

**Universidad De San Carlos De Guatemala
Facultad De Ciencias Médicas
Escuela De Estudios De Postgrado**



**FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS HISTOPATOLOGICOS E
INMUNOHISTOQUIMICOS DE CANCER DE MAMA**

CARMEN ALEJANDRA SAGASTUME DIEGUEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología
Febrero 2015**

**Universidad De San Carlos De Guatemala
Facultad De Ciencias Médicas
Escuela De Estudios De Postgrado**



**FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS HISTOPATOLOGICOS E
INMUNOHISTOQUIMICOS DE CANCER DE MAMA**

CARMEN ALEJANDRA SAGASTUME DIEGUEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología
Febrero 2015**



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Carmen Alejandra Sagastume Dieguez

Carné Universitario No.: 100019888

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología, el trabajo de tesis "Factores pronósticos y predictivos histopatológicos e inmunohistoquímicos de cáncer de mama"

Que fue asesorado: Dr. Jorge David Alvarado Andrade MSc.

Y revisado por: Dr. Hesler Arturo Morales Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2015.

Guatemala, 15 de enero de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 23 de octubre del 2014

Dr. Hesler Morales Mérida
Coordinador Docente
Maestría de Patología
Departamento de Patología
Hospital General de Enfermedad Común
IGSS
Presente:

Estimado Dr. Morales:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxito en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de investigación de tesis titulado:

**FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS HISTOPATOLOGICOS E INMUNOHISTOQUIMICOS DE
CANCER DE MAMA**

Realizado por la estudiante Carmen Alejandra Sagastume Dieguez, de la Maestría de Patología, el cual ha cumplido los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Jorge David Alvarado Andrade
Ginecólogo y Obstetra
Especialista en Epidemiología de campo
Docente de Investigación IGSS-USAC
ASESOR

Jorge David Alvarado Andrade
GINECOLOGO Y OBSTETRA
COL. 11,112
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
I. G. S. S.

Guatemala, 23 de octubre del 2014

Dr. Oscar Fernando Castañeda
Coordinador Específico Hospitalario Programa de Posgrados
Maestría de Patología
Departamento de Patología
Hospital General de Enfermedad Común
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente:

Estimado Dr. Castañeda:

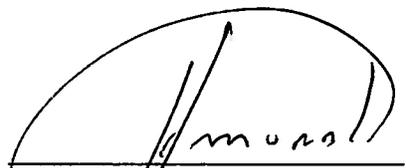
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxito en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

**FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS HISTOPATOLOGICOS E INMUNOHISTOQUIMICOS DE
CANCER DE MAMA**

Realizado por Carmen Alejandra Sagastume Dieguez, de la Maestría de Patología, el cual ha cumplido todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Hesler Arturo Morales Mérida
Jefe Departamento de Patología
Docente Responsable
REVISOR



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

MI FAMILIA

Padres, esposo, hermanos, sobrinos.

***DEDICADA A CADA UNA DE AQUELLAS MUJERES QUE HA LUCHADO LA
BATALLA CONTRA EL CANCER DE MAMA***

INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE TABLAS	i
RESUMEN	ii
I. INTRODUCCION.....	01
II. ANTECEDENTES.....	02
III. OBJETIVOS.....	08
IV. MATERIAL Y METODOS.....	09
V. RESULTADOS.....	13
VI. DISCUSION Y ANALISIS.....	18
6.1 CONCLUSIONES	20
6.2 RECOMENDACIONES	21
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22
VIII. ANEXOS.....	26

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.....	13
TABLA 2.....	13
TABLA 3.....	14
TABLA 4.....	14
TABLA 5.....	15
TABLA 6.....	15
TABLA 7.....	16
TABLA 8.....	16
TABLA 9.....	17
TABLA 10.....	17

RESUMEN

La incidencia mundial de cáncer mamario en 1980 fue 641,000 y 1,643,000 en 2010, con tasa anual de crecimiento de 3,1%. En países desarrollados 1/9 mujeres desarrolla este, un tercio muere. El estudio anatomopatológico es indispensable para evaluar comportamiento biológico, pronóstico, recurrencia, supervivencia y orientar tratamiento. Se determinaron factores pronósticos y predictivos histopatológicos e inmunohistoquímicos en especímenes con carcinoma mamario. Metodología: Estudio descriptivo para determinar grupo etario predominante, tipo y grado histológico, permeación linfovascular, pTNM, inmunoexpresión de receptores de estrógenos y progesterona, Her2/Neu y ki67. Se revisaron informes anatomopatológicos y laminillas de 120 mastectomías/escisiones tumorales de pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer mamario en el Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los años 2,010-2,012. Resultados: Grupo etario más afectado fue de 51-60 años, edad media de 56 +/- 13; 82.5% (99/120) fueron carcinomas ductales de tipo no específico; grado histológico II represento el 59% (71/120); invasión linfovascular se identificó en el 75% (90/120); 50% (60/120) se clasificó pT2 y 42.50% (51/120) como pN0, no se evaluó M; receptores de estrógenos y progesterona se expresaron en 63% (76/120) y 55% (66/120), respectivamente; 100% expresó Ki67, 60% (72/120) represento alto índice de proliferación; 15.8% (19/120) expreso Her2/ Neu. Conclusiones: El grupo etario más afectado fue de 51 a 60 años, con media de 56 años. Predomino el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico y el grado histológico II. Según pTNM predomino pT2 y pN0, no se evaluó M. En 75% de casos se identificó permeación linfovascular. Los receptores de estrógenos y progesterona se expresaron en 63 y 55%, respectivamente. Her2/Neu se expresó en el 15.8%. Más de la mitad de casos mostraron alto índice de proliferación.

