

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA

**TITULO: CARACTERIZACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CARCINOMAS
INVASIVOS DE LA MAMA DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL GENERAL
DOCENTE DE MORÓN.**

Autora: Dra. Marlenis Alvero Gallardo.

CIEGO DE ÁVILA, 2019

**REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA**

TITULO: Caracterización histológica de los carcinomas invasivos de la mama diagnosticados en el hospital general docente de Morón.

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO
EN HISTOLOGÍA.**

AUTORA: Dra. Marlenis Alvero Gallardo.

Especialista de 1er grado en Medicina General Integral.

Profesora instructora.

**Instituto de procedencia: Facultad de Ciencias Médicas “Arley Hernández
Moreira”**

TUTORA: Dra. Nora María Domínguez Estevez.

Especialista de primer grado en Histología.

MsC. Educación Superior.

Profesora auxiliar.

Instituto de procedencia: Facultad de Ciencias Médicas “José Assef Yara”.

ASESORA: Dra. Luisa María Alemañy Jiménez.

Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica.

MsC. Atención Integral a la mujer.

Profesora Asistente.

**Instituto de procedencia: Hospital General Docente “Roberto Rodríguez
Fernández”**

CIEGO DE ÁVILA, 2019.

PENSAMIENTO

*“No hay nada que temer en la vida, únicamente se debe entender.
Ahora es tiempo de entender más, para temer menos”*

Marie Curie.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por su gran apoyo incondicional, sin ella no hubiese podido culminar esta importante etapa.

A mi tutora Nora María Domínguez Esteves y a mi asesora Luisa María Alemañy Jiménez quienes han tenido la paciencia, el cariño y con su conocimiento y dedicación fueron una valiosa ayuda para llevar a cabo este estudio.

A mis profesoras Maritza Barrios González y María Julia Machado Cano, por su tiempo, por sus consejos y recomendaciones.

Gracias a todos aquellos, que con un pequeño detalle del día a día ayudaron en mi formación profesional y constituyeron una fuente de energía para continuar avanzando.

DEDICATORIA

Es mi deseo como sencillo gesto de amor y agradecimiento, dedicarle el presente trabajo a mi adorada hija, mi pequeña princesa Agnalié, fuente de toda mi inspiración y deseos de seguir adelante, a mi esposo por su constante apoyo y comprensión en esta larga trayectoria y a mi madre, por su dedicación, su entrega, su amor, por su espíritu alentador. Gracias por estar, por permitirme ser parte de sus vidas y aprender más de ella a su lado.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal con el objetivo de describir las características histológicas de los carcinomas invasivos de mama diagnosticados en el Hospital General Docente de Morón en el periodo comprendido entre Enero del 2014 a Diciembre del 2018. El universo estuvo conformado por 153 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama. Se obtuvo la información según registro de Anatomía Patológica. Las principales variables estudiadas fueron la edad, la localización anatómica del tumor, el tipo histológico, el tamaño del tumor, el compromiso ganglionar y el grado histológico según sistema de graduación de Scarff-Bloom-Richardson. Los datos se procesaron con el sistema SPSS. Se utilizó el porcentaje como medida de resumen de la información. Los resultados obtenidos fueron: el rango de edad más afectado fue entre la quinta y la sexta década de la vida, el cuadrante más afectado fue el superior externo, el carcinoma ductal infiltrante fue la variante histológica más común, el tamaño del tumor más significativo fue de 2 a 5 cm, más de la mitad de la muestra presentó compromiso ganglionar y el grado de diferenciación histológica que prevaleció fue el grado II. Se obtuvo una descripción de las características histológicas de estos tumores lo que se considera un primer acercamiento al tema para continuar con estudios que demuestren la utilidad de estas características en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

ÍNDICE

Pág.

Resumen

Introducción 1

Objetivos..... 5

Marco teòrico 6

Material y Mètodo 27

Resultados y Discusiòn 33

Conclusiones 42

Recomendaciones 43

Referencias Bibliograficas 44

Anexos

ANEXOS.

Anexo 1. Sistema de graduación histológica de Scarff-Bloom-Richardson, Elston & Ellis o Nottingham, para el cáncer de seno.

Características	Puntaje
Túbulos y glándulas	
>75%	1
10-75%	2
< 10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Pequeño, regular y uniforme	1
Incremento de tamaño y variabilidad	2
Marcada variabilidad	3
Mitosis por campo	
0-5 x C	1
6-10 x C	2
>10 x C	3
Grados	Total
Grado I	3-5
Grado II	6-7
Grado III	8-9

Anexo 2. Guía de revisión de registro de Anatomía Patológica.

Objetivo: Identificar los pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama y sus características histológicas.

1.- Edad de la paciente:

< 35: _____

50– 59: _____

36 – 39: _____

60 – 69: _____

40 – 49: _____

70 y más: _____

2.- Localización anatómica de los carcinomas invasivos de la mama.

Mama derecha: _____

Mama Izquierda: _____

Cuadrante superior externo. _____

Cuadrante superior externo. _____

Cuadrante superior interno. _____

Cuadrante superior interno. _____

Cuadrante inferior externo. _____

Cuadrante inferior externo. _____

Cuadrante inferior interno. _____

Cuadrante inferior interno. _____

Ambos cuadrantes superiores. _____

Ambos cuadrantes superiores. _____

Ambos cuadrantes inferiores. _____

Ambos cuadrantes inferiores. _____

Región retroareolar. _____

Región retroareolar. _____

3.- Tipo histológico

Carcinoma Ductal infiltrante. _____

Carcinoma tubular. _____

Carcinoma lobulillar infiltrante. _____

Carcinoma papilar. _____

Carcinoma medular. _____

Carcinoma metaplásico. _____

Carcinoma coloide (mucinoso). ____

4.- Tamaño del tumor:

Menor de 2 cm ____ De 2 -5cm ____ Mayor de 5 cm ____

5.- Compromiso Ganglionar axilar:

