



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN
DE SERVICIOS DE SALUD GERENCIA DE
SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**ANÁLISIS CLÍNICO PATOLÓGICO Y COMPORTAMIENTO CLÍNICO A 5 AÑOS DEL
CANCINOMA DE MAMA DUCTAL, SEGÚN CLASIFICACIÓN MOLECULAR, EN MUJERES
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS EN
UN PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2005 A ENERO DEL 2007**

**TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. DIANA MENDOZA ELIZARRARAZ

PROFESOR DEL CURSO:

DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO.

ASESORES DE TESIS:

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ

DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO

DR. CESAR ALBERTO CRUZ
SANTIAGO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D. F. 12 DICIEMBRE 2012

DR. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO Y TITULAR
DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

DRA. ROSA MARIA VICUÑA GONZALEZ
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE ANATOMIA PATOLOGICA

**DR. CESAR ALBERTO
CRUZ SANTIAGO**
ASESOR DE ESTADISTICO

Agradecimientos

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha y esfuerzo constante, porque han sacrificado gran parte de su vida para formarme y porque nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por mis logros que son suyos y por lo que hoy soy ¡Gracias Papás!

Gracias Amor por tu apoyo incondicional, por creer en mí fielmente y porque siempre estás cuando te necesito, gracias por ser parte de mi vida, porque sin ti este logro que es de ambos no sería lo mismo.

Gracias Dra. Rivera, Doctoras Lety, Vero, Rosita por darme la oportunidad de ser parte de su equipo, por sus enseñanzas, por su confianza que depositaron en mí, gracias por mostrarme que pueden ser excelentes maestras, pero que son mejores seres humanos.

*Hay hombres que luchan un día y son buenos.
Hay otros que luchan un año y son mejores.
Hay otros que luchan muchos años y son muy buenos.
Pero hay quienes luchan toda la vida, esos son imprescindibles.*

Bertolt Brecht

ÍNDICE

Marco teórico

Historia del cáncer de mama.....	5
Embriología.....	7
Anatomía.....	7
Factores de Riesgo.....	8
Clasificación de la OMS de cáncer de mama.....	13
Variantes histológicas de carcinoma ductal infiltrante.....	14
Gratificación histológica.....	25
Etapificación.....	27
Clasificación molecular del cáncer de mama.....	33
Justificación.....	41
Pregunta de tesis.....	41
Hipótesis.....	41
Objetivos.....	42
Materiales y métodos.....	42
Resultados y análisis estadístico.....	46
Discusión.....	52
Conclusiones.....	54
Bibliografía.....	55

MARCO TEORICO

HISTORIA DE CARCER DE MAMA

El cáncer de mama puede ser una de las formas más antiguas conocidas de los tumores cancerosos en los seres humanos. La descripción más antigua de cáncer fue descubierta en Egipto y data de aproximadamente 1600 antes de Cristo. El Papiro de Edwin Smith describe 8 casos de tumores o úlceras de la mama que fueron tratados con cauterización. El escrito dice sobre la enfermedad, "No existe un tratamiento."

Durante siglos, los médicos describieron casos similares en sus prácticas, con la misma conclusión. No fue hasta que los médicos lograron un mayor entendimiento del sistema circulatorio en el siglo 17 que puedan establecer un vínculo entre el cáncer de mama y los ganglios linfáticos en la axila.

El cirujano francés Jean Louis Petit (1674-1750) y más tarde el cirujano escocés B. Bell (1749-1806) fueron los primeros en extraer los ganglios linfáticos, tejido mamario y el músculo del pecho subyacente. Su exitosa labor fue llevada a cabo por William Stewart Halsted, que comenzó a realizar mastectomías en 1882.

La mastectomía radical de Halsted suelen participar la extirpación de ambos senos, ganglios linfáticos asociados, y los músculos pectorales subyacentes. Esto condujo a menudo a largo plazo del dolor y la discapacidad, pero se consideró necesario para evitar la reaparición del cáncer. Mastectomía radical sigue siendo la norma hasta la década de 1970, cuando una nueva comprensión de la metástasis del cáncer llevó a percibir como una enfermedad sistémica, así como una localizada, y los procedimientos más moderados se han desarrollado que probaron ser igualmente efectivos.

Destacadas mujeres que murieron de cáncer de mama son la emperatriz Teodora, esposa de Justiniano, Ana de Austria, madre de Luis XIV de Francia, Mary Washington, la madre de George, y Rachel Carson, el ambientalista.

Posteriormente el carcinoma intraductal fue definido patológicamente a principios del siglo XX, principalmente en cirujanos que se interesaron en estudios microscópicos de los tumores que encontraban clínicamente. Entre los primeros estudios están los de J. C Warren, un cirujano de Boston, la investigación de Warren sobre “involución anormal” o enfermedad quística le llevo a concluir que el carcinoma podría desarrollarse por una transición a partir de una lesiones hiperplasias ductales:

Es precisamente bajo estas condiciones que nosotros encontramos con mayor frecuencia la combinación de involución anormal y carcinoma. La etapa de transición se observa cuando el epitelio no se confina mas a la cavidad quística sino que interrumpe a través de la membrana limitante y e infiltra en las estructuras adyacentes¹.

Durante las décadas del siglo XX, otros dos cirujanos, sir G. Lenthal Cheatle del King's College Hospital de Londres Y Joseph Colt Bloodgood del John 's Hopkins University Hospital de Baltimore, Maryland, realizaron estudios patológicos y clínicos de lesiones proliferantes ductales de mama¹.

Las primeras descripciones del carcinoma intraductal bosquejan los patrones estructurales importantes de la enfermedad, todavía reconocidos. El carcinoma micropapilar fue ilustrado Cheatle en el año de 1920 y Por Bloodgood en 1921, sin embargo este término no fue utilizado por ninguno de estos autores. Bloodgood dirigió también su atención al problema de distinguir entre las lesiones hiperplasicas “límitrofes“ y el carcinoma intraductal. Cheatle se refirió a la proliferación micropapilar como acordonada e hizo notar la apariencia de carreta del carcinoma en un ducto afectado. Hoy muchos describen el foco “en carreta” como cribiforme. Muir atribuyo el termino cribiforme a un articulo de Schultz-Browns sobre carcinoma de mama contenido en el manual de Henkel y Lubarsh del año 1931¹.

La existencia de los patrones comedo y cribiforme del carcinoma intraductal se hace fácilmente evidente en la presentación de Bloodgood quien ilustro un tumor clasificado como comedocarcinoma¹.

Bloodgood reconoció dos tipos de comedocarcinomas a los cuales se refirió como comedocarcinoma puro y comedocarcinoma con áreas de cáncer de mama completamente desarrollado, siendo el

primer patrón intraductal y el segundo parcialmente invasor. El autor observo que era mas probable que los tumores grandes con hallazgos macroscópicos tipo comedo estuvieran en la categoría de invasores. El seguimiento revelo que treinta por ciento de las pacientes con comedocarcinoma invasor, con ganglios negativos, desarrollaron metástasis y fallecieron por la enfermedad¹.

EMBRIOLOGIA

Durante el desarrollo intrauterino la primera manifestación de las glándulas mamarias se presenta en forma de un engrosamiento a manera de banda en la epidermis, la línea mamaria o pliegue mamario. En el embrión de siete semanas, esta línea se extiende a ambos lados del cuerpo, desde la base de la extremidad superior hasta la región de la extremidad inferior. Aun cuando la parte principal de la línea mamaria desaparece poco después de formarse, persiste un pequeño segmento en la región torácica y se introduce en el mesénquima subyacente. En este sitio forma 16 a 24 brotes, los cuales a su vez dan origen a pequeñas evaginaciones macizas. Al final de la vida intrauterina los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactóforos, mientras que las evaginaciones consituyen los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula.

En un principio los conductos galactóforos desembocan en un pequeño hundimiento epitelial, poco después del nacimiento éste hundimiento se convierte en pezón por proliferación del mesénquima subyacente².

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La mama en reposo consta de entre seis y diez sistemas principales de conductos, cada uno de los cuales esta dividido en lobulillos; las unidades funcionales del parénquima mamario. Cada sistema ductal drena a través de una vía excretora independiente o seno lactífero. Las sucesivas ramificaciones de los conductos galactóforos en dirección distal terminan en los conductos terminales. Antes de la pubertad, el complejo sistema de conductos ramificados terminan en fondos ciegos, pero al comienzo de la menarca, prolifera distalmente, formando unos treinta conductillos o

ácinos revestidos de epitelio. Cada conducto terminal y su conductillo componen las unidades lobulillares ductales terminales².

La areola, el pezón y las desembocaduras de los conductos galactóforos principales están revestidos de epitelio escamoso estratificado. El revestimiento de los conductos mamarios principales se convierte en un epitelio columnar pseudoestratificado y después en un epitelio cuboidal de dos capa. Por debajo del epitelio de revestimiento, más prominente, puede verse una capa baja de células aplanadas (células mioepiteliales). Las células mioepiteliales contienen miofilamentos orientados paralelamente al eje largo del conducto. Siguiendo exactamente el contorno de los conductos y conductillos existe una membrana basal. Los lobulillos están incluidos en un estroma laxo, delicado, mixomatoso que contiene linfocitos dispersos (tejido conectivo intralobulillar), y cada uno de los lobulillos está incluido en un estroma interlobulillar más denso, calágeno y fibroso².

FACTORES DE RIESGO

Edad

El cáncer de mama raramente se encuentra antes de los 25 años de edad, salvo en ciertos casos familiares. La incidencia aumenta a los largo de la vida de la mujer. Un 77% de los casos se producen en mujeres mayores de 50 años de edad. La edad media de diagnóstico es de 64 años³.

Menarquía

Las mujeres que tienen la menarquía con menos de 11 años de edad presentan un riesgo aumentado del 20 % en comparación con mujeres que llegan a la menarquía con más de 14 años de edad. La menopausia tardía también aumenta el riesgo, aun que no se ha cuantificado su magnitud¹.

Primer nacimiento

Las mujeres con el primer embarazo a término con menos de 20 años de edad tienen la mitad de riesgo de las mujeres nulíparas o las mujeres que tuvieron el primer hijo con mas de 35 años de edad³.

Familiares con cáncer de mama

El riesgo aumento con el numero de familiares de primer grado afectadas (madre, hermana e hija). Sin embargo la mayoría de canceres se produce en mujeres in antecedentes, ya que solo el 13 % de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar de primer grado afectada y solo el 1 % dos o más. A su vez, mas de 87 % de las mujeres con antecedentes familiares no desarrollará cáncer de mama.

Hiperplasia atípica

Se asocia mayor riesgo cuando la biopsia previa muestra hiperplasia atípica.

Raza

Aunque la incidencia global de cáncer de mama es menor en mujeres de origen afroamericano, las mujeres de esto grupo se presentan en fase mas avanzada y tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con mujeres de raza blanca. Factores sociales como un menor acceso a la asistencia sanitaria y el menor uso a la mamografía explican parte de la diferencia, pero los factores genéticos también intervienen. Se diagnóstica un mayor número de canceres de mama en mujeres menores de 40 años de edad de raza negra que de raza blanca. Los carcinomas de mujeres de raza negra tiene un grado nuclear mas alto, con mas frecuencia carecen de receptores hormonales y tienen diferentes tipos de mutaciones esporádicas del p53. Las mujeres de raza blanca tienen las tasas mas altas de cáncer de mama el riesgo de desarrollar un cáncer invasor en los siguientes 20 años a los 50 años de edad es de 1 de cada 15 mujeres de raza blanca, 1 de cada 20 en afroamericanas, 1 de cada 26 en habitantes de islas Asia/pacifico y 1 de cada 27 mujeres hispanas³.

