad al momento del diagnóstico fue del 7% antes de los 40 años, del 19% entre los 40 y 50 años, del 19% entre los 50 a 60 años y del 22% luego de los 70 años. Mostrando una media de 61 años de edad.

El tamaño tumoral, al momento diagnóstico fue de 53% para los menores de 2 cm y de 47% para los tumores mayores a 2 cm.

La presencia de invasión angiolinfática se correlacionó con el 81% de metástasis ganglionar.

La necrosis intratumoral se asocio a un 46% de metástasis ganglionar axilar.

Conclusión:

A pesar de que el carcinoma mamario es la neoplasia no cutánea más frecuente en la mujer, el cribado en masa y la educación sobre la población, ha permitido detectarla en un estadio precoz. Esto se ve reflejado en el presente estudio, donde se observa que el 60% de las pacientes no posee metástasis ganglionar al momento del diagnóstico.

La edad de presentación de esta patología no ha mostrado diferencias con la bibliografía consultada y posee una media de 61 años.

Con respecto a la metástasis axilar y al tamaño tumoral, se observó bastante correlación entre ellos, mostrando una probabilidad de invasión ganglionar de casi el 70% si el diámetro tumoral es mayor a 2 cm. En la muestra, el mayor porcentaje de pacientes con infiltración ganglionar, presenta un carcinoma mayor a 2cm. Sin embargo en la literatura, se nombran como factores independientes, aunque aclara, que el riesgo de invasión axilar aumenta proporcionalmente a medida que crece el tumor. A pesar de una búsqueda exhaustiva, no se ha encontrado el fundamento, por el cual consideran a los dos factores pronósticos más importantes, independientes.

Se observó que un parámetro crucial en la afección ganglionar, es la invasión angiolinfática, un 81% de las pacientes con metástasis axilar presentó esta característica. Las bibliografías y los estudios también muestran esta asociación. A diferencia de ello, la necrosis intratumoral, no mostró una carga relevante. También se corroboró, que el grado de diferenciación celular juega un rol esencial en la capacidad metastásica, el Carcinoma Lobulillar presentó alta incidencia de metástasis, un 70% de ellos produjeron adenopatías. Por

suerte, el Carcinoma Ductal lo triplicó en frecuencia al Lobulillar y solo se asoció en un 45% a metástasis.

La mayoría de los datos obtenidos en este trabajo, coinciden con la literatura revisada, lo único que ha mostrado diferencias es la relación que existe entre el diámetro tumoral y las adenopatías, la bibliografía los cita como factores independientes, y en los resultados de esta investigación y de dos estudios retrospectivos, uno de Venezuela y otro de España, se observa que el diámetro tumoral y la metástasis ganglionar tienen una alta asociación entre ambos, sin embargo todos coincidimos en que estas dos variables ocupan el primer puesto como factor predictivo para el curso de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN:

El Cáncer Mamario se ha convertido en una enfermedad de importancia creciente en todo el mundo, representando un problema de gran preocupación médico social, con un impacto sanitario, psíquico y económico muy relevante, debido a que es la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en la mujer. Siendo el 33% de todos los tumores de la población femenina, se estima que una de cada ocho mujeres que alcancen la edad de 85 años habrá desarrollado cáncer de mama en el curso de su vida ⁽¹⁾.

Lamentablemente, es la primera causa de muerte entre las mujeres de 35 a 55 años ⁽²⁾. ***Es irónico y trágico que siendo una neoplasia originada en un órgano expuesto y fácilmente accesible a la autoexploración y al diagnóstico clínico, siga cobrando un precio tan alto.***

Su alta frecuencia e impacto social ha llevado a un estudio intensivo sobre su etiología y sus factores de riesgos, sobre todo, en aquellas causas que pueden ser modificables, lo cual las transforma en un eje esencial, útiles en estrategias preventivas.

En Estados Unidos, uno de los pioneros en el tema, la incidencia había permanecido estable hasta el año 1974, donde luego de una publicidad creada por Betty Ford y Happy Rockefeller se generó conciencia en la comunidad, y se observó un incremento del diagnóstico de Cáncer de Mama, por el aumento en la detección. A principios de la década de 1980 se introdujo el cribado con mamografías, lo cual evidenció una disminución en la tasa de carcinomas localmente avanzados y un aumento en el diagnóstico de carcinoma in situ junto con los carcinomas invasores pequeños ⁽³⁾.

Hasta aproximadamente 1994 la tasa de mortalidad se había mantenido constante. Actualmente, gracias a la educación de la población en promoción de salud, prevención primaria y al gran cúmulo de información científica sobre su origen, conjuntamente con refinamiento en la detección temprana y al tratamiento oportuno, incluidas las nuevas opciones terapéuticas adyuvantes (quimioterapia y hormonoterapia) se ha logrado mejorar la sobrevida en estas pacientes y detectar

cánceres clínicamente significativos en un estado curable, mostrando una esperanzadora tendencia a la disminución de la mortalidad. Hoy en día se espera que solo mueran por la enfermedad el 20% de las mujeres con cáncer de mama, a diferencia de unos pocos años atrás, donde fallecían un tercio de ellas. Sin embargo, en todos los países, se observa un aumento progresivo en el número de mujeres que padecen esta enfermedad, con una media del 2% por año.

Lastimosamente estos datos son reflejos de otras realidades, pues en nuestro país tenemos escasos registros sobre el tema.

El Ministerio de Salud de la Nación posee un registro oficial de las causas de muerte en cada provincia, de su análisis, se observa que en el año 1996 las muertes por cáncer de mama en Argentina fueron de 4.959 casos, lo cual representa una tasa de 27, 64 mujeres por 100.000. Debido a que en nuestro país la densidad de población es muy heterogénea, se encontraron que en 4 de 24 provincias, se registraron más del 80% de los casos, ellas fueron en orden decreciente Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe y Mendoza⁽²⁾. Cabe destacar que tenemos dificultades en la recolección de datos y en la asignación de la causa de muerte, ya que suele colocarse defunción por paro cardiorespiratorio y no especificar la causa desencadenante de la misma, interfiriendo en los resultados. En cuanto a tasa de incidencia de cáncer mamario en nuestro país, tampoco tenemos la dicha de poseer un sistema de registros.

Dentro de los factores pronósticos mayores, se encuentra el tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes, que se considera como uno de los más importantes factores predictivos⁽⁷⁾. Las pacientes en las que el tumor es de 2 cm. o menos de diámetro máximo tienen un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor comparada con las pacientes con tumores más grandes⁽⁷⁾. La cantidad de ganglios axilares positivos también es de extraordinaria importancia en el curso que tomará la enfermedad. En casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos⁽⁷⁾. Cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años varía entre el 76% al 96%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la

supervivencia al 25%, el 64,5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86,5% con cuatro o más ⁽¹⁹⁾. Por tanto, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico ⁽⁷⁾. Sin embargo, las opiniones varían con respecto al significado de las metástasis ocultas o microscópicas (sólo identificadas en cortes rutinarios o secciones seriadas microscópicas). Los estudios europeos conceden un gran significado pronóstico a la presencia de metástasis axilares microscópicas (ocultas). Friedman y Cols. ⁽⁸⁾ encontraron que la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares descubiertos en cortes seriados estaba asociada con un riesgo relativo de metástasis a distancia de un 1,7 en comparación con las pacientes sin metástasis ganglionares axilares ⁽⁸⁾, ello se debe tener en cuenta ante la consideración de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, la disección axilar es un procedimiento que requiere ser realizado en quirófano, es laborioso, con un tiempo operatorio significativo y una tasa de morbilidad elevada, con incremento subsiguiente de los costos.

Desde el año 1993 se ha introducido una nueva técnica de diagnóstico para metástasis ganglionar, ésta es la localización del ganglio Centinela ⁽⁹⁾. Se denomina Ganglio Centinela al primer ganglio de una cadena linfática donde drena un territorio tisular determinado. La técnica consiste en la colocación de una sustancia radioisotópica (Tegnesio 99) en la mama antes de la cirugía mamaria, luego durante la resección tumoral se inyecta una sustancia de contraste (azul de metileno) en el tumor para evaluar cual es el primer ganglio colorado. A este ganglio, que es el centinela, se lo extirpa junto con el tumor y se lo envía al patólogo para que mediante una biopsia por congelación se analice la posibilidad de infiltración metastásica ⁽³⁾. De esta manera se evalúa a las pacientes con axila clínicamente negativa, para evitar la resección axilar en caso de metástasis ganglionar negativa y disminuir la morbilidad de la cirugía. Las indicaciones para este estudio son el cáncer de mama microinvasivo, el cáncer de mama en estadio T1, afección de cuadrantes externos o centrales y tumorectomías primarias por lesión subclínica. Las contraindicaciones son los tumores grandes, el tratamiento con radioterapia o quimioterapia previa y los tumores en cuadrantes internos ⁽⁹⁾.

El tratamiento quirúrgico convencional del carcinoma mamario fue por años la mastectomía radical clásica de Halsted – Meyer con sus modificaciones (Patey, Madden), hasta la publicación de los trabajos realizados por Fisher en Estados Unidos, y Veronesi en Italia cuando emergen los beneficios de la cirugía preservadora en el tratamiento del cáncer de la mama en etapas tempranas, imponiéndose como modalidad de elección pero aun manteniendo la resección axilar. Trabajos de los años noventa cuestionan el beneficio de la disección axilar en pacientes con axilas clínicamente negativas para enfermedad metastásica, manteniéndose únicamente como valor pronóstico, alegándose que casi todas las pacientes son candidatas a tratamiento sistémico cuando el tamaño tumoral es mayor o igual a 1 cm, y que tumores menores a 1 cm tienen una posibilidad de diseminación metastásica axilar muy baja, por lo que la presencia de metástasis ganglionares axilares como indicador de tratamiento sistémico pierde fundamento ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo todos estos indicadores, no logran predecir con certeza el pronóstico de cada paciente, lamentablemente solo lo decide el tiempo...

En ausencia de metástasis a distancia, los dos principales factores pronósticos, son el tamaño macroscópico tumoral y la afección de los ganglios axilares. En las bibliografías consultadas, se los considera independientes, sin embargo estudios recientes han demostrado una alta asociación entre ambos y los coloca en el primer puesto como predictores del curso de la enfermedad. De esta incógnita, es que surge mi propuesta de trabajo, con el fin de observar si existe relación entre ellos.

MARCO TEÓRICO:

Embriología de las glándulas mamarias:

Para poder comprender algunas cuestiones del desarrollo del cáncer de mama, se hará una leve introducción desde el origen embriológico mamario, hasta la culminación de su desarrollo, que ocurre durante el período gestacional.

Durante la vida intrauterina se forman dos engrosamientos de ectodermo cutáneo, las líneas mamarias, que se extienden a ambos lados, desde la axila hasta la región inguinal. En el ser humano, las líneas involucionan, salvo las correspondientes a la zona pectoral, donde, a ambos lados crece un botón epitelial epidérmico profundo, que se rodea por una condensación del mesénquima subyacente. Hacia la mitad de la vida fetal, de la parte profunda del botón epitelial aparecen 20 botones secundarios que antes del nacimiento se ramificaran en conductos. Cada uno de esos 20 conductos representa el inicio de un lóbulo mamario. El mesénquima dérmico que rodea a los conductos se diferencia en tejido conectivo laxo para rodear a los conductos y sus ramificaciones y en tejido conectivo denso para formar tabiques y dividir a la glándula en lóbulos. De esta manera la glándula ya posee sus tejidos de sostén y futuros tejidos funcionales, aunque rudimentarios. Después del nacimiento las glándulas mamarias de las niñas quedan en un estado latente de crecimiento. Durante el desarrollo puberal de la mujer, aproximadamente entre los 10 a 14 años de edad, se inicia el funcionamiento del eje endocrino hipotálamo-hipófisis-ovárico. Los folículos ováricos inician la secreción de estrógenos, que sumados a la hormona de crecimiento, determinan un considerable desarrollo alcanzando una estructura compleja, que se debe al crecimiento de los brotes epiteliales con la formación de los alvéolos, como consecuencia de esta etapa, se obtiene el sistema de los conductos ramificados con sus alvéolos que se agrupan en lobulillos. El crecimiento de la mama, durante la pubertad se debe sobre todo al aumento de tejido adiposo y conectivo. El máximo desarrollo llega con el embarazo y especialmente con la lactancia, ya que la glándula debe prepararse para su función primordial, la secreción de leche. El crecimiento mamario gestacional se caracteriza por la

proliferación de elementos epiteliales que formará el sistema de conductos y acinos, esta alta actividad mitótica desarrolla nuevos alvéolos con la consecuente expansión los lobulillos. Estos cambios son la expresión de la interacción de mecanimos endocrinos destinados a la síntesis, al almacenamiento y la liberación de los constituyentes de la leche. Las hormónas gravídicas involucradas son los estrógenos, la progesterona, el lactógeno placentario, las gonadotrofinas, los corticoides adrenales y placentarios, la tiroxina, la paratohormona, la prolactina y la somatotrofina hipofisaria. Por lo tanto, durante la etapa de amamantamiento las células de la glándula mamaria terminan su diferenciación.

Debido a este ciclo en la evolución de la mujer, el hecho de tener el primer embarazo a término antes de los 20 años disminuye el riesgo de enfermar de cáncer de mama en un 50%, en comparación con las nulíparas o con las mujeres que tuvieron su primer hijo luego de los 35 años. La hipótesis que se plantea para fundamentar este hecho, es que la mama, es un órgano que al nacer no está del todo desarrollado, que se somete a cambios cíclicos durante la vida reproductiva y además comienza a involucionar bastante tiempo antes a la menopausia. El embarazo, y sobre todo, la lactancia, producen la última diferenciación de las células epiteliales, evitando una modificación en las células que se encuentran estado de latencia y que por ello, son más susceptibles a sufrir mutaciones. Cabe destacar que en el caso de las mujeres mayores de 35 años que ya poseen cambios preneoplásicos, el embarazo potencia el crecimiento tumoral, debido a la proliferación precoz de las células mamarias por las hormonas secretadas en la gravidez.