Sin infiltración. ____

Con infiltración de 1-3 ganglios. ____

Con infiltración de 4 o más ganglios infiltrados. ____

6.- Grado histológico de acuerdo al sistema de graduación histológica de Scarff-Bloom-Richardson:

Formación de túbulos y glándulas: 1 punto ____ 2 puntos ____ 3 puntos ____

Pleomorfismo nuclear: 1 punto ____ 2 puntos ____ 3 puntos ____

Mitosis por campo: 1 punto ____ 2 puntos ____ 3 puntos ____

Grado I ____

Grado II ____

Grado III ____

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, es la proliferación acelerada, desordenada, no controlada y con características de malignidad de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular perteneciente a los tejidos de la glándula mamaria. Una de cada 8 mujeres está afectada hoy en día por este flagelo, se estima que de aquí a 20 años esta cifra podría subir a una de cada 7 féminas. Cada año en el mundo, un millón de cánceres de mama son descubiertos y alrededor de 400 000 mujeres mueren por ello. Se ha estimado que una mujer muere de cáncer de mama cada 53 minutos, y cada 30 minutos se diagnostica un nuevo caso.¹⁻⁶

Esta enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad histórica, clínica y genética, relacionada con transiciones demográficas y epidemiológicas en los países, envejecimiento poblacional, mayor exposición a los factores de riesgo reproductivos, inadecuados estilos de vida y diferencias biológicas.^{2,7-9}

La incidencia de tumores de mama ha aumentado progresivamente en las últimas décadas y aparecen cada vez más, en edades tempranas. Los avances de la medicina han logrado, por una parte, descubrir tumores en estadios más tempranos y por otra alargar la vida de las pacientes afectadas. Es sin embargo el control periódico de las mujeres y la postura social frente al problema lo que logrará a largo plazo reducir la enfermedad a cuotas razonables.¹⁰⁻¹²

A nivel mundial esta afección constituye la primera causa de muerte en las mujeres y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel global. La incidencia varía de manera importante, con rangos de 27 casos por cada 100 000 mujeres en algunas zonas de África y el este de Asia, hasta 96 casos por cada 100 000 mujeres en Europa occidental. En España, es el tumor maligno más frecuente en las mujeres (30%) y la primera causa de muerte por estas afecciones. En los Estados Unidos, esta enfermedad representa el 27% del total de cánceres en el sexo femenino, mientras que en México, corresponde al 9% del total de las neoplasias y al 15% de las que

afectan a dicho sexo. En países en desarrollo, constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, y en los países desarrollados la segunda, luego del cáncer de pulmón.^{1,13,14}

Entre las mujeres de las Américas, el cáncer de mama es uno de los más comunes, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. Cada año se producen en la Región más de 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes. En las mujeres de América Latina y el Caribe, esta enfermedad supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. Se espera que para el 2030 se produzca un aumento en las Américas y será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá, con unos 572 000 casos nuevos y unas 130 000 muertes.¹⁴

En Cuba, el cáncer de mama es un grave problema de salud debido a las altas tasas de incidencia y mortalidad que se presentan. De acuerdo con los datos del Registro Nacional del Cáncer, más de 3000 mujeres son diagnosticadas cada año con ésta enfermedad, constituyendo en el 2016 la tercera causa de muerte en ese sexo, con una tasa de 27.1 x 100 000 habitantes y en el año 2017 la segunda causa de muerte por tumores malignos en dicha población con una tasa de 26.9 x 100 000 habitantes, mostrando las tasas de mortalidad un ligero decrecimiento, mientras que las de incidencia, muestran una tendencia francamente ascendente, siendo de forma general, el envejecimiento poblacional en Cuba uno de los factores de riesgo con mayor fuerza de asociación actual y pronóstica a dicho problema. Se estima que el grupo de 60 y más llegue en el 2030 al 29,9 % y el país se convierta para el 2050, en uno de los más envejecidos del planeta. Como consecuencia se espera un aumento en el número de casos nuevos de cáncer.^{1,15,16}

Desde la década del 60, el Ministerio de Salud Pública en Cuba viene haciendo esfuerzos para el control del cáncer; y en 1986 se implementó el Programa Nacional de Control de Cáncer (PNCC), según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), agrupando los programas pre-existentes e incorporando un grupo de nuevos programas, con los objetivos de disminuir la mortalidad por

cáncer, disminuir la incidencia, aumentar la supervivencia y aumentar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.¹⁶

No obstante, a los esfuerzos y voluntad política del gobierno cubano en términos de salud, en la provincia Ciego de Ávila de acuerdo con las estadísticas, a pesar de ocurrir una disminución de la tasa de mortalidad por tumores malignos, desde el año 2013 hasta el año 2016, ésta continúa siendo la primera causa de muerte. En términos de incidencia, en el año 2015 se registraron en Ciego de Ávila un total de 645 tumores malignos en mujeres, de ellos 119 casos afectaron al tejido mamario, lo que representó el 18.4 % del total de tumores malignos diagnosticados.^{1,17}

El manejo del cáncer de mama radica en la disponibilidad de un sólido pronóstico clínico patológico que oriente a la adecuada toma de decisiones con el paciente y a la selección de opciones de tratamiento. La heterogeneidad de esta enfermedad impulsó la búsqueda de parámetros con valor pronóstico, tanto morfológicos, como inmunohistoquímicos y biomoleculares que permitieran definir su evolución. El estudio histopatológico es de gran utilidad en el reconocimiento de las características morfológicas, lo que permite evaluar el comportamiento biológico de la enfermedad.^{18,19}

Las características histológicas tumorales tales como: el tamaño tumoral, la inmunohistoquímica, el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, el grado de afectación axilar y el estadiaje, permiten estimar el pronóstico y predecir la sobrevida general de la paciente con cáncer de mama.^{4,20-22}

Son escasos los estudios cubanos que utilizan las características histológicas como factores pronósticos morfológicos. En el Hospital General de Morón, es común realizar el diagnóstico de cáncer de mama invasivo a través de la biopsia, pero hasta el momento no existen estudios que describan las características que presentan los tumores desde el punto de vista histológico. Constituyendo esta investigación un primer acercamiento al tema para continuar con estudios que demuestren su utilidad en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

Estas insuficiencias permitieron plantear el siguiente problema:

¿Cuáles son las características histológicas que predominan en los carcinomas invasivos de la mama de pacientes diagnosticados en el Hospital General de Morón?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características histológicas de los carcinomas invasivos de la mama diagnosticados en el Hospital General Docente de Morón Capitán “Roberto Rodríguez Fernández”, en el período comprendido de Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Objetivos específicos:

1. Distribuir a las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo de la mama según:
 - Grupos de edades.
 - Localización anatómica de los carcinomas invasivos.

