

Universidad Abierta Interamericana

Sede Regional Rosario



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

2017

“Relación entre los subtipos moleculares del cáncer de mama con el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares, en un Laboratorio de patología Clínico Quirúrgica de la ciudad de Rosario, entre el 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2015”

Autora: Pizarro, Florencia

Tutor: Dr. Juan Carlos Picena

Cotutor: Dr. Hernán Chiesa

Lugar de Realización: Laboratorio de patología Clínico Quirúrgica “Dr. Jorge Monti”.

E-mail: flor.pizarro92@hotmail.com

Contenido

Resumen	1
Introducción	2
Marco Teórico.....	5
Factores de riesgo para el carcinoma mamario.....	5
Cuadro clínico y diagnóstico.....	9
Clasificación	13
Según tipo Histológico.....	13
Según grado nuclear	17
Según clase molecular	17
Vías de diseminación.....	19
Estadificación	20
TNM	20
<i>Estadios</i>	22
Factores pronósticos y predictivos	23
Tratamiento	24
Estadio 0	24
Estadio I	24
Estadios II y III.....	26
Estadio IV	27
Objetivo.....	29
General:.....	29

Específicos:	29
Problema	30
Materiales y métodos.....	31
Resultados	34
Discusión	47
Conclusión	51
Bibliografía	53
Anexo.....	56
Anexo I: Base de datos.....	56

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad compleja, heterogénea y multifactorial, que requiere del análisis de múltiples elementos para determinar su tratamiento.

El objetivo principal de este trabajo fue relacionar las clases moleculares del cáncer de mama con el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionar axilar.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo asociativo y retrospectivo. En total se analizaron 230 informes, de los cuales 42 fueron excluidos por falta de muestra ganglionar y 74 por estudio Inmunohistoquímico (IHQ) faltante o incompleto. Sólo 114 muestras cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 114 informes de biopsias analizados, 101 (88,6%) eran luminales (Receptores hormonales positivos), 3 (2,6%) HER2/neu (Receptores hormonales negativos/Her2 positivo), 5 (4,4%) Basal like (triple negativo) y 5 (4,4%) Triples positivos (Receptores hormonales positivos/Her2 positivo). Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre las clases moleculares y la expresión de Ki-67, dado que los tumores con receptores hormonales positivos mostraron valores más bajos de este índice (76%), en comparación con las otras clases (38%).

Los resultados de esta muestra sugieren que no hay relación entre el tamaño tumoral y los subtipos moleculares; ni tampoco entre éstos y la presencia de metástasis ganglionares.

Estas observaciones podrían resultar de utilidad para definir pronóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

Introducción

El cáncer de mama representa un problema de gran preocupación a nivel mundial, es la neoplasia maligna no cutánea más común en el sexo femenino. La mujer que vive hasta los 90 años tiene una probabilidad de 1:8 de desarrollar un cáncer de mama. ⁽¹⁾

Según la última publicación de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), la incidencia mundial en el 2012 fue 1.677.000 casos, representando el 25% de todos los cánceres diagnosticados en el año. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38,9 casos por cada cien mil mujeres. Argentina refleja una tasa de 71 casos por cada cien mil mujeres, siendo el tipo de cáncer con mayor incidencia en nuestra región, con más de 18.700 casos nuevos por año (representa un 18% de todos los cánceres en ambos sexos y un 36% en mujeres). ⁽²⁾

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

A pesar que en los últimos años la incidencia de cáncer de mama se ha incrementado en forma constante, la mortalidad ha empezado a disminuir. Esto se debe a dos hechos importantes. Por un lado debido al diagnóstico precoz del cáncer de mama. Gracias a múltiples campañas de concientización dirigidas a la población en general se ha logrado demostrar la importancia del autoexamen mamario y los controles mamográficos anuales en mujeres después de los 40 años, lo que ha permitido detectar los tumores en estadios precoces. Por otro lado, podemos atribuir la disminución de la mortalidad del

cáncer mamario a los avances en el tratamiento, tanto en las terapias locales, cirugía y radioterapia, como en las terapias sistémicas con el uso de neoadyuvantes y adyuvantes con quimioterapia, hormonoterapia y agentes biológicos contra blancos terapéuticos específicos.

La biología molecular nos ha enseñado la existencia de varios subtipos de cáncer de mama, ahora bien tipificados con el uso de pruebas genéticas, que permiten pronosticar la respuesta a diferentes tratamientos y la sobrevida, constituyéndose en importante arma terapéutica en el momento de seleccionar la terapia a instaurarse. Las pruebas genéticas son costosas y no están al alcance de todos los pacientes, sin embargo con pruebas inmunohistoquímicas se puede lograr diseñar tratamientos de acuerdo a los subtipos del cáncer de mama. ⁽³⁾

Esta clasificación resulta más adecuada en lo que se refiere a pronóstico y efectividad del tratamiento. Según la expresión de los parámetros inmunohistoquímicos como el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), se puede inferir los siguientes subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, Basal-like y HER2/neu positivo. ⁽⁴⁾

La presencia de receptores de estrógeno implica que los mecanismos celulares normales para procesar esta hormona se encuentran conservados a pesar de la transformación neoplásica, especialmente si conjuntamente se expresa el receptor de progesterona. La importancia clínica de esto se relaciona con el hecho de que su presencia identifica tumores que son sensibles al tratamiento hormonal con el antagonista correspondiente. Por otro lado, la presencia del marcador HER2/neu está relacionada con un mal

pronóstico en grupos de pacientes con metástasis axilares, en los que ha sido también relacionado con resistencia a la quimioterapia combinada (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) y con resistencia a la terapia hormonal. ⁽⁵⁾

Los intentos de reproducir la distinción entre "luminal A" y "Luminal B" utilizando la patología convencional han resultado poco prácticos y no proporcionan el umbral clínicamente útil para guiar la elección del tratamiento. En la práctica clínica, la cuestión clave no es la separación de los subtipos intrínsecos definidos molecularmente, sino la discriminación entre los pacientes que se beneficiarán o no de terapias particulares. ⁽⁶⁾

Es por esto último que en este trabajo se distinguirán los carcinomas mamarios mediante marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2/neu, Ki-67) en los siguientes grupos clínicos: Basal-like (triple negativo), Luminales (Receptores hormonales positivos y HER2 negativo), Her2 (Receptores hormonales negativos y HER2 positivo) y triple positivos (Receptores hormonales positivos/Her2 positivo). Se establecerá su relación con variables clinicopatológicas (edad, tamaño tumoral, tipo y grado histológico, grado nuclear y metástasis ganglionar axilar), debido a su importancia como factores pronósticos y predictivos y que definen tratamientos diferentes.

Marco Teórico

Factores de riesgo para el carcinoma mamario

En epidemiología un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una determinada patología. Los factores de riesgo implican que las personas afectadas por el mismo, presentan un riesgo sanitario mayor al de las personas sin este factor.

En cuanto al cáncer de mama, el factor de riesgo más importante es el sexo femenino, sólo el 1% de los casos de cáncer de mama ocurren en hombres. Los factores de riesgo más comunes para las mujeres, identificados mediante estudios epidemiológicos, han sido combinados en el Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT). El modelo se puede usar para calcular el riesgo absoluto de que una mujer concreta desarrolle cáncer invasivo dentro de los cinco años siguientes o a lo largo de toda la vida. La misma se encuentra disponible en <http://www.cancer.gov/bcrisktool>. El BCRAT incorpora los siguientes factores de riesgo: ⁽¹⁾

Edad: La incidencia aumenta a lo largo de la vida de la mujer hasta alcanzar un pico a los 75 y 80 años y disminuir ligeramente a partir de esta edad. El cáncer de mama es muy raro antes de los 25 años. Aunque el carcinoma es raro en las mujeres jóvenes, casi la mitad de ellos son RE negativos o positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), mientras que esos cánceres representan menos de la tercera parte en las mujeres con más de 40 años.

Edad de la menarca: Las mujeres que experimentan la menarca antes de los 11 años de edad tienen un aumento del riesgo del 20% en comparación con

las que llegan a la menarca después de los 14 años. La menopausia tardía también aumenta el riesgo.

Edad en el momento del primer parto tras un embarazo a término: Las mujeres que tienen un embarazo a término antes de los 20 años tienen la mitad de riesgo que las mujeres nulíparas o que aquellas que paren por primera vez después de los 35 años.

Familiares en primer grado con cáncer de mama: El riesgo de cáncer de mama aumenta con el número de familiares en primer grado afectados (madre, hermana o hija). Sin embargo, la mayoría de las mujeres no tienen antecedentes familiares. Sólo se da el caso en un 13%, en las que estas mujeres con cáncer de mama tienen un familiar de primer grado con cáncer mamario, y el 1% tienen dos o más.

Presencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2: Son responsables de la mayoría de los cánceres atribuibles a mutaciones únicas y de alrededor del 3% de todos los cánceres de mama. Las mutaciones de BRCA1 también aumentan mucho el riesgo de desarrollo de carcinoma ovárico, que ocurre hasta en el 20-40% de todas las mujeres portadoras. El BRCA2 conlleva un riesgo más pequeño de carcinoma de ovario (10-20%), pero se asocia con más frecuencia a cáncer de mama en los varones. Los genes de alto riesgo de cáncer de mama conocidos son responsables de sólo alrededor de la cuarta parte de los cánceres de mama familiares.

Etnia: Las mujeres blancas no hispanas tienen las tasas más altas de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo dentro de los 20 años siguientes a la edad de los 50 años, es de 1/15 en ese grupo, 1/20 en las mujeres afroamericanas, 1/26 en las asiáticas y 1/27 en las hispanas.

Hiperplasia atípica: Los antecedentes de biopsias de mama previas, sobre todo si revelan hiperplasia atípica, aumenta el riesgo de carcinoma invasivo.

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

Exposición a estrógenos: El tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico aumenta el riesgo de cáncer de mama entre 1,2 y 1,7 veces, y la adición de progesterona aumenta todavía más el riesgo. No se ha demostrado en forma convincente que los anticonceptivos orales modifiquen el riesgo de cáncer de mama, pero disminuyen el riesgo de carcinoma de endometrio y de ovario. La reducción de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía disminuye el riesgo hasta en un 75%. Los fármacos antagonistas de estrógenos también disminuyen el riesgo de cáncer de mama RE positivo.

Densidad mamaria: Una densidad radiológica mamaria alta guarda relación con la edad joven y la exposición a hormonas y se agrupa en familias. También puede guardar relación con una involución menos completa de los lobulillos al final de cada ciclo menstrual, lo que a su vez puede aumentar el número de células potencialmente susceptibles a la transformación neoplásica.

Exposición a la radiación: Antecedentes de irradiación del tórax en el contexto de tratamientos contra el cáncer determina una tasa más alta de cáncer mamario. El riesgo es mayor cuando la exposición se produce en una edad joven.

Carcinoma contralateral o del endometrio: Aproximadamente el 1% de las mujeres con cáncer de mama desarrollan un segundo carcinoma en la mama contralateral por año. El riesgo es más alto en mujeres con mutaciones

de tipo BRCA1 y BCRA2, que desarrollan con frecuencia múltiples cánceres. Los carcinomas mamarios y de endometrio comparten varios factores de riesgo, entre ellos el más importante es la exposición a una estimulación estrogénica prolongada.

Obesidad: El riesgo está disminuido en las mujeres obesas menos de 40 años, debido a la relación con los ciclos anovulatorios. En contraste, el riesgo aumenta en las mujeres obesas posmenopáusicas, lo que se atribuye a la síntesis de estrógenos en los depósitos grasos.

Ejercicio: La actividad física tiene probablemente un pequeño efecto protector. La disminución del riesgo es mayor en las mujeres premenopáusicas, en las que no son obesas y en las que han tenido embarazos a término.

Lactancia: Cuanto mayor es el tiempo de lactancia, mayor es la reducción del riesgo. La lactancia suprime la ovulación y puede desencadenar una diferenciación terminal de las células luminales.