Carcinogénesis:

Estas mutaciones si no son reparadas o eliminadas a tiempo pueden convertirse en células neoplásicas o también llamadas cancerígenas. La palabra cáncer hace referencia a una proliferación clonal celular anormal, como consecuencia de una alteración en los factores reguladores del crecimiento, maduración y diferenciación celular. Estos factores son controladores del ciclo vital celular y se encuentran en el ADN. Lo normal, es que cuando la célula se daña, ella sola se repare gracias a los factores reguladores o bien, en el caso,

de que no logre evitar el daño programe su propia muerte, proceso llamado apoptosis.

En las células neoplásicas, el ADN no se repara. Las personas pueden heredar ese ADN dañado, siendo responsable de los tipos de cánceres hereditarios, lo cual no es frecuente o puede dañarse el ADN por factores del entorno, como la exposición a sustancias tóxicas, tabaco, etc. y formar parte del denominado cáncer esporádico.

Factores predisponentes en el desarrollo del cáncer de mama:

Por lo citado anteriormente, la etiopatogenia del desarrollo de cáncer de mama, sería la resultante de la interrelación de varios factores, ellos permiten determinar los grupos de pacientes con alto riesgo de enfermar de cáncer de mama y de éste modo se logra aplicar las medidas de detección temprana correcta y lograr un diagnóstico precoz. Entre los determinantes del desarrollo de cáncer mamario se incluye la edad, con un pico entre los 45 y 55 años; los factores genéticos como los oncogenes P53 y BRACA1 y BRACA2, que se encuentran solo en el 2 o 3% de todas las neoplasias de mama. Además ciertos factores hormonales endógenos aumentan el riesgo, como, la menarca precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, la falta de lactancia, las patologías que aumentan la producción de estrógenos, como los ciclos monofásicos, la obesidad y las dietas ricas en alcohol y grasas. También colaboran en su desarrollo los factores hormonales exógenos como lo son, el consumo de anticonceptivos con alta dosis estrogénica y la hormonoterapia de reemplazo en la mujer postmenopáusica. Como en la mayoría de las enfermedades oncológicas, también tienen participación las toxinas medioambientales, el tabaco y la exposición a radiaciones. Existe una conocida comparación entre la incidencia de Cáncer mamario en la mujer Japonesa y en la mujer de Estados Unidos, donde es de 20/100.000 y 80/100.000 respectivamente, y aumenta la incidencia en la mujer oriental, si ésta migra a Estados Unidos, lo que muestra la fuerte carga ambiental y alimenticia que tiene la enfermedad ⁽²⁾. Otro factor que aumenta el riesgo es el carcinoma de mama contralateral y/o el de endometrio ⁽³⁾.

Existe un modelo estadístico que calcula el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en los siguientes 5 años o hacia los 90 años de edad. Este score trabaja con los factores de riesgo más comunes, que fueron identificados con estudios epidemiológicos. Está diseñado para mujeres mayores de 35 años de edad y sin diagnóstico previo de Carcinoma Ductal o Lobulillar In Situ. Se lo puede encontrar en <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>. El modelo incorpora los siguientes factores de riesgo:

- 1- Edad: la incidencia a desarrollar la enfermedad, aumenta a lo largo de la vida, siendo la edad media de diagnóstico a los 64 años, el 77% de los casos se presenta luego de los 50 años y es rara en menores de 25 años.
- 2- Menarquía: las mujeres que menstrúan por primera vez antes de los 11 años poseen un riesgo aumentado del 20% en comparación con la que llegan a la menarca luego de los 14 años. Esto se correlaciona con la exposición endógena prolongada a estrógenos. Del mismo modo, la menopausia tardía aumenta el riesgo, pero todavía no se ha cuantificado en que magnitud.
- 3- Primer nacimiento vivo: las mujeres que tienen su primer hijo antes de los 20 años poseen la mitad de riesgo en comparación con las que son mamás luego de los 35 años de edad.
- 4- Familiares de primer grado con cáncer de mama: los familiares de primer grado incluye a los padres, hermanos e hijos. El riesgo aumenta con la cantidad de familiares de primer grado afectados. Por fortuna solo el 13% de todas las pacientes con cáncer de mama poseen un familiar afectado con la misma patología y solo el 1% de ellas tienen múltiples familiares con este tipo de antecedentes. Esto sirve porque cuando aparece agregación familiar es un indicativo de una mutación de la línea germinal que es altamente penetrante, esta mutación se atribuye a dos

genes dominantes: BRCA1 y BRCA2. Los cuales predisponen a cánceres generalmente más agresivos que los de aparición esporádica y con una edad de presentación más temprana. Ambos genes cuando no están mutados actúan como supresores tumorales, su actividad es la de regular la transcripción, controlar el ciclo celular y remodelar la cromatina. Es decir, que ambos tienen una función clave en proteger el genoma frente al daño del ADN, deteniendo el ciclo celular para repararlo si fuera necesario. El BRCA1 está situado en el núcleo celular en un punto de control (check-point) para detectar daños en el ADN si los hubiere y desde allí activar proteínas reparadoras, el BRCA2 en cambio, al detectar el error tiene la capacidad de unirse directamente a la doble hélice del ADN para recombinar las bases.

La probabilidad de enfermar de cáncer de mama debido a una mutación de estos genes aumenta si existen múltiples familiares de primer grado afectadas, si esos familiares fueron diagnosticados antes de la menopausia, y/o tienen múltiples cánceres, si existe un caso de cáncer de mama masculina, o si los familiares también desarrollan un cáncer de ovario. El riesgo general de por vida de padecer cáncer de mama para las portadoras es del **60-80%**, y la edad mediana de presentación es de 20 años antes que las mujeres sin estas mutaciones. La penetrancia (es decir, el número de portadoras que realmente desarrollan un cáncer de mama) puede variar con el tipo de mutación que portan. El BRCA1 mutado también aumenta el riesgo a desarrollar cáncer de ovario en un 20 a 40%. El BRCA2 tiene un riesgo menor para el desarrollo de cáncer de ovario (10 a 20%), pero se asocia más frecuentemente al cáncer de mama masculina. Los portadores de BRCA1 y BRCA2 también son susceptibles a desarrollar otros tipos de cánceres, como colon, próstata y páncreas, pero en menor grado.

5- Biopsias de mama que muestren hiperplasia atípica:

Esta modificación celular que todavía no muestra cambios neoplásicos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un futuro. ⁽³⁾

6- Raza:

Las mujeres afroamericanas tienen un tasa de incidencia menor que las americanas, su tasa de mortalidad debido a la enfermedad es superior; esta diferencia se explicaría por las distintas realidades socioculturales, como un menor acceso a la asistencia sanitaria y al menor uso de la mamografía. Sin embargo, también interfieren factores genéticos, en las mujeres de raza negra el cáncer de mama se presenta a una edad más temprana, alrededor de los 40 años y poseen grados nucleares más altos que las de raza blanca; además con frecuencia carecen de receptores hormonales y tienen diferentes tipos de mutaciones esporádicas del gen p53. El riesgo a desarrollar cáncer de mama invasor entre los 20 a 50 años de edad en mujeres de raza blanca es de 1 en 15, 1 de cada 20 en afroamericanas, 1 de cada 26 en habitantes de las islas de Asia y Pacífico, y 1 de 27 en hispanas. ⁽³⁾

Hasta aquí, con los factores pronósticos descritos, se puede desarrollar un modelo estadístico que es capaz de calcular el riesgo absoluto a desarrollar cáncer de mama en los siguientes 5 años o hacia los 90 años de edad en mujeres individuales. ⁽³⁾

Se han identificado otros factores de riesgo, pero no están incorporados al modelo, por su dificultad para cuantificarlos. Ellos son:

1- Exposición a estrógenos:

El tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico, aumenta ligeramente el cáncer de mama, pero sin embargo, podría no aumentar el riesgo de muerte. Los estrógenos y progesterona administrados conjuntamente aumentan más el riesgo que los estrógenos solos. En estos grupos de pacientes se detectó una mayor incidencia de carcinoma Lobulillar y mayor cantidad de receptores de estrógenos en otras neoplasias. No está demostrado que los anticonceptivos orales aumenten el riesgo de desarrollar cáncer de mama y hay hipótesis que argumentan que pueden disminuir el riesgo de cáncer de ovario. La ooforectomía disminuye el

cáncer de mama en un 75%, esto se debe a que disminuye la síntesis de estrógenos endógenos.⁽³⁾

2- Exposición a radiaciones:

Son contundentes los indicios de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre las mamas con su posterior desarrollo de carcinoma. Existen varios estudios de seguimiento a las sobrevivientes de las explosiones atómicas de Japón, y muestran una mayor incidencia. El riesgo aumenta cuanto mayor es la exposición y menor la edad. Las mujeres adolescentes y no mayores de 20 años, sometidas a radiación en manto por enfermedad de Hodgkin, tienen un riesgo del 10 a 30 % a desarrollar cáncer de mama entre los 20 a 30 años posteriores al tratamiento. El cribado con mamografías, utiliza dosis bajas de radiaciones y es improbable que tenga un efecto en el riesgo de cáncer de mama.

3- Influencia geográfica:

Las tasas de incidencia son mayores en países industrializados, en Estados Unidos y Europa son de 4 a 7 veces más altas que en otros países. No se ha detectado con claridad cuáles son los factores que intervienen, pero se cree que la dieta, el ejercicio, la lactancia materna y factores medioambientales influyen en el desarrollo. Estos factores son modificables y no se pueden cuantificar.

4- Obesidad:

El índice de masa corporal y la edad interviene en el desarrollo del cáncer de mama. Las mujeres obesas menores de 40 años tienen menor riesgo, debido a la disminución de progesterona al final del ciclo por los ciclos anovulatorios. Las mujeres postmenopáusicas obesas, tienen mayor riesgos, debido a la síntesis aumentada de estrógenos en los depósitos grasos.

5- Ejercicio:

Algunos estudios, han demostrado que disminuyen el riesgo en pacientes premenopáusicas.

6- Lactancia materna:

Cuanto más temprana y duradera sea la lactancia materna, mayor es la reducción del riesgo. La menor incidencia en países en desarrollo, en parte, puede ser explicado por esta causa. Para conocer el fundamento de esta causa, se ha desarrollado al comienzo del marco teórico la embriología de las glándulas mamarias.

7- Toxinas medioambientales:

No se han identificado sustancias específicas, sin embargo, los pesticidas organoclorados es motivo de preocupación, porque pueden tener efectos estrogénicos en el ser humano.

8- Tabaco:

El consumo de cigarrillos no se asocia directamente al cáncer de mama, aunque sí aumenta el riesgo de mastitis periductal o absceso subareolar, y las enfermedades benignas aumentan el riesgo desde un 1,3% en hiperplasia ductal, un 4,3% en hiperplasia ductal atípica y 11,5% si a esta última se agrega historia familiar.

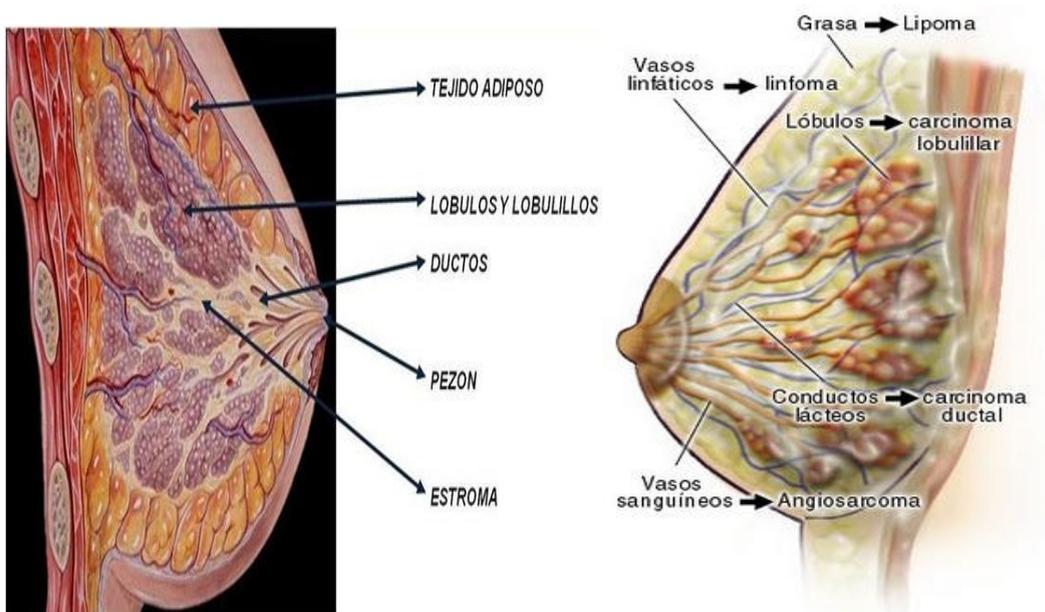
9- Carcinoma de mama contralateral o de endometrio:

Debido a que comparten los factores de riesgo hormonales.