2. Caracterizar los carcinomas invasivos de la mama de acuerdo a:
 - Tipo histológico.
 - Tamaño del tumor
 - Infiltración ganglionar.
 - Grado de diferenciación histológica

MARCO TEÓRICO

Características morfológicas de la mama

La mama es un órgano par, se localiza en la parte anterior y superior del tórax, son glándulas sudoríparas modificadas que tienen una significación particular durante la lactancia por su función de secretar leche para alimentar a los recién nacidos. Responde histológicamente al modelo de órgano macizo y por tanto presenta un estroma y un parénquima.²³

El estroma lo constituye el tejido muscular liso y el tejido celular subcutáneo que rodea la glándula sin que exista una cápsula claramente definida, desde éste se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido conectivo denso que constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper.^{23,24}

El parénquima está constituido por las unidades secretoras y el conducto (ducto) excretor. Las glándulas son de tipo tubuloalveolares compuestas y los conductos excretores emergen de forma independiente al pezón (conductos galactóforos) revestidos por epitelio cuboide o cilíndrico y en los conductos de mayor tamaño, cerca del orificio externo del pezón se transforma en epitelio plano estratificado. Las unidades secretoras están formadas por un conjunto de células que producen la secreción láctea, rodeadas de células mioepiteliales, que también se encuentran rodeando el epitelio que reviste los conductos, jugando un importante papel en el proceso de secreción y eyección de la leche. Todas estas estructuras están rodeadas por la membrana basal.²³⁻²⁵

Las células que conforman los lóbulos y ductos se disponen en una bicapa celular: la capa interna está formada por células epiteliales secretoras (luminales), mientras que la capa externa se compone de células mioepiteliales (basales), y finalmente, una lámina basal de tejido conectivo engloba el lóbulo o el conducto.²⁶

Estas características varían de acuerdo a la edad, la masa corporal magra y el estado fisiológico (embarazo o lactancia). Antes de la pubertad, la mama posee unos

pocos conductos rudimentarios cubiertos en su interior por epitelio plano y envuelto en tejido conectivo. Durante la pubertad, el desarrollo de las glándulas mamarias en las niñas, forma parte de los rasgos sexuales secundarios. Las mamas aumentan de tamaño, lo que se debe a la acumulación de tejido adiposo y conjuntivo, además de un cierto crecimiento y ramificación de los conductos galactóforos, con formación de pequeñas masas celulares en sus extremos. Todo esto se debe a la mayor cantidad de estrógenos circulantes durante esta etapa del desarrollo.^{24,27}

En la mujer adulta la estructura característica de la glándula, el lóbulo, se desarrolla a partir de los extremos de los conductos más pequeños quedando formada la glándula mamaria por los conductos galactóforos y por porciones secretoras tubuloalveolares, que dan lugar a la formación de la unidad ducto lobular terminal.^{23,24}

Durante el embarazo experimenta un intenso crecimiento por acción sinérgica de varias hormonas (estrógeno, progesterona, prolactina y el lactógeno placentario humano). Una de las acciones de estas hormonas es la aparición de los alveolos en los extremos de los conductos interlobulares terminales (neoformación). Los conductos se ramifican y en su parte terminal se forma un lumen que aumenta de tamaño a medida que se va cargando de secreción. Simultáneamente aumenta la cantidad de tejido adiposo y la irrigación de la mama.^{24,25}

El examen de rutina de la mama durante el embarazo puede dificultarse debido al agrandamiento, proliferación del tejido mamario y aumento de su vascularidad.²⁸

Durante la lactancia la cantidad de tejidos conectivo y adiposo disminuye considerablemente en relación con el parénquima. Una vez que se interrumpe la lactancia se inicia la etapa de regresión donde la mayoría de los alveolos desarrollados durante la gestación degeneran por un proceso de apoptosis. Se eliminan células enteras a la luz y sus restos son eliminados por macrófagos.^{25, 28}

Tras la menopausia se inicia la involución de la mama que se caracteriza por una disminución de tamaño a consecuencia de la atrofia de las porciones secretoras, y hasta cierto punto, de los conductos y del tejido conectivo interlobular.²⁵

Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea originada a partir de una proliferación anormal, no controlada, desorganizada, con signos de malignidad y con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular de las células que componen el tejido mamario.^{1,26}

Son numerosos los factores de riesgos de contraer cáncer de mama, dentro de los principales se incluyen: la edad avanzada, momento del primer parto, no haber dado a luz, antecedentes familiares de cáncer de mama, lesiones proliferativas de la mama sin y con atipias, el hecho de consumir hormonas tales como estrógeno y progesterona, la menopausia tardía, el estilo de vida (tabaquismo, ingesta de alcohol, obesidad, sedentarismo) y ser de raza blanca. La importancia de identificarlos, radica en que permite establecer el riesgo de cada mujer y la posibilidad de desarrollar estrategias de vigilancia y prevención.^{11,26,29,30}

Otro de los factores que cobra gran importancia son los genéticos, pues aumentan el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. El perfil genético hereditario, repercute en el riesgo de las mujeres de contraer cáncer mamario. Aunque solo del 5% al 10% son atribuibles a factores genéticos.³¹