Toxinas medioambientales: No se han identificado sustancias específicas, pero los pesticidas organoclorados son tema de discusión por su posible efecto estrogénico en humanos.

Tabaco: El consumo de tabaco no se relaciona directamente con el aumento del riesgo de cáncer mamario, pero sí se relaciona con el aumento de probabilidad de desarrollar mastitis periductual, y las enfermedades benignas aumentan el riesgo de contraer cáncer de mama. ⁽¹⁾

INDICADOR	GRUPO DE RIESGO		RIESGO RELATIVO
	BAJO	ALTO	
Sexo	Hombre	Mujer	150
Edad	30 – 34 años	70 a 74 años	17
Edad de la menarca	> 14 años	< 12 años	1,5
Edad del primer parto	< 20 años	> 30 años	1,9 a 3,5
Tiempo de lactancia	>= 16 meses	0	1,37
Edad de la ooforectomía	< 35 años	-	3
Edad de la menopausia	< 45 años	>= 55 años	2
Terapia estrogénica	Nunca	En tratamiento	1,2
Terapia estrógenos y progesterona	Nunca	En tratamiento	1,2 a 1,4
Historia familiar 1º Grado	No	Sí	2,6
Niveles de estradiol en sangre	Bajos	Altos	1,8 a 5
Densidad mamográfica	0	>= 75	6
Cicatriz radiada en la mamografía	No	Sí	1,5
Densidad mineral ósea	Baja	Alta	2,7 a 3,5
Fibroadenoma	No	Sí	2,2
Hiperplasia atípica	No	Sí	4,4

Indicadores de riesgo de cáncer de mama ⁽⁸⁾

Cuadro clínico y diagnóstico

En un 50% de los casos, el cáncer de mama se detecta en mujeres asintomáticas. Cuando hay signos o síntomas, el más frecuente es la detección de un nódulo, tumor o induración en una mama (65-76% de los casos). La localización más frecuente es en cuadrantes supero-externos. Otros síntomas que pueden presentarse son dolor mamario, retracción cutánea o del pezón, emisión líquida sanguinolenta por el pezón, adenopatías axilares o lesión eczematoide (enfermedad de Paget), con costras, irritación y retracción de pezón. En etapas muy avanzadas más avanzadas, puede originar retracción,

ulceración y edema cutáneo en forma de “piel de naranja”. Estas pacientes son cada vez menos frecuentes y son reflejos de estadios muy avanzados. ⁽⁹⁾

El diagnóstico se basa en los siguientes aspectos:

1. Autoexploración: Constituye un instrumento de prevención de esta entidad de vital importancia para el equipo básico de salud en el nivel primario de atención médica. Deben realizárselo todas las mujeres a partir de los 20 años, entre el quinto y séptimo día, posterior al ciclo menstrual, ya que es cuando los senos están más blandos; las mujeres que ya no presentan su menstruación, habrán de realizarlo un día específico de cada mes, esto es para crear hábito e intentar mejorar la técnica de detección.

La técnica consta de los siguientes pasos:

- *Inspección:* consiste en observar el aspecto externo de los pechos. Se realiza examinando atentamente cada uno de ellos, comparándolos: frente a un espejo observar tamaño y posición simétricos; vigilar cambios en la textura de la piel (pliegues, huecos, etcétera) o eczemas alrededor del pezón; desviación o retracción del pezón así como salida de secreciones. Este procedimiento debe realizarse con los brazos extendidos sobre los costados y posteriormente con los brazos levantados sobre la cabeza.
- *Palpación:* permite descubrir posibles bultos anormales o nódulos en el pecho. Se realiza preferentemente en decúbito, colocando una almohadilla bajo la espalda en la región del seno a explorar. La palpación del seno derecho se realiza con la mano izquierda y el seno izquierdo con la mano contralateral. Con la yema de los dedos y con una presión moderada se inicia la exploración siguiendo la dirección de las manecillas del reloj o en forma de zig-zag,

buscando nodulaciones pequeñas. La palpación deberá profundizarse hasta la región axilar de cada lado. ⁽¹⁰⁾

2. Exploración clínica: el profesional médico debe palpar la mama y las áreas linfáticas y reconocer si hay signos de malignidad, como ser un nódulo duro, fijo y de contorno irregular, retracción de la piel o del pezón, secreción sanguinolenta y unilateral y la presencia de adenopatías duras, fijas y homolaterales.

3. Mamografía: Es una prueba de screening para el diagnóstico precoz del cáncer mamario, que emplea rayos x. Permite detectar nódulos no palpables en la exploración clínica. Se consideran signos mamográficos de posible malignidad a los siguientes:

- Cinco o más microcalcificaciones agrupadas anárquicamente, no diseminadas, lineales o ramificadas, de distribución segmentaria y de tamaño simétrico. Las microcalcificaciones son el signo sospechoso de malignidad que aparece más precozmente en la mamografía.

- Presencia de un nódulo denso, espiculado, de bordes imprecisos, con retracción de la piel o con edema cutáneo. Este edema es debido al bloqueo de los ganglios linfáticos subdérmicos por las células cancerosas; a veces este hallazgo es observado más precozmente que la exploración clínica, cuya manifestación es la típica “piel de naranja”.

- Pérdida de la arquitectura y desestructuración del tejido mamario.

- Densidades focales asimétricas.

Se recomienda la realización de una mamografía anual junto con la exploración clínica a toda mujer a partir de los 40 años; si tiene antecedentes de familiares de primer grado con cáncer de mama debe indicarse al menos dos años antes de la edad de diagnóstico.

La evaluación de las mamografías, así como el seguimiento a realizar, se basa en el sistema internacional BIRADS que clasifica los hallazgos en siete grupos, los cuales son:

- **BIRADS 0:** Estudio de imagen incompleto; se necesitan otras pruebas de imagen.

- **BIRADS 1:** Mamografía negativa. La paciente puede continuar el programa de cribado con normalidad.

- **BIRADS 2:** Mamografía con hallazgos compatibles con lesiones benignas. La paciente puede seguir con el programa de cribado con normalidad.

- **BIRADS 3:** Mamografía con hallazgos probablemente benignos pero para confirmarlo es preciso hacer nueva mamografía en seis meses.

- **BIRADS 4:** Mamografía con hallazgos probablemente malignos por lo que es necesaria la realización de biopsia diagnóstica.

- **BIRADS 5:** Mamografía con hallazgos altamente sospechosos de malignidad y, por ello, también es precisa la biopsia para confirmar el diagnóstico.

- **BIRADS 6:** Diagnóstico firme de cáncer de mama mediante la biopsia de tejido mamario.

4. Ecografía: Es un estudio diagnóstico complementario a la mamografía, resulta útil sobre todo para diferenciar si una lesión es sólida o quística. También permite guiar la punción de lesiones para estudio citológico o histológico y realizar el estudio axilar para descartar posibles adenopatías. Resulta imprescindible en el estudio de mamas densas, como sucede en mujeres jóvenes, en las que la mamografía pierde eficacia.

5. Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF): Ante toda sospecha de patología mamaria, se debe practicar una PAAF con estudio citológico del material obtenido. La prueba es económica, con pocas complicaciones y gran valor diagnóstico, tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 96%.

6. Biopsia con aguja gruesa: Permite distinguir entre formas invasoras y no invasoras, con una sensibilidad del 89% y especificidad del 100%. En tumores muy pequeños, admite la extirpación de la lesión con márgenes libres.

(10)

Clasificación

Según tipo Histológico

Más del 95% de los carcinomas mamarios son adenocarcinomas, divididos en carcinomas *in situ* e invasivos. El término *in situ* hace referencia a que la neoplasia se encuentra limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo o infiltrante, ha penetrado en el estroma a través de la membrana basal, en este caso, las células tumorales ya pueden invadir la vascularización y, por lo tanto, alcanzar los ganglios linfáticos regionales y sitios distantes.

- **Carcinoma ductual**

- *Carcinoma intraductual o carcinoma ductual in situ (CDIS):* Entre los cánceres detectados por mamografía, casi la mitad son CDIS. Representa un 80% de los carcinomas *in situ*. Son diagnosticados generalmente por la presencia de calcificaciones, con menor frecuencia, por la fibrosis periductual alrededor del CDIS que forma una densidad mamográfica o una masa apenas palpable. Se trata de una neoplasia de aspecto maligno dentro de la unidad

ductolobulillar que no ha atravesado la membrana basal, y por lo tanto, no invade el estroma circundante. El CDIS se divide en cinco subtipos arquitecturales: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar. Algunos casos de CDIS tienen un solo patrón de crecimiento, pero la mayoría muestra una mezcla de patrones.

- *Carcinoma ductual invasivo*: Al examen macroscópico la mayoría de estos tumores son firmes o duros y presentan un borde irregular. Existe una gran variedad de aspectos histológicos. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral.

- **Carcinoma lobulillar**

- *Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)*: No se asocia a calcificaciones o reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas, por lo que constituye un hallazgo casual en la biopsia. Por lo que su incidencia (1-6% de todos los carcinomas) no se ha modificado con la introducción de la mamografía. Cuando se biopsian ambas mamas, el CLIS es bilateral en el 10-40% de los casos, mientras que el CDIS es bilateral en un 10-20%. Es más frecuente en mujeres jóvenes y ocurren antes de la menopausia en un 80-90% de los casos. El CLIS casi siempre expresa RE y RP. No se observa sobreexpresión de HER2/neu.

- *Carcinoma lobulillar invasivo*: Suelen presentarse como una masa palpable o una densidad mamográfica de bordes irregulares. Sin embargo, alrededor de uno de cada cuatro casos el tumor infiltra el tejido de forma difusa y causa poca desmoplasia; por lo que resulta en ocasiones difícil de detectar por palpación y pueden causar sólo cambios mamográficos muy sutiles. El dato característico histológico es la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas, dispuestas con frecuencia en fila india o en grupos sueltos o

láminas. Los carcinomas lobulillares invasivos bien y moderadamente diferenciados suelen ser diploides, RE positivos y asociados a CLIS. La sobreexpresión de HER2/neu suele ser muy rara. En cambio, los carcinomas lobulillares poco diferenciados son generalmente aneuploides, carecen de receptores hormonales y pueden sobreexpresar HER2/neu.

- **Carcinoma medular**, es más frecuente en mujeres después de los 60 años. Se presenta como una masa bien delimitada, muy similar a una lesión benigna tanto clínica como radiológicamente, o bien, presentarse como una masa de crecimiento rápido. Todos son poco diferenciados.

- **Carcinoma mucinoso (coloide)**, ocurren en mujeres mayores (edad mediana 71 años). Crecen con lentitud a lo largo de muchos años. El tumor es blando o gomoso, de consistencia y aspecto como de una gelatina gris pálida-azulada. Las células tumorales están dispuestas en grupos de islotes pequeños con grandes lagos de mucina.

- **Carcinoma tubular**, detectados en mujeres entre los 40 y 50 años como densidades mamográficas irregulares pequeñas. Son poco frecuentes. Constituidos exclusivamente por túbulos bien formados. Más del 95% de los casos de carcinoma tubulares son diploides, RE positivos y HER2/neu negativos. Son todos bien diferenciados. Solo en menos del 10% de los casos presenta metástasis axilares. Es importante reconocer ese subtipo debido a su excelente pronóstico.

- **Carcinoma papilar invasivo** y los micropapilares invasivos son raros, representan menos del 1% de los carcinomas mamarios invasivos. Los carcinomas papilares invasivos suelen ser RE positivos y tienen un pronóstico favorable. En cambio, los carcinomas micropapilares invasivos son con más

frecuencia RE negativos y HER2/neu positivos. Las metástasis en los ganglios linfáticos son comunes y el pronóstico es desfavorable.