Palabras claves: cáncer de mama, factores pronósticos, factores predictivos, histopatología, inmunohistoquímica, tipo histológico, grado histológico, permeación linfovascular, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, Her2/Neu, ki67.

I. INTRODUCCION

La incidencia mundial de cáncer de mama en 1980 fue de 641,000 casos y de 1,643,000 casos en 2010, con una tasa anual de crecimiento del 3,1%.³ En países desarrollados 1 de cada 9 mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida y la tercera parte de ellas muere debido a esta neoplasia.¹ Según el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de Guatemala el cáncer de mama es el segundo más frecuente luego del cáncer de cérvix, representando para el año 2008, el 16.7% (345/2068) casos de todas las localizaciones en pacientes femeninas.²

Establecido el diagnóstico es fundamental establecer el pronóstico de la enfermedad, puesto que de esto depende la terapia sistémica.⁴ Es por eso que el estudio anatomopatológico del cáncer mamario es indispensable en el reconocimiento de características morfológicas que permiten evaluar su comportamiento biológico.⁵ Siendo este una clave en pronosticar la recurrencia, supervivencia y orientar el tratamiento de las pacientes.¹

El presente estudio describe los factores pronósticos y predictivos histopatológicos (tipo y grado histológico, tamaño tumoral, estado ganglionar y permeación linfovascular) e inmunohistoquímicos (receptores de estrógenos y progesterona, Her2/Neu y Ki67) en la población diagnosticada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

II. ANTECEDENTES

El carcinoma ductal infiltrante representa el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos mamarios y muestra un comportamiento biológico bastante heterogéneo. El estudio de la variable evolución de la enfermedad ha permitido delimitar subgrupos de pacientes con el objetivo de optimizar la terapéutica. Los parámetros morfológicos e inmunohistoquímicos han mostrado ser indicadores pronóstico y predictivos, siendo indispensables en la decisión de instaurar terapia antihormonal.^{1,4,5}

Definición

El carcinoma de mama invasivo es un tumor epitelial maligno caracterizado por invasión a tejidos adyacentes y tendencia a hacer metástasis. La gran mayoría son adenocarcinomas y derivan del epitelio de la unidad terminal ductolobulillar. Los carcinomas de mama exhiben una amplia gama de fenotipos y tipos histopatológicos con características particulares de pronóstico y clínica.⁶

Epidemiología

La incidencia global mundial de 641,000 casos en 1980 y de 1,643,000 casos en 2010, con una tasa anual de crecimiento del 3,1%.³ En los países desarrollados una de cada nueve mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida y la tercera parte muere debido a esta neoplasia.¹ Según datos del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de Guatemala el cáncer de mama es el segundo más frecuente luego del cáncer de cérvix, representando para el año 2008, el 16.7% (345/2068) casos de todas las localizaciones en pacientes femeninas. El 13.33% afecta pacientes menores de 40 años, 23.76% a mujeres entre 40 a 50 años, y 62.86% se encuentra en mujeres mayores de 50 años.²

Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama

Un factor pronóstico es una característica del tumor o del paciente que predice la historia natural de la neoplasia y por ende del periodo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Un factor predictivo aporta información sobre la probabilidad de respuesta a un tratamiento.⁷

El Colegio Americano de Patólogos en 1999 clasifico los factores pronósticos en tres categorías:^{7,8}

Categoría I: Factores bien respaldados en la literatura, generalmente considerados en el tratamiento de las pacientes: tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, y estado de los receptores hormonales.

Categoría II: Factores que se han estudiado biológica y clínicamente, pero que precisan una validación estadística más rigurosa: HER-2, p53, invasión vascular o linfática, marcadores de proliferación celular (Ki-67), y análisis de DNA.

Categoría III: Incluye todos los factores que no han sido suficientemente estudiados o demostrado su valor pronóstico/predictivo: análisis de ploidía de ADN, catepsina D, angiogénesis y TGF α , bcl-2, pS2.

Tamaño Tumoral (pT de la clasificación Patológica TNM)

(Ver Anexo 2)

El tamaño tumoral es uno de los indicadores de pronóstico más importantes. A mayor tamaño mayor probabilidad de ganglios linfáticos positivos. La supervivencia general a los 10 años es de 66% en pacientes con ganglios negativos y un tumor de 2-5 cm, comparada con el 79% en tumores menores de 1 cm.⁹

Hay una importante relación entre el tamaño del tumor y su capacidad para metastatizar ganglios linfáticos y órganos distantes.^{10,11}

Estado Ganglionar (pN de la clasificación Patológica TNM)

(Ver Anexo 2)

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico de mayor impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. El pronóstico disminuye a medida que el número de ganglios linfáticos positivos aumenta.^{10,12,13,29}

El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos.⁷

Tipo Histológico

La Organización Mundial de la Salud clasifica los carcinomas invasores de mama en distintos tipos (Ver Anexo 3). Los carcinomas pueden ser clasificados basados en la morfología con tinción de rutina eosina/hematoxilina, sin el uso de estudios de inmunohistoquímica.²⁸

El tipo histológico se refiere al patrón arquitectural tumoral. El valor pronóstico del tipo histológico se pueden agrupar en bueno, intermedio y mal pronóstico.¹⁴

Entre los tipos considerados con buen pronóstico está el carcinoma tubular, cribiforme, mucinoso puro, adenoideo quístico, adenoescamoso de bajo grado y secretor. Los tipos lobular clásico, medular, papilar, tubulolobular, apocrino, neuroendocrino sólido, células en anillo de sello, muestran pronóstico intermedio, con supervivencia a los 10 años entre 60-80%. El carcinoma de células claras, metaplásico, micropapilar y neuroendocrino de células pequeñas tienen mal pronóstico. El carcinoma inflamatorio tiene un particular mal pronóstico, el 30% sobrevive a 10 años.^{9,29}