Exposición a estrógenos

El tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico aumenta ligeramente el cáncer de mama en las usuarias habituales pero podría no aumentar el riesgo de muerte. Estrógenos y progesterona administrados conjuntamente aumenta el riesgo mas que los estrógenos solos. Se ha descrito un aumento de carcinomas lobulillares invasores y otros carcinomas con receptores estrógenicos positivos en este grupo de pacientes. La reducción de los estrógenos endógenos con una ooforectomia disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en hasta el 75%³.

Exposición a radiaciones

Las mujeres expuestas a radioterapia o radiación después de la explosión de una bomba atómica tienen una mayor incidencia de cáncer de mama. El riesgo aumenta cuanto menor es la edad y mayor la dosis de radiación. Las mujeres adolescentes y de alrededor de 20 años de edad sometidas a radiación en manto por enfermedad de Hodgkin tienen un riesgo del 20 al 30% de desarrollar un cáncer de mama entre 10 y 30 años después del tratamiento³.

Influencia geográfica

Las tasas de incidencia del cáncer de mama en Estados Unidos y Europa son cuatro a siete veces más altas que en otros países. El cáncer de mama aumentado en inmigrantes a Estados Unidos durante varias generaciones.

Cáncer de mama y herencia

Todas las neoplasias son consecuencia de una acumulación de anomalías genéticas que producen inestabilidad del genoma y pérdida de la regulación del crecimiento normal en la célula tumoral.

Entre el 5-10 % de los cánceres mamarios son el resultado de la herencia autosómica dominante de un gen mutado. La neoplasia mamaria es uno de los aspectos, del síndrome del cáncer mamario hereditario de inicio temprano, síndrome de cáncer de mama y ovario, síndrome de Li-Fraumeni, la enfermedad de Cowden, el síndrome de Muir-Torre y el de Peutz-Jeghers.

Cáncer de mama hereditario de inicio temprano y síndrome de cáncer mamario ovárico

Asociado inicialmente con una anomalía genética en el brazo largo del cromosoma 17, el locus del gen responsable fue identificado en la región cromosómica 17q21, siendo posteriormente clonado y secuenciado como BRCA 1. Se han identificado gran número de mutaciones en diferentes alelos de BRCA 1, la mayor parte de las cuales (86 %) da por resultado una terminación prematura de la proteína BRCA 1. Diferentes alelos se asocian con distintos riesgos de desarrollar el cáncer de mama y ovario. Se ha demostrado que la mutación en BRCA1 es responsable del 45 % de los cánceres de mama hereditarios.

El 80 % de las familias en las que hay casos múltiples de cáncer mamario y ovárico tienen mutaciones del gen BRCA 1. Las mujeres con un BRCA 1 mutado tienen una probabilidad del 90 % de presentar un cáncer de mama, con una edad media de inicio de 45 años. La probabilidad de neoplasia en la mama contralateral varía entre un 40 y un 87 % hacia los 70 años. Las mutaciones del gen BRCA 1 no parecen incrementar el riesgo de cáncer mamario en varones, aunque los portadores de mutaciones de BRCA 1 pueden transmitir el alelo de alto riesgo a sus descendientes.

En 1994, Wooster y Cols, descubrieron el enlace de una región sobre el brazo largo del cromosoma 13 con dicho cáncer en familias no relacionadas con BRCA 1. La región denominada BRCA 2 se encuentra en el mapa en 13q12-13. El gen BRCA 2 es responsable del 35 % de los cánceres de mama hereditarios y se relaciona con el 70 % de las familias con cáncer no vinculadas al BRCA 1.

Sd. de Li-Fraumeni:

El cáncer mamario es la manifestación más frecuente de que incluye entre otros tumores cerebrales, laringeos, leucemia, sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, y cáncer corticosuprarrenal.

El 50 % de los pacientes presenta uno de los tumores antes de los 30 años, y el 90 % antes de los 60 años.

Puede ser causado por una mutación en línea germinal del gen TP53, si bien no aparece en todos los individuos. TP53 codifica una fosfoproteína nuclear de cuyo funcionamiento normal depende la

interrupción del ciclo celular o apoptosis ante un daño del DNA. La ausencia de este efecto inhibitorio contribuye a la acumulación de mutaciones en el DNA.

Síndrome de Muir-Torre

Comprende la asociación de tumores cutáneos y adenocarcinoma de las vías gastrointestinales y genitourinarias.

Las mujeres tienen una probabilidad del 12 % de padecer un cáncer de mama. Lynch propuso que este síndrome pudiera ser una variante fenotípica del Sd. de Lynch II, o no poliposis del colon hereditaria (HNPCC). En ambas se encontrarían implicados genes de reparación del DNA desiguales (MSH2).

Enfermedad de Cowden

Es una rara enfermedad autosómica dominante que incluye; cáncer de mama bilateral (50 % antes de los 50 años), triquilemomas faciales múltiples, queratosis acrales, papilomatosis bucales, poliposis gastrointestinales, tumores de las vías genitales femeninas y tumores tiroideos benignos y malignos. No se ha podido identificar el gen causante.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta con poliposis hamartomatosa de tubo digestivo (especialmente intestino delgado) y manchas de melanina en los labios y la mucosa bucal. El cáncer de mama generalmente es bilateral y ocurre entre los 20 y 40 años. La anomalía genética responsable es desconocida.

Los avances en el conocimiento del sustrato genético del cáncer de mama, han planteado nuevos conceptos diagnósticos y terapéuticos. Aquellas mujeres cuyo elevado riesgo de padecer la enfermedad ha sido identificado mediante una adecuada historia familiar y confirmado a través de estudios genéticos (BRCA 1, BRCA 2), son candidatas a nuevos protocolos de vigilancia intensiva, a

su incorporación a ensayos clínicos de nuevos fármacos de quimioprevención así como a la controvertida mastectomía profiláctica.

CLASIFICACION GENERAL

Derivan del epitelio ductoglandular. Son los tumores más frecuentes de la mama. Las clasificamos en:

1. Carcinomas in situ. Son aquellos en los que no se observa que la proliferación neoplásica microscópicamente invada el estroma, quedando confinados al interior de los ductos. Se dividen en:
 - a. Carcinoma ductal in situ. Engloba diferentes morfologías que tienen diferente riesgo de invasión o recidiva tras el tto.
 - C.I. tipo comedo: se asocia a agresividad.
 - C.I. cribiforme: pronóstico favorable.
 - C.I. papilar: su pronóstico está en relación a la necrosis
 - b. Carcinoma lobulillar in situ. Lo consideramos un marcador de incremento de riesgo para el desarrollo de carcinoma invasivo de diez veces superior a la población normal. Puede desarrollar el invasivo en cualquiera de las dos mamas y el invasivo puede ser lobulillar o ductal.
2. Carcinomas infiltrantes. Constituyen el 95% de las neoplasias malignas de la mama. Los clasificamos en:
 - a. Carcinomas invasivos de origen ductal. Son tumores que afectan a los ductos y que invaden la membrana basal. Constituyen el 75 al 80% de todos los carcinomas de la mama. Hay varias formas:
 1. Forma clásica. Representa el 75% de los casos.
 2. Carcinoma tubular. Tiene pronóstico favorable.
 3. Carcinoma cribiforme. Tiene pronóstico favorable.
 4. Carcinoma mucoide. Tiene pronóstico favorable.
 5. Carcinoma medular. Tiene pronóstico favorable.

6. Carcinoma secretor o juvenil. Tiene pronóstico favorable.
 7. Carcinoma papilar.
 8. Carcinoma apocrino invasivo. No tiene connotaciones pronósticas.
 9. Carcinoma angiofilo. Mismo pronóstico que el clásico.
 10. Carcinoma metaplásico. Más agresivo
 11. Carcinoma escamoso. Más agresivo.
 12. Carcinoma inflamatorio. Se asocia a agresividad.
 13. Enfermedad de Paget de la mama. Su pronóstico está en relación a las características infiltrativas del tumor originario.
 14. Carcinoma adenoide quístico. Buén pronóstico.
- b. Carcinoma invasivo de origen lobulillar. Son menos frecuentes que los ductales y fundamentalmente se reconocen dos variantes de similar pronóstico.
 0. Forma clásica.
 1. Forma en anillo de sello.
 - c. Carcinomas mixtos. Formado por proliferación ductal y glandular. Tienen el mismo pronóstico que los clásicos.
 - d. Carcinomas no clasificables

VARIANTES HISTOLOGICAS

Carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico.

Los carcinomas sin patrón en específico incluyen la mayoría de los carcinomas del 70 al 80%.

A la exploración macroscópica, la mayoría de los carcinomas son firmes duros y de bordes irregulares. En el centro del carcinoma existen pequeños focos punteados o estrías de estroma elastocica blanca y ocasionalmente pequeños focos de calcificación. Al cortarlo o rasparlo se oye un sonido chirriante característico (parecido a una castaña de agua). Menos frecuentemente los carcinomas tienen un borde bien delimitado y pueden ser de consistencia blanda a firme. Estos carcinomas muestran un amplia gama de aspectos. Los tumores bien diferenciados consisten en

túbulos revestidos por células mínimamente atípicas y ocasionalmente puede ser difícil diferenciarlos de lesiones esclerosantes benignas. Estos expresan típicamente receptores hormonales y sobreexpresión de Her 2. Otros están formados por sabanas anastomóticas de células pleomórficas y tienen menos posibilidades de expresar receptores hormonales y Her 2. La mayor parte de carcinomas inducen un aumento importante de estroma desmoplásica, fibrosa, densa, dando al tumor una consistencia dura a la palpación y sustituyendo a la grasa, provocando una zona de densidad monográfica (carcinoma escirroso).

Los carcinomas de TNE se acompañan de cantidades variables de carcinoma ductal in situ (CDIS) habitualmente se correlaciona con el grado de carcinoma invasor. Por ejemplo, el CDIS tipo comedo se asocia a carcinomas pobremente diferenciados. Los carcinomas asociados a una gran cantidad de CDIS requieren escisiones extensas con márgenes amplios para reducir las recidivas locales³.

Carcinoma medular

El término “Carcinoma medular” (CM) data desde el siglo XIX en que fue inicialmente descrito por Geschickter, pero la entidad moderna fue introducida en 1949 por Moore y Foote, quienes describieron un carcinoma con un infiltrado linfóide, un pronóstico favorable y baja frecuencia de metástasis. Casi 3 décadas más tarde Ridolfi y cols en 1977 propusieron criterios histopatológicos específicos para su diagnóstico y al establecer diferencias entre los Carcinomas Medulares Típicos (CMT) y Atípicos (CMA) se ha observado una más baja incidencia del CMT.

Entre los criterios histológicos aplicados por Ridolfi y Cols conlleva una combinación necesariamente de 5 características:

- a) Tumor bien circunscrito.
- b) Una arquitectura sincitial en al menos el 75% de las áreas examinadas.
- c) Infiltración estromal difusa con linfocitos y células plasmáticas.
- d) Ausencia de diferenciación tubular y/o componente intraductal, es decir, formas de patrones glandulares.
- e) Anisonucleosis moderada o marcada.

Además de los criterios histopatológicos de Ridolfi y cols. existen también los de Wargots y Silverberg y los de Pedersen y cols, siendo más utilizada en la actualidad los de Ridolfi y cols. El carcinoma medular se presenta en el 3% de todos los cánceres mamarios excepto en las familias con mutaciones de BRCA-1 en las cuales puede incidir hasta un 13% de los cánceres. Se habla de un paradoja biológica al ser considerado el CM de la mama como un subtipo de Cáncer Ductal infiltrante (CDI) con un pronóstico más favorable que otros subtipos de CDI, a pesar de esto contrasta con su morfología anaplásica, es decir, con la presencia de un grado nuclear alto correlacionado con la aneuploidía del DNA y un elevado índice mitótico correlacionado con la fracción elevada de la fase S a través de la citometría de flujo. El comportamiento del perfil inmunofenotípico del CM explica en parte los mejores resultados clínicos de esta enfermedad.