El riesgo de padecer esta enfermedad se incrementa con la edad, pero tiende a ser más agresivo cuando ocurre en mujeres jóvenes, con menos de 35 años, teniendo un pronóstico menos favorable con un riesgo mayor de desarrollar una recurrencia local cuando son tratadas con cirugía conservadora de la mama. La mayoría de los casos en estado avanzado se encuentra en mujeres de más de 50 años. En algunos entornos de altos recursos, con poblaciones que tienen una esperanza de vida larga, el riesgo para toda la vida podría llegar a 1 de cada 8 mujeres.³¹⁻³⁴

Si bien los factores de riesgo difieren en las mujeres pre y posmenopáusicas, en las primeras, los factores hereditarios son más relevantes y los tumores tienden a ser más agresivos, mientras que en las mujeres posmenopáusicas generalmente son más importantes la obesidad y los antecedentes reproductivos, siendo en ellas menos agresivos los tumores.³⁵

Una de las primeras alteraciones detectadas en el cáncer de mama es la pérdida de la regulación normal del número de células, lo que da lugar a hiperplasia epitelial. Posteriormente se produce inestabilidad genética en múltiples poblaciones clonales de células, lo que se reconoce a nivel histológico como hiperplasia atípica.³⁶

Tras la progresión al carcinoma, se pueden identificar alteraciones celulares, como el aumento en la expresión de oncogenes como c-erb-B2, Her2/neu, c-ras, c-myc, y disminución en la expresión o función de genes de supresión tumoral como el p53 y Retinoblastoma.³⁶

Otro de los cambios que se produce es la alteración de la adhesión celular por pérdida de cadherina en los carcinomas lobulillares, proteína que participa en las uniones celulares y la pérdida de integrina como ocurre en los carcinomas mal diferenciados. De igual forma puede ocurrir aumento en la expresión de proteínas del ciclo celular como el ki-67 o incremento en la expresión de factores carcinógenos como el factor de crecimiento de endotelio vascular y factor de crecimiento de fibroblastos.³⁶

A grandes rasgos, el cáncer de mama se clasifica de acuerdo al tejido donde se origine; el que afecta al tejido epitelial se denomina carcinoma. En realidad, en sentido estricto, los llamados carcinomas de mama son adenocarcinomas, ya que derivan de células de estirpe glandular (de glándulas de secreción externa). Sin embargo, las glándulas de secreción externa derivan de células de estirpe epitelial, de manera que el nombre de carcinoma que se aplica a estos tumores suele aceptarse como correcto, aunque no sea exacto. Éste se caracteriza por el crecimiento desordenado y no controlado de células epiteliales que revisten los

conductos o lobulillos de la mama, estas células presentan genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular. El tumor resultante, comienza como anomalía leve, luego pasa a ser grave, invade tejidos vecinos y, finalmente, se propaga a otras partes del cuerpo.²⁴

Los carcinomas se pueden localizar tanto en la unidad secretora como en los conductos, de ahí su denominación en carcinoma lobular o lobulillar (se afectan las células de los lóbulos o lobulillos) y carcinoma ductal (las células de los conductos). Los carcinomas que se limitan al lóbulo o conducto se denominan “carcinomas in situ”, mientras que los que se desarrollan a partir de los ductos o lóbulos y rompen la membrana basal, invadiendo al tejido adiposo, conectivo, los vasos y nervios que constituyen la parte no funcional de la mama, se denominan “carcinomas invasivos o infiltrantes”.^{37,38,39}

Existen dos tipos principales de carcinomas invasivos de la mama. El carcinoma ductal infiltrante que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón, es el más frecuente y se presenta en el 70-80 % de los casos. El segundo lugar lo ocupa el carcinoma lobulillar infiltrante (10 a 15 % de los casos), que comienza en partes de las mamas llamadas lobulillos. Los restantes tipos de carcinomas no superan en conjunto el 10 % de los casos.

Clasificación de los carcinomas de mama.

La clasificación más ampliamente utilizada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S)^{39,40}

1.- Carcinomas no invasores:

- Carcinoma intraductal.
- Carcinoma lobulillar in situ

2.- Carcinomas Invasores:

- Carcinoma ductal infiltrante.
- Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma metaplásico.

Carcinoma ductal infiltrante

Es el más frecuente de los carcinomas de la mama, aproximadamente en el 70-80% de los casos. Se inicia en el conducto mamario, pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama; tiene una alta probabilidad metastásica en otras partes del organismo. Generalmente se presenta como un bulto muy duro que tiene bordes irregulares y parece estar anclado en los tejidos circundantes. Es posible que la piel que cubre la zona o que el pezón se retracten. En las mamografías, con frecuencia se encuentran microcalcificaciones en la zona del tumor, ya que este tumor tiene una historia de muerte de sus células internas (necrosis). El tumor varía en tamaño y rapidez en la división de las células, ya que algunas células crecen más rápidamente que otras. Los vasos sanguíneos y los linfáticos de alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significativo valor de predicción sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes.^{20,24,36}

Carcinoma lobulillar infiltrante o invasivo

Es un carcinoma con origen en los acinos glandulares cuyas células proliferan rompiendo la membrana basal e infiltrando los tejidos adyacentes. Este tipo de cáncer representa aproximadamente del 5%- 10% de todos los cánceres malignos

invasivos y tiende a ser más frecuente en mujeres entre 45 y 55 años de edad. Con frecuencia, el carcinoma lobulillar infiltrante puede encontrarse en más de una región del mismo seno (multicéntrico) o bien en ambos senos (bilateral). Vistas al microscopio, las células de este tumor son pequeñas, no cohesivas, con núcleos regulares y redondos y con nucléolos discretos. Las mitosis son escasas y el citoplasma poco abundante que, a veces, muestra vacuolas que contienen mucina. Se disponen formando hileras (fila india) o rodeando estructuras ductales normales (patrón en diana). Por lo general, no aparece bien en una mamografía.^{24,36}

Carcinoma Medular

El carcinoma medular de la mama es un tumor maligno de origen ductal, que puede alcanzar un tamaño voluminoso. 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. Histológicamente se caracteriza por proliferación de células pleomórficas, con patrón de crecimiento difuso. Cursa con abundantes linfocitos y algunos plasmocitos en el estroma con escaso colágeno.³⁶