 **Tipos histológicos:**

Con respecto a los tipos histológicos que presenta el cáncer de mama, encontramos una alta diversidad; de los cuales los más frecuentes se originan en los conductos galactóforos, que son los encargados de llevar la leche desde la mama al pezón y estos toman el nombre de Carcinoma Ductal, ellos representan el 80% de todos los cánceres de mama. Con menor frecuencia encontramos los originados en los lobulillos, que es la zona de la mama

encargada de la producción de leche, éste tipo es menos común que los anteriores, pero lamentablemente son más agresivos. Además existen unos muy infrecuentes, pero con características especiales, que llevan el nombre del tipo celular que predomina, así encontramos a: el Cáncer Mucosecretante, El Medular con infiltración linfocitaria, El Adenoquistico, El Papilar, El Tubular, El Lípido secretante, El Apócrino, El secretoriojuvenil y El Metaplásico. Todos los tumores malignos nombrados hasta aquí, son adenocarcinomas, existe un grupo menor, que representa el 5% de ellos que son: Carcinomas de células escamosas, tumores Filoides, Sarcomas y Linfomas. Cabe destacar que hay una enfermedad, con cualidades propias, que la individualizan del resto de los Cánceres de mama y que se denomina Enfermedad de Paget del pezón⁽²⁾. A menudo suele encontrarse en la biopsia del tumor dos o más tipos histológicos asociados.



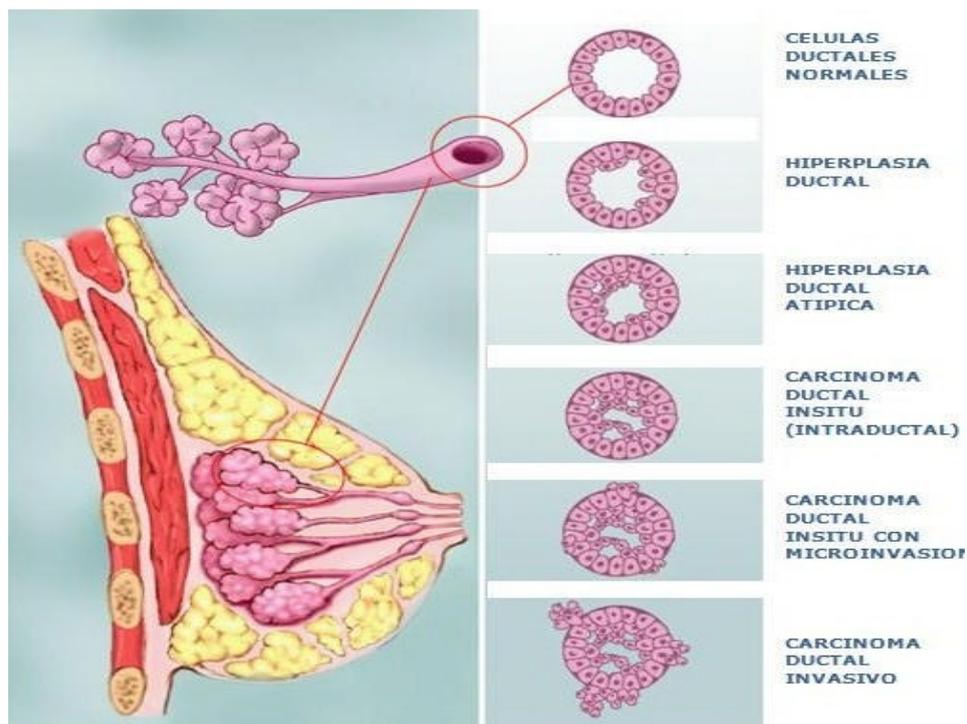
✚ Clasificación del carcinoma de mama:

Los carcinomas a su vez, se dividen en Carcinomas in situ y carcinomas invasores. El carcinoma in situ hace referencia a una población de células neoplásicas limitadas a conductos y lobulillos, por la membrana basal, que es el límite externo, lindante al estroma del conducto o lobulillo. Es decir, que crece hacia la luz del sistema de conductos o del acino y no afecta al estroma

subyacente. El carcinoma in situ no invade los ganglios linfáticos, ni los vasos sanguíneos, ni puede metastatizar.

En algunos casos las células neoplásicas pueden extenderse hacia la piel sin atravesar la membrana, y aparecen clínicamente como enfermedad de Paget.

El carcinoma invasor o infiltrante, indica que ya ha atravesado la membrana basal y que por lo tanto, puede ingresar a los vasos sanguíneos, y de ahí, alcanzar los ganglios linfáticos regionales o los órganos a distancia.



➤ Carcinoma In Situ

- Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) o Intraductal:

Antes de incorporar la mamografía como cribado, solo eran detectados el 5% de los CDIS, actualmente el número de casos se incrementó del 15 al 30%. Dentro de los cánceres que detecta esta técnica, casi el 50% son CDIS, y suelen presentarse como microcalcificaciones agrupadas.

A pesar de que el CDIS es una neoplasia que no atraviesa la membrana basal, tiene la capacidad de clonarse y diseminarse hacia la luz de los conductos y

lobulillos, produciendo lesiones amplias, que ocupen todo un sector de la mama. Sin embargo, raramente se presentan como una densidad mamográfica, o como una masa palpable o por secreción a través del pezón. Generalmente se detectan por el control radiológico y se confirman con una biopsia.

Morfológicamente, se subdividen en 5 tipos:

1) Comedocarcinoma: presentan necrosis central y las membranas de las células necróticas suelen presentarse como microcalcificaciones agrupadas. También es común que tengan fibrosis periductal e inflamación crónica. Generalmente se asocian a microinvasión, e decir, que la mayoría de las células neoplásicas no han atravesado la membrana basal, pero hay focos celulares que sí la han traspasado. El CDIS con microinvasión se define por focos de células tumorales malignas, con un diámetro menor a 0,1 cm. que invaden el estroma.

2) CDIS de tipo no comedón:

a- Sólido: llenan los espacios afectados completamente.

b- Cribiforme: llenan los espacios intraepiteliales de manera uniforme, tienen formas regulares, generalmente en saca bocado.

c) Papilar: crece hacia la luz, llenando los tallos fibrovasculares y lo típico es que carecen de células mioepiteliales normales.

d) Micropapilar: muestran protrusiones bulbosas, formando patrones intraductales complejos.

- Enfermedad de Paget del pezón:

Es una rara manifestación del cáncer de mama, 1 a 2%. Se presenta como una erupción eritematosa unilateral con una costra con escamas. El prurito es común y la lesión es similar a un eccema.

Las células malignas, conocidas como células de Paget, son la expresión de un CDIS que se extendió por el sistema ductal hacia la piel del pezón sin atravesar la membrana basal. Estas células alteran el epitelio normal de la piel y permite que el líquido extracelular se filtre hacia la superficie del pezón. En el 50-60% de los casos se detecta una masa palpable, y menos del 50% de esas mujeres con masa palpable tendrán un carcinoma invasor. Los carcinomas suelen ser mal diferenciados y sobreexpresar Her2/neu.

La mayoría de los CDIS progresan hacia carcinoma invasor, si no se hace el tratamiento correcto. La tumorectomía o mastectomía y la radioterapia, según el caso, son curativas es más del 95% y la recidiva se debe a pequeños focos de invasión no detectados o a pequeños CDIS residuales en conductos. Los principales factores de riesgo de recidiva son (1) el grado, (2) el tamaño, y (3) los márgenes de resección. Estos tres factores crearon un índice pronóstico que divide a las pacientes en tres grupos para aplicar los algoritmos terapéuticos. Ahora además, se hacen los estudios de inmunohistoquímica para la utilización de tamoxifeno en las pacientes con receptores hormonales positivos, ya que demostró que disminuye el riesgo de recidiva.

- Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS):

El CLIS posee características muy particulares, afortunadamente es infrecuente, solo forma parte del 1 a 6% de todos los carcinomas. Su diagnóstico es un hallazgo casual, ya que no se asocia a calcificaciones, ni a densidades radiológicas. Lamentablemente produce un mayor índice de bilateralidad (20 a 40%) en comparación con el CDIS (10 a 20%). Además es frecuentemente multicéntrico y se lo considera un verdadero precursor de carcinoma Lobulillar, debido a que ambos tienen un aspecto idéntico y carecen de la expresión de e-cadherina, una proteína transmembrana responsable de la adhesión celular epitelial, esta pérdida de expresión se correlaciona con sus aspectos histológicos de multicentricidad, es decir, de múltiples focos dispersos, "células aisladas despegadas" y el CLIS puede poseer las mismas alteraciones genéticas (como LOH en 16q, zona del gen de la e-cadherina) que un área adyacente al carcinoma invasor, respaldando su papel como verdadero precursor. El 25 a 35% de las mujeres con CLIS enfermará de carcinoma

Lobulillar en los próximos 20 años, o en alrededor del 1% al año. Estudios antiguos publicaron que las pacientes tienen el mismo riesgo en ambas mamas, pero artículos recientes señalan que la mama ipsilateral es la de mayor riesgo a desarrollar cáncer. Las mujeres que desarrollan un carcinoma invasor después de un diagnóstico de CLIS, tienen un riesgo de tres veces mayor a que sea del tipo Lobulillar, sin embargo la mayoría muestra patrones combinados. Cabe destacar que se asocia a mujeres jóvenes, un 80 a 90% se desarrolla en mujeres premenopáusicas.

Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía bilateral profiláctica, tamoxifeno o seguimiento clínico y cribado con mamografías.

➤ Carcinoma Invasor:

En mujeres jóvenes o mayores no sometidas a un cribado con mamografías, el carcinoma invasor casi siempre se presenta como una masa palpable. *Para cuando el cáncer llega a palparse, casi la mitad de las pacientes tiene metástasis ganglionares axilares.* Los carcinomas más grandes pueden fijarse a la pared torácica o producir retracción de la piel. Los ganglios linfáticos pueden afectarse hasta el punto que bloquean el drenaje cutáneo, produciendo linfedema y engrosamiento de la piel, cambio llamado "piel de naranja". Cuando el tumor crece en la parte central de la mama puede retraer el pezón.

En mujeres mayores que se someten a un cribado anual, los tumores se presentan como una densidad de bordes irregulares en la mamografía, y de promedio, poseen la mitad del diámetro del tumor palpable. Menos del 20% tendrá metástasis ganglionares. También se pueden detectar tumores invasores como calcificaciones, en este caso, las metástasis son infrecuentes.

La presentación del carcinoma inflamatorio es diferente, el término hace referencia a la manifestación clínica que posee, debido a que afecta los ganglios linfáticos dérmicos, produciendo una tumefacción eritematosa de la mama. El carcinoma subyacente normalmente tiene un patrón infiltrativo difuso y no suele formar tumoraciones, por lo que no son presentadas masa palpable y

suelen confundirse con trastornos inflamatorios, retrasando el diagnóstico. El diagnóstico se realiza por la clínica y no suele presentar un tipo histológico específico de carcinoma.

Raramente el cáncer se presenta como metástasis ganglionar axilar o a distancia. En la mayoría de los casos el carcinoma primario es pequeño o se encuentra oculto por tejido mamario denso. El número de carcinomas primarios ocultos, es muy bajo, gracias a las técnicas de imagen como, la mamografía, ecografía y resonancia magnética.

Los tipos de cáncer de mama más comunes son los adenocarcinomas. Es importante identificarlos por sus asociaciones clínicas. Hay tipos raros de adenocarcinoma que son los carcinomas apócrinos, carcinomas con diferenciación neuroendócrina y los carcinomas de células claras. Estos últimos son similares en cuanto a lo relacionado con el pronóstico y el comportamiento al tipo no especial, que es el ductal infiltrante.

- Carcinoma invasor, tipo no especial (TNE; Carcinoma Ductal Infiltrante):

Los carcinomas invasores de tipo no especial, incluye a la mayoría de los carcinomas (del 70 al 80%), que no pueden clasificarse como ningún otro subtipo. Este tipo de carcinoma, como ya he mencionado, se origina por una mutación de las células de los conductos galactóferos, por donde fluye la leche.

Ellos se distinguen por ser de consistencia firmes a duros, porque inducen un aumento del estroma desmoplásico que sustituye a la grasa, dándole un aspecto denso y fibroso que es el responsable de la consistencia dura a la palpación. También presentan generalmente bordes irregulares. En el centro pueden tener estrías fibroelásticas y ocasionalmente pequeños focos de calcificación. Al cortarlos se oye un sonido chirriante característico. Menos frecuentemente tienen bordes regulares y son de consistencia blanda a firme.

Generalmente se acompañan de CDIS, y el grado de ellos se correlaciona con el grado del carcinoma invasor; por ejemplo, un CDIS comedociano se asocia habitualmente a carcinomas pobremente diferenciados, y el CDIS de bajo

grado suele asociarse a un carcinoma bien diferenciado. Es importante aclarar que un carcinoma invasor, con gran cantidad de CDIS, requiere de una escisión extensa con márgenes amplios para disminuir el riesgo de recidiva local.

Con un criterio pronóstico, se los clasifica valorando tres factores en las células neoplásicas: 1º) el grado de formación de túbulos, 2º) la regularidad en el tamaño, la forma y el carácter de tinción del núcleo, y 3º) la hiperchromía nuclear y la actividad mitótica. A cada uno de los tres factores, se les asigna una valoración numérica de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto, la calificación total va desde 3 a 9. Una calificación de 3 a 5 etiqueta a los carcinomas como grado I (bien diferenciado), 6 o 7 como grado II (moderadamente diferenciado), y 8 o 9 como grado III (poco diferenciado).

a) Grado I o bien diferenciados: consisten en túbulos revestidos por células mínimamente atípicas y puede ser difícil diferenciarlos de lesiones esclerosantes benignas. Generalmente expresan receptores hormonales y no sobreexpresan Her2/neu.

b) Grado II o moderadamente diferenciados: entre los dos extremos. Son los más frecuentes.

c) Grado III o poco diferenciados: formados por sábanas anastomóticas de células pleomórficas, es decir, células diferentes todas unidas. Estos tienen menos probabilidades de expresar receptores hormonales y más posibilidades de sobreexpresar Her2/neu.