El Carcinoma Medular de la mama es un tumor maligno de origen ductal, no tan frecuente como el Carcinoma Escirroso, de mejor pronóstico que puede alcanzar un tamaño voluminoso. Tiene una consistencia mucho menor que El escirroso debido a que no tiene tanto tejido colágeno. El tumor generalmente es esférico, blando y la superficie de corte es friable. Son tumores bien definidos y que parecen estar encapsulados. El tejido es más o menos homogéneo de color grisáceo con focos amarillos opacos o rojo oscuro debido a necrosis o hemorragias. Clásicamente está constituido por células voluminosas que infiltran el tejido mamario con presencia de linfocitos y algunos plasmocitos en el estroma con escaso colágeno. El CM tiene características macroscópicas, microscópicas y ultraestructurales que permiten diferenciarlo bien. Los CM son pobres en receptores estrogénicos, lo cual constituye una contradicción, pues al tener un pronóstico mejor deberían tener más receptores estrogénicos.

Últimamente se han descrito variedades diferentes, que incluye El Cáncer Medular Típico y patrones Atípicos de Carcinoma Medular. Recientemente se ha visto que el uso de marcadores bioquímicos tales como Her 2/neu, p53, M1B1, bcl-2 y Receptores Hormonales pueden potencialmente ayudarnos en el diagnóstico diferencial de estas variedades diferentes de CM y en el manejo de estos pacientes.

De esta manera podemos decir que cánceres mamarios asociados a mutaciones de BRCA 1, con alto grado histopatológico, acumulación de p53 y negatividad de los receptores de estrógeno inequívocamente corresponde a Carcinoma Medular Típico.

La citología aspirativa con aguja fina en los casos de CMT muestra más atípia nuclear severa y macronucleolos que en los casos de Carcinomas ductales no Medulares y que en los CMA. Al estudio ultraestructural se observan células grandes voluminosas, de núcleo prominente, con ligeras escotaduras, a veces tienen microvellosidades en la superficie y en otras ocasiones están desprovistas de ellas. Estas Microvellosidades suelen ser cortas y de distinto grosor. Se caracterizan por numerosas luces intracitoplasmáticas.

Entre los hallazgos sonográficos en el CM Típico de la mama se encuentran:

- a) Contornos uniformes, circunscritos en el 75% de los casos.
- b) Reforzamiento posterior hasta en el 50% de los casos.

La Mamografía pudiera no ayudar a distinguir entre los CMT de los CMA. Se han descrito Microcalcificaciones y bordes espículados pero la histopatología siempre será requerida para confirmar el diagnóstico.

Carcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso es un carcinoma ductal invasor de bajo grado de malignidad que se caracteriza por células tumorales inmersas en cúmulos de moco extracelular. Se lo conoce también como carcinoma coloide, carcinoma gelatinoso o carcinoma mucoide.

Es un tumor generalmente blando. Cuando se realiza la punción percibe la penetración de la aguja en un tumor blando "sin resistencia". El aspecto macroscópico al expulsar el material sobre el portaobjeto es mucoide (transparente, filante) y el material tiende a coagular (ponerse blanquecino) al ser inmerso en alcohol 96°. A veces la muestra puede contener algo de sangre lo cual se debe a que el moco está surcado por capilares sanguíneos.

Aspecto microscópico: Es un cáncer que no se diagnostica por los criterios citológicos de malignidad sino por el aspecto general del preparado.

Sobre el fondo se reconoce abundante moco. La parte epitelial del tumor aparece como islotes con perfecta cohesión intercelular flotando sobre el fondo, de límite bien neto. Es difícil ver detalles nucleares porque las estructuras tridimensionales son grandes. El grado nuclear es casi siempre I.

Es muy característico encontrar capilares sanguíneos anastomosados en redes complejas y a veces se puede ver hematíes transcurriendo por el interior. No todos los carcinomas mucinosos son iguales y los hay con mayor atipia (I - II), células con moco intracitoplasmático y/o menor cohesión intercelular lo cual se debe a que los carcinomas mucinosos pueden ser puros o no; Un carcinoma puede ser considerado "puro" cuando la parte mucinosa alcanza el 90%. Si el componente mucinoso es menor, entre el 10 y el 90% y el resto tiene las características de un carcinoma ductal NOS (not otherwise specified), se considera al tumor como "mixto". Y si el componente mucinoso es menor al 10%, se clasifica al tumor por el componente dominante.

Incidencia: 0.8 a 5,3% de todos los cánceres de mama. Ocurre en edades más avanzadas que el carcinoma común: Edad media: 62 - 68 años.

Macroscópicamente son tumores bien circunscriptos, bordes expansivos, no infiltrativos. Miden de 0,5 a 20 cm. Media 3,7 cm.

El subtipo "a": Mayor contenido de moco extracelular, células en anillos, cintas, festones, vasos en el moco. Las estructuras epiteliales parecen flotar en el moco. Sin reacción inflamatoria. Los núcleos de las células neoplásicas son irregulares, a veces gigantes o bi lobulados, grado 1 - 2. Nucleolos pequeños, a veces espumoso. No se detecta mucina intracitoplasmática.

El subtipo "b": Células neoplásicas en grupos redondeados, ovoides, o alargados, aislados o confluentes, inmersos en el moco. Bordes en empalizada. Vasos y hemorragias frecuentes en el moco. A veces células sueltas o de aspecto plasmocitoide. Necrosis hasta en el 28%. Grado nuclear I. Mitosis raras. A veces células en anillo de sello o lucas intracitoplasmáticas.

Pronóstico: Depende de tres factores: la pureza, el tamaño y la detección de metástasis linfáticas.

El carcinoma mucinoso "puro" es el de mejor pronóstico, mejor aún si el tamaño es menor que 1 cm. Cuando no hay metástasis no se registra muertes en el mediano plazo. La existencia de metástasis es el factor predictivo más importante.

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular infiltrante de mama es un tumor muy bien diferenciado. Los carcinomas puramente tubulares representan sólo el 2% de los carcinomas mamarios. Como suelen ser generalmente lesiones muy pequeñas y no palpables, son difíciles de localizar. Sin embargo, con el progreso de las técnicas de cribado, es posible que sean más frecuentes de lo que habíamos pensando en un principio. Según algunos autores, el carcinoma tubular infiltrante podría ser una fase de transición que progresaría hacia una forma menos diferenciada y sería sustituida por una neoplasia ductal. Su aspecto es estrellado en la mamografía, con bordes mal definidos, lo que da una imagen muy parecida a una cicatriz radial. Se localizan en pequeños grupos, lo más frecuente en asociación con otro carcinoma. El carcinoma túbulo-lobulillar es, por ejemplo, un carcinoma tubular asociado a un carcinoma lobulillar.

Su crecimiento es lento, y el pronóstico es bueno ya que las metástasis ganglionares son poco frecuentes, salvo si se asocia a otro carcinoma. Existen focos de carcinoma intraductal en casi todos los casos, de patrón papilar, cribiforme o ambos. Las células son muy uniformes y están en túbulos dentro de un estroma fibroso. Las glándulas están típicamente formadas por una única capa de células cúbicas claras, sin células mioepiteliales. La superficie de las células muestran pequeñas protrusiones hacia el interior de las luces glandulares.

En citología, la imagen general es la de un fibroadenoma. La celularidad es rica y los grupos presentan un aspecto uniforme de células anodinas. En el carcinoma tubular, los grupos celulares son más largos y estrechos, como tubos, mientras que en el fibroadenoma, los grupos son más grandes y bidimensionales. En muchos casos de carcinoma tubular, se pueden ver células mioepiteliales distribuidas por en fondo de la citología, pero no en el interior de los grupos, al contrario que en el fibroadenoma. Una tinción especial para la actina de músculo liso ayudaría en el diagnóstico diferencial.

Las atipias celulares son muy leves, a veces moderadas. La cromatina está finamente distribuida, con ocasionales hendiduras nucleares o vacuolas citoplasmáticas. Estas últimas son más típicas del carcinoma lobulillar, sobre todo cuando presentan una imagen en diana, pero también están

presentes en los carcinomas ductales. Tienen nucleolos, pero no son prominentes. Las células pueden estar sueltas o en grupos tubulares angulosos o incurvados. Se pueden observar luces en el interior de los túbulos. Las células son generalmente bastantes cohesivas, pero en algunas zonas se observa claramente pérdida de la cohesión celular. Las mitosis son infrecuentes y pueden existir microcalcificaciones. Estas pueden estar presentes en otros tipos de carcinomas mamarios, así como en lesiones benignas, como en la adenosis esclerosante. El estroma fibroso a veces es representado por un material "elastoide", que con la tinción de Papanicolaou se ven como filamentos verdes, mezclados o no a células aisladas.

Carcinoma papilar

Se calcula que la incidencia de carcinomas papilares intraquísticos varía entre el 0,5% a 1,6% de todos los cánceres mamarios³. Este tipo de neoplasia maligna puede asociarse a carcinoma ductal *in situ* (46%) o a un carcinoma invasor (36%). Solorzano, en una serie de 40 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar intraquístico, reporta que un 65% estaba asociado a carcinoma ductal *in situ* o a carcinoma invasor.

En general, los carcinomas papilares intraquísticos se caracterizan por presentarse en mujeres posmenopáusicas, con edad promedio entre 64 a 67 años, ubicados generalmente en la región central de la mama (retroareolar), manifestándose como una masa solitaria de bordes bien definidos. Se evidencia telorragia en alrededor del 25% de los casos.

Carter²⁹, en el año 1983, publicó una serie de 7 pacientes portadores de carcinoma papilar intraquístico no asociado a otro tipo de carcinoma, los cuales fueron tratados mediante cirugía conservadora. Las pacientes evolucionaron sin recidiva local y/o regional tras un seguimiento de 7 a 14 años. Los resultados del estudio sugirieron que los carcinomas papilares intraquísticos no asociados a otro tipo de carcinoma presentan un pronóstico comparativamente mejor que otros tipos

histológicos. Basado en estas conclusiones, Carter formuló una clasificación agrupando los carcinomas papilares de la mama en 2 grupos principales:

1. Formas “no invasivas”:

- Forma localizada: carcinoma papilar intraquístico
- Forma difusa: variante papilar del carcinoma ductal *in situ*

2. Forma “invasiva”: carcinoma papilar invasor

El carcinoma papilar intraquístico no asociado a carcinoma invasor se caracteriza por presentar una baja incidencia de compromiso nodal metastático. Esta incidencia es prácticamente similar cuando el carcinoma papilar intraquístico se presenta asociado a CDIS, pero se describe un aumento de la recurrencia local en este último⁷.

Cuando el carcinoma papilar intraquístico se asocia un carcinoma invasor, la frecuencia de metástasis axilares es similar a la del carcinoma mamario corriente; es así como en la serie de Solorzano⁴, el 30% de este subgrupo de pacientes presentó axila positiva, mientras que en los subgrupos restantes (carcinoma papilar intraquístico “puro” y asociado a carcinoma ductal *in situ*) todos los pacientes presentaron linfonodos axilares negativos. También se describe un aumento de la recurrencia local en este subgrupo⁷.

Criterios diagnósticos

Dada la baja incidencia de quistes mamarios en la mujer posmenopáusica, se recomienda que ante la presencia de un quiste en este tipo de mujeres, éste debiera ser estudiado para descartar un carcinoma papilar intraquístico. Markopoulos³ reporta en su serie que el 83% de los carcinomas papilares intraquísticos apareció en mujeres posmenopáusicas.

Aproximadamente el 50% presenta un contenido hemorrágico, hallazgo que aunque orienta en el estudio citológico, no es patognomónico de neoplasia maligna. La recurrencia del quiste o la presencia de masa residual se asocian a la presencia de una neoplasia³.