La supervivencia descrita con este tipo de carcinoma es del 84% a diez años. El carcinoma medular tiene características macroscópicas, microscópicas y ultraestructurales que permiten diferenciarlo bien. Los carcinomas medulares son pobres en receptores estrogénicos, lo cual constituye una contradicción, pues al tener buen pronóstico deberían tener más receptores estrogénicos. Se observa en mujeres menores de 50 años.²⁴

Carcinoma Papilar

Es un tipo de carcinoma de mama poco frecuente que invade formando estructuras papilares predominantemente. La arquitectura papilar suele observarse tanto en el componente intraductal como en las metástasis. Histológicamente presenta contornos bien definidos, componente intraductal papilar predominante. El papiloma

mamario propiamente tal es una lesión más frecuente en la mujer perimenopáusica, compuesta por un eje fibrovascular cubierto por una doble capa de células epiteliales, que se desarrollan en el interior de un ducto mamario. Su crecimiento tiende a obliterar el ducto, formándose un quiste mamario que contiene el papiloma (papiloma intraquístico). Generalmente son lesiones de 2 a 3 mm de longitud, que pueden adoptar una apariencia pediculada, polipoidea e incluso sésil. Se localizan en el 90% de los casos a menos de 1 cm del pezón.²⁴

Carcinoma coloide o mucinoso

También se conoce como carcinoma mucoide o gelatinoso, tiene una forma de crecimiento invasora, apareciendo como un nódulo blando de consistencia gelatinosa. Macroscópicamente puede tener un parecido con un fibroadenoma. A la palpación puede parecer un nódulo liso no muy resistente. Histológicamente corresponde a células neoplásicas que se encuentran en masas sueltas, formando pequeños grupos o dispersas, que flotan en grandes cúmulos de moco extracelular. El tumor coloide generalmente es de mejor pronóstico cuanto más sea su contenido de moco. El índice de supervivencia es mayor que el resto de carcinomas ductales infiltrantes teniendo en cuenta las pocas metástasis ganglionares que produce. Mamográficamente se distingue la imagen de una sombra redondeada de contornos lisos que con frecuencia se confunden como un nódulo benigno por no producirse infiltración ni microcalcificaciones.^{24,36}

Carcinoma tubular

Representan solo el 2% de los carcinomas mamarios. Como suelen ser lesiones muy pequeñas y no palpables, son difíciles de localizar, su aspecto en una mamografía es estrellado, con bordes mal definidos, lo que da a una imagen muy parecida a una cicatriz radial. Su crecimiento es lento, y el pronóstico es bueno ya que las metástasis ganglionares son poco frecuentes, formada por túbulos angulados revestidos por una sola capa de células uniformes que proliferan en un estroma fibroso denso. Casi nunca cursa con mitosis, necrosis, ni pleomorfismo marcado. El

pronóstico es excelente, aunque la lesión se vincula generalmente con multicentricidad, bilateralidad y recurrencia.^{24,36}

Carcinoma metaplásico

Los carcinomas metaplásicos son neoplasias infrecuentes en la mama que se caracterizan por mezclar un componente epitelial y un componente mesenquimal que puede adoptar un fenotipo variable (escamoso, óseo, fusiforme, etc.). En estos tumores es posible demostrar técnicas de naturaleza epitelial del componente de aspecto mesenquimatoso asumiendo que el epitelio ha sufrido un proceso metaplásico. La incidencia del carcinoma metaplásico de mama es muy baja, alrededor de un 0.02% en algunas series, siendo menos frecuente aún, que el principal componente sea el estroma. Es considerado un carcinoma con alto grado de malignidad.^{24,41}

La biología molecular permite la identificación de 5 patrones de clasificación, que se diferencian en su patrón de expresión genética y guarda relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento:⁴⁰

- 1- **Luminal A** ocupa del 50-60% de todos los carcinomas de mama, compuesto por cánceres RE positivos y HER2/neu negativos, muestra transcripción aumentada de genes característicos de células luminales normales, la mayoría son bien o moderadamente diferenciados y afectan a mujeres postmenopáusicas. Tienen un crecimiento lento responden bien al tratamiento hormonal y solo un pequeño grupo responde a la quimioterapia. Es el más común de los carcinomas de la mama y el menos agresivo.^{40,42}
- 2- **Luminal B** ocupa el 15-20% de los carcinomas ductales infiltrantes. Este grupo también expresa receptores hormonales (RE y/o RP) en grados más elevados y sobreexpresión HER2/neu, son conocidos como triple positivo. Tienen mayor posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos y en ocasiones no responden a la quimioterapia.^{29,43}

- 3- **Similar a la mama normal** ocupa el 6-10% de los carcinomas ductales infiltrantes es un grupo pequeño RE positivo, HER2/neu negativo por lo general son bien diferenciados caracterizados por la semejanza del patrón de expresión genética al tejido normal.⁴⁰
- 4- **Similar al basal** ocupa el 13-25% de los carcinomas ductales infiltrantes son notables por la ausencia de RE y HER2/neu y expresión de marcadores de células mioepiteliales como (queratinas basales, P-cadherina, P63 o laminina) y las células progenitoras o posible células madres como (citoqueratinas 5 y 6). Es decir, que presentan varias características de las células basales de la mama, pero no receptores hormonales. Es frecuente en mujeres jóvenes y se denomina **triple negativo**, dentro de este grupo se incluyen los carcinomas medulares y metaplásicos, son de alto grado y tienen una tasa de proliferación elevada con un carácter agresivo, metástasis frecuentes a vísceras y encéfalo, pronóstico desfavorable, solo un 15-20 % responden bien a la quimioterapia y pueden curarse.^{40,42,44}
- 5- **HER2 positivo** ocupa 7-12% de los cánceres y comprende los carcinomas RE negativos que sobreexpresan la proteína HER2/neu, se utiliza para pruebas de hibridación in situ por fluorescencia, inmunohistoquímica, la concentración de ARNm. Este grupo suele ser poco diferenciado, tasa de proliferación elevada y se asocia con frecuencia a metástasis encefálicas.^{40,43}

Prevención y diagnóstico.