Aunque el tipo de tumor proporciona información útil pronostica, entre el 60 y 75% de casos no tienen ningún tipo especial, es decir, carcinoma ductal invasivo de tipo no específico; los tipos especiales que muestran distinta significación pronostica son relativamente poco comunes.¹⁵

Grado Histológico

El grado histológico del tumor se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales. En el cáncer de mama, se refiere a la evaluación semicuantitativa de las características morfológicas. Según varios estudios el grado histológico tiene un valor pronóstico que es equivalente a la de la condición de los ganglios linfáticos y mayor que la del tamaño del tumor.¹⁵

La clasificación del grado de diferenciación tumoral, basada en el método de Elston et al. (Nottingham breast cancer grading method) corresponde a una graduación modificada de la escala de Bloom & Richardson⁶, que se puede aplicar a todos los carcinomas invasivos.²⁸ (Ver Anexo 4).

Se ha encontrado variación en la distribución del grado (media de 18% en grado I, rango de 3-33; media de 39% en grado II, rango de 23-52%; y media de 44% en grado III, rango de 25 a 67%).³³

Permeación Linfovascular

La invasión vascular es la infiltración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas, en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de histoquímica para fibras elásticas, ya que es importante definir la presencia de una verdadera permeación vascular. Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de los pacientes con invasión en comparación con solo el 35% de los pacientes sin esta. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular.⁷

La invasión linfática o vascular por células tumorales se considera que es un paso crucial en el proceso de metástasis de tumores sólidos. Su implicación se ha reportado como factor de mal pronóstico, pero con cierta controversia.^{16,17}

Receptores Hormonales de Estrógenos y Progesterona

El receptor de estrógeno alfa (RE) es un factor de transcripción nuclear activado por estrógeno que regula el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales del tejido mamario. En el cáncer, estas vías permanecen activas en diferentes grados, ejemplo de ello es el crecimiento celular estimulado por estrógeno en las células tumorales que expresan RE. Por otro lado, RE regula a su vez la expresión del receptor de progesterona (PR), así la presencia de RP usualmente indica que la vía RE-estrógeno está intacta y funcional. Una vez expresado el RP es activado por la hormona progesterona, así la hormona unida a su

receptor (RP-progesterona) constituyen otra vía que induce proliferación, lo que es perjudicial en el cáncer de mama.^{18,19,20}

El 75-80% de carcinomas invasivos de mama son positivos para receptores de estrógenos o progesterona, incluyendo casi todos los tumores bien diferenciados y la mayoría de tumores moderadamente diferenciados.²⁸

La evaluación de receptores hormonales es utilizada para predecir la respuesta a la terapia endocrina y como parámetro biológico relacionado al pronóstico de la enfermedad.^{18,19}

Hay una diferencia absoluta del 8 a 10% en sobrevida libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos. Aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos. Aproximadamente el 33% de las pacientes con receptores positivos no responden a terapia hormonal.⁷ La reacción positiva a RE y RP se observa en el núcleo de las células.¹²

La Escala o Índice de Allred es un método para cuantificar el porcentaje de células positivas para receptores de estrógenos y progesterona, se basa en una combinación de la evaluación de la intensidad de tinción y la proporción. Dando un puntaje máximo de 8 puntos, se considera positivo el puntaje mayor o igual de 3 puntos.^{20,21,22,23,28} (Ver Anexo 5).

HER2/Neu (c-erbB-2)

El factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 de oncogén ErbB2 (denominado más frecuencia como HER-2 codifica un miembro del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de la familia de tirosina quinasas y está situado en el cromosoma 17q21. Es importante para la diferenciación celular, la adhesión y motilidad. La amplificación es el mecanismo predominante de la sobreexpresión de gen y niveles anormalmente altos de la glicoproteína de 185 kDa se observa en aproximadamente el 18-20% de canceres de mama. HER-2 positivos se asocia con tumores de alto grado, afectación ganglionar, mayor tasa de recurrencia de la enfermedad y mortalidad, y por lo tanto pobre pronóstico.²³ Se ha identificado en 10 a 34% de carcinomas mamarios.⁷

La interpretación de la expresión de la proteína HER-2/Neu (Ver Anexo 6) se considera como negativa, indeterminada y positiva. En los casos indeterminados es indispensable el estudio adicional mediante hibridación in situ para determinar concretamente su expresión.^{24,25,26}

Ki67 (Mib-1)

El antígeno Ki67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. La positividad de Ki67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos, y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales. Es una proteína nuclear, no histona, que se encuentra en todas las fases del ciclo celular salvo en G0. Su valor pronóstico es independiente de la edad.²⁷

El valor promedio de células Ki67 positivas en lesiones mamarias benignas es más bajo (3-4%) que el valor promedio en carcinomas mamarios (16-17%). La fracción de crecimiento de Ki67 esta significativamente relacionada con el grado histológico en la mayoría de tumores, siendo más alta en los carcinomas mal diferenciados y en los carcinomas ductales invasores con necrosis. Los carcinomas lobulillares y mucinosos invasores tienen una fracción de crecimiento de baja a moderada, mientras que los carcinomas medulares tienen más de 50% de células Ki67 positivas. Los tumores negativos para receptor de estrógenos y progesterona tienden a tener una alta fracción Ki67 positiva.³¹

Se ha reportado índice de proliferación bajo, medio y alto, con Ki67 menor de 10%, entre 10 y 20% y mayor de 20%, respectivamente.³² En otros estudios se ha determinado un punto medio de corte entre alto y bajo índice de proliferación de 14%.²⁷

III. OBJETIVOS

3.1 General:

3.1.1 Determinar los factores pronósticos y predictivos histopatológicos e inmunohistoquímicos de Cáncer de Mama

3.2 Específicos:

3.2.1 Identificar el grupo etario más afectado por Cáncer de Mama.

3.2.2 Determinar los factores histopatológicos:

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Tamaño tumoral
- Estado ganglionar
- Invasión linfovascular.