- Carcinoma Lobulillar invasor:

Suelen presentarse como un TNE, con una masa palpable o una zona densidad mamográfica. Y también son firmes o duros, de bordes irregulares. Sin embargo, 1 de 4 presentará un patrón de invasión difuso sin desmoplasia prominente y solo producirá un ligero engrosamiento de un área mamaria con cambios sutiles en la arquitectura mamográfica, esto también dificultará la detección clínica y radiológica de metástasis. Histológicamente su

característica es la disposición de las células en hilera, generalmente del grosor de una sola célula, como en “fila india”, o en grupos o sábanas poco cohesivas. La respuesta desmoplásica suele no existir o ser muy leve. Las células tienen las mismas características citológicas del CLIS y una ausencia de cohesión, sin formación de túbulos o papilas. También suelen disponerse alrededor de los conductos normales en anillos concéntricos, tipo en “anillo de sello”.

Como ocurre en el CLIS, este tipo histológico tiene mayor incidencia de bilateralidad, sin embargo, estudios demostraron que la incidencia es similar al del TNE, un 5 a 10%, también se postuló que aumentó la incidencia en mujeres postmenopáusicas y que podría estar relacionado al tratamiento hormonal sustitutivo.

La mayoría muestra la pérdida de una región en el cromosoma 16 (16q22.1) que incluye al menos un grupo de 8 genes encargados de la adhesión celular, como e-cadherina y beta-catenina.

Una diferencia a destacar con los otros tipos histológicos, es que estos tienen un patrón metastásico distinto a otros cánceres de mama. Las metástasis más frecuentemente observadas son al peritoneo y retroperitoneo, leptomeninges (meningitis carcinomatosa), tubo digestivo, ovarios y útero. raramente metastatizan a pulmones y pleura.

La clasificación que se utiliza para TNE, no se puede realizar en carcinomas especiales, como los lobulillares, medulares, etc. por lo que aquí se incluye los hallazgos nucleolares tales como su frecuencia, tamaño, número y localización para estadificar su diferenciación.

Los carcinomas lobulillares invasores bien y moderadamente diferenciados son normalmente diploides, expresan receptores hormonales y es muy rara la sobreexpresión de Her2/neu. También suelen estar asociados a un CLIS en la mayoría de los casos.

Los carcinomas lobulillares mal diferenciados, normalmente son aneuploides, con frecuencia carecen de receptores hormonales y pueden expresar Her2/neu.

- Carcinoma medular:

Son bien circunscriptos, es decir de bordes regulares, sin desmoplasia llamativa, lo que le brinda una consistencia blanda-carnosa a la palpación, por lo que pueden confundirse tanto en la clínica como en la radiología con un fibroadenoma que es el tumor benigno más común de la mama.

Estos tumores se caracterizan a la macroscopía por (1) sábanas solidas de tipo sincitial (que ocupan más del 75% del tumor) de células grandes con núcleos pleomórficos con frecuentes mitosis, lo que pueden dar una historia de crecimiento rápido, casi explosivo; (2) con infiltrado de linfocitos y plasmocitos dentro y fuera del tumor; (3) un borde de crecimiento expansivo (no infiltrante), por eso es circunscripto.

Tienen un pronóstico ligeramente mejor, que los de tipo no especial, a pesar de presentar factores de mal pronóstico, como grado nuclear alto, aneuploidía, tasa de proliferación rápida y ausencia de expresión de receptores hormonales; no suelen sobreexpresar Her2/neu y las metástasis ganglionares son infrecuentes. El patrón de crecimiento sincitial con bordes expansivos, podría reflejar la sobreexpresión de moléculas de adhesión que limitan el potencial metastásico.

Es de destacar, que en pacientes BRCA1 positivas, el 13% de los cánceres son de este tipo. Sin embargo la mayoría de los carcinomas medulares, no se asocia a esta mutación en la línea germinal y en el 67% solo se observa una hipermetilación del promotor de BRCA1.

- Carcinoma Mucinoso (Coloide):

Es infrecuente, solo aporta el 1 a 6% de todos los carcinomas mamarios.

Suele presentarse en mujeres mayores, como una masa circunscripta y de crecimiento lento. Su consistencia es extremadamente blanda a la palpación y en la macroscopía se observa un aspecto de gelatina pálida gris azulada. Las células tumorales están agrupadas y se encuentran dentro de grandes lagunas de mucina.

Suelen ser diploides y expresan receptores hormonales; con un pronóstico ligeramente mejor que el de los carcinomas de tipo no especiales.

También se observa una incidencia mayor en pacientes con mutación del gen BRCA1, y de forma similar al carcinoma medular tampoco se asocia a una mutación en la línea germinal, sino que se observa una hipermetilación del promotor del BRCA1 en el 55% de los casos.

- Carcinoma Tubular:

Antes del cribado con mamografías, solo representaban el 2% de los carcinomas de mama, actualmente se observan en un 10% de los tumores menores a 1 cm. Esto es importante a conocer, ya que son de excelente pronóstico, y por definición son bien diferenciados. En más del 95% son diploides y expresan receptores hormonales. Además solo producen metástasis axilares en menos del 10%, salvo que existen múltiples focos de invasión. Pero la multifocalidad se presenta entre un 10 a 56 % de los casos y la bilateralidad en el 9 a 38%.

Son detectados como zonas densas irregulares en la mamografía y aparecen más frecuentemente en mujeres de 45 años de edad.

Histológicamente están formados por células tubulares bien formadas y a veces se confunden con lesiones esclerosantes benignas., sin embargo se diferencian en que no existe una capa de células mioepiteliales, y las células tumorales están en contacto con el estroma. Las protrusiones apócrinas son típicas y pueden existir calcificaciones intraluminales. Frecuentemente se encuentra un CLIS, pero todavía no se encuentra explicación a esta asociación.

- Carcinoma Papilar Invasor:

Son muy raros y representan menos del 1% de todos los cánceres invasores de mama. Se asocia a CDIS y tienen una presentación clínica similar al TNE, aunque su pronóstico es mejor.

- Carcinoma metaplásico:

Representa menos del 1% de todos los carcinomas mamarios e incluye una amplia variedad de tipos raros de cáncer de mama, como adenocarcinomas convencionales con estroma condroide, carcinoma de células escamosas, y carcinomas con un importante componente de células fusiformes. Algunos de estos tipos de carcinomas expresan genes comunes con las células mioepiteliales y probablemente deriven de ellas.

Dada su heterogeneidad y su rareza, poco se ha establecido sobre estos tipos de cáncer, en cuanto al cuadro clínico y al pronóstico.

Estadaje del cáncer de mama:

La supervivencia depende más de la extensión al momento del diagnóstico que de la histología. Para analizarla, existen dos sistemas de estadaje que valoran el pronóstico de la enfermedad y los factores que pueden influir en su tratamiento. Uno es exclusivamente clínico y está basado en la combinación del examen clínico y radiológico. El examen clínico debería incluir la evaluación del tamaño, movilidad y cambios asociados en la piel por el tumor primario, valoración del tamaño y movilidad de los ganglios linfáticos regionales y cualquier evidencia de metástasis a distancia. El otro sistema de estadaje es el anatomopatológico, que requiere de un examen histológico celular exhaustivo de la pieza, incluyendo el tumor primario y los ganglios axilares⁽⁵⁾.

El sistema utilizado actualmente para estadificar el cáncer de mamario se basa en el tamaño del tumor primario (T), en la presencia de metástasis ganglionar (N), y en las metástasis a distancia (M). Las varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV en orden ascendente de gravedad. Este, es conocido como el sistema TNM de estadaje y fue primeramente propuesto en 1954⁽⁸⁾ por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y ha sufrido diversas revisiones desde su implantación⁽⁸⁾

Para comprender mejor esta estadificación, es oportuno recordar que los ganglios involucrados en el drenaje linfático de la mama, reúnen a la cadena ganglionar axilar, la cadena ganglionar de la mama interna y a los supraclaviculares e infraclaviculares. Generalmente la primera estación de las células neoplásicas son los ganglios de la cadena axilar. Sin embargo no siempre cumplen este orden y pueden metastatizar primero en los ganglios de la mama interna, lo cual se asocia con una peor supervivencia ⁽⁶⁾. La afectación de los ganglios supraclaviculares presagia una perspectiva particularmente preocupante, ya que estos ganglios son generalmente alcanzados luego de la invasión de los ganglios axilares o de los de la mama interna ⁽⁶⁾.

➤ Clasificación TNM:

- T: Tumor primitivo:

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tamaño tumoral menor o igual a 2 cm.

T2: Tumor entre 2 y 5 cm.

T3: Tumor mayor o igual de 5 cm.

T4: Cualquier tamaño pero con extensión directa a pared torácica (costillas, músculos intercostales y serrato anterior) o a la piel (aquí se incluye el carcinoma inflamatorio).

- N: Adenopatías regionales:

N0: Ausencia de adenopatías.

N1: Ganglios axilares homolaterales móviles.

N2: Ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

N3: Metástasis en ganglios mamararios internos.

- **M. Metástasis a distancia:**

M0: Ausencia de metástasis.

M1: Metástasis a distancia (incluye las de regiones sub o supraclaviculares).

Esta clasificación se agrupa dando los siguientes Estadios

- **Estadio 0:** (Tis, N0, M0)

Carcinoma in situ, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio I:** (T1, N0, M0)

Tumor inferior o igual a 2 cm, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IIA:** (T0, N1, M0) o (T1, N1, M0) o (T2, N0, M0)

Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor entre 2 y 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IIB:** (T2, N1, M0) o (T3, N0, M0)

Tumor entre 2 y 5 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor de más de 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IIIA:** (T0, N2, M0) o (T1, N2, M0) o (T3, N1, M0) o (T3, N2, M0)

Sin evidencia de tumor primario, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor entre 2 y 5 cm, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor de más de 5 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor de más de 5 cm, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IIIB:** (T4, cualquier N, M0)

Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.

Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IIIC:** (Cualquier T, N3, M0)

Tumor de cualquier tamaño, afectación infraclavicular, o de la arteria mamaria interna con afectación simultánea axilar, o afectación supraclavicular independiente de la afectación de la arteria mamaria interna, sin evidencia de metástasis a distancia.

- **Estadio IV:** Cualquier T y N, M1

Tumor de cualquier tamaño, cualquier afectación ganglionar, con metástasis a distancia.

Sobre esta clasificación por estadios, se formulan algoritmos terapéuticos, basados en la evidencia.

Factores Pronósticos y predictivos:

Con respecto a los factores pronósticos y predictivos, sobre el curso que tomará el cáncer de mama, varía ampliamente en todas las pacientes. Algunas tienen la misma esperanza de vida que las mujeres sin esta enfermedad. Otras, sin embargo, tienen una probabilidad de sobrevivir a los 5 años de un 13%. Excepto las pocas mujeres (menos del 10%) que poseen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico o un carcinoma inflamatorio, el pronóstico lo determina principalmente la diseminación axilar y el estudio anatomopatológico. Este dato es de suma importancia, ya que además de informar a las pacientes sobre la posible evolución de su enfermedad, también las ubica dentro del grupo que corresponda, según los ensayos clínicos, para escoger el tratamiento ideal según los protocolos de los diferentes estadios de cáncer de mama. Existen para ello, factores pronósticos mayores y menores.

- Los factores pronósticos mayores son los siguientes:

1- Carcinoma invasor o enfermedad in situ:

Los carcinomas CDIS si son tratados a tiempo se curan, porque no tienen la capacidad de diseminarse a otras zonas. Por el contrario, los carcinomas invasores, es decir, los que sí han atravesado la membrana basal, tienen un 50% de probabilidades de metastatizar al momento del diagnóstico, ya sea, localmente o a distancia.

2- Metástasis a distancia:

La metástasis a distancia, hace referencia a la invasión de otros órganos por esas mismas células mamarias neoplásicas, que viajan desde la mama hasta otros tejidos por la circulación sanguínea. Los focos de diseminación preferidos son los pulmones, huesos, hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y meninges. Cuando existen metástasis a distancia la curación es improbable, aunque pueden lograrse remisiones a largo plazo y paliación, principalmente en las mujeres con tumores con respuesta hormonal.

3- Metástasis Ganglionares:

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante del carcinoma invasor en ausencia de metástasis a distancia. Sin evidencia de afección ganglionar, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, es de un 70-80%; por el contrario, con la afección de tres adenopatías la tasa disminuye hasta el 35-40% y hasta el 10-15% con más de diez ganglios invadidos por las células neoplásicas.

4- Tamaño tumoral:

El tamaño del carcinoma al momento del diagnóstico es el segundo factor pronóstico más importante y es independiente del estado de los ganglios linfáticos, sin embargo, el riesgo de adenopatías aumenta con el tamaño del carcinoma. Las mujeres con carcinoma menores a 1 cm. de diámetro sin adenopatías tienen un pronóstico que se aproxima a las mujeres sin cáncer de mama. La tasa de supervivencia a los 10 años de estas mujeres es aproximadamente del 90% sin tratamiento. Por otro lado, más de la mitad de las mujeres con

un carcinoma mayor a 2 cm. de diámetro tienen metástasis ganglionares y muchas de ellas finalmente sucumbirán al cáncer de mama.

5- Enfermedad localmente avanzada:

Los tumores que invaden la piel o el músculo esquelético se asocian frecuentemente a una enfermedad a distancia concurrente o posterior. Gracias al conocimiento sobre la detección del cáncer de mama, estos casos afortunadamente disminuyeron y ahora es rara esta presentación clínica.

6- Carcinoma Inflamatorio:

Las mujeres con un cuadro clínico de inflamación de la mama y tumefacción de la piel, tienen un pronóstico especialmente malo, y la tasa de supervivencia a los 3 años es solo del 3 al 10%.