Cuando se presentan simultáneamente tres de las características precitadas (edad mayor a 55 años, contenido hemorrágico, presencia de masa residual o quiste recurrente), se puede plantear un diagnóstico de carcinoma papilar intraquístico, con un alto grado de sospecha.

Mecanismo de formación

La etiología de los carcinomas papilares intraquísticos no se conoce con certeza. Antiguamente se pensaba que estos tumores se desarrollaban a partir del revestimiento epitelial de un quiste mamario formado previamente, pero esta teoría prácticamente se abandonó debido a que el revestimiento epitelial de los quistes mamarios se encuentra, en su gran mayoría, atrófico o ausente³.

La hipótesis más aceptada en la actualidad postula que estas neoplasias provienen de un carcinoma papilar intraductal que causa obstrucción canalicular, con dilatación subsiguiente de los ductos, lo cual lleva a la formación de una estructura quística, en la cual queda incluida la masa tumoral.

Es de gran importancia lograr mediante criterios clínicos una aproximación diagnóstica precisa de carcinoma intraquístico, puesto que otros tipos de carcinomas mamarios pueden aparentar ser neoplasias intraquísticas³:

1. Carcinoma mamario invasor que invade tejido parenquimatoso con enfermedad quística previa.
2. Tumor ductal sólido de alto grado con necrosis central puede ser confundido con un tumor intraquístico.

El diagnóstico correcto nos permitirá planificar un tratamiento adecuado y definir un pronóstico para el paciente. En el primer caso el tumor es generalmente de gran tamaño, por lo que excepcionalmente pasa inadvertido al estudio mamográfico o ultrasonográfico. En el segundo caso, el repentino crecimiento tumoral causa que la región central del tumor se necrose por

vascularización insuficiente, lo cual lleva a la formación de zonas quísticas, con contenido hemorrágico.

Los tumores papilares, benignos o malignos, presentan como característica principal una arborización del estroma fibrovascular que soporta el componente epitelial. La ausencia de la capa de células mioepiteliales en los carcinomas papilares los distingue de los tumores benignos en los cuales está presente.

Para la interpretación histopatológica correcta se sugiere efectuar un mapeo completo de la lesión, puesto que la diferenciación del carcinoma papilar (en sus formas invasora e *in situ*) de las lesiones papilares benignas es a veces muy difícil, requiriendo incluso de técnicas de inmunohistoquímica que certifiquen la integridad de la membrana basal. Igualmente es importante estudiar el tejido periférico para evaluar la posibilidad de recurrencia.

Los carcinomas papilares intraquísticos poseen características comunes²⁸:

- Grado nuclear bajo o intermedio
- No presentan necrosis
- Receptores estrogénicos positivos
- Marcador C-erbB2 negativo

La presencia de necrosis o de un alto grado tumoral parece estar asociado a tumores más agresivos, por lo que debe descartarse una asociación con carcinoma invasor.

La citología por punción aspirativa presenta una sensibilidad variable, lográndose un diagnóstico en el 40 a 85% de los casos³. La distinción entre lesiones papilares benignas y malignas es compleja en la mayor parte de los casos. Sin embargo, hay algunos caracteres citológicos que orientan a carcinoma papilar, como los frotis hiper celulares, con grupos papilares y presencia de células aisladas y dispersas. La celularidad incrementada no se ve frecuentemente en los papilomas. En

aquellos casos que corresponden a lesiones sólidas y/o menos diferenciadas, pueden verse atipias e hiper cromasia, lo cual orienta definitivamente a carcinoma. Por la gran dispersión de resultados del rendimiento diagnóstico de la citología, algunos autores consideran que ante la sospecha de carcinoma papilar intraquístico el examen de elección debe ser la biopsia escisional.

Carcinoma metaplasico.

El carcinoma metaplásico de la mama (CMM) tipo células escamosas es una neoplasia maligna poco frecuente que representa un 0,04% de los carcinomas mamarios¹ y un 0,2% a 1% de todos los carcinomas mamarios invasivos.^{2,3} En el 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en un intento por unificar los criterios diagnósticos, definió el carcinoma metaplásico de la mama (CMM) como un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una mezcla estrecha de adenocarcinoma con áreas dominantes de células fusiformes, escamosas y/o de diferenciación mesenquimal. La mayoría de estos tumores son esporádicos, pero puede haber una tendencia leve que se derivan de lesiones preexistentes, como papilomas, lesiones complejas, lesiones esclerosantes y adenomas del pezón. Su diagnóstico clínico e imagenológico es complejo dado la similitud con lesiones benignas; sin embargo, su rápido crecimiento alerta sobre su comportamiento agresivo. Respecto a los factores de riesgo, diferentes series publicadas definen el rango de edad entre 53 a 62 años como un elemento característico de esta entidad, aspecto que se ha observado de manera similar en otros tipos de cáncer.⁶ De igual forma, se han asociado como factores de riesgo abscesos, quistes mamarios, enfermedad crónica relacionada con implantes que motiva la asociación con procesos inflamatorios crónicos. Debido a los pocos casos en la literatura, no existe un consenso general sobre su diagnóstico y tratamiento. Generalmente, al momento de identificarse la presencia de carcinoma metaplásico, este tiende a estar en un estadio avanzado con propensión a la recurrencia local. Los estudios que detallan los hallazgos imagenológicos son limitados, tanto en la mamografía como en la ecografía, por tal motivo no se ha podido establecer ninguna forma de presentación característica. Es importante reconocer este tipo de carcinoma ya que existen algunos subtipos caracterizados por es alta agresividad, en especial, de células fusiformes, carcinoma sarcomatoide y carcinosarcomas, así como la alta tasa de metástasis extranodal de esta entidad.

Los cánceres de mama se describen a lo largo de cuatro sistemas de clasificación diferentes, o grupos, cada uno en función de criterios diferentes y servir a un propósito diferente:

- **Patológico** - cada tumor es clasificado por su apariencia histológica (anatomía microscópica) y otros criterios, que más adelante se comentara.

GRADIFICACION

Grado del tumor El método de graduación histológica del carcinoma de mama más comúnmente utilizado en nuestro medio es la modificación de Nottingham¹¹ al sistema de Scarff-Bloom-Richardson¹². El método se basa en la asignación de una puntuación (1 a 3) a cada una de las siguientes características tumorales: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. En la evaluación de la formación de túbulos sólo se consideran las estructuras con una clara luz central y se puntúa: 1: formación de túbulos mayor del 75% del área tumoral; 2: 10-75% del tumor; 3: menos del 10%).

El pleomorfismo nuclear se valora en relación a la variabilidad de la forma y el tamaño de los núcleos neoplásicos en comparación con los normales. La irregularidad de los contornos nucleares y el número y tamaño del nucléolo se evalúan como características adicionales. La puntuación asignada sería: 1: núcleos pequeños, regulares y uniformes con mínima variación de forma y tamaño; 2: moderada variación de forma y tamaño; 3: marcada variación de forma y tamaño.

El número de mitosis se debe evaluar en la periferia de los tumores y se deben contar exclusivamente mitosis claras, obviando aquellas imágenes dudosas que pueden corresponder a núcleos pínóticos en apoptosis. Una de las modificaciones más importantes en la evaluación del grado histológico en el método de Nottingham es la evaluación cuantitativa de las mitosis. En métodos anteriores, se recomendaba el contar por campos de gran aumento, sin embargo, no se tenía en cuenta que el área de cada campo depende del microscopio utilizado y pueden existir diferencias de hasta 6 veces de unos microscopios a otros. En el sistema de Nottingham se considera el área real del microscopio utilizado, de acuerdo a la tabla siguiente.

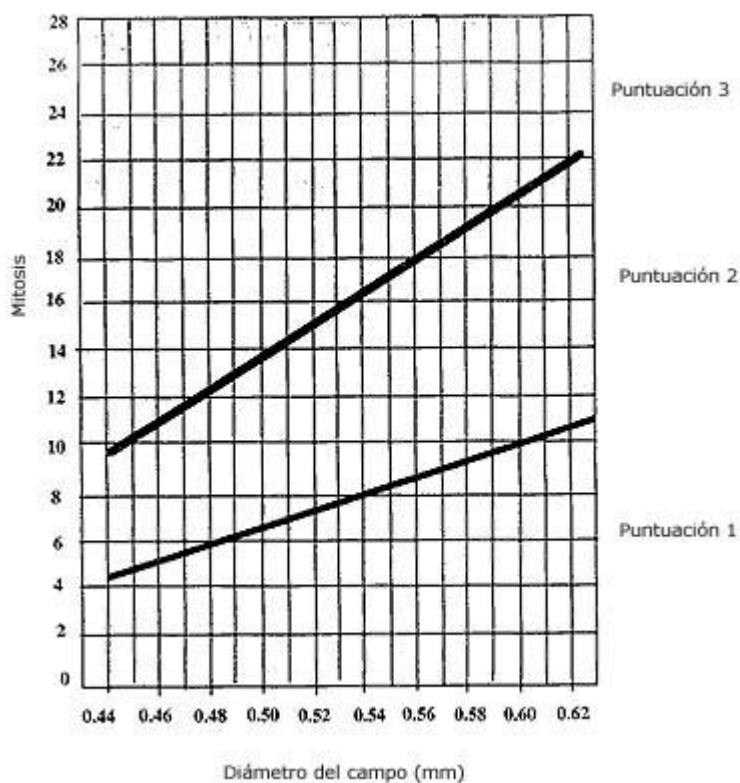
MICROSCOPIO

	Leitz (rtholux)	Nikon Labophot	Leitz Diaplan
Objetivo	x 25	x 40	x 40
Diámetro del Campo	0,59	0,44	0,63
Area del Campo (mm ²)	0,274	0,152	0,312

Mitosis

1 punto	0-9	0-5	0-11
2 puntos	10-19	6-10	12-22
3 puntos	>20	>11	>23

Gráfico de contajes de mitosis por diámetro de campo



Una vez sumadas las puntuaciones establecidas para cada característica tumoral, el carcinoma se considera: grado 1 (bien diferenciado), puntuación 3-5, grado 2 (moderadamente diferenciado), puntuación 6-7 y grado 3 (pobrementemente diferenciado) puntuación 8-9.

Este método de graduación, de reproductibilidad¹³⁻¹⁴ y valor pronóstico demostrados¹¹, ha sido recomendado por la Association of Directors of Anatomical and Surgical Pathology of the United States¹⁵. Aunque no todos los autores coinciden, se recomienda que el sistema sea aplicado no sólo a los CDNST, sino también a los tipos histológicos especiales. Algunos estudios han demostrado su utilidad para estratificar, según su pronóstico, los carcinomas lobulillares infiltrantes, coloides y tubulares mixtos¹⁶.

ETAPIFICACION DEL TUMOR

El esquema provisional actualmente aceptado para el cáncer de mama es la clasificación de TNM. Esto considera la les T, si se ha diseminado a odas ganglios y si hay alguna metastasis en lugares distintos de la mama y los ganglios linfáticos.

TUMOR PRIMARIO (T)

TX: No se puede evaluar tumor primario

T0: Sin evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma insitu (ductal, lobular y enfermedad de Paget)

T1: Tumor <2cm

T1mic: Microinvasión <0.1 cm

T1a: Tumor >0.1cm - <0.5cm

T1b: Tumor >0.5cm - < 1cm

T1c: Tumor > 1cm - < 2cm

T2: Tumor >2cm-<5cm

T3: Tumor >5cm

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o piel

T4a: Extensión a la pared torácica sin involucrar el músculo pectoral

T4b: Edema (piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama; lesiones satélites en la piel de la mama del mismo lado

T4c: Ambos T4a + T4b = Extensión a la pared torácica con lesión en piel de la mama

T4d: Carcinoma inflamatorio

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (pN)

PNX: No se detectan ganglios linfáticos

pN0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.