- **Carcinoma metaplásico**, comprende una variedad de tipos raros de cáncer de mama (<1% de todos los casos). No expresan receptores hormonales ni HER2/neu. Las metástasis ganglionares son infrecuentes, pero en general el pronóstico es desfavorable.

- **Enfermedad de Paget** del pezón es una manifestación rara del cáncer de mama (1-4%). Se manifiesta como una erupción eritematosa unilateral con una costra escamosa. El prurito es frecuente y la lesión se puede confundir con un eccema. Las células malignas se extienden desde dentro del sistema ductual a través de los senos galactóforos en la piel del pezón sin cruzar la membrana basal. Las células de Paget son detectadas con facilidad mediante biopsia del pezón o en las preparaciones citológicas del exudado. En un 50-60% de las mujeres existe una masa palpable y casi todas ellas tienen un carcinoma ductual infiltrante subyacente. Por otra parte, la mayoría de las mujeres sin masa palpable solo tienen un carcinoma in situ. Estos tumores suelen ser poco diferenciados, RE negativos, y con sobreexpresión de HER2/neu.

Carcinomas Totales	Porcentaje
Carcinoma in situ	15- 30
Carcinoma ductual in situ	80
Carcinoma lobulillar in situ	20
Carcinoma Invasivo	70- 85
Carcinoma ductual	79
Carcinoma lobulillar	10
Carcinoma tubular/ cribiforme	6
Carcinoma mucinoso (coloide)	2
Carcinoma medular	2
Carcinoma papilar	1
Carcinoma metaplásico	<1

Distribución de tipos histológicos de cáncer de mama ⁽¹⁾

Según grado nuclear

El grado histológico de cada tumor resulta importante como factor pronóstico:

- Grado I: Bien diferenciado
- Grado II: Moderadamente diferenciado
- Grado III: Poco diferenciado

Según clase molecular

Las clases moleculares del cáncer de mama guardan relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, han adquirido importancia clínica. Se ha planteado criterios rígidos IHC para la distinción de los siguientes patrones de expresión genética:

Clases moleculares y las correspondientes categorías inmunohistoquímicas⁽¹¹⁾	
Clase Molecular	Criterios Inmunohistoquímicos de acuerdo con la literatura actual
Luminal A	RE/RP + (al menos 20% de células +), HER2-, Ki-67 < 14%
Luminal B	RE+, RP- (o + con <20% células. +), HER2- o +, Ki-67 >= 14%
HER2	HER2+, RE/RP-
Basal- Like	RE/RP-, HER2-, la mayoría son positivos para los marcadores basales

- *“Luminal A”*, es el grupo más amplio. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados y suelen afectar a mujeres postmenopáusicas. Son de crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales. Por el contrario, solo un pequeño porcentaje de ellos responde bien al tratamiento con quimioterapia.

- *“Luminal B”*. Constituyen un importante grupo RE-positivos con mayor probabilidad de metástasis ganglionares y que no pueden responder a la quimioterapia.

- *“Similar a la basal”*. Muchos carcinomas con mutaciones BRCA1 son de este tipo. También existe una incidencia aumentada en ciertas poblaciones étnicas y en mujeres jóvenes. En general presentan un grado de diferenciación alto con una tasa de proliferación elevada. Se asocian a un curso agresivo, metástasis frecuentes y pronóstico desfavorable. Sin embargo, la curación es posible en este grupo quimiosensible.

- *“HER2 positivo”*, no expresan receptores hormonales pero sí sobreexpresan HER2/neu. Estos cánceres suelen ser poco diferenciados, tienen una tasa de proliferación elevada y se asocian a una frecuencia alta de metástasis encefálicas. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal

humanizado específico para el HER2/neu. La combinación de trastuzumab y quimioterapia resulta muy eficaz para tratar los carcinomas que sobreexpresan HER2/neu. ⁽¹⁾

Vías de diseminación

La diseminación linfática es la principal vía de diseminación del cáncer de mama, los grupos más frecuentemente afectados son los axilares homolaterales (si el tumor se encuentra en el cuadrante externo), los de la cadena mamaria interna (si su localización se encuentra en los cuadrantes internos) y en tercer lugar, en los supraclaviculares. El tamaño del tumor primario se encuentra directamente relacionado con el grado de afección ganglionar. Las metástasis ganglionares suceden de forma escalonada, siguiendo los tres niveles de Berg:

- Nivel 1: por debajo del borde inferior del musculo pectoral menor
- Nivel 2: Posterior al pectoral menor.
- Nivel 3: Subclavicular en el ángulo de la vena axilar

Las metástasis pulmonares son las más frecuentes (63%). Se ha descrito un patrón de metástasis sistémica diferente para el carcinoma lobulillar infiltrante, siendo más común en este tipo de cáncer la afectación de la serosa peritoneal, retroperitoneo, tracto gastrointestinal y órganos genitales, pudiendo además producirse las metástasis muchos años después del tumor primitivo mamario. ⁽¹⁰⁾

Estadificación

TNM

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación de cáncer de mayor uso, se basa en el tamaño del tumor primario (T), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (N) cercanos, y la presencia de metástasis a distancia (M). ⁽¹⁰⁾

T – Tamaño tumoral		
T_x	El tumor primario no puede determinarse	
T₀	No hay evidencias de tumor primario	
T_{is}	Carcinoma <i>in situ</i>	
	T _{is} (CDIS)	Carcinoma Ductual <i>in situ</i>
	T _{is} (CLIS)	Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i>
	T _{is} (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón
T₁	Tumor menor e igual a 2 cm	
	T _{1 mic}	Microinvasión <0,1 cm en su diámetro mayor
	T _{1a}	Tumor de 0,5 cm
	T _{1b}	Tumor de 0,5-1 cm
	T _{1c}	Tumor de 1-2 cm
T₂	Tumor mayor a 2cm y menor igual a 5cm	
T₃	Tumor de más de 5cm	
T₄	Tumor de cualquier tamaño, con fijación a la pared torácica p a la piel (la pared incluye la costilla, músculo intercostal, músculo serrato anterior, pero no músculo pectoral)	
	T4a	Extensión a la pared costal
	T4b	Edema o ulceración de piel de las mamas o presencia de nódulos satélites dentro de la mama (piel de naranja y/o nódulos dérmicos)
	T4c	a + b
	T4d	Carcinoma inflamatorio

N – Nódulos (Adenopatías)		
N_x	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar	
N₀	Ausencia de metástasis ganglionares	
N₁	N _{1mic}	Metástasis entre 0,2 y 2 mm (axila o cadena mamaria int)
	N _{1a}	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
	N _{1b}	Mamaria interna: metástasis en ganglio centinela, clínicamente inaparente
	N _{1c}	A+B
N₂	N _{2a}	Axila: metástasis en 4 a 9 ganglios (al menos una de más de 2 mm)
	N _{2b}	Mamaria Interna: Metástasis clínicamente aparente y con la axila negativa.
N₃	N _{3a}	Axila: metástasis en 10 o más ganglios (al menos una o más de 2 mm) o metástasis infraclavicular ipsilateral.
	N _{3b}	Mamaria interna: metástasis clínicamente aparente y en 1 o más ganglios axilares
	N _{3c}	Metástasis supraclavicular ipsilateral

M – Metástasis	
M_x	No se pueden valorar
M₀	Sin evidencia de metástasis.
M₁	Metástasis a distancia

Estadios

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS Clínicos DEL CÁNCER DE MAMA ⁽³⁾				
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I		T1	N0	M0
Estadio II	Ila	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	Ilb	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Estadio III	IIla	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	IIlb	T4	N0, N1, N2	M0
	IIlc	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV		Cualquier T	Cualquier N	M1

Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos deben diferenciarse de los factores predictivos. Un factor pronóstico es cualquier medición utilizable que se relaciona con el intervalo de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global. En contraste, un factor predictivo es cualquier medición asociada con respuesta a un tratamiento dado.⁽¹²⁾

En la práctica, los factores pronósticos con más peso son estadio ganglionar, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el tipo histológico y la edad. Otros factores pronósticos son la paridad, la rotura capsular del ganglio y la extensión extracapsular, la invasión vascular y linfática, la clasificación TNM, la localización del tumor y la obesidad, entre otros. La expresión de HER2/neu y de receptores hormonales constituye factores predictivos de respuesta al tratamiento.⁽¹³⁾

Los tumores que expresan receptores de estrógeno y progesterona definen una población de pacientes con cáncer de mama candidatas a recibir una terapia hormonal. Las pacientes con cáncer mamario RE/RP negativos se asocian a un peor pronóstico, menor supervivencia y aumento de la incidencia de metástasis cerebrales y viscerales. Definen un grupo más sensible al tratamiento quimioterápico. El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu o c-erb-B2) es un protooncogen que está amplificado en un 20-30% de los casos, se asocia con un pronóstico clínico pobre y una supervivencia disminuida en las pacientes con carcinoma mamaros en estadios tempranos.

Tratamiento

Estadio 0

Tiene dos modalidades básicas:

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Se considera un marcador de alto riesgo para desarrollar carcinoma invasivo (del 30% al 40% de las mujeres afectadas lo desarrollan a lo largo de la vida). No hay un tratamiento de elección, sino tres posibilidades de eficacia semejante: mastectomía unilateral o bilateral (preventiva) sin disección de ganglios axilares; estricto seguimiento (autoexploración mensual, exámenes médicos bianuales, mamografía anual) o quimioprevención con tamoxifeno.

Carcinoma ductal in situ (CDIS). El comedocarcinoma es la variedad que con más frecuencia se convierte en invasivo. La incidencia de afección axilar es escasa. El tratamiento actual es conservador.

La enfermedad de Paget in situ suele recibir tratamiento conservador.

Estadio I

Se propone tratamiento básicamente quirúrgico, con dos alternativas con porcentajes de curación equivalentes:

1. *Tratamiento conservador.* Se extirpa el tumor. Después se aplica radioterapia a toda la glándula, con refuerzo en la localización inicial del tumor. Por el mayor riesgo de recidiva no se considera indicada esta modalidad en mujeres con dos o más tumores en la misma mama, cuando hay márgenes positivos después de una cirugía, con microcalcificaciones difusas, o cuando existe contraindicación a la radioterapia. Tiene contraindicación relativa en casos con mutación de BRCA1 o BRCA2 y en mujeres de 35 años o menos.

2. *Mastectomía*. Se practica la modalidad radical modificada. Existe mayor riesgo de linfedema. La elección de una u otra técnica la realizará la paciente después de ser bien informada por el médico.

a. Estudio de la axila. Se utiliza la técnica del ganglio centinela. Si es negativa, en el 97,5% al 100% de los casos no están invadidos los ganglios axilares, por lo que se omite la disección axilar. No obstante, si es positiva, debe procederse a la misma.

b. Cuidados físicos posquirúrgicos. Se presta especial atención a la rehabilitación del hombro homolateral a la intervención, para prevenir la periartritis escapulo humeral y el linfedema. Este último constituye la consecuencia del tratamiento que más altera la calidad de vida de las pacientes. Su prevención pasa por la gimnasia rehabilitadora, así como por una rigurosa abstención de llevar pesos y evitar venopunciones en la extremidad homolateral para análisis o tratamientos. Una vez constituido, el tratamiento paliativo del linfedema precisa drenaje linfático manual y vendaje multicapas.

c. Reconstrucción mamaria. Puede ser inmediata (en el momento de la mastectomía) o diferida. Los procedimientos seguidos incluyen la expansión tisular mediante expansor hinchable gradual y el desplazamiento del músculo dorsal ancho. En la reconstrucción mamaria mediante la técnica DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator), para moldear la mama se utiliza grasa abdominal de la paciente.

Tratamiento complementario:

En pacientes en estadio I se aplica quimioterapia en tumores de más de 1cm, receptores hormonales negativos, porcentaje elevado de células en fase S o alto nivel de Ki-67 o expresión de HER-2/neu muy positiva (+++). En este

caso, se asocia además trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea HER-2/neu), que se acepta como tratamiento adyuvante. En mujeres con receptores hormonales positivos, después del tratamiento con quimioterapia se debe administrar tamoxifeno (en premenopáusicas), un inhibidor de la aromatasas –anastrozol, letrozol o exemestano- (en posmenopáusicas) o una combinación de ambos, durante 5 años.