Los factores pronósticos hasta aquí descriptos, son los principales predictores de muerte por cáncer de mama y están incorporados en el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para determinar la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado. Esta institución utiliza a los factores pronósticos mayores para dividir los carcinomas de mama en los siguientes estadios:

✚ Estadio 0:

- Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) o Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS)
- * Tasa de supervivencia a los 5 años del 92%.

✚ Estadio I:

- Carcinoma invasor menor o igual a 2 cm. de diámetro (incluido el In Situ con microinvación), sin afección de ganglios (o solo con metástasis menor a 0,02 cm. de diámetro)
- * Tasa de supervivencia a los 5 años del 87%.

✓ Estadio II:

- Carcinoma invasor menor o igual a 5 cm. de diámetro con afección de hasta 3 ganglios
- Carcinoma invasor mayor a 5 cm. de diámetro sin afección ganglionar

- * Tasa de supervivencia a los 5 años del 75%.
- ✓ Estadio III:
 - Carcinoma invasor menor o igual a 5 cm. de diámetro con afectación de 4 o más ganglios axilares.
 - Carcinoma mayor a 5 cm. de diámetro con afectación ganglionar.
 - Carcinoma invasor con afectación de 10 o más ganglios axilares.
 - Carcinoma invasor con afectación de ganglios mamaros internos ipsilaterales.
 - Carcinoma invasor con afectación cutánea (edema, ulceración, nódulos cutáneos satélites)
 - Carcinoma invasor con fijación a la pared torácica.
 - Carcinoma inflamatorio clínico.
- * Tasa de supervivencia a los 5 años del 46%.
- ✓ Estadio IV:
 - Cualquier cáncer de mama con metástasis a distancia.
- * Tasa de supervivencia a los 5 años: 13%.

Esta estadificación usando los factores pronósticos mayores, sirve para la elección del tratamiento. La mayoría de mujeres con afectación ganglionar y/o carcinomas mayor a 1 cm. de diámetro se benefician con terapias sistémicas. En éste grupo se pueden utilizar los factores pronósticos menores para decidir entre regímenes de quimioterapia y/u hormoterapia. En mujeres con carcinomas pequeños y ganglios negativos, los factores pronósticos menores, se podrían utilizar para identificar a las mujeres que con más probabilidad se beneficiarían con el tratamiento sistémico y las que podrían no necesitar un tratamiento adicional a la tumorectomía. Los tres factores más útiles como factores predictivos de respuesta a tratamientos específicos son los receptores de estrógenos, de progesterona y el Her2neu.

➤ Factores pronósticos menores:

1- Subtipos Histológicos:

La tasa de supervivencia a los 30 años en mujeres con tipos especiales de carcinomas invasivos (Tubular, Mucinoso, Medular, Lobulillar y

Papilar) es superior al 60%, en comparación con la tasa de supervivencia de las mujeres que presentan carcinomas no especiales que es inferior al 20%.

2- Grado Tumoral:

El sistema de clasificación más comúnmente utilizado para evaluar el grado de diferenciación tumoral (Scarff Bloom Richardson) combina el grado nuclear, la formación de túbulos o grado histológico y el índice mitótico. De esta manera los clasifica en bien diferenciados o grado I, que significa que las células neoplásicas poseen características propias de la célula mamaria normal; en moderadamente diferenciados o grado II, que significa que tiene un 50 % de rasgos de semejanza a la célula mamaria normal; o mal diferenciados que hablaría de células que se han modificado o mutado tanto que casi no guardan relación con las células propias de la mama. El grado I o bien diferenciado tiene una supervivencia a los 10 años del 85%, el grado II o moderadamente diferenciado una tasa del 60%, y el grado III o mal diferenciado solo el 15%.

3- Receptores de estrógenos o Progesterona:

Las células mamarias, como muchas otras, responden con modificaciones ante ciertos estímulos hormonales, en este caso los estrógenos y la progesterona regulan la transcripción de muchos genes, es decir que cuando estas hormonas se unen a sus receptores (que son unas proteínas ubicadas en la membrana nuclear de la célula mamaria), se produce una cascada de acciones que tienen como fin crear nuevas proteínas, estas proteínas tienen diferentes funciones, una de ellas es la de crecimiento, de esta manera los estrógenos y la progesterona estimulan el crecimiento tumoral. Actualmente poseemos de análisis inmunohistoquímicos, que son estudios que detectan diferentes proteínas gracias a la utilización de marcadores inmunológicos o anticuerpos. Estas proteínas detectadas son los receptores nucleares para estrógenos y progesterona. Del 50 al 80% de los carcinomas

expresan receptores estrogénicos, y dichos tumores son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas. Las mujeres con receptores estrogénicos positivos tiene un pronóstico ligeramente más favorable que las mujeres con receptores negativos, esto es debido a que existen tratamientos que pueden bloquear esos receptores y de esa manera evitar el crecimiento tumoral debido a los estrógenos. Cuando también poseen receptores para progesterona el éxito del tratamiento bloqueador es de un 80%, mientras que, con un solo tipo de receptor positivo, es decir, que tienen solo el receptor para estrógenos o solo para progesterona, el éxito de la terapéutica es del 40%. Los tumores que no presentan receptores para ninguna de las dos hormonas poseen una probabilidad de respuesta inferior al 10%.

4- Her2/neu: (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano o *e-crb B2* o *neu*)

Éste es el nombre que recibe una glucoproteína transmembrana que interviene en el crecimiento celular. No parece tener un ligando específico, sino que actúa como correceptor de múltiples factores de crecimiento. Existe una sobreexpresión de Her2/neu en el 20 a 30% de los carcinomas de mama. En más del 90% de los casos, la sobreexpresión se asocia a una amplificación del gen 17q21 y puede determinarse por medio de inmunohistoquímica. Aunque no todos los estudios coinciden con las mismas conclusiones, muchos de ellos han demostrado que la sobreexpresión de Her2/neu va unida a un mal pronóstico. Sin embargo, actualmente poseemos terapéuticas dirigidas a este receptor y están dando muy buenos resultados.

5- Invasión Angiolinfática:

La invasión angiolinfática es la presencia de células tumorales dentro de los vasos sanguíneos y/o vasos linfáticos peritumorales. Su presencia se asocia firmemente con metástasis ganglionar y es un factor de mal pronóstico en pacientes con ganglios negativos. La

presencia de esta invasión a nivel de la piel, en la dermis, se asocia con la aparición de cáncer inflamatorio, lo cual augura un mal pronóstico.

6- Tasa de proliferación:

Este factor se refiere a la cantidad de divisiones celulares, es decir al índice mitótico. Los tumores con una alta tasa de proliferación tienen peor pronóstico.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

- ✚ Analizar si el tamaño tumoral tiene una importancia relevante como factor clínico patológico para predecir metástasis ganglionar axilar en cáncer mamario

OBJETIVOS:

✚ **Objetivos Generales:**

Analizar qué relación existe entre tamaño tumoral y presencia de metástasis ganglionar axilar en Cáncer Mamario.

✚ **Objetivos Específicos:**

- ✓ Conocer el rango de edad de presentación más frecuente.
- ✓ Observar el tipo histológico más frecuente y relacionarlo con la invasividad metastásica ganglionar axilar.
- ✓ Observar qué relación existe entre la invasión angiolinfática, la necrosis tumoral y la invasión metastásica axilar.
- ✓ Comprender que complicaciones puede producir la disección de la cadena ganglionar axilar.
- ✓ Conocer la importancia del estudio del Ganglio Centinela.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- ✚ Se realizó un estudio observacional retrospectivo.

El trabajo fue llevado a cabo mediante la revisión de informes de biopsias de mujeres operadas de Cáncer Mamario, las cuales fueron recepcionadas y analizadas en el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de la ciudad de Rosario, durante el período comprendido entre Enero de 2006 hasta Diciembre de 2008, ambos incluidos; junto con el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica de la ciudad de Casilda, durante el período comprendido entre enero de 2006 hasta Diciembre de 2007 inclusive. Tomando como Muestra las biopsias del tumor y de los ganglios axilares de la misma paciente. Los criterios de inclusión: (1) Diagnóstico de carcinoma de mama, (2) Sexo femenino, (3) Tamaño tumoral superior a 0,1cm. (microinvasión), (4) Pacientes tratadas primariamente con cirugía, que incluya resección mamaria más disección ganglionar axilar electiva o disección del ganglio centinela. Se excluyen: (1) Carcinomas intraductales o in situ, (2) Sexo masculino, (3) Recidivas locales o tratadas primariamente con otro método terapéutico como quimioterapia o radioterapia, (4) Falta de muestra ganglionar.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales de las pacientes, gracias a la colaboración del Doctor Hernan Chiesa, Anatomopatólogo de dicha Institución, quién suministrará los datos de manera anónima. Se realizará a partir del relevamiento de datos de historias clínicas, mediante los mecanismos de disociación apropiados en virtud de lo establecido por la Ley de Protección de datos personales 25326 y de la Ley 26529 que resguarda la intimidad del paciente y les otorga derecho, en cuanto a su autonomía de voluntad, información y documentación clínica, en su relación con los profesionales e Instituciones de Salud.

- ✚ Durante los 5 años observados, se recolectó una muestra de 225 informes de biopsias con carcinoma mamario, las cuales mantuvieron una identificación anónima. Se pudo trabajar con 175 informes, por carecer 51 de ellos, la muestra ganglionar axilar o la disección de ganglio centinela.

- ✚ Se estudiaron las siguientes variables:
 - ✓ Edad en el momento de llegada la biopsia,
 - ✓ Tipo Histológico encontrado en el tumor,
 - ✓ Invasión angiolímfática,
 - ✓ Necrosis tumoral,
 - ✓ Tipo de metástasis ganglionar (Macroscópicas o Microscópicas),
 - ✓ Cantidad de ganglios metastásicos, en relación al tamaño tumoral.

- ✚ El procesamiento de la información se realizó mediante una Microcomputadora, utilizando los programas de Microsoft Excel y Microsoft Word del paquete Microsoft Office 2007 en un ambiente de Windows Vista.

- ✚ El material obtenido mediante la observación de informes de biopsias con diagnóstico de cáncer mamario, fue volcado en gráficos con el fin de realizar un análisis estadístico. En la sección anexos, se colocará toda la información registrada, de forma ordenada y tabulada con sus respectivos números de protocolos en hojas de cálculo del programa Excel.

MARCO REFERENCIAL:

El trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica "Dr. Jorge Monti", ubicado en calle 3 de febrero 1885 de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. Fundado en junio de 2000.

Tiene tres laboratorios filiales, en Casilda, Villa Constitución y San Nicolás. Realiza estudios anatomopatológicos de rutina, y técnicas de alta complejidad como inmunohistoquímica, PCR, citometría de flujo y captura híbrida para HPV. Tiene formación de post grado para especialistas en Anatomía Patológica por sistema de concurrencias habilitado por el Colegio de Médicos de Santa Fe II circunscripción. Cuenta con biblioteca propia de la especialidad.

Aproximadamente se estudia 10000 biopsias y 5000 papanicolaou anuales.

RESULTADOS:

El objetivo de este trabajo, fue determinar qué relación existe, entre los dos principales factores pronósticos de carcinoma mamario. Ellos son, el tamaño tumoral (diámetro máximo) y la metástasis ganglionar axilar.

En el presente trabajo se obtuvo un total de 225 muestras con carcinoma mamario, de los cuales 175 informes cumplieron con todos los criterios de inclusión.

De los 175 casos se desprende la siguiente información:

Gráfico N°1: Del total de los informes de biopsias con carcinoma mamario, la muestra ganglionar presentó los siguientes estados:

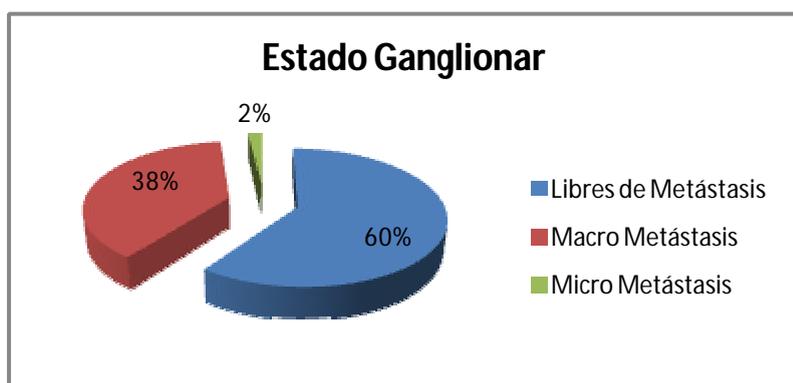


Gráfico N°1

Del gráfico N° 1 se arrojan los siguientes resultados: 105 de 175 informes de biopsias fueron libres de metástasis, siendo el 60%; 67 de 175 muestras presentaron macrometástasis, formando el 38%; y solo 3 tenían micrometástasis, representando al 2%.

Gráfico N°2: Muestra el total de las pacientes sin metástasis ganglionar (105), y compara el porcentaje según el tamaño del carcinoma mamario primario.