- O los ganglios con lesión metastásica miden <0.2cm

pN1: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos

- y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por ganglio centinela pero clínicamente sin datos aparentes

pN1mi: micrometastasis > 0.2mm

pN1a: Metastasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares

pN1b: Metastasis a ganglios mamarios internos

pN1c: Metastasis a ganglios linfáticos axilares y a ganglios mamarios internos

pN2 Metastasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, ó con aparente metástasis ganglios mamarios internos en ausencia de enfermedad en ganglios linfáticos axilares

pN3 Metastasis en >10 ganglios linfáticos axilares o infraclaviculares (>2mm de lesión)

- ó con ganglios mamarios internos aparentemente por clínica positivos ipsilaterales en presencia de un ganglio axilar positivo
- Ó >de 3 ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos para metástasis microscópica en los ganglios mamarios internos
- Ó ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

METASTASIS A DISTANCIA (M)

MX: No hay evidencia de metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

ESTADIOS

Estadio 0:

Tis (in situ) N0 M0

ESTADIO I

T1 (<2cm) N0 M0

ESTADIO IIA

No hay evidencia de tumor pero hay 1 o 3 ganglios linfáticos axilares con enfermedad sin metástasis a distancia (T0 N0 M0)

Tumor de <2cm + 1/3 ganglios axilares con metástasis sin mets a distancia (T1 N1 M0)

Tumor de > 2cm sin lesión en ganglios ni metástasis (T1 N0 M1)

ESTADIO IIB

Tumor de >2cm <5cm + 1/3 ganglios linfáticos axilares con metástasis sin metástasis a distancia (T2 N1 M0)

Tumor de > 5cm + 1/3 ganglios linfáticos axilares con metástasis sin metástasis a distancia (T3 N1 M0)

ESTADIO IIIA

Sin evidencia de tumor primario pero con metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos ó ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente positivos en ausencia de metástasis en los ganglios axilares (T0 N2 M0)

Tumor de <2cm y con metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos ó ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente con enfermedad en ausencia de metástasis en ganglios axilares (T1 N2 M0)

Tumor de >3cm + Lo anterior (T2 N2 M0)

Tumor de >5cm con metástasis 1/3 ganglios axilares con ganglio centinela con metástasis microscopia sin datos clínicos y detectados por técnicas no invasivas de imagen (T3 N1 M0)

Tumor de > 5cm con metástasis 1/3 ganglios axilares ó ganglios mamaros internos clínicamente con enfermedad en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares (T3 N2 M0)

ESTADIO IIIB

Tumor con cualquier tamaño que se extiende a la pared torácica o a piel sin metástasis a ganglio o a distancia (T4 N0 M0)

Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared torácica o a piel con metástasis a 1/3 ganglios axilares ó con ganglio centinela positivo sin metástasis a distancia (T4 N1 M0)

Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared torácica o a piel con metástasis a 4/9 ganglios axilares) (T4 N2 M0)

ESTADIO III C

Cualquier tamaño de tumor + >10 ganglios axilares o infraclaviculares sin metástasis a distancia (T N3 M0)

ESTADIO IV

Cualquier tamaño de tumor y cualquier numero de ganglios con METASTASIS A DISTANCIA

Patología Macroscópica

El carcinoma intraductal no papilar por lo general no evidente macroscópicamente. El comedocarcinoma que compromete a múltiples conductos en ocasiones produce una lesión firme. Estas lesiones tienden a ser bien definidas, de color canela con manchas blancas a amarillo pálido, compuestas de carcinoma intraductal necrótico “Comedones” que sobresalen de la superficie de corte cuando la lesión es comprimida. Las calcificaciones abundantes en la lesión dan una sensación arenosa sobre el corte en el interior del tumor. Aunque estos hallazgos son sugerentes de adenocarcinoma, en algunos casos de estasis y mastitis se encuentra una apariencia macroscópica idéntica¹.

Andersen y colaboradores propusieron una clasificación algo mas compleja, basada en la distribución anatómica, con tres tipos de crecimiento identificado, los cuales pueden ocurrir individualmente o en combinaciones: lesiones “microfocales “ que involucran uno o unos pocos lóbulos o conductos, que miden hasta 5 mm, carcinoma intraductal “difuso” que involucra un a región de 5 a 10 mm o un segmento completo de la mama y el tipo “formador de tumor “ que consiste en estructuras glandulares estrechamente conectadas que pueden ocupar una a rea de 60 a 70 mm lo que da como resultado una masa palpable¹.

Patología Microscópica

El sitio micro anatómico de origen de muchos carcinomas intraductales aparece ser la unidad conducto terminal. Las unidades conducto lóbulo terminal, expandidas se semejan a algunas veces a los conductos segmentarios primarios o secundarios, pero su origen lobular esta sugerido por un numero excesivo de estructuras ductales dentro de un campo microscópico a bajo aumento¹.

Receptores de hormona.

En 1990, Barnes y Massod describieron un estudios inmunohistoquico de RE en el carcinoma intraductal se encontró reactividad nuclear, usualmente distribuida de manera heterogénea cuando se presenta, en el 75 % de carcinoma intraductal puros, en 73 % de los carcinomas intraductales asociados a carcinoma invasor y en 100% de hiperplasia ductal atípica. La reactividad de RE nuclear fue menos frecuente en los carcinomas intraductales tipo comedo que en otras variantes. Generalmente, se encontró el mismo patrón de expresión de RE en las porciones intraductales e infiltrante de los carcinomas en ambos componentes. La positividad de RE fue mas frecuente en los tumores de mujeres de mas de 55 años de edad que las paciente mas jóvenes¹.

Bur y col. Presentaron en 1992 un análisis mas detallado de la inmunohitoquímica del Re y clasificaron un 80% de los carcinomas intraductales como RE positivos, con una mayor frecuencia de positividad del receptor en las lesiones tipo no comedo (91%) que en las de tipo comedo (57%). Las frecuencias de positividad RE entre las variantes de carcinoma intraductal no- comedo no difirieron significativamente. Los hallazgos celulares asociados con la ausencia de RE fueron: tamaño grande, pleomorfismo nuclear y necrosis¹.

Oncogenes

Her Neu.

Dentro de esta familia de oncogenes se encuentra el HER-2/neu, sigla proveniente de Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.

El gen HER-2/neu codifica un receptor para factores de crecimiento que se expresa en células epiteliales normales. Es una proteína, denominada p185, de 185 kDa de peso molecular, presente en la superficie celular con funciones en el crecimiento y proliferación celular. Se supone que cada célula tiene dos copias del gen HER-2, pero por razones aún desconocidas, algunas células cancerosas poseen múltiples copias de dicho gen (amplificación genética) lo que se traduce en una sobre-expresión de la proteína HER-2/neu. La oncoproteína HER-2/neu está compuesta por tres dominios: el dominio citoplasmático con actividad de tirosina quinasa, el dominio transmembrana y el dominio extracelular (ECD) 1, 2,3 que es la porción que interactúa con los factores de crecimiento y con los dominios

extracelulares de otros miembros de la familia HER-2/neu, como HER-1, HER-3 y HER-4 que también son receptores de la superficie celular para factores de crecimiento.

Existe una estrecha correlación entre los niveles circulantes de Her-2/neu, sobre-expresión de Her-2/neu, masa tumoral y activación del receptor de membrana.

La liberación del dominio extracelular se asocia con un incremento de la fosforilación tirosin-quinasa intracelular y la concentración sérica del Her-2/neu puede ser un indicador no sólo de la amplificación génica sino también de la activación del receptor.

Desde 1980, se ha descrito que el oncogen HER-2/neu y su producto proteínico intervienen en el desarrollo del cáncer de mama y de sus metástasis.^{6, 7} Se estima que un 20-30% de los cánceres de mama sobre-expresan esta proteína. Trabajos recientes demuestran que la prevalencia de tumores HER-2/neu positivos, reflejada por los niveles séricos elevados de ECD circulante, es mayor que la reportada previamente mediante estudios realizados en tejido tumoral.

Niveles elevados de ECD se encuentran en aproximadamente 18% de mujeres con cáncer de mama primario y en aproximadamente 43% de pacientes con tumor de mama metastásico.

Los tumores que presentan la sobre-expresión son más agresivos, tienen un crecimiento más rápido, una mayor probabilidad de recurrencia post-tratamiento y pueden responder de manera diferente a las terapias habituales, por lo que generalmente los pacientes tienen un pobre pronóstico.

El significado de la positividad para HER-2/neu tiene valor pronóstico, dado que se asocia con enfermedad más agresiva y valor predictivo porque permite la identificación de pacientes que pueden beneficiarse de Herceptina.

Los métodos más comúnmente utilizados para la determinación del gen y de la proteína HER-2/neu son: FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) para DNA, IHC (Immunohistochemistry) para medir la expresión de la proteína p185 e Inmunoensayos (ELISA y Quimioluminiscencia Directa) para medir el dominio extracelular (ECD) circulante en suero.

Los ensayos IHC y FISH se realizan en muestras de tejido de tumor primario y han sido aprobados por FDA para determinar el status de HER-2/neu en cáncer primario de mama. Son hasta el momento los únicos métodos que permiten seleccionar a aquellos pacientes susceptibles de recibir Herceptina (Trastuzumab), droga específica anti-HER-2/neu, indicada para cánceres de mama metastásico. La Herceptina es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor HER-2/neu, bloqueándolo, previniendo la estimulación del crecimiento celular e inhibiendo así el cáncer. El HER-2/neu status y la elegibilidad para recibir Herceptina se determinan a partir del estudio de una muestra de tumor de mama. IHC es un método inmunohistoquímico que permite identificar la sobre-expresión de la

proteína HER-2/neu en el tejido tumoral, utilizando anticuerpos específicos contra los receptores HER-2/neu. Se cuantifica mediante un score de 0 a 3, considerando 0 y 1 como negativo y 3 como positivo. Cuando se obtiene un score de 2, resulta apropiada una confirmación por el método FISH.

El método FISH es una medida de la amplificación del gen HER-2/neu y permite identificar cuántas copias del gen están presentes dentro de las células cancerosas. Si se detectan más de dos copias del gen, se considera que existe amplificación y el resultado es HER-2/neu positivo para dicha muestra.

Existen algunas limitaciones en ambos métodos que fundamentalmente tienen que ver con la estandarización y los criterios de interpretación, ya que son métodos semicuantitativos sujetos a considerable variabilidad. La limitación más importante es que se trata de métodos que se realizan por única vez para determinar el HER-2/neu status en la muestra de tejido del tumor primario y no pueden utilizarse para la evaluación del HER-2/neu status en pacientes con tumor de mama metastásico.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LA MAMA.