Estadios II y III

Aparte de las contraindicaciones señaladas en el estadio I, no se ofrece tratamiento conservador en pacientes con tumores de más de 4cm de diámetro que no respondan a la quimioterapia neoadyuvante, salvo que se pueda garantizar un buen resultado estético con márgenes seguros. Si se prefiere la mastectomía, solo se indica radioterapia posmastectomía en tumores de más de 5cm y/o si hay ganglios axilares afectados. Las pacientes en estadio II reciben tratamiento complementario. Se indica quimioterapia con ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo (CMF), adriamicina-ciclofosfamida (AC) o adriamicina-ciclofosfamida más 5-fluorouracilo (FAC), o la asociación de AC seguida o combinada con un taxano. En pacientes con expresión +++ de HER-2/neu, se administrará trastuzumab y hormonoterapia como se indica en el estadio I.

Cursa con alto porcentaje de recidivas locorregionales (10%-50%), en especial en el carcinoma inflamatorio. La quimioterapia neoadyuvante hace posible con frecuencia la reducción del estadio antes del tratamiento quirúrgico. Se sigue el siguiente esquema: AC o FAC, cuatro ciclos o adición de taxanos. En caso de respuesta positiva, se practica cirugía (modalidad según respuesta, pero siempre con disección axilar), 4-6 ciclos más de AC o FAC asociados a

paclitaxel seguidos de radioterapia sobre el área mamaria y, según los casos, de la región axilar homolateral. Las actitudes ante HER-2 +++ y hormonoterapia coincidirán con las correspondientes a los estadios I y II.

Estadio IV

Si bien la enfermedad no es curable, existen factores pronósticos que permiten predecir una mayor supervivencia: el intervalo superior a 2 años entre el diagnóstico de cáncer mamario y la conversión en estadio IV; los receptores hormonales positivos; el buen estado general con síntomas escasos relaciones con el cáncer mamario; pocas localizaciones y en partes blandas, esqueleto, y la respuesta previa a la quimioterapia. El tratamiento de primera línea (pacientes no tratadas anteriormente) se asocia con más respuestas que en las segundas o terceras líneas. No hay estudios concluyentes sobre el beneficio de cuartas o quintas líneas de quimioterapia.

Si los receptores hormonales son positivos, se inicia la hormonoterapia (tamoxifeno, si no se ha utilizado, o un inhibidor de la aromatasa u otros fármacos hormonales), que se mantiene mientras haya una respuesta positiva. En las resistencias a la hormonoterapia o en pacientes con receptores de entrada negativos, se prueban combinaciones de fármacos entre los más activos y que no hayan sido inefectivos anteriormente. Las pautas basadas en antraciclinas o en taxanos suelen ser las más efectivas. En resistencias a estas pautas, la asociación de capecitabina y docetaxel se ha mostrado eficaz. También cabe ensayar gemcitabina asociada a paclitaxel. Las pautas de dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se han mostrado efectivas.

Otros fármacos investigados en el estadio IV resistente. a) Se evalúa el efecto de fármacos antiangiogénesis. El más estudiado es el bevacizumab asociado a capecitabina, con posible reducción en el tamaño tumoral. b) Olaparib (inhibidor de la polimerasa - PARP), efectivo en el cáncer mamario BRCA negativo. c) Las pacientes que sobreexpresan HER-2 y no se han mostrado resistentes a trastuzumab deben recibir tratamiento con éste, pero asociado a quimioterapia. d) En resistencias a trastuzumab, han aparecido nuevos fármacos anti-HER-2, entre los que destacan pertuzumab y trastuzumab-DM1. e) En pacientes con metástasis óseas resistentes a otras pautas, la eribulina consigue respuestas positivas y un aumento de la supervivencia media en dos meses. ⁽⁹⁾

Objetivo

General:

Analizar las poblaciones de pacientes diagnosticadas por carcinoma mamario durante los años 2013 y 2015, en un laboratorio de anatomía patológica de la ciudad de Rosario, para relacionar el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares axilares, de cada uno de los carcinomas mamaros, según sus clases moleculares.

Específicos:

- Determinar los grupos etarios en los que se presenta la mayor cantidad de diagnósticos de carcinoma mamario y su distribución con los subtipos moleculares.
- Evaluar subtipos histológicos y grado de diferenciación más frecuente y su relación con los subtipos moleculares.

Problema

¿Existe relación entre los subtipos moleculares del cáncer de mama con el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares? ¿Y entre los subtipos histológicos y la edad de la paciente?

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo asociativo y retrospectivo.

El trabajo se llevó a cabo mediante la revisión de informes de biopsias de mujeres con diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de cáncer mamario. Las mismas fueron analizadas en el Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica “Dr. Jorge Monti” de la ciudad de Rosario en calle 3 de febrero 1885. Se examinaron aquellas obtenidas durante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2015. Se tomaron para este trabajo el estudio de la biopsia del tumor y de los ganglios axilares de la misma paciente con las determinaciones inmunohistoquímicas (IHQ).

Criterios de inclusión: (1) Sexo femenino; (2) Diagnóstico de carcinoma mamario por biopsia, con estudio ganglionar e IHQ.

Criterios de exclusión: (1) Sexo masculino; (2) Falta de muestra ganglionar. (3) Examen IHQ faltante o incompleto.

En total se analizaron 230 informes, de los cuales 42 fueron excluidos por falta de muestra ganglionar y 74 por estudio IHQ faltante o incompleto. Sólo 114 muestras cumplieron con los criterios de inclusión.

Se estudiaron las siguientes variables:

- 1) Edad en años enteros en el momento de llegada de la biopsia.
 - a. Menor igual a 40 años.
 - b. Entre 41 y 50 años.
 - c. Entre 51 y 60 años.
 - d. Entre 61 y 70 años.
 - e. Mayor a 70 años.

2) Tamaño tumoral, medido según su diámetro mayor en centímetros.

Los puntos de corte fueron:

- a. Menor o igual a 2 cm (en estadio T1).
- b. Mayor a 2 cm (en estadios mayores).

3) Presencia de metástasis ganglionares axilares macroscópicas y microscópicas, junto con la cantidad de ganglios axilares afectados.

a. Metástasis:

- i. Macrometástasis.
- ii. Micrometástasis.
- iii. Libre de metástasis.

b. N° de ganglios positivos:

- i. Un ganglio positivo.
- ii. Dos a tres ganglios positivos.
- iii. Cuatro a seis ganglios positivos.
- iv. Siete a nueve ganglios positivos.
- v. Más de nueve ganglios positivos.

4) Variedad histopatológica con el grado de diferenciación y grado nuclear.

- a. Ductal infiltrante.
- b. Lobulillar infiltrante.
- c. NOS.
- d. Otros.

5) Subtipo Molecular del carcinoma mamario de acuerdo a la expresión de RE/RP/HER2/ Ki-67.

- a. Luminales.
- b. HER2.

- c. Basal – like.
- d. Triple positivo.

Análisis estadístico: los datos se volcaron en una planilla de Microsoft Excel. Se presentaron en el trabajo en forma de tablas y gráficos. Se consignó mediana, promedio, 1er y 3er Cuantiles. Para relacionar las variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado, con un nivel de significación del 5%.

La autora de este trabajo se compromete a mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes y a no develarlos bajo ninguna circunstancia, acorde a la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (N°25.326). Este proyecto se ajusta a los términos de la Ley 26.529 Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud.

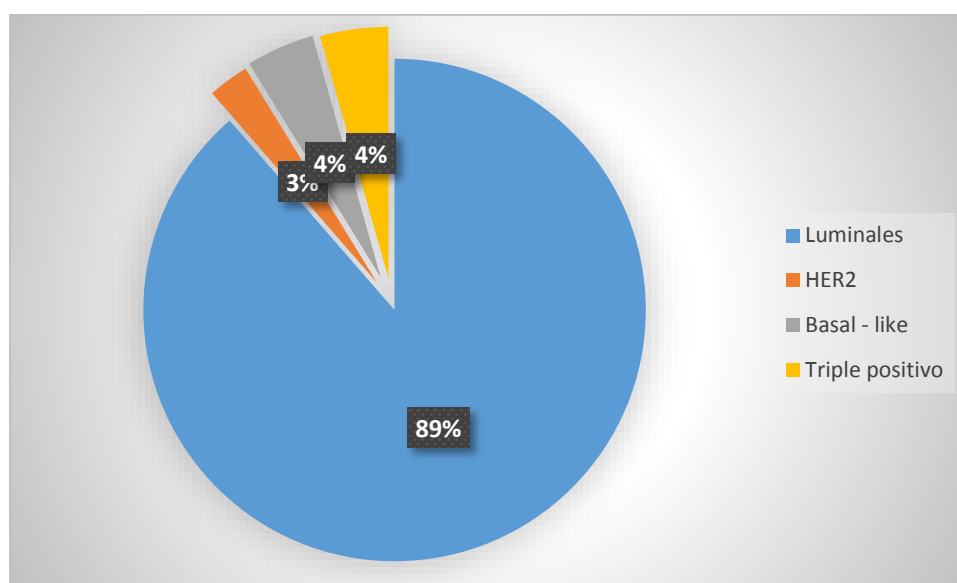
Resultados

El objetivo de este trabajo fue determinar qué relación existe entre los factores predictivos y pronósticos del carcinoma mamario.

En el presente trabajo se consideró un total de 230 muestras, de las cuales solo 114 cumplieron con todos los criterios de inclusión, tomadas entre el periodo comprendido desde el 1 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2015.

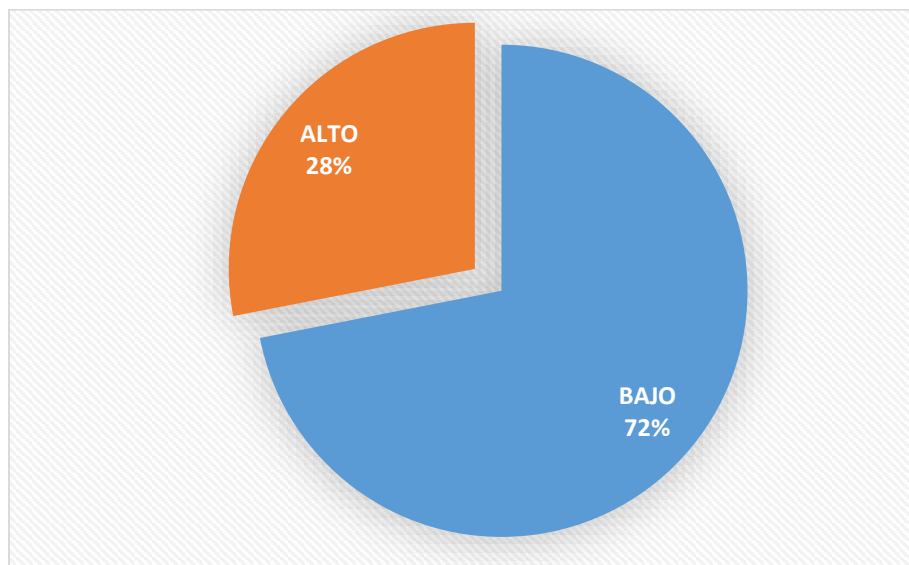
De esos 114 informes de biopsias con carcinoma mamario, las clases moleculares se distribuyeron de la siguiente forma.

Gráfico N°1: Distribución de las biopsias según clases moleculares



Del total de las muestras analizadas, 88,6% eran luminales (Receptores hormonales positivos), 2,6% HER2/neu (Receptores hormonales negativos/Her2 positivo), 4,4% Basal like (triple negativo) y un 4,4% Triples positivos (Receptores hormonales positivos/Her2 positivo).