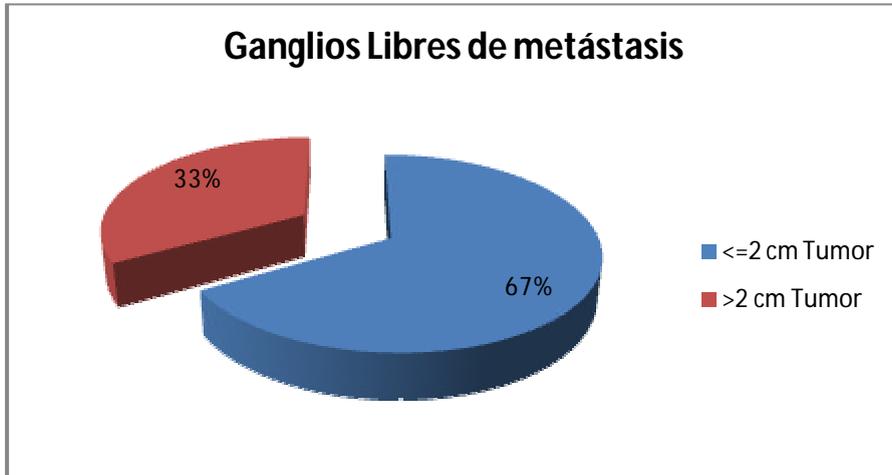


Gráfico N° 2

Del gráfico N°2 se arrojan los siguientes datos: El 69% (70 informes de biopsias) de los carcinomas mamarios que midieron 2 cm o menos no desarrollaron metástasis ganglionar y el 31% (35 informes de biopsias) de los carcinomas con un diámetro tumoral mayor a 2 cm. no presentaron metástasis ganglionar. Esto quiere decir, que cuando el tumor mide más de 2 cm. aproximadamente solo 1/3 de ellos no desarrollará metástasis ganglionar y cuando el diámetro tumoral sea menor o igual a 2 cm aproximadamente 2/3 de ellos no desarrollarán metástasis ganglionar.

Gráfico N°3: Muestra el total de los ganglios con metástasis (70) y compara el porcentaje de afección según el tamaño del carcinoma mamario.

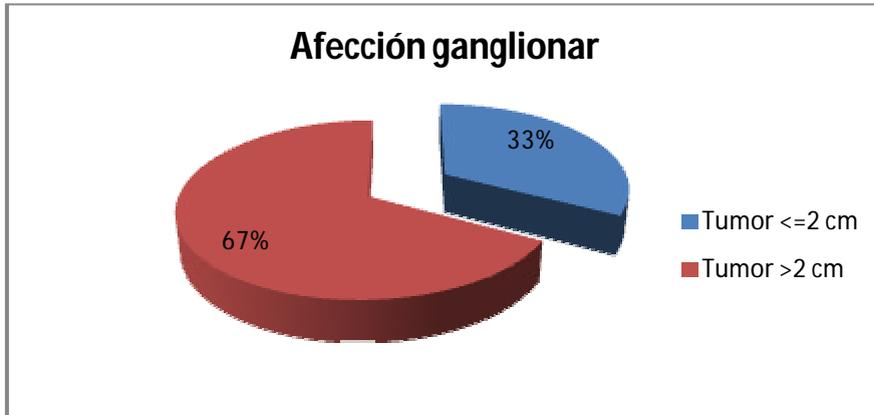


Gráfico N° 3

Del gráfico N° 3 se desprende los siguientes resultados: los tumores mayores a 2 cm. tienen mayor frecuencia de metástasis, siendo aproximadamente 2/3 del total. Este gráfico muestra que un 67% (47 de 70 informes de biopsias) de los carcinomas mamarios que midieron más de 2 cm de diámetro presentaron metástasis y solo el 33% (23 de 70 informes de biopsias) de las pacientes con un tamaño tumoral de 2 cm. o menos tuvieron metástasis ganglionar.

Gráfico N°4: Muestra la cantidad de ganglios metastásicos afectados, según si el tamaño tumoral del carcinoma mamario es menor o mayor a 2 cm

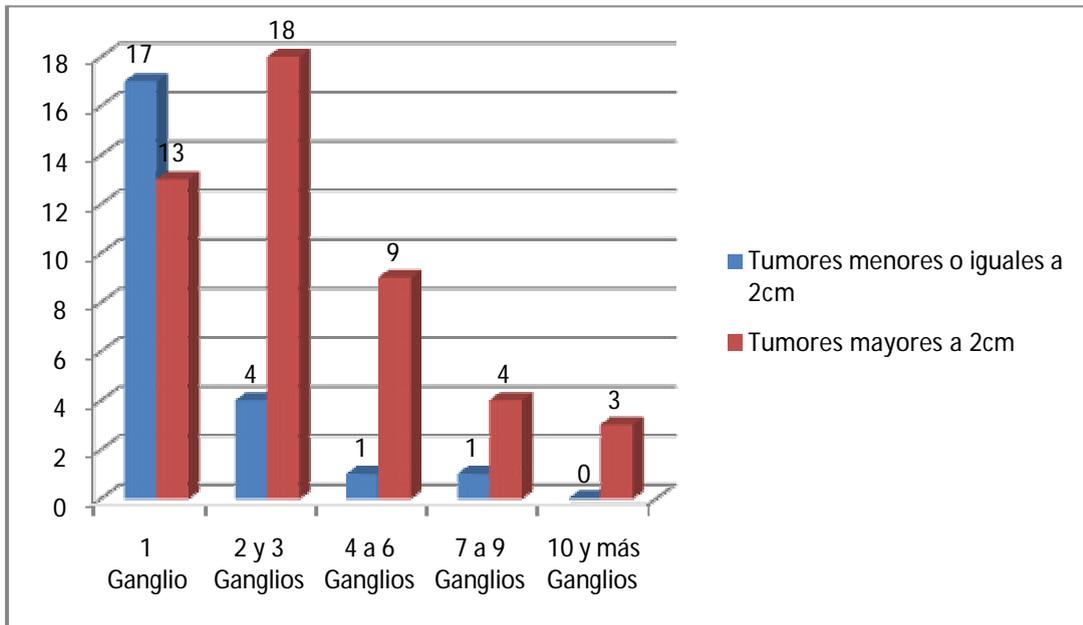


Gráfico N° 4

Del gráfico N°4 se arroja la siguiente información: El riesgo de adenopatías, aumenta con el tamaño del carcinoma. Este gráfico muestra que de un total de 23 carcinomas de 2 cm o menos, el 74% (17) invadió solo 1 ganglio y el 17%(4) 2 a 3; en comparación con los 47 carcinomas mayores a 2 cm. de diámetro que desarrollaron metástasis solo en el 27% (13) en un solo ganglio, el 38%(18) entre 1 a 3 ganglios y el 19%(9 de 47 tumores) entre 3 y 6 ganglios. Otro dato a reflejar es que la invasión de más de 6 ganglios es muy poco frecuente en los tumores menores a 2 cm., siendo que no ocurre lo mismo en los mayores a 2 cm. de diámetro.

Gráfico N°5: Tamaño al momento del diagnóstico

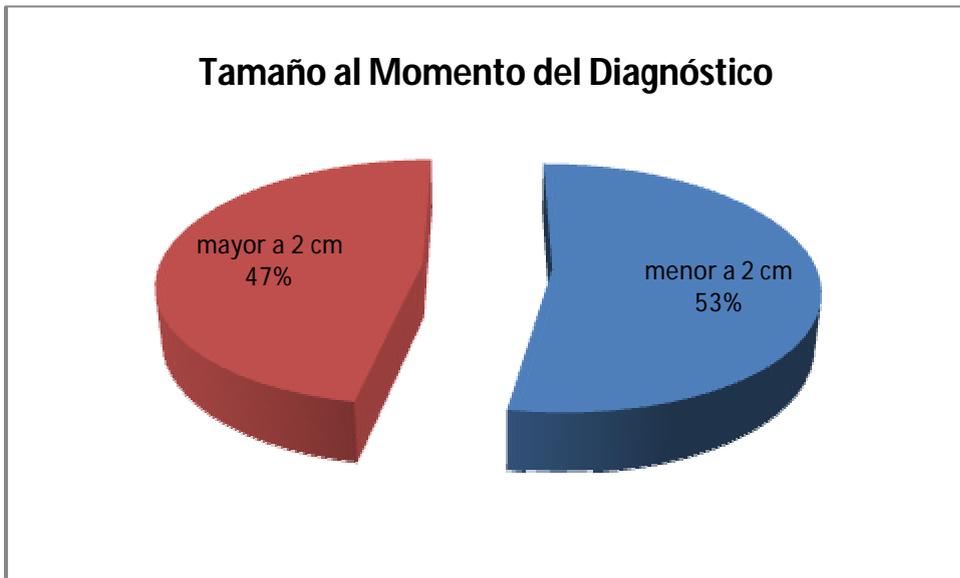


Gráfico N° 5

Del gráfico N°5 se arrojan los siguientes datos: el 53% de los casos, al momento del diagnóstico anatomopatológico fue menor o igual a 2 cm. No muestra gran diferencia con los tumores mayores a 2 cm.

Gráfico N° 6: Edades de presentación

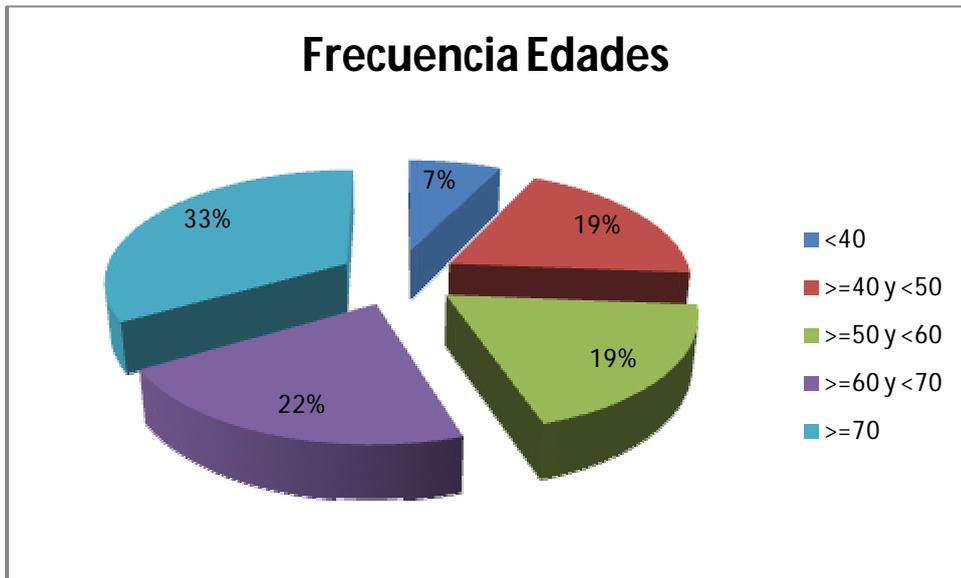


Gráfico N° 6

El gráfico N°6 muestra que: antes de los 40 años de edad el riesgo a desarrollar cáncer de mama es menor al 10 % y que aumenta notablemente a partir de los 40 años, con una edad media de 61 años.

Gráfico N° 7: Tipos histológicos de Carcinoma mamario

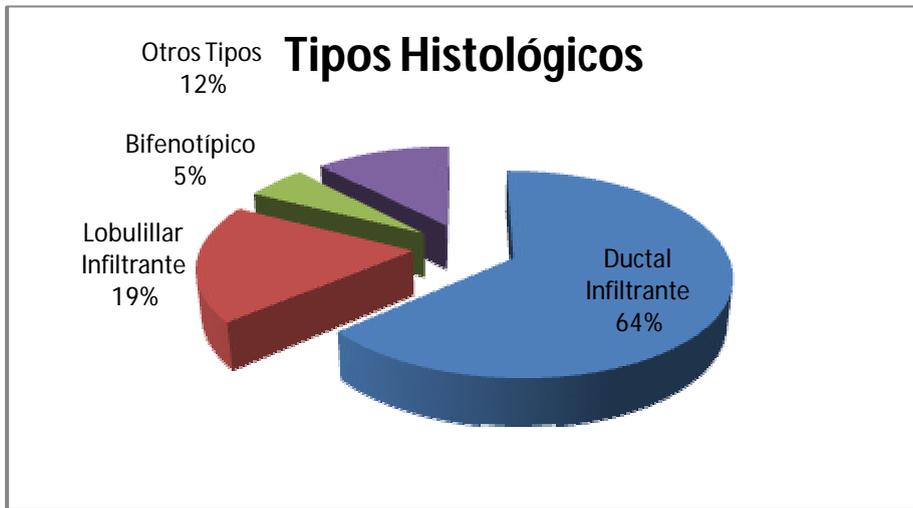


Gráfico N°7

Del gráfico N°7 se arroja la siguiente información: el carcinoma más frecuente es el Ductal Infiltrante, que se presentó en el 64%, le sigue en frecuencia el Lobulillar con un 19%, luego otros tipos con un 12% y por último el Bifenotípico que combina patrones ductales y lobulillares en proporciones similares. Es valioso destacar, que la mayoría de las veces, los patrones histológicos se encuentran combinados. Para este gráfico se tomó en cuenta, el patrón predominante en cada carcinoma.