3.2.3 Conocer la inmunexpresión de Receptores Hormonales, Her2/Neu y Ki67.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Investigación de enfoque no experimental, diseño longitudinal de tipo descriptivo.

4.2 POBLACIÓN O UNIVERSO:

Casos de cáncer de mama diagnosticados en mastectomías y escisiones tumorales más resección de ganglios linfáticos axilares en pacientes femeninas, durante enero del 2010 a diciembre del 2012.

4.3 UNIDAD DE ANÁLISIS:

Informes anatomopatológicos, laminillas y bloques de parafina con cáncer de mama.

4.4 MARCO MUESTRAL:

Totalidad de casos diagnosticados con cáncer de mama en el Departamento de Patología, tanto el informe anatomopatológico como laminillas y bloques de parafina.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Casos positivos para cáncer de mama diagnosticados en mastectomía y escisiones tumorales más resección de ganglios linfáticos axilares, de pacientes femeninas, por medio de hallazgos histopatológicos y de inmunohistoquímica en el Hospital de Enfermedad Común del instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante enero del 2010 a diciembre del 2012.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Casos positivos para cáncer de mama diagnosticados por biopsias trucut, revisión de laminillas o escisiones tumorales sin resección de ganglios linfáticos axilares, mastectomía postratamiento, casos con datos, laminillas o bloques de parafina incompletos.

4.7 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico	30-40, 41-50,51-60,61-70,71-80,>80. Obtenida del informe anatomopatológico	Intervalo
Tamaño Tumoral	Cuantitativa continua	Magnitud del tumor macroscópico en centímetros	Tamaño tumoral en centímetros con un decimal. Obtenido del informe anatomopatológico (pT1 >1mm-2cm; pT2 2.1-5cm; pT3 >5cm)	Intervalo
Estado Ganglionar	Cuantitativa discreta	Indicador pronóstico que indica cantidad de ganglios linfáticos con metástasis	Numero de ganglios linfáticos axilares con metástasis (pN0 negativos; pN1 1-3; pN2 4-9; pN3 10 ó >)	Intervalo
Invasión Linfovascular	Cualitativa	Penetración de células tumorales en la luz de un vaso arterial, venoso o linfático.	Presencia o ausencia de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial, venoso o linfático.	Nominal
Tipo Histológico	Cualitativa	Patrones morfológicos de carcinoma de mama, representa un factor pronóstico	Tipos de carcinoma según la Clasificación de la OMS2004	Nominal
Grado Histológico	Cualitativa ordinal	Grado de diferenciación de las células tumorales. Evaluación semicuantitativa de las características citomorfológicas.	Sistema de gradificación histológico: Scarff Bloom Richarson Modificado Grado I, II y III; bien, moderadamente y pobremente diferenciado, respectivamente	Ordinal

Receptores de Estrógeno	Cualitativa ordinal	Proteínas intranucleares capaces de enlazar estradiol sérico, efectuando a través de esta interacción un papel esencial en la regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio mamario.	Índice de Allred = proporción (0-5)+ intensidad (0-3) Dando un máximo de 8. Se considera positivo el puntaje mayor o igual a 3.	Ordinal
Receptores Progesterona	Cualitativa ordinal	Receptor esteroideo que se une específicamente a la progesterona.	Índice de Allred = proporción (0-5)+ intensidad (0-3) Dando un máximo de 8. Se considera positivo el puntaje mayor o igual a 3.	Ordinal
HER2/Neu	Cualitativa ordinal	Miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, localizado en el cromosoma 17q.	Escala de interpretación de inmunohistoquímica: – Negativo (0) – Negativo (+) – Indeterminado (++) – Positivo (+++)	Ordinal
Ki67	Cualitativa ordinal	Proteína nuclear, no histona, que se encuentra en todas las fases del ciclo celular salvo en G0. Identifica las células proliferantes dentro de un tumor, cuanto mayor su presencia, más agresivo es el tumor.	Porcentaje de núcleos teñidos Bajo <10% Medio 10-20 Alto >20	Ordinal

4.8 PROCEDIMIENTO Y BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS:

Los datos se recolectaron por medio de la revisión de la base de datos de informes anatomopatológicos del Departamento de Patología que cumplieron con los criterios de inclusión y la revisión con microscopia de luz, de sus respectivas laminillas teñidas con hematoxilina/eosina y con los inmunomarcadores (receptores de estrógenos y progesterona, Her2/Neu y ki67), utilizando la boleta de recolección de datos (Ver Anexo 1). Posterior a la recolección de datos se realizó la base de datos en Epi-Info versión 3.5.1.