Gráfico N°2: Distribución de las biopsias según valores de Ki-67



El 72% de los carcinomas mamarios (82 informes) mostraron valores de Ki-67 bajo, es decir de menor o igual al 14%, mientras que el 28% (32 informes) presentaron valores altos, mayores al 14%.

Tabla N°1: Relación de clases moleculares en Luminales y no luminales, con respecto al nivel alto o bajo del índice de proliferación Ki-67

Valores observados en la muestra

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Ki - 67	BAJO	77	5	82
	ALTO	24	8	32
Total		101	13	114

Valores esperados en la muestra

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Ki - 67	BAJO	72,649	9,351	82
	ALTO	28,351	3,649	32
Total		101	13	114

Calculo del chi cuadrado

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Ki - 67	BAJO	0,261	2,024	2,285
	ALTO	0,668	5,188	5,855
Total		0,928	7,212	8,140

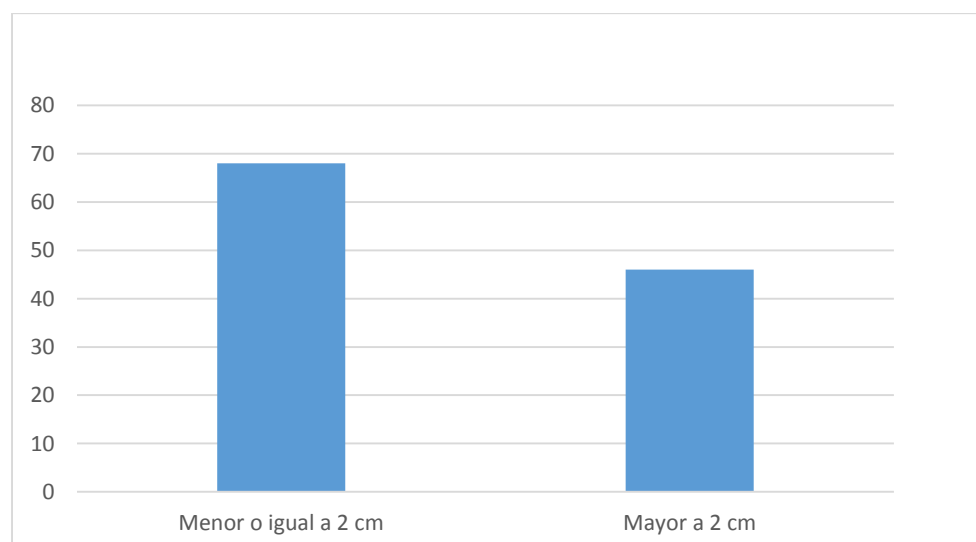
Hipótesis Nula: No existe relación entre los Ki-67 y las clases moleculares

Hipótesis Alternativa: Existe relación entre los Ki-67 y las clases moleculares

Se realizó un test del Chi-cuadrado teórico con un nivel de significación del 5%, obteniendo el siguiente resultado: 3,841

Se rechaza la Hipótesis Nula por ser el Chi-cuadrado calculado (8,140) mayor al Chi-cuadrado teórico (3,841). Por lo tanto, según la muestra puede haber relación entre el Ki-67 alto y las clases moleculares.

Gráfico N°3: Distribución de las muestras según su tamaño tumoral



Del total de los informes, 68 (59,6%) presentaban un tamaño tumoral menor o igual a 2 cm y 46 (40,4%) eran mayores a 2 cm. El tamaño promedio fue de 2,24 cm +/- 1,58 cm (1 desvío estándar), presentándose como valor

mínimo 0,10 cm y un valor máximo de 11,5 cm. La mediana fue de 2 cm, por lo que se puede afirmar que la mitad de las muestras se encuentra por debajo de este valor y la otra mitad por encima del mismo. El 1^{er} Quartil fue de 1,2 cm, es decir que un 25% de las muestras se encuentra por debajo de este valor. El 3er Quartil fue de 2,5 cm, por lo tanto sólo un 25% de las muestras se encuentra por encima de este valor.

Tabla N°2: Relación entre las clases moleculares con respecto al tamaño tumoral.

Valores observados en la muestra

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Tamaño en cm	<=2	62	6	68
	>2	39	7	46
Total		101	13	114

Valores esperados en la muestra

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Tamaño en cm	<=2	60,245614	7,75438596	68
	>2	40,754386	5,24561404	46
Total		101	13	114

Calculo del chi-cuadrado

		CLASE MOLECULAR		Total
		Luminales	Otras	
Tamaño en cm	<=2	0,051	0,397	0,448
	>2	0,076	0,587	0,662
Total		0,127	0,984	1,110

Hipótesis Nula: No existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Hipótesis Alternativa: Existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Se realizó un test del Chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%, obteniendo el siguiente resultado: 3,841

Se acepta la Hipótesis Nula por ser el Chi-cuadrado calculado (1,110) menor al Chi-cuadrado teórico (3,841). Por lo tanto, no existe según la muestra relación entre el Tamaño y la clase molecular.

Tabla N°3: Relación entre tumores Luminales con Ki-67 alto y bajo y el tamaño tumoral.

Valores observados en la muestra

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	Ki- 67 ALTO	
Tamaño en cm	<=2	45	17	62
	>2	32	7	39
Total		77	24	101

Valores esperados en la muestra

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	ki- 67 ALTO	
Tamaño en cm	<=2	47,2673267	14,7326733	62
	>2	29,7326733	9,26732673	39
Total		77	24	101

Calculo del chi-cuadrado

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	ki- 67 ALTO	
Tamaño en cm	<=2	0,109	0,349	0,458
	>2	0,173	0,555	0,728
Total		0,282	0,904	1,185

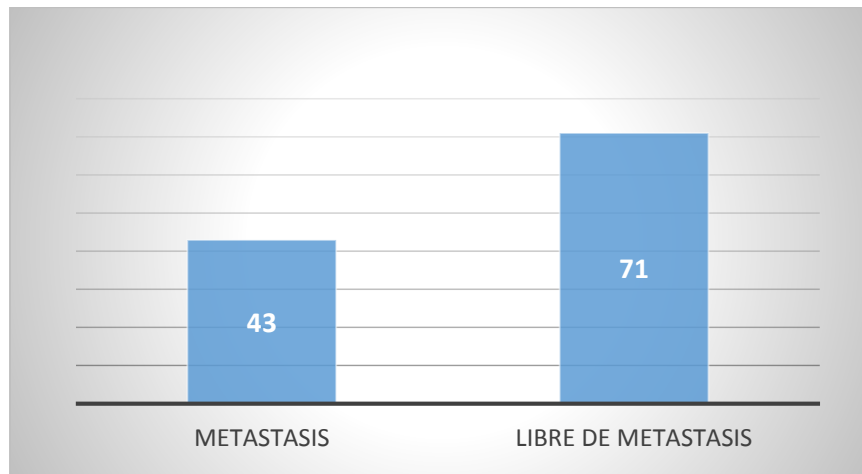
Hipótesis Nula: No existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Hipótesis Alternativa: Existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Se realizó un test del Chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%, obteniendo el siguiente resultado: 3,841

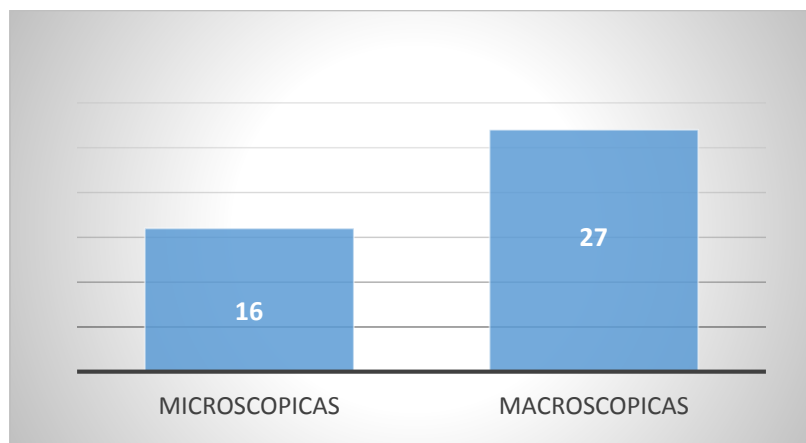
Se acepta la Hipótesis Nula por ser el Chi-cuadrado calculado (1,185) menor al Chi-cuadrado teórico (3,841). Por lo tanto, no existe según la muestra relación entre el tamaño y los luminales con Ki-67 alto y bajo.

Gráfico N°4: Distribución de los estudios según presencia de metástasis en ganglios axilares



Del total de casos, el 62,3% (71 informes) estaba libres de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico y 37,7% (43 informes) presentaba metástasis.

Gráfico N°5: Distribución de los informes con metástasis ganglionares axilares según su tipo.



Las metástasis ganglionares fueron microscópicas en el 37,2%, mientras que en el 62,8% fueron macroscópicas.

Tabla N°4: Relación entre tumores Luminales con Ki-67 alto y bajo y la presencia de metástasis ganglionar.

Valores observados en la muestra

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	Ki- 67 ALTO	
Metástasis	Microscópicas	11	4	15
	Macroscópicas	16	8	24
	Sin metástasis	50	12	62
Total		77	24	101

Valores esperados en la muestra

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	Ki- 67 ALTO	
Metástasis	Microscópicas	11,4356436	3,56435644	15
	Macroscópicas	18,2970297	5,7029703	24
	Sin metástasis	47,2673267	14,7326733	62
Total		77	24	101

Calculo del chi-cuadrado

		Luminales		Total
		Ki- 67 BAJO	Ki- 67 ALTO	
Metástasis	Microscópicas	0,017	0,053	0,070
	Macroscópicas	0,288	0,925	1,214
	Sin metástasis	0,158	0,507	0,665
Total		0,463	1,485	1,948

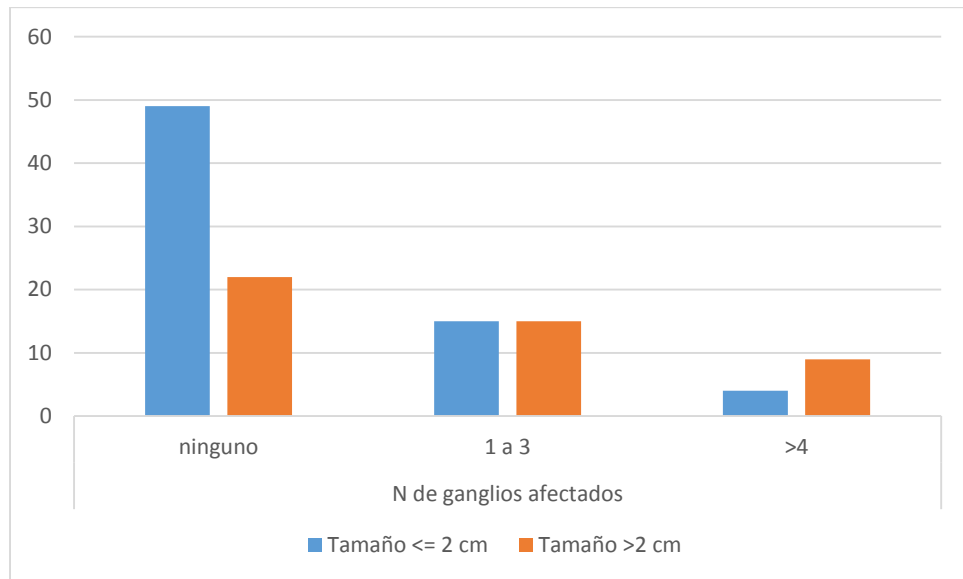
Hipótesis Nula: No existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Hipótesis Alternativa: Existe relación entre los Ki y las clases moleculares.