El carcinoma de mama es una neoplasia heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunohistoquímico y molecular, lo que ha dado origen a diversas clasificaciones, donde cada tipo de carcinoma presenta características histopatológicas y comportamiento biológico propio.^{17,19} Desde el punto de vista molecular, se han identificado diversos genes potencialmente involucrados en el control del crecimiento, muerte y diferenciación celular. El estudio de estos genes en diversos tumores ha permitido, por un lado, comprender el comportamiento biológico de las muchas neoplasias y a través de la cuantificación de su expresión, ha sido posible, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes.¹⁹ Respecto al carcinoma mamario, por medio del estudio de los patrones de expresión de numerosos genes mediante microarreglos de ADN y su correlación con las distintas variaciones fenotípicas se ha realizado una clasificación molecular y se han dividido los carcinomas mamarios en cinco subtipos que son:^{17,19} 1) subtipo con sobreexpresión de Her2/neu, 2) subtipo luminal A, 3) subtipo luminal B, 4) subtipo basal y 5) subtipo «normal» (normal-like). Del subtipo luminal B se ha identificado un pequeño subgrupo denominado luminal C, que tiene comportamiento clínico distinto al luminal B.^{17,18,19} En esta clasificación cada subtipo expresa un determinado grupo de genes; por ejemplo, el subtipo de Her2/neu presenta alta

expresión de varios genes localizados en el cromosoma 17q22.24, incluidos ERBB2 y GRB7, y expresión baja o nula de los receptores hormonales de estrógenos. El subtipo luminal A tiene elevada expresión para el gen de los receptores de estrógenos alfa, proteína de unión GATA-3, LIV-1, factor nuclear de hepatocitos alfa y otros. El luminal B presenta expresión baja a moderada de los genes luminales específicos, incluido el de receptores de estrógenos. El subtipo basal presenta sobreexpresión de los genes que expresan las células basales, demostrado por el fenotipo basal con expresión inmunohistoquímica de queratina (CK) 5/6, CK14, CK17, además de que no presenta expresión de receptores hormonales ni de los genes de Her2/ neu. El subtipo normal, se le denomina de esta manera porque expresan los mismos genes que el tejido mamario normal, con alta expresión de los genes de las células basales epiteliales y de tejido adiposo, además de una baja expresión del grupo de genes de las células luminales.^{17,18,19} Lo anterior confirma, desde el punto de vista molecular, lo heterogéneo del carcinoma mamario. La importancia práctica de la clasificación molecular del carcinoma de mama radica en el pronóstico de los pacientes. Los subtipos de peor pronóstico son aquellos que tienen sobreexpresión de Her2/neu y los de tipo basal que presentan un menor tiempo de supervivencia y menor tiempo libre de enfermedad. Además el subtipo basal tiene una elevada frecuencia de mutaciones del gen BRCA-1 y TP53.^{17,18} De los subtipos luminales, el tipo A es el de mejor pronóstico, a pesar de que la expresión de los receptores de estrógenos sea variable. Los de peor pronóstico son del subtipo B + C, debido a que presentan mayor riesgo de recurrencia.⁵ De manera interesante, cada subtipo tiene un comportamiento clínico distinto en cuanto a los sitios de recurrencia. Smid M y colaboradores encontraron que los subtipos luminales presentan con mayor frecuencia recurrencia en hueso, a diferencia del subtipo basal que presentó recurrencia en mayor proporción en los pulmones y en el cerebro. La genética molecular ha desarrollado nuevas técnicas de cuantificación de los perfiles de expresión genética que permiten de manera individualizada determinar el pronóstico y la posible respuesta al tratamiento hormonal y a la quimioterapia. Uno de los estudios moleculares que ha demostrado de manera independiente validez pronóstica y predictiva es la prueba conocida comercialmente como Oncotype DX® (Genomic Health, Redwood City, CA, USA), que mediante reacción en cadena de polimerasa-transcripción reversa (RT-PCR) en tejido incluido en parafina, analiza de manera cuantitativa el perfil de expresión de 21 genes, con el que se obtiene un índice o score de recurrencia (*Recurrence*

Score) que determina el pronóstico y respuesta al tratamiento tanto hormonal como con quimioterapia en el grupo de pacientes que presentan positividad a los receptores de estrógenos y ganglios linfáticos negativos.²⁰⁻²² En este grupo (receptores de estrógenos positivos y ganglios linfáticos negativos) que constituye aproximadamente el 50% de los carcinomas de mama, los criterios del uso adicional de quimioterapia no son concluyentes, por lo que existen pacientes «sobretatadas» y «subtratadas».

Hay estudios que indican que de las enfermas que reciben únicamente tamoxifeno, sólo alrededor del 15% tendrán recurrencia de la enfermedad dentro de los siguientes 10 años; por tanto, si se aplica a todas las pacientes quimioterapia, el 85% estarían sobretatadas y expuestas a los efectos sistémicos y al elevado costo del tratamiento.

Perou y colaboradores estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. Con la utilización de microarreglos de cDNA, se apoyo la factibilidad y la utilidad de este método para estudiar las variaciones en el patrón de expresión genética del cáncer. Empleando un agrupamiento jerárquico es posible diferenciar firmas genómicas en el cáncer de mama parecidas a las encontradas en linfocitos, células epiteliales, adiposas y estromales⁷.

Estos autores sugirieron que la diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética que puede capturarse utilizando microarreglos de cDNA. Estas investigaciones en el patrón de expresión genética proporcionarían las bases para mejorar la taxonomía molecular del cáncer de mama. Además, proponen un nuevo método de clasificación molecular del cáncer de mama basado en un método de agrupamiento jerárquico⁶.

El perfil del cáncer de mama puede realizarse microarreglos sofisticados de ADN utilizando genes con tejido en congelado o en fresco o puede evaluarse mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) o por Inmunohistoquímica⁶.

Se determinaron por microarreglos de cDNA varios subtipos de cáncer de mama que se diferenciaron en su patrón de expresión genética y en su pronóstico. El cáncer de mama se divide

de acuerdo a la expresión de receptores de estrógenos (RE), este factor de expresión genética revela 3 subtipos RE+: el luminal A, el B y el C. El RE (-) comprende al HER2 y el tipo basal⁶.

Es de gran importancia conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva.⁶

Clasificación molecular del cáncer de mama

	RE	RP	HER 2
SUBTIPO			
LUMINAL A			
LUMINAL B			
BASAL			
HER2			
NORMAL LIKE			

SUBTIPOS LUMINALES:

Expresan hormonas y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas 8/18, RE y genes asociados con su activación. Menos del 20 % de los tumores luminales tiene mutación en el P53 y frecuentemente son de grado I. Existen dos subtipos luminales A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparados con el luminal B. El subtipo luminal A demostró además, alta expresión de genes RE alfa⁶.

Características clínicas: El subtipo luminal A es el más frecuentemente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado⁶. Corey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el tipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas y premenopáusicas. Ellos sugieren que la baja proporción de tipo luminal, sumada a la elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que tienen estas mujeres.

Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo el luminal B tiene peor pronóstico que el luminal A. Esto se debe a la respuesta al tratamiento. Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han demostrado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional.

Los luminales A pueden ser tratados solo con hormonoterapia y los luminales B, con más genes ligados a la proliferación celular, estos se pueden beneficiar con quimioterapia junto con hormonoterapia. El luminal B tiene peor resultado que el luminal A al utilizarse tamoxifeno.

El bevacizumab anticuerpo contra receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (anti VEGF), recientemente ha demostrado mejorar la supervivencia en cáncer de mama metastásico cuando es combinado con el paclitaxel.

El 60% de los pacientes fueron Re+ y Her 2 negativo, lo que sugiere que las terapias antiangiogénicas pueden ser efectivas en los subtipos luminales.

TUMORES RECEPTOR ESTROGENICO NEGATIVO (Subtipo HER2)

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

genética. La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales. Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7.⁹ Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ($p = 0.0002$).

Características clínicas. No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo. Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico.¹¹ Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos.

Respuesta al tratamiento. La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico.^{16,18} También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % *versus* 6 %; $p < 0.001$).³⁰ Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto.³⁰ Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana²⁸ (figura 2). Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab.

SUBTIPO BASAL

Se llama así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario. Por inmunofenotipo se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP y HER2; y citoqueratinas 5-6 o HER 1 positivo. Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA 1. Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6 las cuales actúan como células madre. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal de cáncer de mama. Estos tumores tienen la tendencia ser muy agresivos con mutación en p53 y de alto grado. Por ser triple negativo no es susceptible a tratamientos blancos convencionales.

JUSTIFICACION

De acuerdo con las ultimas estimaciones estadísticas el cáncer de mama es la neoplasia maligna mas frecuente en la población femenina mundial actual, registrándose mas de 1, 200 000 nuevos casos cada año (19 % del total de los canceres en la mujer)².

En México, debido a la estructura de la pirámide poblacional, esperamos un incremento substancial de cánceres de mama, ya que están arribando a la edad de riesgo un gran número de mujeres cada año, incrementando de 17, 049,036 mujeres mayores de 35 años en el 2003 a 29, 702,037 en el año 2020⁴.

En la actualidad el cáncer de mama es la primera causa de muerte mas frecuente en México entre mujeres de 30 a 54 años y tercera causa mas frecuente entre grupos de 30 a 59 años (después de la diabetes y las cardiopatías)³. En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad ocupa el decimo lugar de causas por muerte, en el periodo comprendido del 2005 al 2011, entre mujeres de 45 a 59 años, las cifras reportadas son 2 muertes cada 72 hrs en toda la población nacional.

El cáncer de mama representa un gran impacto no solo a nivel nacional sino mundial, llegándose a considerar una epidemia, por lo que constituye una prioridad de salud por lo que se realiza el siguiente trabajo.

PREGUNTA

¿Cuál es el comportamiento clínico del carcinoma ductal infiltrante de mama de acuerdo a la clasificación molecular en pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, de Petróleos Mexicanos?

HIPOTESIS

La clasificación molecular del cáncer de mama influye en el comportamiento biológico del mismo.

Los carcinomas ductales clasificados como basales tendrán un peor comportamiento clínico que el tipo luminal.

OBJETIVOS

1. Agrupar los casos con carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama según la clasificación molecular en el periodo comprendido del 2005 al 2007 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex (HCSAE PEMEX).
2. Analizar el comportamiento de CDI de mama en 5 años según clasificación molecular.
3. Conocer el tipo más frecuente de carcinoma ductal infiltrante de mama de acuerdo a la clasificación molecular en el HCSAE PEMEX.
4. Analizar el intervalo libre de enfermedad de esta población.
5. Saber si hubo algún factor predisponente en la información obtenida sobre el pronóstico CDI de mama.

MATERIALES Y METODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con CDI de mama, en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2005 a Diciembre de 2007, en el HCSAE PEMEX.

Se analizan diferentes variables consideradas como factores pronósticos de CDI de mama, tales como: edad de la paciente, tipo histológico, receptores hormonales, Her2, y grado histológico, estado hormonal, tamaño de la neoplasia.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico histopatológico de CDI, diagnosticados en tumorectomía, mastectomía, cuadrantectomía, laminillas de revisión (casos de referencia) en el HCSAE PEMEX.

Pacientes que cuenten con reporte histopatológico que contenga el grado histológico, el tamaño del tumor, el estado ganglionar, el tipo de tumor y el reporte de Inmunohistoquímica con Her2, receptores de estrógeno, receptores de progesterona.

Pacientes que cuenten con expediente clínico y/o electrónico HCSAE PEMEX.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que no sean CID

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que no cuenten con expediente clínico.

VARIABLES DEPENDIENTES

Edad

Tipo histológico

Receptores hormonales

Grado histológico

Tamaño tumoral

VARIABLES INDEPENDIENTES

Periodo libre de enfermedad

Sobrevida a 5 años.

Mortalidad

METODO

Se obtuvo del expediente clínico y reporte histopatológico; edad de la paciente, tipo histológico de la neoplasia, y el resultado de receptores hormonales, Her 2, grado histológico, periodo libre de enfermedad, supervivencia a 5 años y mortalidad del universo en estudio.

Una vez obtenidos los datos se clasificaron los casos de CDI de mama de enero del 2005 a enero del 2007, de acuerdo a la clasificación molecular, y se valoró el seguimiento de esos casos durante 5 años, hasta enero del 2012.

Se analizó su asociación con los factores pronósticos de cáncer de mama, tales como: edad de la paciente, tipo histológico y grado histológico, marcadores de inmunohistoquímica, periodo libre de enfermedad, supervivencia a 5 años y fallecimientos.

RECURSOS HUMANOS

Médico residente del curso de especialización en Anatomía patológica.

Dos médicos especialistas en Anatomía patológica.

RECURSOS MATERIALES

Computadora, Impresora y papelería.

IMPLICACIONES ETICAS

No tiene implicaciones éticas ya que el presente estudio solo recaba hallazgos clínicos revisando el expediente electrónico de cada paciente y no modifica su curso terapéutico

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No amerita.

METODO ESTADISTICO

El método que se utilizo fue razón de momios que nos ayuda a definir las posibilidades de que alguna condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra el otro. Por lo tanto nos da una medida de tamaño efecto.