El programa de cáncer de mama en Cuba establece niveles de prevención primaria identificando los factores de riesgo y promoviendo estilos de vida favorables a la salud. En la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, el riesgo de desarrollar un tumor de mama parece ser multifactorial.¹⁶

Los prestadores de servicios de salud deben orientar a las mujeres para que adopten una cultura de autocuidado mediante acciones específicas como es la realización de

las tres acciones de detección oportuna: la enseñanza de autoexploración clínica, la exploración clínica y la realización de mamografía.^{11,16}

El autoexamen de las mamas es uno de los pilares fundamentales para la detección precoz de procesos tumorales. Este se debe hacer mensualmente, a partir de los 20 años. Es una forma efectiva y sencilla de encontrar los cambios precoces que se producen en la glándula mamaria y que son indicativos de enfermedad tumoral. Se acepta que la capacidad para la detección de éste es del 45-50%, siendo igualmente la estrategia de tamizaje más cercana. El examen clínico mamario, tiene una sensibilidad del 54% y una especificidad del 94%.^{11, 45}

Como parte de la pesquisa encaminada a la detección precoz de esta enfermedad, se debe asistir anualmente a la consulta médica para que se realice por parte de los profesionales el examen médico correspondiente.

En Cuba, se ha organizado un Subprograma Nacional de Diagnóstico Preclínico y Precoz de Cáncer Mamario, que forma parte del Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad por Cáncer, aprobado por el Ministerio de Salud Pública en el año 1987 y consiste en el uso de procedimientos para detectar la enfermedad no diagnosticada en una persona supuestamente sana, mediante la determinación de los factores de riesgo, del empleo de diversas técnicas como la mamografía y la ultrasonografía, del examen físico y el autoexamen; estas dos últimas consideradas como las más importantes para su detección temprana.¹¹

A pesar de estar perfectamente estructuradas las acciones de prevención y control, los resultados aún no son los esperados y sigue siendo significativa la mortalidad por cáncer de mama.

Medios de diagnóstico

Mamografía

La mamografía es un método de imagenología no invasivo, que permite identificar y caracterizar lesiones mamarias palpables y no palpables, método que no requiere preparación especial.⁴⁵

Su realización cada uno o dos años comenzando a los 40 años de edad, es la forma más eficiente de detectar el cáncer de mama. Éste proceder es capaz de descubrir hasta con dos años de antelación lesiones sobre los 9 y 12 mm, que aún no son lo suficientemente grandes para sentirse durante la realización del autoexamen o del examen médico.^{11,45}

La capacidad de la mamografía para detectar cáncer es del 85%, y se considera que éste método logra reducir la mortalidad y disminuye la probabilidad de metástasis por su diagnóstico temprano, infiriendo un pronóstico más favorable en cuanto a período libre de enfermedad y sobrevida global.⁴⁵

La American College of Radiology (ACR) identificó las imágenes mamográficas de las lesiones de mama en función de la probabilidad de ser malignas estableciendo la clasificación BIRADS para homogeneizar los informes de los radiólogos y condicionar un criterio y actitud común para cada imagen mamográfica.⁴⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para que la mamografía tenga impacto debe alcanzar el 70% de la población objetiva. Sin embargo, estudios realizados muestran que casi ningún país de América latina se acerca a ésta cifra.⁴⁷

Ultrasonido mamario

El ultrasonido mamario es el método de imagen de elección inicial en el estudio de la mujer con patología mamaria menor de 40 años de edad, debido a la falta de sensibilidad de la mamografía en mujeres jóvenes, o en aquellas con sospecha de cáncer que curse con embarazo o lactancia. Es un complemento del estudio mamográfico en mujeres mayores de 40 años que está indicado cuando existe: mama densa, necesidad de caracterizar un nódulo para diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas, densidad asimétrica, paciente con implantes mamarios.⁴⁶

Diagnóstico molecular

En la actualidad el diagnóstico molecular permite al patólogo extenderse más allá del terreno morfológico descriptivo, hacia un espacio en la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de la glándula mamaria. Tumores similares desde el punto histológico tienen diferentes genes implicados, muestran comportamiento clínico diverso y diversidad en la respuesta terapéutica. Se determinaron por microarreglos de ADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética y en su pronóstico, patrón que persiste en sus metástasis.⁴⁰

Actualmente se considera que el análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar al cáncer de mama. En la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que son técnicas caras y difíciles de aplicar en material parafinado. Debido a esto, en la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), con el uso de un protocolo clásicos que incluyen 4 marcadores, los receptores hormonales para estrógeno y progesterona (RE-RP), HER 2, Ki-67 y el p53. Lo que permite determinar que los cánceres de bajo grado tienen RE y RP y los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación de HER2 con cariotipos complejos.^{48,49}

El Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013 incluye el nivel de expresión de Ki-67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares de la enfermedad. Existe evidencia científica acumulada en torno al importante papel de la expresión de Ki-67 en la valoración de la paciente con cáncer de mama, como factor pronóstico y predictivo. Se ha demostrado también la asociación entre la expresión del Ki-67, riesgo de recidiva, disminución de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y disminución de la supervivencia global (SG).⁴³

La inmunohistoquímica, complementa el diagnóstico. En la afección mamaria contribuye a diagnósticos específicos y a la elección de la terapia hormonal, sin

embargo, la implementación de la misma se ve limitada solo a instituciones de nivel terciario, por lo que en la mayoría de los hospitales provinciales se usan las técnicas convencionales, las cuales, acompañadas de información clínica suficiente, continúan siendo el fundamento del diagnóstico anatomopatológico.⁵⁰

Diagnóstico anatomopatológico.

El informe anatomopatológico es una pieza clave para la definición del tratamiento y el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. La naturaleza multidisciplinaria del tratamiento de los tumores mamarios, hace indispensable la estandarización del reporte de patología.