Se realizó un test del Chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%, obteniendo el siguiente resultado: 5,991

Se acepta la Hipótesis Nula por ser el Chi-cuadrado calculado (1,948) menor al Chi-cuadrado teórico (5,991). Por lo tanto, no existe según la muestra relación entre la metástasis y los luminales altos y bajos.

Gráfico N°6: Relación entre número de ganglios afectados y tamaño tumoral



Del total de las muestras, 68 carcinomas presentaron un tamaño menor o igual a 2 cm, de los cuales 49 (72,1%) no presentaron metástasis ganglionares axilares; en 15 (22,1%) estuvo afectado de uno a 3 ganglios axilares y 4 (5,9%) tenían afectación de 4 ganglios axilares o más.

Por otro lado, 46 carcinomas presentaron un tamaño mayor a 2 cm, de los cuales 22 (47,8%) no presentaron metástasis ganglionares axilares; en 15 (32,6%) estuvo afectado de uno a 3 ganglios axilares y 9 (19,6%) tenían afectación de 4 ganglios axilares o más.

Tabla N°5: Relación entre número de ganglios afectados y tamaño tumoral.

Valores observados en la muestra

		Tamaño		Total
		<= 2 cm	>2 cm	
N de ganglios afectados	Ninguno	49	22	71
	1 a 3	15	15	30
	>4	4	9	13
Total		68	46	114

Valores esperados en la muestra

		Tamaño		Total
		<= 2 cm	>2 cm	
N de ganglios afectados	ninguno	42,35	28,65	71,00
	1 a 3	17,89	12,11	30,00
	>4	7,75	5,25	13,00
Total		68,00	46,00	114

Calculo del chi-cuadrado

		Tamaño		Total
		<= 2 cm	>2 cm	
N de ganglios afectados	ninguno	1,04	1,54	2,59
	1 a 3	0,47	0,69	1,16
	>4	1,82	2,69	4,50
Total		3,33	4,92	8,25

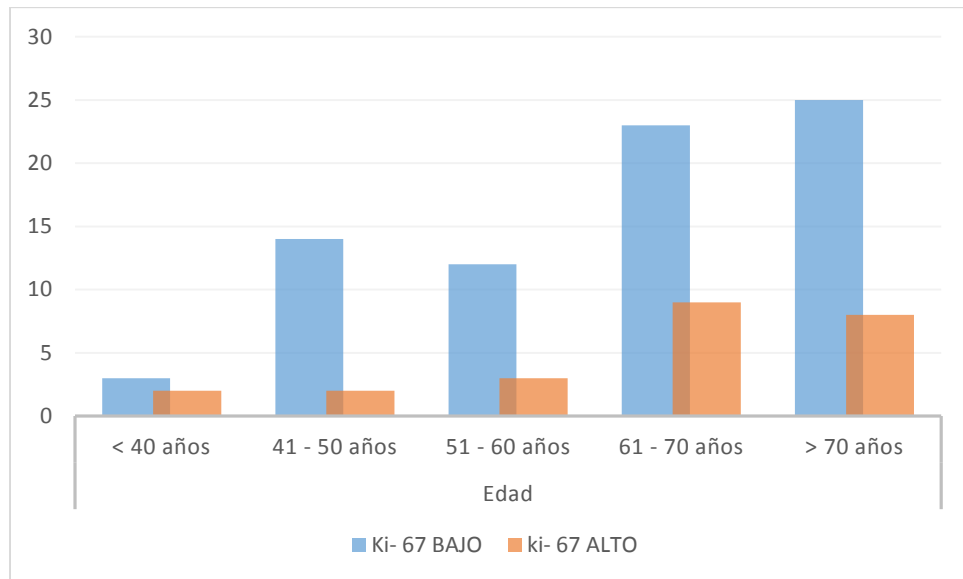
Hipótesis Nula: No existe relación entre el tamaño tumoral y el número de ganglios linfáticos afectados.

Hipótesis Alternativa: Existe relación entre el tamaño tumoral y el número de ganglios linfáticos afectados.

Se realizó un test del Chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%, obteniendo el siguiente resultado: 5,991

Se rechaza la Hipótesis Nula por ser Chi-cuadrado calculado (8,25) mayor al Chi-cuadrado teórico (5,991). Es decir, existe según la muestra relación entre el tamaño tumoral y el número de ganglios afectados.

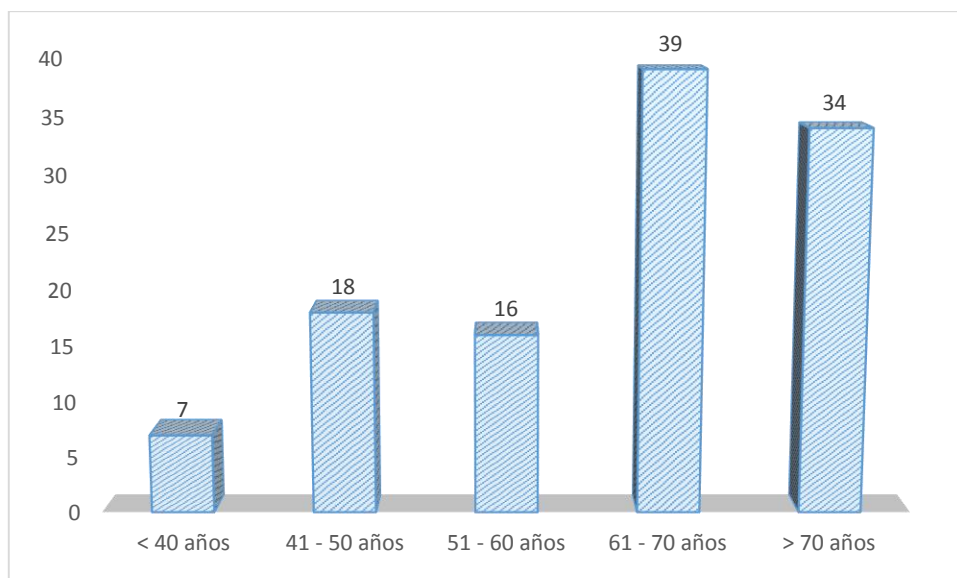
Gráfico N°7: Relación entre los tumores luminales con Ki-67 alto y bajo y la edad en años de las pacientes.



De los 77 casos de carcinomas mamarios luminales con Ki-67 bajo, 3 (3,9%) se presentaron en pacientes con menos de 40 años, 14 (18,18%) entre los 41 y 50 años, 12 (15,58%) entre los 51 y 60 años, 23 (29,87%) entre los 61 y 70 años y 25 (32,47%) en pacientes mayores de 71 años.

De los 24 casos de carcinomas mamarios luminales con Ki-67 alto, 2 (8,33%) se presentaron en pacientes con menos de 40 años, 2 (8,33%) entre los 41 y 50 años, 3 (12,50%) entre los 51 y 60 años, 9 (37,5%) entre los 61 y 70 años y 8 (33,33%) en pacientes mayores de 71 años.

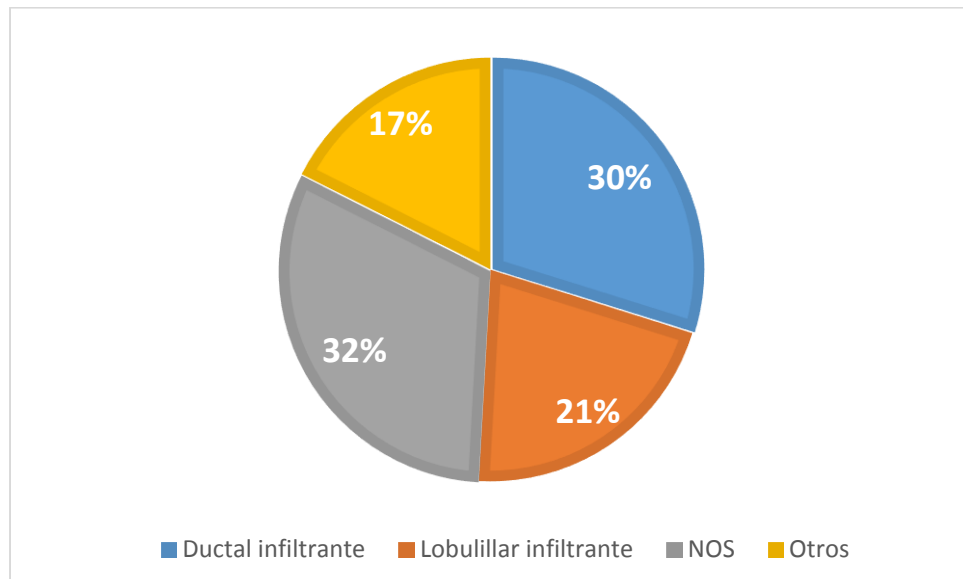
Gráfico N°8: Distribución de pacientes con carcinoma mamario según su edad en el momento del diagnóstico.



La mayor cantidad de casos con carcinoma mamario se dio en el grupo de 61 a 70 años.

La edad promedio de presentación fue de 63 años +/- 13 (1 desvío estándar), mostrándose como valor mínimo a los 27 años y un valor máximo a los 94 años. La mediana fue de 65 años, por lo que se puede afirmar que la mitad de las muestras se encuentran por debajo de este valor y la otra mitad por encima del mismo. El 1er Cuartil fue de 52 años, es decir que un 25% de las muestras se encuentran por debajo de este valor. El 3er Cuartil fue de 73 años, por lo tanto sólo un 25% de las muestras se encuentra por encima de este valor.

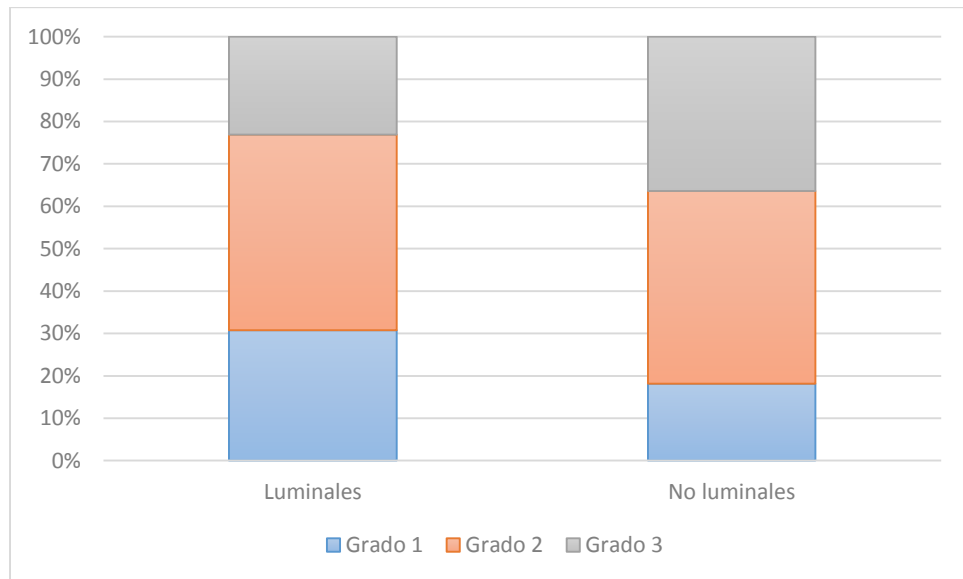
Gráfico N°9: Distribución de los tipos histológicos de carcinoma mamario.



El tipo histológico más frecuente fue el tipo NOS con 36 informes (32%), luego el ductal infiltrante con 34 informes (30%) y por último el lobulillar infiltrante con 24 informes (21%). En la categoría “otros” (17%), se agruparon los tipos menos frecuentes:

- Ductal in situ: 6
- Medular: 1
- Metaplásico: 1
- Micropapilar: 1
- Mucinoso: 3
- Papilar invasor: 7
- Tubular: 1

Gráfico N°10: Relación entre grado de diferenciación y clases moleculares.



En cuanto los tumores luminales, el 30,8% presento grado de diferenciación 1; 46,2% grado de diferenciación 2 y el 23,1% grado de diferenciación 3.