4.9 PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE DATOS:

Después de recolectados los datos utilizando la boleta de recolección, se calculó las frecuencias y porcentajes de cada variable según su clasificación. En la variable edad se calculó medidas de tendencia central y desviación estándar. El tipo histológico se clasificó según la Organización Mundial de la Salud (Ver Anexo 3). El grado histológico se catalogó según la Gradificación de Scarff Bloom Richardson Modificado (Ver Anexo 4). La invasión linfovascular se clasificó como identificada o ausente. Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona fueron determinados según el Score o Índice de Allred (Ver Anexo 5). La escala de lectura e interpretación de Her-2/Neu por inmunohistoquímica (Ver Anexo 6) fue utilizada para catalogar dicha variable. Se consideró índice de proliferación bajo Ki67 menor de 10%, medio entre 10 y 20% y alto mayor de 20%.³² El tamaño tumoral y el estado ganglionar fueron determinados según la clasificación pTNM (Ver Anexo 2). El análisis estadístico se realizó en el programa Epi-Info versión 3.5.1 y Microsoft Excel 2010.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS:

Debido a que se trabajó únicamente con informes anatomopatológicos, laminillas y bloques de parafina, este es un estudio ético Clase I, el cual no involucra contacto directo con paciente, manejo de información vulnerable, ni exposición del paciente a aspectos experimentales. Para mantener la confidencialidad de los datos del paciente se le asignó un número a cada caso en la base de datos, con el cual se le identificó en el resto del estudio.

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

Distribución por edad de pacientes con Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Edad (años)	Casos	%
30 - 40	19	16
41 - 50	18	15
51 - 60	37	31
61 - 70	29	24
71 - 80	13	11
> 80	4	3
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Mediana: 56 años +/- 13

Mínima: 31 años; **Máxima:** 85 años

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 2

Distribución por Tipo Histológico de Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Tipo Histológico	Casos	%
Ductal sin patrón	99	82.5
Adenoideo quístico	3	2.5
Cribiforme	1	0.8
Metaplásico	2	1.7
Micropapilar	5	4.2
Rico en lípidos	1	0.8
Tubular	1	0.8
Lobulillar clásico	5	4.2
Mixto	3	2.5
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 3

Distribución por Grado Histológico de Carcinomas de mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Grado Histológico	Casos	%
Grado I	5	4
Grado II	71	59
Grado III	44	37
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 4

Distribución por Invasión Linfovascular de Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Invasión Linfovascular	Casos	%
No identificada	30	25
Presente	90	75
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 5

Distribución según pTNM** de Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

pT	Casos	%
pT1	29	24
pT2	60	50
pT3	23	19
pT4	8	7
Total	120	100

pN	Casos	%
pN0	51	42.5
pN1	33	27.5
pN2	24	20
pN3	12	10
Total	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**No fue posible evaluar pM.

Fuente: Boleta de recolección de datos**Tabla No. 6**

Distribución según expresión de Receptores de Estrógenos en Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Puntaje Índice de Allred^a	Casos	%	% Acumulado
0 ^b	43	35.8	
1 ^b	0	0	
2 ^b	1	0.8	37^b
3	0	0	
4	4	3.3	
5	8	6.7	
6	17	14.2	
7	19	15.8	
8	28	23.3	63^c
	120	100	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

^a Índice de Allred: negativo = 0-2 puntos, positivo ≥ 3 puntos^b 36.7% casos negativos^c 63.3% casos positivos**Fuente:** Boleta de recolección de datos

Tabla No. 7

Distribución según expresión de Receptores de Progesterona en Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Puntaje Índice de Allred^a	Casos	%	% Acumulado
0 ^b	51	42.5	
1 ^b	0	0	
2 ^b	3	2.5	45^b
3	3	2.5	
4	11	9.2	
5	12	10	
6	17	14.2	
7	9	7.5	
8	14	11.7	55^c
	120	100	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común - Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

^a Índice de Allred: negativo = 0-2 puntos, positivo ≥ 3 puntos

^b 45% casos negativos

^c 55% casos positivos

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 8

Distribución según expresión de Her2/Neu** en Carcinoma de Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

HER2/NEU	Casos	%
-/+ ^a	89	74.2
++ ^b	12	10
+++	19	15.8
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común-Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2

^a Los casos (+) se incluyen como negativos

^b E la Institución no se cuenta con estudios de hibridación in situ para reclasificar los casos indeterminados (++) como positivos o negativos.

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 9

Distribución según porcentaje de ki67 en Carcinoma de mama HGEC-IGSS*,
años 2010-2012

KI67	Casos	%
< 10	14	12
10 -20	34	28
>20	72	60
	120	100

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común-Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 10

Distribución según Grado Histológico y expresión de Inmunomarcadores en Carcinoma de
Mama HGEC-IGSS*, años 2010-2012

Grado Histológico	N	RE^a		RP^b		HER2/NEU		Ki67					
		Positivos	%	Positivos	%	Positivos	%	Bajo	%	Medio	%	Alto	%
Grado I	5	5	100	3	60	1	20	3	60	1	20	1	20
Grado II	71	56	79	53	75	9	13	10	14	28	39	33	47
Grado III	44	15	34	10	23	9	20	1	2	5	11	38	86
	120	76	63	66	55	19	16	14	12	34	28	72	60

*HGEC-IGSS: Hospital General de Enfermedad Común-Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

^aRE: Receptores de Estrógenos

^bRP: Receptores de Progesterona

Fuente: Boleta de recolección de datos

VI. DISCUSION Y ANALISIS

El carcinoma ductal infiltrante representa el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos mamarios y muestra un comportamiento biológico bastante heterogéneo. Su estudio histopatológico revela importantes factores pronósticos y predictivos indispensable para el tratamiento.

Se evaluaron 120 casos de cáncer de mama encontrando que el grupo etario más afectado fue de 51 a 60 años con 31% (37/120), lo cual coincide con la literatura. La mediana fue de 56 años, +/- 13 años. La edad mínima encontrada fue de 31 años y la máxima de 85 años.

El carcinoma ductal de tipo no específico, tal como se menciona en la literatura, fue el tipo histológico más frecuente representando el 82.5% (99/120) de casos. Seguido por el carcinoma lobulillar clásico 4.2% (5/120) y carcinoma micropapilar 4.2% (5/120), mostrando una diferencia significativa.