La sospecha de la existencia de esta patología en las pruebas de imagen (mamografía, ecografía, resonancia magnética nuclear) obliga a realizar una confirmación histológica. Una biopsia con aguja gruesa es posible en la mayoría de los casos y permite conocer el tipo molecular de cáncer antes de decidir la hoja de ruta terapéutica de la enferma. En muy pocas ocasiones es necesario realizar el diagnóstico en el quirófano (biopsia quirúrgica) por imposibilidad de obtener una biopsia con aguja gruesa con control mediante técnicas de imagen. Mucho menos recomendable que la biopsia con aguja gruesa es la realización de una punción aspiración con aguja fina; esta permite conocer la naturaleza de la lesión que se ha puncionado, sin embargo, no proporciona información molecular.³³

La aparición de nuevas técnicas moleculares, lejos de reducir el valor de la patología tradicional, aumenta la necesidad de un procesamiento de tejidos adecuado, de modo de garantizar un material adecuadamente tratado para realizar determinaciones complementarias.^{24,51}

La biopsia consiste en la extirpación o extracción de una pequeña porción de tejido o células para poder examinarla en el laboratorio. Existen distintos tipos de biopsias para determinar la patología de la mama, dentro de ellas tenemos la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la punción con aguja gruesa (BAG), la biopsia excisional, la biopsia incisional y la biopsia por congelación o intraoperatoria. Pero es

la biopsia quirúrgica el estándar de oro para el diagnóstico, en la mama no hay aún ninguna prueba que pueda diferenciar con fiabilidad lesiones benignas de las malignas con la misma precisión que el análisis histológico.^{6,30,52,53}

El estándar de oro propicia características como el número de ganglios linfáticos afectados, el tamaño del tumor (postquirúrgico), el grado histológico y el grado nuclear, que tienen reconocido valor pronóstico y predictivo de la enfermedad.^{20-22,54}

Factores predictores y pronóstico.

Un factor pronóstico es cualquier medida disponible en el momento de la cirugía o del diagnóstico que se correlaciona con la evolución de la enfermedad en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico. Los factores pronóstico seleccionan a las pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante.⁵⁵

Un factor predictivo es cualquier medida que predice la respuesta a un tratamiento específico. Los factores predictivos pueden identificar el mejor tratamiento para una paciente concreta.

Hay factores que pueden ser pronóstico y predictivos a la vez. Los principales factores pronóstico en el cáncer de mama los obtenemos de la biopsia, pero hay algunos que dependen de la propia paciente como la edad y el estado menopáusico. Las pacientes jóvenes tienen más riesgo que las pacientes mayores.⁵⁵

Los factores pronósticos histopatológicos son en su mayoría dependientes del tumor.⁵⁵

A pesar del gran número de macromoléculas de importancia en los procesos biológicos que han facilitado la identificación de factores pronósticos y predictivos de la historia natural del cáncer de mama, el estudio histopatológico es fundamental, ya que el número de ganglios linfáticos afectados, el tamaño del tumor (postquirúrgico), el grado histológico y el grado nuclear tienen reconocido valor pronóstico y predictivo de la enfermedad, considerándose los principales signos pronósticos determinantes usados en la práctica rutinaria.^{20,54,56,57}

Compromiso ganglionar:

La cadena ganglionar axilar constituye el principal drenaje linfático de las mamas y solo un cuarto del drenaje de todos sus cuadrantes se realiza a través de los nódulos de la arteria mamaria interna, es por ello que la metástasis ocurre con mayor frecuencia a la cadena axilar.^{36,58}

En pacientes con cáncer temprano de la mama, la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios axilares es el mejor indicador pronóstico. Los casos con ganglios positivos poseen un 70% de recurrencia en los primeros 10 años y por tanto la expectativa de vida es menor en estas pacientes. Otro de los factores determinantes en el pronóstico es el número de ganglios afectados que es un factor determinante; aquellas pacientes con 4 o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico. Las pacientes con más de 3 ganglios linfáticos axilares afectados, tienen una incidencia de recidivas superior al 85 % en el décimo año, de forma que cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de tener una recaída.^{54,59}

Tamaño del tumor:

No es posible determinar el instante en que aparece la primera célula maligna a partir de la cual se desarrolla el tumor por divisiones celulares constantes, esto implica que mientras mayor sea la velocidad de duplicación celular mayor crecimiento tumoral. Este es un factor pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la supervivencia y el estado ganglionar en la paciente.^{55,60}

El tamaño medido macroscópicamente debe ser verificado por el examen microscópico; si hubiese discrepancia entre ambas medidas, se debe considerar la medida microscópica del componente invasor. El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia.^{55, 61}

Los tumores con diámetro menor o igual a 1 cm tienen hasta un 20% de probabilidad de infiltración ganglionar, siendo en ellos mayor la supervivencia en relación a los

tumores de mayor diámetro. En caso que el paciente presente más de un nódulo se consignan todos los tamaños, pero el de mayor tamaño será el que brinde el valor pronóstico.^{55,61}

Patrón o tipo histológico:

El tipo histológico del carcinoma de mama influye fuertemente en el pronóstico. Los carcinomas de mama no invasivos que representan aproximadamente el 10% de todos los carcinomas mamarios, tienen generalmente un buen pronóstico. Por otro lado, los carcinomas invasivos son de peor pronóstico, a excepción del carcinoma tubular, el cribiforme, el coloide o mucinoso y el papilar que se asocian a un alto índice de supervivencia global de 5 años. Los carcinomas invasivos de peor pronóstico son el medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobulillar invasivo y el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma ductal infiltrante con grado nuclear alto e invasión vascular linfática, que resulta el más agresivo.^{55,61,62}

Grado histológico del tumor:

El grado histológico de un tumores la descripción microscópica de las células y tejidos en cuanto a sus características morfológicas. Este grado es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor.