En cambio, los tumores no luminales presentaron en un 18,18% grado de diferenciación 1, 45,45% grado de diferenciación 2 y un 36,36% grado de diferenciación 3.

Discusión

La tecnología genómica permite la evaluación simultánea de la actividad de múltiples genes de la célula tumoral. La interpretación de estos datos ha llevado a la descripción de diferentes perfiles de expresión que caracterizan subtipos de cáncer de mama de distinta biología y evolución.

Estas determinaciones pueden realizarse a nivel de ADN o ARN, mediante pruebas genómicas multiparamétricas tales como PAM-50 o MammaPrint/Blueprint. Sin embargo, en la práctica clínica, la cuestión clave no es la separación de los subtipos intrínsecos definidos molecularmente, sino la discriminación entre los pacientes que se beneficiarán o no de terapias particulares.

Según la bibliografía consultada, no se puede lograr una concordancia del 100% entre la clasificación molecular y los criterios IHQ, pero sí es posible la formulación de pautas para su uso en la práctica médica. Para ello resulta útil la distinción de los carcinomas mamarios en los siguientes grupos: Luminales, HER2, basal-like y triple positivos. ^(6,11)

En el presente estudio se observó que el perfil molecular más frecuente fue el Luminal (88,6%), al igual que en otros ^(3,4,15,17). Los mismos se definen por presentar receptores estrogénicos positivos con al menos 10% o más células positivas y HER2 negativo. Algunos investigadores han propuesto criterios IHQ puros para distinguir los tumores luminal A y luminal B, sin embargo ha resultado controversial.

En la 14^a Conferencia Internacional del Cáncer de Mama de St Gallen (2015) ⁽⁶⁾ se ha consensuado analizar este tipo de tumores, además de por sus niveles de expresión de receptores hormonales, también por si presentan alta o

baja proliferación celular. Por ello en este trabajo, se distinguieron para su estudio los tumores luminales según la expresión del marcador Ki-67.

Con respecto a los otros grupos, se presentaron de forma mucho menos frecuente: 2,6% HER2/neu (Receptores hormonales negativos/Her2 positivo), 4,4% Basal like (triple negativo) y un 4,4% Triples positivos. Estos últimos se relacionan con un mal pronóstico y en este trabajo se comprobó la relación existente entre estos grupos con la determinación del Ki-67, donde se presentó mayor expresión de este marcador con respecto a los tumores luminales.

Se ha encontrado que la mayor parte de las muestras expresan valores de Ki-67 bajos y que existe relación entre los niveles de este parámetro con los subtipos moleculares, al igual que en otro estudio ⁽¹⁴⁾. Se observó que los tumores luminales presentaron valores más bajos que los pertenecientes a otros subtipos. Es importante destacar que para la realización de este trabajo se utilizó como punto de corte del índice de proliferación valores $\leq 14\%$ y $>14\%$, para definir el mismo como bajo o alto respectivamente.

El 59,6% de los carcinomas mamarios presentó un tamaño menor o igual a 2 cm, mientras que un 40,4% era mayor a 2 cm. En nuestra muestra, no se observó relación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral, en contrapartida con otros estudios⁽¹⁵⁾, en los cuales se utilizó el mismo punto de corte que en este análisis (2cm) y se observó que los carcinomas mamarios de tipo Luminal poseían un tamaño menor a los del tipo basal y HER2.

Al categorizar los tumores luminales según sus niveles de Ki-67, tampoco se evidenció en esta muestra relación con el tamaño tumoral. Sin embargo, en otro análisis ⁽¹⁴⁾, se observó que los tumores que expresaron índices bajos de proliferación presentaban menor tamaño que los que tenían índices más altos.

El 62,3% de los carcinomas mamarios estaba libre de metástasis y el 37,7% sí presentaba afección ganglionar; de las cuales estas últimas el 37,2% eran micrometástasis y el otro 62,8% macrometástasis.

Tampoco se observó en este estudio relación entre los subtipos moleculares y la afección ganglionar axilar, al igual que en otras investigaciones ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en otro trabajo ⁽¹⁵⁾ sí se comprobó relación estadísticamente significativa entre estos parámetros, observándose que la afección ganglionar en el momento del diagnóstico en los carcinomas de mama RE+ era de un 30%, mientras que en otros subtipos se evidenciaba en un 52,8%/54,5%.

Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y el número de ganglios afectados, con un nivel de significación del 5% y 10%, pero al establecer el test con un nivel de significación del 1% no se comprobó la relación.

La edad promedio de presentación fue de 63 años, siendo esto similar en otras investigaciones ^(4, 12, 14, 15); sin embargo no se estableció una relación significativa entre este parámetro y las clases moleculares, ni tampoco entre éste y la expresión del Ki-67 ⁽¹⁴⁾.

Al agrupar los carcinomas de mama según el subtipo histológico, las diferencias encontradas en los distintos subgrupos moleculares no fueron estadísticamente significativas ni en este trabajo ni en otros ⁽¹⁵⁾. El tipo histológico más frecuente fue el NOS.

Con respecto al grado de diferenciación, los tumores luminales en un 30,8% presentaron grado de diferenciación 1; 46,2% grado de diferenciación 2 y el 23,1% grado de diferenciación 3.

En cambio, los tumores no luminales presentaron en un 18,18% grado de diferenciación 1, 45,45% grado de diferenciación 2 y un 36,36% grado de diferenciación 3. En otro trabajo ⁽¹⁵⁾, se estableció una relación estadísticamente significativa. Los carcinomas de mama bien diferenciados se observaron con mayor frecuencia en los carcinomas de tipo luminal. Otros subtipos moleculares presentaban tumores menos diferenciados.

La población estudiada incluyó mayoritariamente pacientes con enfermedad de buen pronóstico. A pesar de ser una muestra reducida, se ha encontrado una distribución de factores pronósticos y predictivos favorables, en la mayoría de las pacientes: alta expresión de receptores tumorales, pequeño tamaño tumoral, bajos índices de proliferación celular, libres de metástasis ganglionares, neoplasias bien diferenciadas y una edad de presentación media de 63 años. Esto se ha puesto en evidencia en este trabajo como en los otros analizados.

Conclusión

El cáncer de mama representa un grave problema a nivel mundial, siendo ésta la neoplasia maligna más común entre las mujeres. A pesar de los avances médicos en tratamiento y diagnóstico, sigue mostrando una alta incidencia en todo el mundo.

Los carcinomas de mama representan un grupo muy heterogéneo de tumores. Conocer el pronóstico de una paciente con este tipo de cáncer permite, por una parte, informar al paciente y/o a sus familiares sobre la posible evolución de la enfermedad y, por otra, permite elegir el tratamiento más apropiado para cada paciente.

El propósito central de este estudio fue valorar la relación entre las clases moleculares y los principales factores pronósticos anátomo-patológicos (tamaño tumoral y presencia de metástasis ganglionares axilares).

Los resultados de esta investigación permite concluir que:

- El subtipo molecular más frecuente fue el Luminal (88,6%).
 - Se estableció una relación estadísticamente significativa entre las clases moleculares y la expresión del Ki-67, evidenciándose valores más altos de este índice en las clases no lumbales.
 - La mayor parte de los carcinomas mamarios (59,6%) presentaron un tamaño menor o igual a 2 cm. No se estableció relación entre este parámetro y las clases moleculares.
 - Los resultados sugieren que no existe relación entre tumores Lumbales con niveles de Ki-67 alto o bajo y el tamaño tumoral.
 - La mayor cantidad de casos no tuvo afección ganglionar (62,3%).
- De los ganglios con metástasis, se presentaron con mayor frecuencia las

macrometástasis (62,8%). No se estableció relación entre este parámetro y las clases moleculares.

- La edad promedio de presentación fue de 63 años. La investigación determina que no existe relación entre esta variable con las clases moleculares ni con la expresión del Ki-67.

- El subtipo histológico más frecuente fue el NOS. No se estableció relación entre este parámetro y las clases moleculares.

- Con respecto al grado de diferenciación, los datos sugieren que los tumores luminales eran bien diferenciados y los no luminales en general eran peor diferenciados.

Si bien la clasificación molecular del cáncer de mama es de gran utilidad como factor predictivo; ya que según la expresión de los diferentes marcadores inmunohistoquímicos se determina el tratamiento a instaurar, no mostró relación significativa con los factores pronósticos más importantes (tamaño tumoral y presencia de metástasis ganglionares).

Bibliografía

- 1) Lester, S. C. Carcinoma de mama. En: V. Kumar, A. Abul, N. Fausto, & J. Aster, *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2000. p. 1073 - 1093.
- 2) International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2012). Estimated cancer incidence in prevalence worldwide in 2012. *GLOBOCAN*. Recuperado el 19 de febrero de 2016, de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 3) Mendoza del Solar G., E. A. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered*. 2015; 26: 31-34.
- 4) Uribe J., H. C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010; 22(2): 109- 116.
- 5) Poblete, M. T. Marcadores de utilidad en el cáncer mamario. *Cuad. Cir*. 2001; 15: 74- 79.
- 6) Coates, A. S., E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart. "Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015." *Annals of Oncology*. 2015; 26 (8): 1533-1546.
- 7) Gago, F. Enfermedades de la mama. En: Gago, F. *Ginecología en atención primaria*. 1ª ed. Buenos Aires: Ascune Hnos; 2008.
- 8) Castro, J. J. Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica en algunos tumores solidos. En: R. Farreras, *Medicina Interna*. 17ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 1088- 1093.

- 9) Sardiñas Ponce Raysy. *Autoexamen de la mama: Un importante instrumento de prevención del cáncer de mama en atención primaria de salud*. Rev haban cienc méd [Internet]. 2009 [citado 2016 Mar 04]; 8 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000300005&lng=es&nrm=iso
- 10) Muñiz, M. M. Ginecología y Obstetricia. En: Manual CTO de Medicina y Cirugía. 9a ed. Madrid: CTO; 2014. p. 67 - 72.
- 11) Rohit Bhargava, D. J. Immunohistology of the breast. En: D. J. Dabbs. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications*. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 752 - 755.
- 12) Flores-Luna, L., Salazar-Martínez, E., Duarte-Torres, R., Torres-Mejía, G., Alonso-Ruiz, P., & Lazcano-Ponce, E. *Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama*. Salud Publica Mex. 2008; 50(2): 119-125.
- 13) González Ortega J. M., Morales Wong M. M., López Cuevas Z., Díaz Valdéz M. *Factores pronósticos del cáncer de mama*. Rev Cubana Cir. 2011; 50(1): 130-138.
- 14) M. Panal Cusatia, M. Herrera de la Muela, D. Hardisson Hernaezb, M. Choqueneira Dionisioa, A. Román Guindoa y F. J. de Santiago Garcia. *Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz*. Rev Senol Patol Mamar. 2014; 27(4):163-169.
- 15) M.A. Arrechea Irigoyen, F. Vicente García, A. Córdoba Iturriagagoitia, B. Ibáñez Beroiz, M. Santamaría Martínez, F. Guillén Grima. *Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características*

clínicas e inmunohistoquímicas. An. Sist. Sanit. Navar. 2011; 34 (2): 219-233.