RESULTADO Y ANALISIS ESTADISTICO

Se estudiaron 160 pacientes, de los cuales por criterio de eliminación se excluyeron 31, quedando un universo de 129 pacientes diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante (CDI) en el HCSAE PEMEX, de enero del 2005 a enero del 2007. Con un rango de edad de 34 a 90 años, con una media de 57.7 y moda de 42.

La clasificación molecular del CDI según Perou en el año 2000, considera 4 grupos de acuerdo a la expresión por inmunohistoquímica de: receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), HER 2 de la siguiente forma.

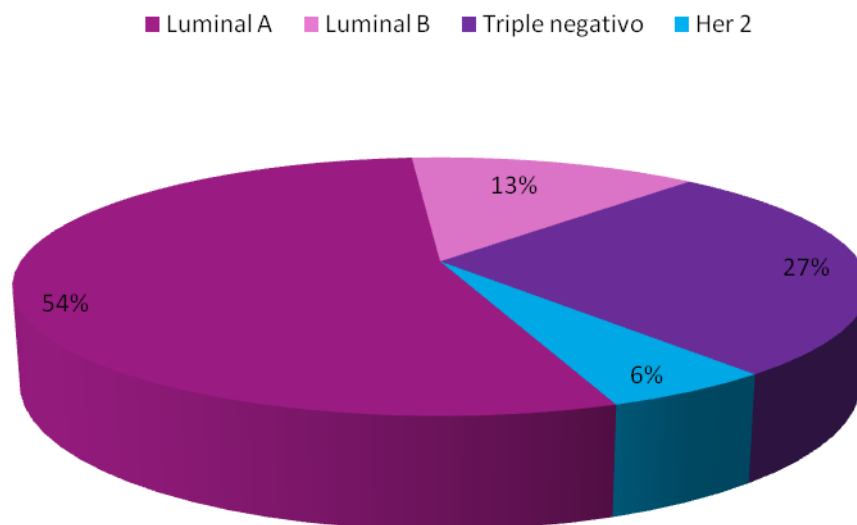
- 1) Luminal A (RE +, RP + y Her 2 -)
- 2) Luminal B (RE -, RP + y Her 2 -)
- 3) Her 2 (RE -, RP - y Her 2 +)
- 4) Triple negativo (RE-, RP - y Her 2 -)⁶.

Aplicando estos criterios encontramos 70 pacientes (54.26%) tipo luminal A, con un rango de edad de 39 a 90 años y con una media de 60.5; Luminal B 17 pacientes (13.1%), con un rango de edad de 40 a 79 años y una media de 45.5; Triple negativo 35 pacientes (27.13%), con un rango de edad de 34 a 76 años y una media de 52; Her 2 7pacientes (5.4%), con un rango de edad de 48 a 61 años y una media de 55 . Tabla 1, 2 y Grafica 2

Tabla 1.Distribución de pacientes con CDI de acuerdo a subtipo molecular.

Subtipo molecular	Número de pacientes	Porcentaje
Luminal A	70	54
Luminal B	17	13.5
Triple negativo	35	27
Her 2	7	5.4

Grafico 2. Distribución de pacientes con CDI de mama según clasificación molecular



Distribución por media de edad según clasificación molecular. Tabla 2.

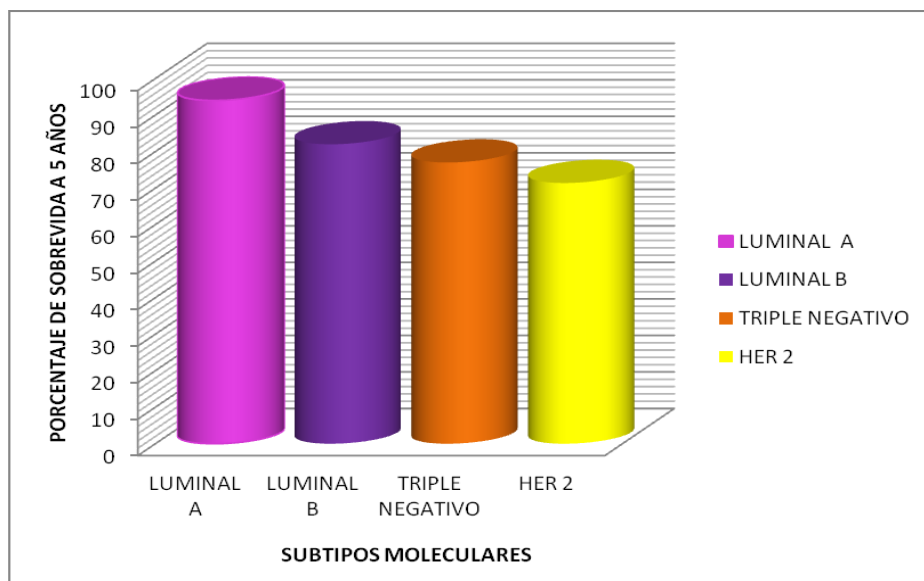
SUBTIPO MOLECULAR	EDAD
LUMINAL A	60
LUMINAL B TRIPLE	45
NEGATIVO HER 2	52
	55

En relación entre la sobrevida a 5 años y al tipo de CDI según la clasificación molecular encontramos: 65 pacientes (94%) del Luminal A; luminal B 14 (82%), Triple negativo 27 (77%) y Her2 5 (71.5%). Grafica 2.

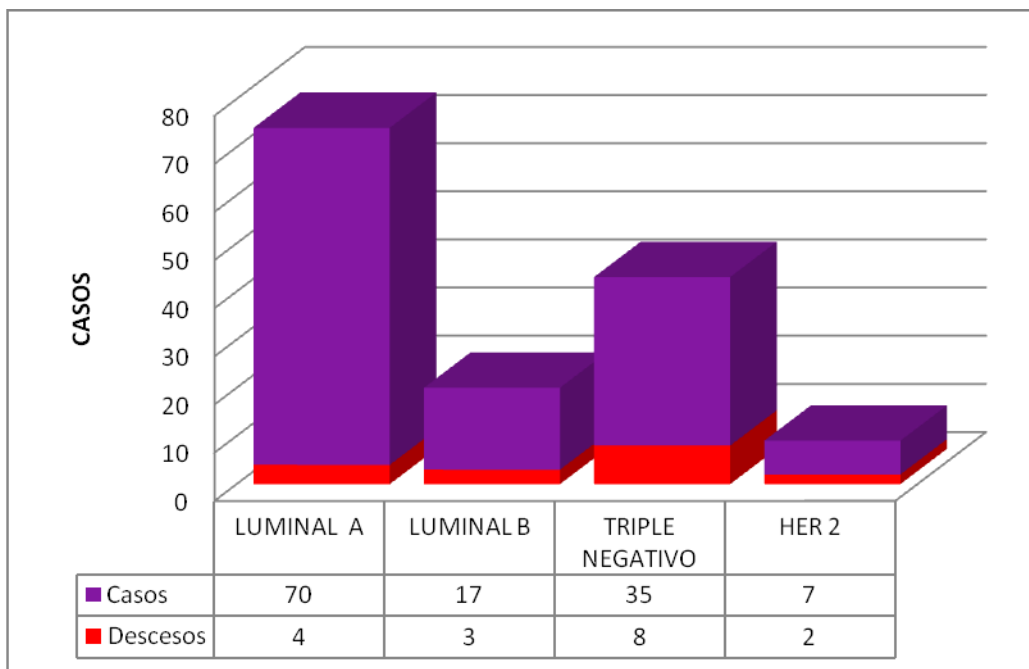
Se presentaron 17 decesos (13.17 %) de un total de 129 pacientes y por grupo se obtuvo la siguiente distribución (Grafica 3):

El Luminal A 5 fallecimientos, 4 (5.7%) de ellos secundarios a la enfermedad de base y 1 por suicidio, 2 de las pacientes con CDI de alto grado y metástasis ganglionares, en relación con el tamaño el menor fue de 1 cm. y el mayor de 3cm., la paciente más joven de 58 años y la más grande de 80 años, cabe mencionar, que la paciente de mayor edad tuvo un CDI bilateral; de estos 5 casos, 2 no tuvieron periodo libre de enfermedad, recidivaron al año y presentaron CDI bilateral metacrónico.

Grafica 2. Sobrevida A 5 años de CDI por subtipo molecular.



Grafica 3. Distribución de casos y fallecimientos según subtipo molecular.



Los luminales B 3 fallecimientos (17.6%), en todos secundario a la enfermedad de base, los CDI eran moderadamente diferenciados y todos con metástasis, estadio IV, con un tamaño tumoral el más pequeño de 1 cm. y el mayor de 2 cm., el caso más joven de 40 años y el más grande de 47 años, 2/3 casos con recidiva a los 2 años del periodo libre de enfermedad.

Los triples negativos 8 (23 %) decesos, en todos secundario a la enfermedad de base, todos CDI de alto grado, en relación al tamaño en menor fue de 2cm. y el mayor de 5.5.cm., el caso más joven de 34 años y la más grande de 73 años. 2/8 pacientes presentaron otros tumores primarios (una de ellas con un segundo primario: sarcoma de partes blandas y la segunda paciente con dos segundos primarios previos al CDI y fueron carcinoma endometrial y carcinoma broncogénico).

Her2 con 2 (28.5%) fallecimientos, secundarios a la enfermedad de base, los CDI fueron moderadamente diferenciados, con tamaño tumoral de 2 cm el menor y el mayor de 4 cm., ambas paciente de 49 años.

Efectuando las diferentes lecturas encontramos la siguiente distribución.

Para cumplimiento de los objetivos del estudio se realizaron pruebas para determinar la asociación existente entre resultados obtenidos y comportamiento clínico de la enfermedad en función a tres resultados, tamaño del tumor, periodo libre de enfermedad y fallecimientos.

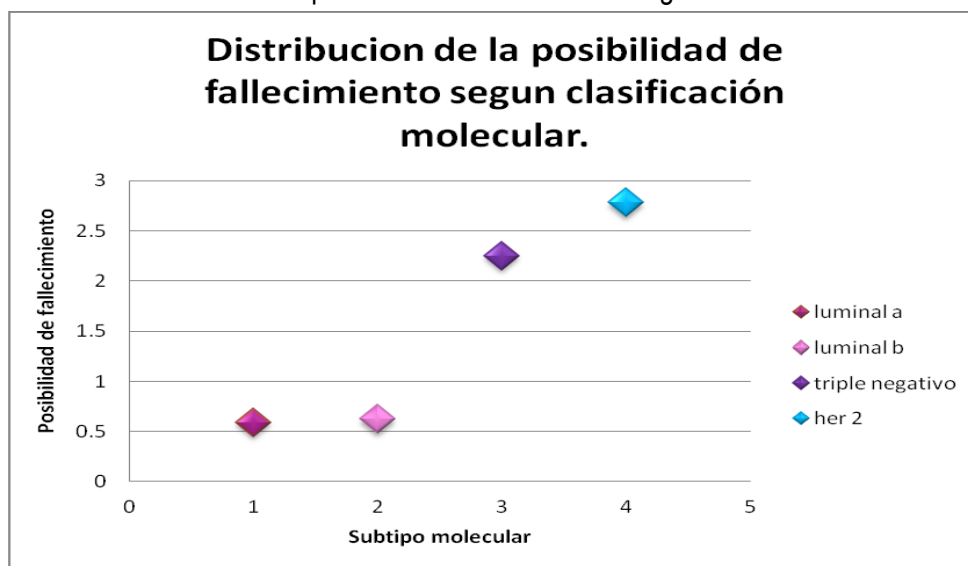
La presencia del resultado Luminal A presenta una razón de posibilidades de 0.59 con referencia a la posibilidad de fallecimiento (Tabla 3), se asocia con la presencia de un tamaño tumoral con un rango entre 2 a 2.5 cm., con un valor predictivo positivo de 0.75, no existe asociación entre este resultado y la presencia de periodo libre de enfermedad.