Con respecto al grado histológico según el Sistema de Gradificación de Scarff Bloom Richardson modificado se encontró mayor porcentaje de casos Grado II 59% (71/120), seguido por Grado III 37% (44/120) y por último, Grado I 4% (5/120). A diferencia de lo descrito en la literatura, en este estudio se encontró alto porcentaje de casos grado II y menor porcentaje en cada III.

Se encontró presencia de invasión linfovascular en 75% (90/120) de casos, siendo esta de importancia por aumentar el riesgo de recurrencia local y metástasis viscerales.

En cuanto al tamaño, el 50% (60/120) de casos se encontró como pT2 (2.5-1cm), seguido por pT1 (1mm-2cm) 24% (29/120), cabe mencionar que el tamaño es uno de los factores pronósticos más importantes, a mayor tamaño mayor riesgo de ganglios linfáticos positivos y menor tiempo de supervivencia. La mayoría de casos se encontraron en T1 y T2, siendo estos de mejor pronóstico. Esto se relaciona con el porcentaje de pN0 (sin ganglios con metástasis) que constituye el 42.5% (51/120) de casos, seguido de pN1 (1-3 ganglios linfáticos con metástasis) 27.5% (33/120). El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico de mayor impacto en la supervivencia y periodo libre de enfermedad. El pronóstico disminuye a medida que el número de ganglios linfáticos positivos aumenta.

El porcentaje de casos con receptores de estrógenos positivos fue de 63% (76/120), porcentaje menor al descrito en la literatura. Se encontró mayor positividad de receptores de estrógenos en casos con grado de diferenciación I 100% (5/5) y II 79% (56/71). A diferencia del grado III donde se expresan en menor porcentaje 34% (15/44). Lo cual tiene un impacto en la respuesta al tratamiento.

Con respecto a los receptores de progesterona se encontró un comportamiento similar a los receptores de estrógenos, con 55% (66/120) casos positivos. Principalmente en casos con grado de diferenciación I 60% (3/5) y II 75% (53/71) y observamos en menor porcentaje el grado de diferenciación III 23% (10/44).

Se encontraron 15.8% (19/120) de casos Her2/Neu positivos (+++), equivalente a los porcentajes referidos en la literatura. No se encontró diferencia significativa en relación con el grado de diferenciación histológica, con una media de 16% de expresión. Su importancia radica en la relación con una mayor tasa de recurrencia de enfermedad y mortalidad, y por lo tanto, pobre pronóstico.

El 10% (12/120) de casos fueron indeterminados (++) , siendo importante para tales casos realizar estudios de hibridación in situ para reclasificarlos como positivos o negativos. El mayor porcentaje de casos fueron negativos 74.2% (89/120), englobándose entre estos los casos (+) los cuales son considerados también como negativos. La ausencia de expresión se considera un factor predictivo y de buen pronóstico.

El antígeno Ki67 se expresó en el 100% (120/120) de casos. Bajo índice de proliferación (<10% núcleos teñidos) se identificó en el 12%(14/120), encontrando este principalmente en casos grado histológico I, 60% (3/5). El 28.30% (34/120) de casos se encontraron con moderado índice de proliferación (10-20% de núcleos teñidos) principalmente en casos con grado histológico II, 39% (28/71). El porcentaje de casos con alto índice de proliferación (más de 20% de núcleos teñidos) fue de 60% (72/120), el mayor porcentaje observado en caso de grado histológico III, 86% (38/44). Tal como lo describe la literatura el índice de proliferación esta significativamente relacionado con el grado histológico, a mayor grado histológico mayor índice de proliferación. Su expresión se relaciona inversamente con la expresión de receptores hormonales.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 El grupo etario más afectado fue de 51 a 60 años, con una edad media de 56 años.
- 6.1.2 El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico con 82.5% de casos.
- 6.1.3 En 59% de casos predominó el grado histológico II, según la escala de Scarff Bloom Richardson modificado.
- 6.1.4 En las características tumorales según pTNM se encontró predominio de pT2 y pN0, no se evaluó pM.
- 6.1.5 En 75% de casos se identificó permeación linfovascular.
- 6.1.6 La inmunexpresión de receptores de estrógenos y progesterona fue de 63% y 55%, respectivamente.
- 6.1.7 Her2/Neu se expresó en 15.8% de casos.
- 6.1.8 Más de la mitad de casos mostraron alto índice de proliferación.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Implementar estudios de citogenética en la Institución, ya que estos determinan y complementan de forma más concisa el comportamiento y evolución de la enfermedad.
- 6.2.2 Realizar protocolos de manejo e interpretación para los inmunomarcadores utilizados en la Institución.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cammarata-Scalisi F, Petrosino P, Balza M, Arenas A, Milano M, Stock F et al. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. Rev Med Extensión Portuguesa. 2008; 2(2): 70-76.
2. Instituto Nacional de Cancerológica. Informe de casos de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." -INCAN- durante el año 2008. Guatemala: 2011.
3. Forouzanfar M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet. 2011 Oct; 378(9801): 1461–1484.
4. San Miguel A, Gonzalez BI, Garcia IR, Alonso N, Rodriguez B, Martin M et al. Factores Pronósticos del Cáncer de Mama y Oncogen her2/neu. Electron J Biomed [Revista en línea] 2006 agosto [accesado 3 abr 2010]; 2(72): [17 pantallas]. Disponible en: <http://www.medynet.com/elmedico/biblio/rbcn48.htm>
5. Torres Gómez FJ, Torres Olivera FJ. Correlación entre parámetros morfológicos y expresión inmunohistoquímica de factores pronósticos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. Rev Esp Pato (España) 2007; 40(4): 217-223.
6. Lakhani, Sunil R, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast. Francia. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012. 4 ed.
7. Pérez et al. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología 3 (Mexico) 2008: 7-17.
8. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med (Chicago). 1999; 124: 966-78.