Cabe aclarar que como dato referencial “otros” se incluyo a:

- ✓ Carcinoma Medular: (7)
- ✓ Carcinoma Mucinoso: (2)
- ✓ Carcinoma Metaplásico: (1)
- ✓ Carcinoma Papilar: (9)
- ✓ Carcinoma Tubular: (10)

Gráfico N° 8: Comportamiento metastásico de cada los tipos Histológicos más frecuentes

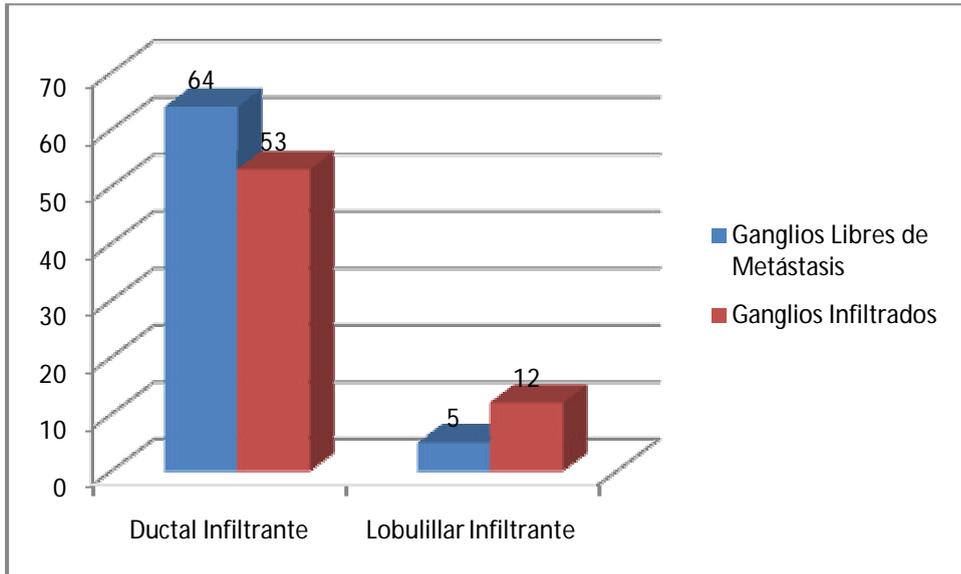


Gráfico N° 8

Del Gráfico N°8 se arroja la siguiente información: El gráfico muestra que del 100% (117) de los carcinomas ductales, el 55% (64) no produce metástasis y que el 45% (53) si infiltra ganglios. También muestra que el carcinoma Lobulillar Infiltrante presentó de su 100% (17) un 70% de invasión axilar y un 30% fue libre de metástasis. Esto evidencia la carga metastásica que tiene estos segundos tipos histológicos.

Gráfico N°9: Relación entre la presencia de invasión angiolinfática y la afección ganglionar

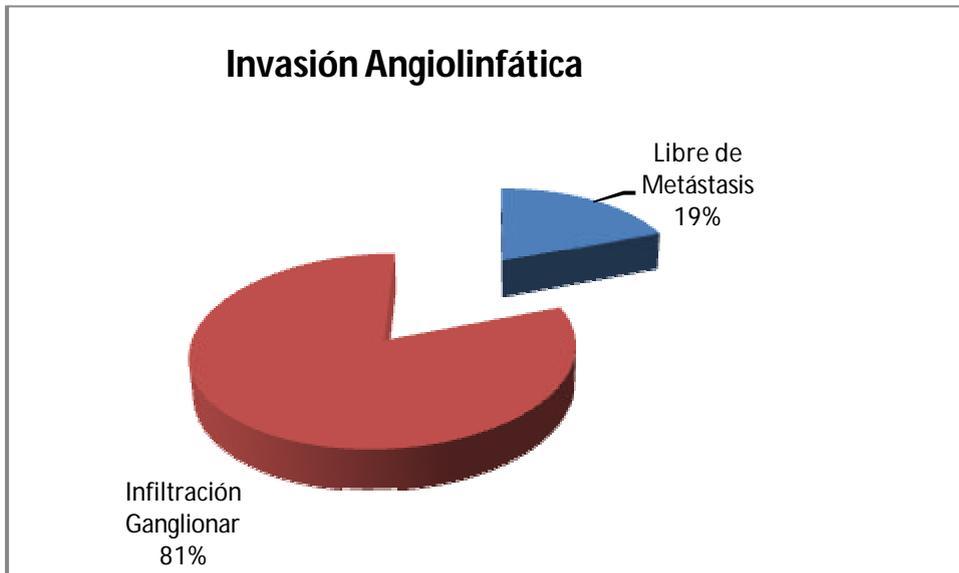


Gráfico N°9

Del gráfico N°9 se arroja la siguiente información: de todas las muestras que presentaron invasión angiolinfática, el 81% presentó metástasis.

Gráfico N° 10: Relación entre la presencia de necrosis tumoral y la afección ganglionar

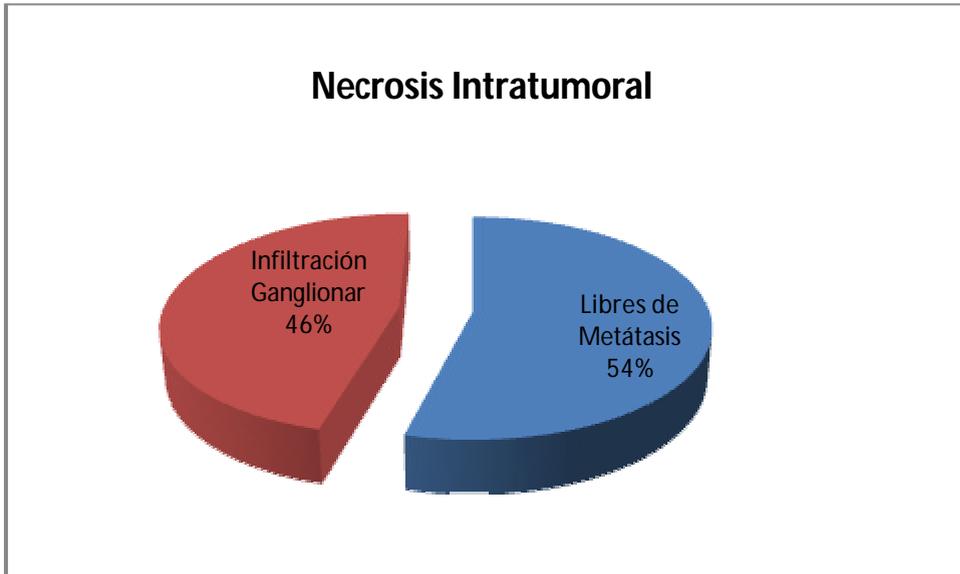


Gráfico N° 10

Del gráfico N° 10 se arroja la siguiente información: A diferencia de lo que ocurre con la invasión angiolinfática, la necrosis intratumoral, no muestra gran asociación con la metástasis ganglionar. Solo se hallaron en el 54% de las muestras.

DISCUSIÓN:

El presente estudio analiza los principales factores que influyen en la capacidad invasiva del carcinoma mamario. Las bibliografías consultadas (1)(2)(3)(7)(10) consideran al estado de los ganglios axilares como el principal factor pronóstico de importancia para predecir la evolución del cáncer de mama, en ausencia de metástasis a distancia. Colocando al tamaño tumoral como segundo factor pronóstico más importante, y toman a ambas variables como independientes, sin embargo, citan que el riesgo de adenopatías axilares aumenta con el tamaño del carcinoma.

Los resultados de este trabajo mostraron una fuerte asociación entre el tamaño tumoral y la metástasis ganglionar axilar. Casi el 70% de las pacientes con adenopatías presentaban un tamaño tumoral mayor a 2 cm. y que los tumores con un diámetro igual o menor a 2 cm. metastatizaron en aproximadamente un 30%. Dos estudios retrospectivos, también analizaron la relación entre el diámetro tumoral y la metástasis ganglionar axilar. Uno de ellos, fue realizado por el Servicio de Patología Mamaria de un Instituto de Oncología de Venezuela(12), en él se publica que esta relación no presenta una asociación significativa, sin embargo en sus resultados se observa que los tumores de 2 a 5 mm. invadieron al 4% de todos los casos, que los tumores de 6 a 10 mm. metastatizaron en un 23% y los de 11 a 20 mm. en un 72%. En el otro estudio, realizado en el Centro de Patología de la Mama, de Madrid, tampoco asocian a ambas variables, basándose en que su estudio mostró que, 1 de 4 pacientes presentan invasión linfática con tumores de 2 cm. o menos. Cabe destacar que los estudios de Venezuela y Madrid trabajaron sobre una muestra menor a la de éste trabajo. Venezuela observó 121 pacientes y Madrid 112, en contrapartida con esta revisión que observó 175 pacientes. Otro dato a tener en cuenta en esta discusión, es que, en éste trabajo se coloca como punto de cohorte a los 2 cm. analizando el comportamiento de los tumores menores o iguales a 2cm. y el comportamiento de los tumores mayores a 2cm. Otra aclaración es que a pesar de una búsqueda exhaustiva no se encontraron publicaciones fidedignas que analicen la relación entre tamaño tumoral y metástasis ganglionar en tumores mayores y menores a 2 cm. Los 2 estudios

con los que se compara este trabajo solo analizan a los tumores en estadio T1 (menores a 2 cm.)

Con respecto a la incidencia según el tipo histológico, todos coincidimos en que el tipo Ductal Infiltrante es el más frecuente. La bibliografía refiere que el 70-80% de los carcinomas mamarios, se originan en los conductos galactóforos; el estudio de Venezuela encontró un 84,29% de este tipo, y el nuestro un 64%. Le sigue en frecuencia el Carcinoma Lobulillar Infiltrante, la bibliografía cita una incidencia del 12%, Venezuela del 14,04% y nuestro estudio del 19%.

Tanto en nuestro trabajo como en el de Venezuela se observó que la invasión angiolinfática es un factor predictivo casi inevitable de metástasis ganglionar. Ellos encontraron que el 82,35% de las pacientes con invasión angiolinfática tuvo adenopatías y en nuestro estudio se observó esta característica en el 81%. A diferencia de esto, las literaturas lo toman como un factor pronóstico menor.

Otro dato llamativo, fue que a pesar de la detección temprana del cáncer de mama, la edad media de aparición de esta enfermedad no se ha modificado desde los comienzos del estudio sobre el tema. Nuestra edad media fue de 61 años y en la bibliografía es de 64 años de edad.

CONCLUSIÓN:

Para concluir se debe mencionar que el cáncer de mama es una enfermedad frecuente, y que siendo un órgano tan accesible a la exploración, es una ironía que siga cobrando tantas vidas... En Argentina, mueren cerca de 5000 pacientes por cáncer de mama anualmente. Además, debemos tener en cuenta que, aún hoy, se comporta de la misma manera que describe la literatura de años, tanto en lo que se refiere a epidemiología como a evolución y pronóstico. Esto nos permite determinar las pacientes con alto riesgo de enfermar por esta patología y de este modo, poder aplicar las medidas de detección temprana. Por lo que los médicos no debemos perder el entusiasmo en este tipo de estrategias. Afortunadamente nuestros porcentajes revelaron que la enfermedad se está detectando en un estadio curable, si se aplica el tratamiento adecuado. Es oportuno aclarar que en este estudio, se tomó como criterio de exclusión al Carcinoma In Situ, sin embargo del total de los informes de biopsias revisados, que fueron aproximadamente 19.000, noté una gran incidencia de carcinoma en estadios precoces; esto se debe a la utilización de métodos diagnósticos en masa, principalmente de la mamografía como cribado a partir de los 45 años y al mejoramiento de la información y educación de las mujeres. Como actualmente se detecta a este tipo de neoplasias en estadios iniciales, sería lógico pensar que la edad de presentación también ah disminuido, sin embargo el análisis estadístico mostró que esta variable sigue siendo la misma, con una edad media al momento del diagnóstico de 61 años. El propósito central de este estudio, fue valorar los principales factores que intervienen en el curso de la enfermedad, ya que los factores pronósticos, no solo orientan a los profesionales de la salud a elegir el tratamiento más adecuado, sino que también, gracias a ellos se les puede comunicar a las pacientes, como seguirá, posiblemente el curso de sus vidas, aunque eso generalmente lo decide el tiempo...

En ausencia de metástasis a distancia, los dos principales factores pronósticos son el tamaño tumoral y la afección de los ganglios axilares, colocándolos en el primer puesto como predictores del curso de la enfermedad. En este trabajo se observó una fuerte relación entre ambos, ya que los tumores menores a 2 cm.

presentaron una tasa significativamente menor de invasión ganglionar axilar al compararlas con los tumores mayores a 2 cm. Por lo tanto, se puede decir que a medida que aumenta el tamaño tumoral aumenta el riesgo de desarrollar adenopatías. Además también se evidenció que a mayor diámetro tumoral, mayor es la cantidad de ganglios infiltrados.

Otro dato que se mostró altamente predictivo para la metástasis ganglionar axilar, fue la invasión angiolímfática, esta variable en la literatura se la considera un factor pronóstico menor, sin embargo la presencia de células neoplásicas en los vasos linfáticos y sanguíneos, tanto intratumorales como peritumorales se asoció a metástasis axilar en el 80% de las pacientes.

También se evaluó el porcentaje que presentó metástasis ganglionar en las neoplasias con necrosis intratumoral, esta variable no mostro significancia estadística.

Con respecto a los tipos histológicos, el más frecuente sigue siendo el carcinoma Ductal, seguido del Lobulillar Infiltrante. Este último mostró mayor capacidad metastásica que el primero.

Es preciso destacar que la tendencia actual para el diagnóstico de adenopatías es realizar el estudio del ganglio centinela y no la disección axilar radical. Esta metodología disminuye la morbilidad, tiene una alta tasa de sensibilidad y ha disminuido la carga psicológica negativa post-tratamiento de las pacientes, dato no menor.

También se ha avanzado en demasía con las terapéuticas, más allá del conocido tamoxifeno, y del estudio con inmunistoquímica, las terapias han logrado un avance muy importante gracias a la medicina molecular y genética.