La presencia del resultado denominado como luminal B presenta una razón de posibilidades de 0.62 (Tabla 3) con referencia a la posibilidad de fallecimiento. Se asocia con la presencia de un tamaño tumoral entre 1.5 a 2 cm., con un valor predictivo positivo de 0.78 no existe asociación de periodo libre de enfermedad.

Tabla 3. Distribución de posibilidad de fallecimiento según clasificación molecular

SUBTIPO MOLECULAR	POSIBILIDAD DE FALLECIMIENTO
Luminal a	0.59
Luminal b	0.62
Triple negativo	2.25
Her 2	2.78

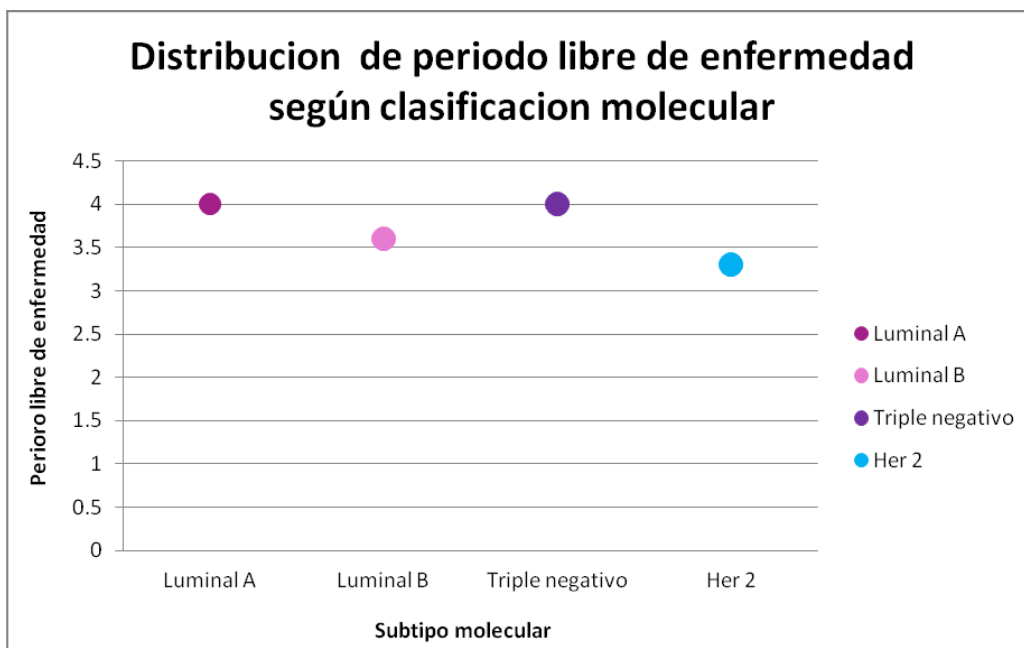
Grafica 5. Distribución de posibilidad de fallecimiento según clasificación molecular



La presencia del resultado denominado como triple negativo presenta una razón de posibilidades de 2.25 (Tabla 3) con referencia a la posibilidad de fallecimiento. Se asocia con la presencia de un tamaño tumoral de 3.5 a 4 cm., con un valor predictivo de 0.88. No se registro asociación entre este resultado y la presencia de periodo libre de enfermedad.

La presencia del resultado denominado como Her 2 presenta una relación de posibilidades de 2.78 (Tabla 3) con referencia a la posibilidad de fallecimiento. Se asocia con la presencia de un tamaño tumoral de 3.5 a 4.5 cm., con un valor predictivo positivo de 0.86. No se registra asociación entre este resultado y la presencia de periodo libre de enfermedad.

Distribución del periodo libre de enfermedad según subtipo molecular Grafica 6.



Metástasis más comunes según subtipo molecular. Tabla 4.

SUBTIPO MOLECULAR	NUMERO DE PACIENTES CON METÁSTASIS	SITIOS DE METASTASIS
LUMINAL A	6	Locorregionales
LUMINAL B TRIPLE NEGATIVO HER 2	3	Columna y pulmón
	7	SNC y pulmón
	3	Locorregionales y óseos

DISCUSIÓN

Como sabemos el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesto por varios subtipos biológicos intrínsecos los cuales han sido de gran avance en la comprensión y el subsecuente manejo de pacientes con cáncer de mama. Cabe destacar que este estudio se realizó con el propósito de evaluar la prevalencia y el pronóstico de acuerdo a los subtipos moleculares, valorados mediante inmunohistoquímica.

En este estudio se encontró una alta proporción de pacientes con subtipo luminal A y triples negativos (54% y 27% respectivamente), seguidos del subtipo luminal B(13.5%), mientras que los Her 2 fueron los menos frecuentes(5.4%).

En nuestro estudio muestra una distribución similar a los resultados reportados en la literatura como en el estudio de Carey y colaboradores, en el que el subtipo luminal A, es el subtipo que predominó representando un 54% en nuestra población estudiada.

No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo.²³ Un análisis del estudio de Carey y colaboradores mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE negativos. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE negativos, se demostraron diferencias clínicas entre ellos. Mostrando que el Her 2 presentó un tamaño promedio tumoral mayor de 4 cm. en comparación con el triple negativo que presentó un promedio de tamaño tumoral de 2.5cm., sin embargo en contraste con la literatura el subtipo Her2 presentó una tasa mayor de mortalidad con 2.78 de posibilidad de fallecimiento, en comparación con el triple negativo que presentó 2.25 de posibilidad de fallecimiento, ya que lo que se reporta en otros estudios es que triples negativos tienen un comportamiento más agresivo o de mal pronóstico, pues estos tienden a presentarse como de alto grado, tienen un índice de proliferación elevado, escaso contenido estromal, estadios avanzados (III o IV), así como mayor probabilidad de recurrencia y esto debido a que en este grupo en particular no existe algún sistema de tratamiento dirigido como en el caso de los Her2 o los luminales²⁶, por otro lado el Her 2 presentó un periodo libre de enfermedad más amplio en comparación con triple negativo y con los luminales, refiriéndonos en particular al subtipo luminal A, pues encontramos también una discrepancia con la literatura ya que lo esperado era que este grupo tuviera un periodo libre de enfermedad más amplio en comparación con los otros subtipos moleculares ya que tiene un curso biológico de mejor pronóstico.

Otra diferencia significativa fue la presencia de metástasis a sistema nervioso central en pacientes con triple negativo en comparación con los otros subtipos moleculares.

Carey y colaboradores refieren que los luminales B, presentan un comportamiento más agresivo en comparación con el luminal A⁶, esto se confirma también en nuestro trabajo, ya que en referencia al luminal A, el subtipo B tiene 0.62 posibilidad de fallecer, pero otra variable que encontramos fue que los luminales A, presentaron metástasis a pulmón.

Los luminales A se presentaron con mayor frecuencia en pacientes postmenopáusicas como lo señalan diferentes estudios.

El 94 % de casos del luminal A tuvieron una sobrevida a 5 años, en comparación con los Her 2 tienen un porcentaje menor de sobrevida del 71.4 % de los casos, lo que concuerda con la literatura estudiada.

CONCLUSIONES

1. El subtipo molecular más frecuentemente encontrado fue Luminal A, y el menos frecuente Her 2.
2. La presencia del subtipo Her 2 así como del tipo triple negativo aumenta la posibilidad de fallecimiento en comparación con los luminales, lo que habla de un comportamiento biológico más agresivo.
3. En cuanto al tamaño tumoral se observó mayor tamaño tumoral en los Her 2, en comparación con los luminales, por lo tanto el tamaño tumoral es importante para su pronóstico.
4. En cuanto al periodo libre de enfermedad no se encontraron datos significativos entre los subtipos moleculares.
5. La clasificación molecular de cáncer de mama abre las puertas para conocer el comportamiento de estas neoplasias, ayuda a brindar a las pacientes tratamientos dirigidos, así como a predecir la evolución de estos, sobre todo en el subtipo triple negativo, ya que hasta el momento no hay alguna terapia dirigida.

BIBLIOGRAFIA

1. Peter Rosen Paul. Patología Mamaria de Rosen. Segunda edición. Tomo II. 2005. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana, C.A. México D.F. Pp 257-324.
2. Secretaria de Salud. Compendio de patología Mamaria. Septiembre 2002. 52-65.
3. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Octava edición. 2010. Mama. Elsevier Saunders.1065-1095.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P & Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Lyon, IARC Press 2002.
5. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad y Mortalidad 1999. Secretaria de Salud.
6. Rodríguez-Cuevas SA, Labastida AS, Tapia R, Kuri P, Macías C. Registro histopatológico de Neoplasias en México. Población derechohabiente del IMSS 1991- 1996. Ciencia y Cultura Latinoamericana, México D.F. 1999;56
7. Rouzier Perou cm, Symmans wf, Ibrahim n, Cristofanilli m, Anderson k, HESS kr, Stec j, Ayers m, Wagner p, Morandi p, fan c, Rabiul i, Ross js, Hortobagyign, Puztai I, Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy, Clin Cancer Res, 2005, 11(16):5678–5685.
8. Zepeda Castilla Ernesto Jose, Recinos Money Edgar, Cuellar-Hubbe, Robles Vidal Carlos y Maafs Molina Eduardo. Clasificación Molecular del cáncer de mama. Cirugía. Cirujanos, 2008; 76; 87-93.
9. Perou CM, Jeffrey SS, van de RaysM., Rees CA. Eisen MB. Ross DT. Et. Al Distintive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Prto Natl Acad Sci USA 199; 96:9212-9217.
10. Rosai an Ackerman´s. Breast. Surgical Pathology. Tenth edition. Vol. 2. Elsevier. 2011; 1659-1770.
11. Tavassoli F, Devilee, P 2003 Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organisation

- classification of tumours. IARC Press, Lyon.
12. Fletcher Christopher D.M. Tumors of the breast. Breast. Diagnostic Histopathology of tumors. Third edition. 2008, Vol. 1; 903-969.
 13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
 14. Bloom HJG, Richardson WW: Histologica grading and prognosis in breast cancer A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377.
 15. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologica grading of breast carcinoma: a reproducibility study. *Cáncer* 1994; 73:2765-2770.
 16. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, et al. Histological grading of breast carcinomas. A study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-879.
 17. Association of Directors of Anatomical and Surgical Pathology. Recommendation for the reporting in breast carcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27:220-224.
 18. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathol* 1995; 27:219-226.
 19. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
 20. Sorlie T, Perou M, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguishes tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–10874.
 21. Fadare O, Tavassoli F. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancer: A critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 2007.
 22. Cronin M, Sangli C, Liu M et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast

- cancer. Clin Chem 2007; 53: 1084-109.
23. Flanagan M, Dabbs D, Brufsky A, Beriwal S, Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX™ recurrence score. Mod Pathol 2008; 1-7.
24. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. NEngl J Med 2004; 351: 2817-1826.
25. Carey La, Perou CM LG, Livasty CA Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognostic basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population based-Carolina Breast Cancer study. J Cli Oncol 2004(Suppl): abstr 9510.
26. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple negative and basal breast cancers? Cancer J 2012;16:12-16.
27. Solorzano CC, Middleton LP, Hunt KK, Mirza N, Meric F et al: Treatment and outcome of patients with intracystic papillary carcinoma of the breast. Am J Surg 2002; 184: 364-8
28. Leal C, Costa I, Fonseca D, Lopes P, Bento MJ, Lopes C: Intracystic (encysted) papillary carcinoma of the breast: a clinical, pathological, and immunohistochemical study. Hum Pathol 1998; 29: 1097-104
29. Carter D, Orr SL, Merino MJ: Intracystic papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. Cancer 1983; 52: 14-9