9. Soerjomataram I, Louwman M, Ribot JG, Roukema JA, Willem JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:309–330.
10. Comen EA, Norton L, Massagu J. Breast Cancer Tumor Size, Nodal Status, and Prognosis: Biology Trumps Anatomy. *JCO* Jul 1, 2011;2610-2612; published online on May 23, 2011.
11. Wo JY, Chen K, Neville BA, et al: Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol (Philadelphia).* 2011; 29:2619-2627.
12. De Boer M, Van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst (Bethesda).* 2010; 102(6): 410-425.
13. Vinnh-Hung V, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol (Philadelphia).* 2009; 27(7): 1062-1068.
14. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they?. *Molecular Oncology.* 2010; 4(3): 192-208.
15. Rakha EA, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res (London).* 2010; 12:207.
16. Ejlertsen B, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer I (Estados Unidos)* 2009; 101 (10): 729-735.
17. Mittendorf, EA., et al. Lymphovascular invasion and lobular histology are associated with increased incidence of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes from early-stage breast cancer patients. *Ann Surg Oncol (Estados Unidos).* 2008; 15(12): 3369-3377.

18. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Modern Pathology* (Baltimore). 2010; 23: S52-S59.
19. Gervasoni SI, Sarancone S, Sánchez GG. Evaluación de receptores de estrógeno y de progesterona por inmunohistoquímica en 7.276 casos de cáncer de mama regionales. *Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio*. 2010; 18:83-89.
20. Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and its impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *J Pak Med Assoc*. 2010 mayo; 60(5): 350-353.
21. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans D B, Bhatnagar AS, Dowsett M. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer I* (Estados Unidos). 2008; 100 (19): 1380-1388.
22. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'hern R, Smith IE, Dowsett, M. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Annals Oncol*. 2009; 20(12): 1948-1952.
23. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer—the present. *Histopathology* (Oxford). 2008; 52(1): 82-90.
24. Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, et al. Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev Esp Patol* (España). 2009; 42(1): 3-16.
25. Allen MG. Current Issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Patho* (Baltimore). 2008; 21: S8–S15.

26. Bourdon JC, Khoury MP, Diot A, Baker L, Fernandes K, Aoubala M et al. p53 mutant breast cancer patients expressing p53g have as good a prognosis as wild-type p53 breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: R7.
27. Cheang M CU, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer I (Estados Unidos).* 2009; 101:736-750.
28. Lester SC, Bose s, Chen Y, Connolly JL, De Baca ME, Fitzgibbons PL. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. *AJCC/UICC TNM.* 2012. 7 ed.
29. Weidner N, Cady B, Goodson WH 3rd. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Which factors are important. *Surg Oncol Clin N Am (Estados Unidos).* 1997; Jul;6(3):415-62.
30. Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Elston CW. Tumor of the breast. Diagnostic histopathology of tumor. 2 ed London: Churchill Livingstone; 2000: v.2 p. 865-930.
31. Rosen PP, et al. Rosen's Breast Pathology. 2 ed. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: v.2 p. 325-364.
32. Caly M, et al. Analysis of Correlation Between Mitotic Index, MIB1 Score and S-phase Fraction as Proliferation Markers in Invasive Breast Carcinoma. Methodological Aspects and Prognostic Value in a Series of 257 Cases. *Anticancer Res (Atenas).* 2004; 24: 3283-3288.
33. 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.

VIII. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

No. CASO:	
No PATOLOGIA:	
EDAD	30-40: 41-50: 51-60: 61-70: 71-80: >80:
TIPO HISTOLOGICO	
GRADO HISTOLOGICO (Scarff Bloom Richarson)	Túbulos: Pleomorfismo: Mitosis: Grado I Grado II Grado III
TAMAÑO TUMORAL (diámetro mayor en cm)	pT1 (0.1-2cm) pT2 (>2-5cm) pT3 (>5cm) pT4 (cualquier tamaño, afectación pared torácica, úlcera/edema en piel, carcinoma inflamatorio)
GANGLIOS LINFATICOS POSITIVOS	pN0 (0) pN1 (1-3) pN2 (4-9) pN3 (10 ó +)
INVASION LINFOVASCULAR	Presente No identificada
RE (Índice de Allred)	Intensidad (0-3): Proporción (0-5): Total (0-8):
RP (Índice de Allred)	Intensidad (0-3): Proporción (0-5): Total (0-8):
HER2/NEU	0 + ++ +++
Ki67 (%)	< 10: 10-20: >20:

8.2 ANEXO 2: CLASIFICACION TNM PATOLOGICA

pTX	Tumor primario no evaluable
pT0	No evidencia de tumor primario
pTis	Carcinoma in situ: ductal o lobulillar, o enfermedad de Paget del pezón con tumor no invasivo.
pT1	Microinvasión presente 0.1cm ó menos de dimensión mayor
pT1a	Tumor mayor de 0.1 cm. pero 0.5 cm o menos de dimensión mayor
pT1b	Tumor > 0.5 cm. pero no más de 1.0 cm. de dimensión mayor
pT1c	Tumor > 1.0 cm. pero no más de 2.0 cm. de dimensión mayor
pT2	Tumor > 2.0 cm. pero no más de 5.0 cm. de dimensión mayor
pT3	Tumor mayor de 5cm de dimensión mayor
pT4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica sin incluir músculo pectoral
pT4b	Edema ó ulceración de la piel de mama o nódulos satelitales confinados a la mama
pT4c	Ambos T4a y T4b
pT4d	Carcinoma inflamatorio
pNX	Nódulos linfoides regionales no pueden ser evaluables
pN0	Nódulos linfoides regionales sin metástasis histológica, sin exámenes adicionales para células tumorales aisladas
pN0 (i-)	No hay nódulos linfoides regionales metastáticos histológicamente, negativo para células tumorales aisladas
pN0 (i+)	No hay nódulos linfoides regionales metastáticos histológicamente, positivo para células tumorales aisladas, no grupos de células mayores de 0.2 mm
pN0 (-mol)	No hay nódulos linfoides regionales metastáticos histológicamente, hallazgos moleculares negativos
pN0 (+mol)	No hay nódulos linfoides regionales metastáticos histológicamente, hallazgos moleculares positivos
pN1mi	Micrometástasis (de 0.2 mm, no mayor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 nódulos linfoides axilares
pN1b	Metástasis en nódulos linfoides mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por nódulo linfoide centinela pero no clínicamente aparente
pN1c	Metástasis en 1 a 3 nódulos linfoides axilares y nódulos linfoides mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por ganglio centinela pero no clínicamente aparente
pN2a	Metástasis en 4 a 9 nódulos linfoides axilares (por lo menos 1 deposito tumoral mayor de 2.0 mm)
pN2b	Metástasis clínicamente aparente en nódulos linfoides mamarios internos en ausencia de nódulos linfoides axilares metastáticos
pN3a	Metástasis a nódulos linfoides mamarios internos ipsilaterales, en 10 ó más (por lo menos un deposito tumoral mayor de 2.0 mm), o metástasis en nódulos linfoides infraclaviculares.
pM	Metástasis a distancia

Fuente: Lakhani, Sunil R, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast. Francia. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012. 4 ed.

8.3 ANEXO 3: CLASIFICACIÓN DE CARCINOMA INVASIVO DE MAMA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD, OMS

Carcinoma microinvasivo
Carcinoma ductal invasivo, tipo no específico
 Carcinoma tipo mixto
 Carcinoma pleomorfo
 Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto
 Carcinoma con componente coriocarcinomatoso
 Carcinoma con componente melánico
Carcinoma Lobular invasivo
Carcinoma tubular
Carcinoma invasivo cribiforme
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina
 Carcinoma mucinoso
 Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso con células columnares
 Carcinoma con células en anillo de sello
Tumores neuroendocrinos
 Carcinoma neuroendocrino sólido
 Tumor carcinoide atípico
 Carcinoma de células pequeñas
 Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma apocrino
Carcinomas metaplasicos
 Carcinoma metaplasico epitelial puro
 Carcinoma de células escamosas
 Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes
 Carcinoma adenoescamoso
 Carcinoma mucoepidermoide
 Carcinomas metaplasicos mixtos epiteliales/mesenquimales
Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma secretor
Carcinoma oncocítico
Carcinoma adenoideo quístico
Carcinoma de células acinares
Carcinoma de células claras rico en glicógeno
Carcinoma sebáceo
Carcinoma inflamatorio: definido clínicamente como eritema y edema, involucra por lo menos un tercio de la mama.

Fuente: Lakhani, Sunil R, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast. Francia. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012. 4 ed.

8.4 ANEXO 4: SCARFF BLOOM RICHARDON MODIFICADO SEGÚN ELSTON et al.

Características Histológicas	Puntaje
<i>Formación de Túbulos (Dentro del tumor)</i> >75% 10-75% <10%	1 2 3
<i>Pleomorfismo nuclear</i> Pequeños, regulares y uniformes Moderada variación de forma y tamaño Marcada variación de forma y tamaño	1 2 3
<i>Conteo mitótico en 10 campos de alto poder</i> (Depende del área del campo del microscopio) Diámetro del campo de 0.44 mm / área del campo 0.152 mm ² 0 – 5 6 – 10 > 11 Diámetro del campo de 0.59mm / área del campo 0.274 mm ² 0 – 9 10 - 19 > 20	1 2 3 1 2 3
<i>Score Total</i> 3 - 5: Grado I, Bien diferenciado 6 – 7: Grado II, Moderadamente diferenciado 8 – 9: Grado III, Mal diferenciado	

Fuente: Rosen PP, et al. Rosen's Breast Pathology. 2 ed. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: v.2 p. 325-364.

8.5 ANEXO 5: INDICE DE ALLRED

<i>Proporción</i> 0= no tiñe 1=<1% núcleos teñidos 2=1–10% núcleos teñidos 3=11–33% núcleos teñidos 4=34–66% núcleos teñidos 5=67–100% núcleos teñidos
<i>Intensidad</i> 0=no tiñe 1=tinción pálida 2 =moderada tinción 3=tinción intensa
Índice total= intensidad + proporción, dando un máximo de 8. Se considera positivo el puntaje mayor o igual a 3.

Fuente: Lester SC, Bose s, Chen Y, Connolly JL, De Baca ME, Fitzgibbons PL. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. AJCC/UICC TNM. 2012. 7 ed.

8.6 ANEXO 6: ESCALA DE LECTURA E INTERPRETACIÓN DE HER-2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA

Resultado		Interpretación
Negativo	0	Membrana celular no coloreada
	1+	Coloración incompleta de membrana celular en cualquier proporción de células tumorales
Equívoco (indeterminado)	2+	Membrana con coloración completa no uniforme o débil en intensidad con distribución circunferencial en al menos 10% de células tumorales
Positivo	3+	Membrana con coloración intensa y uniforme en mayor 30% de células tumorales invasivas

Fuente: Lester SC, Bose s, Chen Y, Connolly JL, De Baca ME, Fitzgibbons PL. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. AJCC/UICC TNM. 2012. 7 ed

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “Factores Pronósticos y Predictivos Histopatológicos e Inmunohistoquímicos de Cáncer de Mama” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