16) E. J. Zepeda-Castilla, E. Recinos-Money, M. Cuéllar-Hubbe, C. D. Robles-Vidal, E. Maafs-Molina. *Clasificación molecular del cáncer de mama. Cir Ciruj. 2008;76:87-93.*

17) J. M. Ornelas-Aguirre, L. M. de la Asunción Pérez-Michel. *Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. Cir Cir. 2013; 81: p. 496 - 507.*

Anexo

Anexo I: Base de datos

	Edad en años	Tipo histológico	Grado histológico	Grado nuclear	Diámetro tumoral en cm	Ganglios axilares			IHQ				Ki-67 (%)		
						Nro ganglios	Nro ganglios afectados	tipo de metástasis	RE		RP			HER2 Score	
									Resultado		Resultado				
1	56	Ductual in situ	1	1	1	1	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	4
2	77	Ductual infiltrante	3	2	1,5	11	1	Microscópicas	Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	1+	22
3	79	NOS	2	2	1,4	4	1	Microscópicas	Positivo	90%	Positivo	85%	Negativo	0+	16
4	76	Lobulillar infiltrante			3,5	9	2	Macroscópicas	Positivo	95%	Positivo	70%	Negativo	0+	6
5	67	Lobulillar infiltrante			1,7	4	2	Microscópicas	Positivo	90%	Positivo	60%	Negativo	0+	9
6	57	Ductual infiltrante	3	2	2,8	15	5	Macroscópicas	Negativo		Positivo	70%	Positivo	3+	34
7	52	Ductual infiltrante	3	3	1,5	6	1	Macroscópicas	Positivo	90%	Positivo	95%	Negativo	1+	14
8	66	NOS	2	2	2	2	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	21
9	56	Ductual infiltrante	1	2	0,8	2	0		Positivo	80%	Positivo	60%	Negativo	0+	11
10	83	Lobulillar infiltrante	2	2	2	1	0		Positivo	80%	Positivo	80%	Negativo	1+	9
11	64	Tubular	1	1	0,8	8	0		Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	17
12	94	Papilar invasivo	2	1	2	1	0		Positivo	90%	Negativo		Negativo	0+	17
13	69	Lobulillar infiltrante	1		1,4	1	0		Positivo	75%	Positivo	40%	Negativo	0+	7
14	56	NOS	2	2	2	4	0		Positivo	80%	Positivo	65%	Negativo	0+	9
15	44	Lobulillar infiltrante			2,5	3	3	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	9
16	86	NOS	3	3	7	8	8	Macroscópicas	Positivo	60%	Positivo	40%	Negativo	1+	9
17	76	Lobulillar infiltrante			1,2	2	0		Positivo	80%	Positivo	60%	Negativo	1+	11
18	77	Lobulillar infiltrante			1,5	12	1	Macroscópicas	Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	1+	22
19	53	Ductual infiltrante	3	3	4,5	9	6	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	45%	Negativo	0+	6
20	69	Ductual infiltrante	1	1	0,8	5	0		Negativo		Negativo		Negativo	0+	8
21	52	NOS	2	2	0,7	2	0		Positivo	95%	Positivo	70%	Negativo	1+	9
22	76	Lobulillar infiltrante			3,5	8	1	Macroscópicas	Positivo	95%	Positivo	70%	Negativo	0+	6

23	37	NOS	2	3	1,8	11	7	Microscópicas	Positivo	85%	Positivo	65%	Negativo	0+	18
24	66	Papilar invasivo	3	2	3,2	1	0		Negativo		Negativo		Positivo	3+	17
25	47	Lobulillar infiltrante			2,2	1	0		Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	1+	7
26	70	NOS	1	1	2	4	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	9
27	78	NOS	3	2	2,5	2	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	11
28	62	Lobulillar infiltrante			5	3	2	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	55%	Negativo	1+	9
29	64	Lobulillar infiltrante			1,5	2	0		Positivo	80%	Positivo	80%	Negativo	1+	8
30	74	Mucinoso			2,2	9	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	12
31	73	Lobulillar infiltrante			1,8	1	0		Positivo	90%	Positivo	75%	Negativo	0+	15
32	64	Papilar invasivo	2	2	1,8	5	1	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	8
33	43	NOS	2	2	1,5	3	3	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	80%	Negativo	0+	8
34	63	NOS	2	3	1	5	0		Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	1+	20
35	64	NOS	1	1	1,2	3	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	7
36	37	NOS	2	3	1,8	11	7	Microscópicas	Positivo	85%	Positivo	65%	Negativo	0+	17
37	66	Ductual infiltrante	1	1	1	2	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	8
38	65	Ductual in situ			1,5	1	0		Positivo	30%	Positivo	40%	Positivo	3+	7
39	65	Lobulillar infiltrante			1,2	4	0		Positivo	90%	Positivo	85%	Negativo	0+	6
40	64	NOS	2	2	2,4	2	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	8
41	55	NOS	3	3	2	1	0		Positivo	80%	Positivo	55%	Negativo	1+	9
42	47	NOS	3	3	1,4	6	1	Macroscópicas	Positivo	90%	Positivo	70%	Negativo	1+	21
43	36	Medular	2	3	1,1	2	0		Negativo		Negativo		Negativo	0+	10
44	44	Lobulillar infiltrante			1,2	11	0		Positivo	40%	Positivo	95%	Negativo	0+	10
45	39	Ductual in situ	2	3	2,5	5	0		Positivo	88%	Positivo	60%	Negativo	1+	6
46	77	Ductual infiltrante	2	2	3,5	7	4	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	8
47	66	Papilar invasivo	2	2	2,5	1	0		Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	0+	6
48	52	Lobulillar infiltrante			0,8	7	0		Positivo	90%	Positivo	75%	Negativo	0+	7
49	71	Lobulillar infiltrante			11,5	6	6	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	4
50	60	Ductual infiltrante	3	3	2,5	6	0		Positivo	60%	Positivo	50%	Negativo	1+	21
51	47	NOS	2	2	4,5	1	1	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	10
52	68	Ductual infiltrante	3	3	1	6	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	15
53	65	Ductual in situ	1	1	0,9	5	0		Positivo	90%	Positivo	80%	Negativo	0+	6
54	74	Ductual infiltrante	1	3	2,8	1	0		Positivo	30%	Positivo	40%	Negativo	1+	16
55	65	Metaplásico	2	2	4,8	3	0		Negativo		Negativo		Negativo	0+	30

56	68	Ductual infiltrante	3	3	2	5	3	Macroscópicas	Positivo	30%	Positivo	25%	Negativo	0+	22
57	47	Lobulillar infiltrante			2,5	1	0		Positivo	90%	Positivo	75%	Negativo	0+	6
58	70	Ductual in situ	3	3	0,5	5	0		Positivo	50%	Positivo	50%	Negativo	1+	10
59	58	Ductual infiltrante	2	2	1,8	16	4	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	10
60	67	Ductual infiltrante	2	3	2	7	0		Negativo		Negativo		Negativo	0+	21
61	46	Ductual infiltrante	1	2	3,5	2	0		Positivo	20%	Positivo	30%	Positivo	3+	10
62	37	Ductual infiltrante	2	3	2,5	11	1	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Positivo	3+	9
63	65	Ductual infiltrante	2	2	5	11	10	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	10
64	61	Ductual infiltrante	2	2	2,5	7	0		Positivo	80%	Positivo	50%	Negativo	1+	25
65	66	Ductual infiltrante	2	2	1	7	1	Macroscópicas	Positivo	85%	Positivo	70%	Negativo	1+	20
66	73	Ductual infiltrante	3	3	2,5	3	2	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	7
67	63	Ductual infiltrante	2	2	1,8	2	0		Positivo	80%	Positivo	90%	Negativo	0+	8
68	76	Ductual infiltrante	1	1	1,5	2	0		Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	4
69	43	NOS	3	2	2,8	10	2	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	55%	Negativo	0+	8
70	27	Mucinoso			2,5	2	0		Positivo	60%	Positivo	35%	Negativo	0+	4
71	77	Lobulillar infiltrante			2	8	1	Microscópicas	Positivo	95%	Positivo	95%	Negativo	0+	8
72	75	NOS	1	1	2,5	7	1	Microscópicas	Positivo	60%	Positivo	50%	Negativo	0+	4
73	65	NOS	2	3	2,8	5	0		Positivo	30%	Positivo	20%	Positivo	3+	23
74	44	Ductual infiltrante	1	1	0,7	6	2	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	55%	Negativo	0+	14
75	50	NOS	3	2	1	5	0		Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	4
76	65	NOS	2	3	1,3	2	0		Positivo	95%	Positivo	85%	Negativo	0+	3
77	47	Ductual infiltrante	3	3	8	1	1	Macroscópicas	Positivo	30%	Positivo	20%	Positivo	2+	18
78	61	Ductual infiltrante	1	1	3	4	1	Microscópicas	Positivo	95%	Positivo	85%	Negativo	0+	3
79	67	NOS	2	2	2	6	4	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	35%	Negativo	0+	19
80	45	NOS	1	3	2	13	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	7
81	85	NOS	3	2	6,5	3	1	Microscópicas	Positivo	60%	Positivo	74%	Negativo	0+	3
82	75	Ductual infiltrante	3	2	2,5	9	2	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	12
83	50	Lobulillar infiltrante			0,3	2	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	9

84	83	Ductual infiltrante	1	2	1,5	1	0		Positivo	90%	Positivo	75%	Negativo	0+	13
85	55	NOS	1	1	0,9	11	0		Positivo	85%	Positivo	60%	Negativo	1+	12
86	49	Lobulillar infiltrante			2,4	1	0		Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	1+	9
87	70	Mucinoso	1	1	4,5	1	0		Positivo	80%	Positivo	75%	Negativo	0+	6
88	78	NOS	2	2	1,2	1	0		Positivo	90%	Positivo	40%	Negativo	0+	8
89	80	Ductual in situ	2	2	1,7	1	0		Positivo	90%	Positivo	30%	Negativo	0+	6
90	48	NOS	2	2	1,5	4	0		Positivo	80%	Positivo	40%	Negativo	0+	6
91	67	Ductual infiltrante	1	1	1,2	2	0		Positivo	80%	Positivo	40%	Negativo	1+	5
92	59	Ductual infiltrante	2	2	3,5	2	0		Positivo	98%	Positivo	90%	Negativo	0+	6
93	69	NOS	1	1	0,1	6	0		Positivo	70%	Positivo	80%	Negativo	1+	9
94	75	NOS	2	2	0,8	2	0		Positivo	90%	Positivo	35%	Negativo	0+	8
95	40	Micropapilar infiltrante	2	3	3	21	21	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	45%	Negativo	0+	5
96	82	NOS	2	2	1	2	0		Positivo	90%	Positivo	50%	Negativo	0+	5
97	67	Lobulillar infiltrante			1,8	1	0		Negativo		Negativo		Negativo		45
98	58	NOS	1	2	2,2	2	0		Positivo	98%	Positivo	70%	Negativo	0+	3
99	77	NOS	3	1	1	1	0		Positivo	90%	Positivo	70%	Negativo	1+	8
100	74	Ductual infiltrante	2	2	1,8	8	2	Macroscópicas	Positivo	40%	Positivo	70%	Negativo	0+	8
101	73	Ductual infiltrante	1	1	2	7	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	7
102	65	NOS	2	2	2	2	1	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	9
103	73	NOS	2	2	1,2	2	0		Positivo	95%	Positivo	40%	Negativo	0+	7
104	70	Lobulillar infiltrante		1	0,8	3	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	9
105	77	Papilar invasivo	2	2	2	2	0		Positivo	95%	Positivo	70%	Negativo	1+	7
106	66	Papilar invasivo	1	1	2,5	7	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	5
107	72	Papilar invasivo	1	1	3,8	5	2	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	23
108	56	Ductual infiltrante	3	3	4,5	5	5	Macroscópicas	Positivo	60%	Positivo	35%	Negativo	1+	18
109	72	Ductual infiltrante	3	3	2,5	3	0		Positivo	60%	Positivo	80%	Negativo	1+	17
110	68	NOS	2	2	2,5	3	0		Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	1+	18
111	74	Lobulillar infiltrante			1	1	0		Positivo	60%	Positivo	45%	Negativo	1+	18
112	49	NOS	1	2	2,5	5	2	Microscópicas	Positivo	90%	Positivo	50%	Negativo	0+	4
113	51	Ductual infiltrante	2	2	2,8	13	8	Macroscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	8
114	49	Lobulillar infiltrante			1,2	2	1	Microscópicas	Positivo	80%	Positivo	70%	Negativo	0+	8