Concluyendo con el presente estudio, se podría decir que lo relacionado a la patología en sí y a su carcinogénesis, no ha mostrado modificaciones. Que el tamaño tumoral presenta una relación proporcional con la metástasis ganglionar axilar. Y que gracias a la ingeniería genética, y a los estudios moleculares se ha logrado abrir un abanico de posibilidades terapéuticas muy prometedoras.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Lippman, M.E., "Cáncer de mama" En: "Harrison Principios de Medicina Interna". Kasper D. L. et al, Vol I; 16ª Edición, McGraw-Hill Interamericana, México DF, 2006, pp 579
- (2) Gori, J.R.- Lorusso A. "Cáncer de mama" En: "Ginecología de Gori, Patología Mamaria. Mastología" Kekiklian R. I. , 2ª Edición, El Ateneo, Buenos Aires, 2003, pp 685
- (3) Lester S. C., "Carcinoma de Mama" En: "Robbins Y Cotran Patología Estructural y Funcional" Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., 7ª Edición, Elsevier, Madrid, pp 1134-1152
- (4) AAOC "Asociación Argentina de Oncología, Áreas Problemáticas, Epidemiología, Que debe conocer un oncólogo clínico"; 2009, En: <http://www.aaoc.org.ar/> . Página Web visitada el 20/05/2010 a las 14:00 hs.
- (5) "Cáncer de mama, Estadíaaje, Indicadores Pronósticos" en *British Medical Journal*, 2008, En: <http://www.bmj.com/> Página web visitada el 23/05/2010 a las 19:30 hs.
- (6) Dershaw D.D., " Breast Cancer" En "De Vita,V., Lawrence,T, Rosenberg,S., Cancer ,Principles and Practice of Oncology" De Pinho, R. A., Weinberg, R.A., Vol. One, 8ª Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2008 pp 667-669
- (7) Prosnitz, L. R., Iglehart, J.D., Winer, E. P. "Cáncer de mama" En "Philip Rubin, Oncología Clínica, Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes" , 8ª Edición, Elsevier Science, Madrid, 2003, pp 267-296
- (8) Spiessl, B., Beahrs, O.H., Hermanek, P. et al: "TNM Atlas. Illustrated Guide to the Tnp/p TNM Classification of Malignant Tumours", "UICC International Union Agasinst Cancer", 3ª Edition, New York, Springer-Verlag, 1989,pp 173-183.
- (9) Córdoba Iturriagagoitia, A. en "Ganglio centinela en cáncer de mama, Estudio histológico de 67 casos", 2003 En:

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n2/orig3a.html>

Página web visitada el 09/06/2010 a las 9:00 hs.

- (10) Godoy, B., Alí, J., Betancourt, L., Parada D., et al “Factores predictivos de metástasis Ganglionares axilares, en Cáncer de mama menor de 2 centímetros”, *Revista venezolana de Oncología*, 2007, Vol. 19 En: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822007000400005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0582. Página Web visitada el 09/06/2010 a las 15:00 hs
- (11) Geneser, F. “Glándulas Mamarias” En: “Histología sobre bases moleculares”, 3ª Edición, Panamericana, Buenos Aires, 2003, pp679-684
- (12) Briceño, A.; Betancourt, L.; et. al. “Factores predictivos de metástasis ganglionares axilares”; *Scielo*; 2007; noviembre 2010; pp 302-311
- (13) Aguilar, E.; De La Flor, M.; “Evaluación de los factores Pronósticos del cáncer de mama”; D 2001; Servicio de Ginecoobstetricia de Tarragona; pp 200-203

ANEXOS:

CONICET EN LOS MEDIOS



16-11-2010 | La Mañana, Córdoba | Sociedad
Cáncer de mama: científicos argentinos avanzan hacia una cura

Se trata de un equipo del CONICET, que descubrió que el bloqueo de una proteína puede ser clave para frenar el crecimiento del tumor. En el país mueren anualmente 5200 mujeres por esa causa.

Un equipo de científicos argentinos, a cargo de la investigadora principal del CONICET Patricia Elizalde, descubrió que el bloqueo de una proteína puede ser clave para inhibir el crecimiento del cáncer de mama, una enfermedad que causa en el país 5200 muertes cada año, según el Instituto Nacional del Cáncer. La investigación, publicada hoy por el diario Tiempo Argentino, fue informada en el mes de septiembre en la prestigiosa revista estadounidense Molecular and Cellular Biology como una de los “spotlights” o artículos de mayor impacto de 2010.

Tal como consigna el diario argentino, los investigadores detectaron que, por efecto de una hormona, un receptor de factores de crecimiento que participa activamente en el desarrollo del cáncer de mama, el ErbB2, se mueve desde la membrana celular hacia el núcleo, donde se asocia con otras proteínas, vinculadas al ADN, provocando una división y proliferación del tumor maligno. Esto significa que, tal como se pudo verificar in vitro, en células en cultivo y también en modelos experimentales en ratones, si se bloquea la capacidad del ErbB2 de llegar al núcleo celular se puede inhibir el crecimiento del cáncer de mama.

Así, el estudio propone reevaluar en qué parte de la célula está localizado el ErbB2 en los tumores de mama y como terapia, bloquear el desplazamiento al núcleo con un ErbB2 mutante, hecho por ingeniería genética. De ese modo, el mutante no sólo no va al núcleo, sino que también impide que el ErbB2 endógeno –presente en la célula tumoral– haga ese mismo recorrido.

“El descubrimiento es muy importante, porque proporciona una nueva alternativa terapéutica para pacientes de cáncer de mama con altos niveles de producción de ErbB2. Será necesario, de ahora en más, desarrollar la terapia clínica correspondiente a este nuevo alcance”, explicó a Tiempo Argentino la doctora Elizalde, que lleva 20 años investigando el tema.

Según el Instituto Nacional del Cáncer, creado en septiembre de este año por el Ministerio de Salud de la Nación, el cáncer de mama es un problema de salud pública que produce 18 mil nuevos casos cada año.

Además, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres del país. La Argentina, luego de Uruguay, es la nación con la mayor tasa de mortalidad por esta enfermedad en la región, con aproximadamente 22 casos por cada 100 mil mujeres.

Para llegar a este nuevo resultado, los investigadores trabajaron cuatro años con financiación del CONICET, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y la Fundación Susan G. Komen for the Cure. El equipo estuvo conformado por diez investigadores que se desempeñan en el Laboratorio de Mecanismos Moleculares de Carcinogénesis del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), y se basó en la tesis doctoral de Wendy Beguelin, una de sus integrantes. “Es un equipo de jóvenes muy valiosos. En nuestro país hay becarios con dedicación y voluntad. Su trabajo es fantástico. Por su colaboración, hoy el país tiene una participación muy activa en los avances de la investigación científica en el mundo, y especialmente en términos de cáncer”, resumió con orgullo la directora del proyecto.

Tabla con N° de protocolo y datos de informes:

N° de Protocolo	Edad en años	Diámetro Tumoral en centímetros	Tipo Histológico	Grado Histológico	Grado Nuclear	Índice Mitótico	Invasión angiointestinal	Necrosis Intratumoral	Tipo de Metástasis Ganglionar	Cantidad de Ganglios Metastásicos
2006-00054	43	2,5	Ductal Infiltrante	2	2-3	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00217	38	3,4	Ductal Infiltrante	2	2	Bajo	No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2006-00238	70	2,8	Ductal Infiltrante con focos mucinosos	2	2	Alto	No se observa	Presente	Macro Metástasis	3
2006-00436	40	1,3	Ductal Infiltrante	2	1	Moderao	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00465	66	0,2	Ductal Infiltrante	1	2	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00473	50	1	Ductal Infiltrante	2	2	Bajo	No se observa	Presente	micro Metástasis	1
2006-00870	44	3,8	Ductal Infiltrante más patrones coloideos	2	2	Moderao	No se observa	Presente	Macro Metástasis	1
2006-00872	50	2	Ductal Infiltrante	3	3	Alto	No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2006-01256	53	2	Lobulillar Infiltrante				No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-01446	42	1,2	Ductal Infiltrante	2	2	Moderao	No se observa	Presente	Macro Metástasis	4
2006-01594	59	1,5	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y Lobulillar Infiltrante en % similares)	1	1	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-	72	1,6	Ductal Infiltrante	1	2	Bajo	No se observa	Presente	Libres	Libres de

01612							o	obser	nte	de	Metástasi	
								va		Metásta	s	
										sis	s	
2006-01654	77	3,5	Metaplásico con 80% de diferenciación escamosa y mínimo componente siringomatoso					No se observa	Prese	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-01658	80	3	Lobulillar Infiltrante				Bajo-Modera	No se observa	Prese	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-01875	69	0,8	Lobulillar Infiltrante	2	2		Modera	Prese	ntente	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-02001	42	1,3	Ductal Infiltrante	3	2		Bajo	No se observa	Prese	ntente	Macro Metástasis	1
2006-02027	61	2,5	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y lobulillar Infiltrante en % similares)	2	2		Bajo	No se observa	Prese	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-03244	56	1,5	Ductal Infiltrante	2-3	2		Elevado	Prese	ntente	ntente	Macro Metástasis	1
2007-00305	75	3	Medular con atipia de alto grado				Elevado	Prese	ntente	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-00417	39	1,5	Ductal Infiltrante	1	1		Bajo	No se observa	Prese	ntente	Macro Metástasis	1
2007-00845	39	1,5	Ductal Infiltrante	3	3		Elevado	No se observa	Prese	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01119	87	4	Medular Atípico con atipia de alto grado				Elevado	Prese	ntente	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01193	55	1	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y Lobulillar Infiltrante en % similares)	2	2		Modera	No se observa	Prese	ntente	Sin Muestra	Sin Muestra
2007-01696	45	3,2	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y lobulillar Infiltrante en % similares)	1	1		Leve	No se observa	Prese	ntente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01830	65	1,5	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y lobulillar	2	2		Modera	Prese	ntente	ntente	Macro Metástasis	2

			Infiltrante en % similares)			do			sis	
2007-02291	49	1,8	Ductal Infiltrante	1		Bajo	Presente	Presente	Macro Metástasis	2
2007-02649	57	2,7	Ductal Infiltrante	1	3	Bajo	Presente	Presente	Macro Metástasis	3
2008-00190	74	4	Lobulillar Infiltrante				No se observa	Presente	Macro Metástasis	1
2008-00200	86	1,8	Ductal Infiltrante	2	2	Bajo	Presente	Presente	Macro Metástasis	2
2008-00568	52	1,2	Ductal Infiltrante	2	2	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2208-00619		10	Papilar Sólido e Infiltrante				No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2008-01062		3,5	Ductal Infiltrante	3	3	Modera do	Presente	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2008-01211	69	8	Ductal Infiltrante	2	2	Modera do	Presente	Presente	Macro Metástasis	14
2008-01505	43	3,2	Ductal Infiltrante	1	3	Bajo	No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2008-01531	67	2,6	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y Lobulillar Infiltrante en % similares)	2	2	Modera do	Presente	Presente	Macro Metástasis	1
2008-01567	57	1,8	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y Lobulillar Infiltrante en % similares)	2	2	Modera do	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2008-01914	35	2	Ductal Infiltrante	2	3	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2008-02402	40	2,3	Ductal Infiltrante y en zona de areola y pezón con afección por un Ca. De Paget de tipo ductal	3	3	Elevado	No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2008-02475	74	0,2	Ductal Infiltrante	2	2	Modera do	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis

2008-02484	40	3	Ductal Infiltrante	3	2	Bajo	Presente	Presente	Macro Metástasis	2
2008-02516		2,5	Ductal Infiltrante	3	3	Modera	No se observa	Presente	Macro Metástasis	2
2008-02530	65	5	Ductal Infiltrante	3	2-3	Elevado	Presente	Presente	Macro Metástasis	1
2008-03083	40	0,2	Ductal Infiltrante				No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2008-03444	38	3,5	Medular Atípico	3	3	Elevado	Presente	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2008-03638	38	2,5	Ductal Infiltrante	3	3	Modera	Presente	Presente	Macro Metástasis	2
2008-04084	35	5	Ductal Infiltrante	3	3	Alto	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00217	38	3,4	Ductal Infiltrante	2	2	Bajo	No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00223	54	2	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y lobulillar Infiltrante en % similares)	2	2	Bajo	No se observa	Presente	Macro Metástasis	1
2006-00252	63	1,9	Ductal Infiltrante	3	3	Bajo	No se observa	Presente	Macro Metástasis	3
2006-00558	92	5	Ductal Infiltrante de Patrón Apocrinoide	2	2	Modera	Presente	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2006-00767	59	1	Papilar asociado a Microcalcificaciones, con Atipia de Alto Grado				No se observa	Presente	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2006-00842	61	2,5	Ductal Infiltrante con sectores Lobulillar Infiltrante	2	2	Modera	No se observa	Presente	Sin Muestra	Sin Muestra
2006-01482/ 2007-0414	80	7,5	Ductal Infiltrante con focos de diferenciación secretora	3	2-3	Modera	Presente	Presente	Macro Metástasis	10
2007-00192/	83	3,5	ductal Infiltrante con sectores de diferenciación	3	2	Modera	No se observa	Presente	Macro Metástasis	2

/2007-00518			neuroendócrina			do	va		sis	
2007-00521/ /2007-00587	61	2,3	Ductal Infiltrante con sectores de tipo apócrino	3	3	Modera do	No se observa	Prese nte	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01011	74	3,5	Lobulillar Infiltrante con focos incipientes de diferenciación Ductal			Bajo	Prese nte	Prese nte	Macro Metástasis	5
2007-01202/ /2007-1329	55	3,5	Ductal Infiltrante con patrones tubular y cribiforme	1	1	Bajo	Prese nte	Prese nte	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01235	83	no se puede precisar por malas condiciones de la muestra	Ductal Infiltrante con sectores de diferenciación apócrina (mama derecha 2,3 cm. + mama izq 0,2 cm)	2	2	Modera do	No se observa	Prese nte	Sin Muestra	Sin Muestra
2007-01237	77	3	Ductal Infiltrante con sectores de diferenciación apócrina	2	2	Modera do	No se observa	Prese nte	Libres de Metástasis	Libres de Metástasis
2007-01327	70	1,5	Bifenotípico (Combina Ductal Infiltrante y lobulillar Infiltrante en % similares)	1	1	Bajo	No se observa	Prese nte	Sin Muestra	Sin Muestra