La interpretación histológica de los tumores forma la base de diagnóstico y pronóstico del cáncer, se correlaciona con su grado de malignidad y ha demostrado tener valor predictivo en la sobrevida del paciente. Por ello tradicionalmente numerosos investigadores han intentado establecer pronósticos en el cáncer de mama basados en parámetros puramente morfológicos. Utilizándose con mayor frecuencia en la actualidad, el sistema de graduación histológica para cáncer de seno propuesto por Bloom y Richardson en el año 1957 y luego modificado por Scarff.^{20,56,60,63}

El sistema se denomina sistema de graduación histológica de Scarff- Bloom- Richardson para cáncer de seno o modificado de Nottingham y se basa en una

combinación de el grado nuclear o pleomorfismo nuclear, el grado de diferenciación dada por la formación de túbulos y el índice mitótico o rango mitótico; incluyendo 3 categorías:⁶⁴⁻⁶⁶

- Tumores bien diferenciados (grado I)
- Tumores moderadamente diferenciados (grado II)
- Tumores pobremente diferenciados (grado III)

El alto grado tumoral es considerado factor de riesgo de recurrencia local, principalmente después de la mastectomía, por lo que se deben clasificar todos los carcinomas invasivos de la mama de acuerdo al grado tumoral de forma rutinaria. El carcinoma de mama con un grado histológico alto (III) es altamente invasivo y metastásico.^{54,55,66}

Diferenciación histológica:

Es ampliamente aceptado en la práctica de la patología oncológica que la morfología histológica de los tumores se correlaciona con su grado de malignidad y por ello tradicionalmente se han buscado sistemas de graduación de los tumores malignos, que en el caso del carcinoma de mama se remonta a más de 70 años. Sin embargo, el uso rutinario del grado histológico no se ha generalizado hasta hace relativamente pocos años, quizás por la ausencia de demanda clínica y a la idea de que el grado histológico era una apreciación subjetiva de escasa reproductibilidad. Esto ha hecho que se busquen sistemas de graduación en los que el componente subjetivo de la evaluación se vea contrarrestado por la definición de criterios estrictos, a los que el observador especializado debe ceñirse.⁶³

El grado histológico compara la apariencia de las células cancerosas con las normales, describe la forma y tamaño del núcleo y la estructura general de la célula, teniendo un grado histológico más alto mientras más anormal es la estructura de la célula.

Los patólogos también evalúan la organización normal del tejido, teniendo en cuenta que los tejidos normales son los que están altamente organizados y el tejido canceroso es cada vez más desorganizado.

El carcinoma de mama es el tipo más común de cáncer que tienen su sistema propio de gradación, por lo que todos los carcinomas invasores se deben gradar en forma rutinaria y debe constar en la gradación histológica de Nottingham, que corresponde al sistema de gradación de Scarff - Bloom – Richardson o modificado por Elston y Ellis, para cáncer de seno.^{61,64-66}

El sistema de graduación histológica de Scarff-Bloom-Richardson sugiere que el grado histológico mejora la estimación pronóstica de las pacientes con cáncer de mama, más allá de lo que se estima con el estado ganglionar.⁶³⁻⁶⁵

Este sistema se basa en las siguientes características: (Anexo 1)

- ❖ Diferenciación estructural o formación tubular: qué tanto el tejido del tumor tiene estructuras normales de conductos (de leche) del seno.
- ❖ Grado nuclear o pleomorfismo nuclear: una evaluación del tamaño y forma del núcleo en las células tumorales.
- ❖ Rango mitótico: cuántas células que se dividen están presentes, lo cual es una medida de la rapidez con la que las células del tumor están creciendo y se están dividiendo.

Las categorías se evalúan de la siguiente forma:

a) Diferenciación estructural: Teniendo en cuenta la formación de túbulos

- Bien diferenciada: > 75% del tumor constituido por túbulos: 1 punto
- Moderadamente diferenciada: 10 – 75% del tumor constituido por túbulos: 2 puntos

- Pobremente diferenciada: < 10% del tumor constituido por túbulos: 3 puntos

b) Pleomorfismo nuclear

- Mínima variabilidad: Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna 1 punto (grado nuclear 1).
- Moderada variabilidad: El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina (ligera variabilidad en forma y tamaño) se le asignan dos puntos (grado nuclear 2).
- Marcada variabilidad: El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).

c) Rango mitótico (objetivo x 40 con diámetro de 0,44 mm/10 campos) Sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas, siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado.

- Bajo: De 0 a 5 divisiones mitóticas x campo: 1 punto.
- Moderado: De 6 a 10 divisiones mitóticas x campo: 2 puntos.
- Elevado: Mayor o igual que 11 divisiones mitóticas x campo: 3 punto

Es decir a cada una de las categorías se asigna una puntuación del 1 al 3; una puntuación de "1" significa que las células y el tejido del tumor se ven en su mayoría

como las células y el tejido normal, y una puntuación de "3" significa que las células y el tejido se ven anormales en su mayoría.

Las puntuaciones para las tres categorías se suman y de esta manera se reúnen en tres grupos de acuerdo al puntaje obtenido, el cual varía de 3 a 9 puntos:

- ❖ Grado I o bien diferenciado (3-5 puntos),
- ❖ Grado II o Moderadamente diferenciado (6-7 puntos)
- ❖ Grado III o pobremente diferenciado (8-9 puntos)

Muchos investigadores están de acuerdo en que el grado de diferenciación nuclear tendría relación con la positividad de los estudios por citometría de flujo, el estado de aneuploidía, la elevada fase S de división celular e incluso con los valores altos de catepsina D; valores todos que en conjunto empeorarían el pronóstico de la paciente relacionado con mayor frecuencia de recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta. Cuanto menos diferenciado es el tumor tiene peor pronóstico.^{33,45}

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, con el objetivo de caracterizar desde el punto de vista histológico los carcinomas invasivos de la mama diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica en el Hospital General Docente de Morón. Capitán “Roberto Rodríguez Fernández”, en el período comprendido de 1 de enero del 2014 al 1ro de diciembre del 2018.

Métodos del nivel teórico:

- Analítico –sintético: Para penetrar en lo fundamental de la observación, separar lo esencial de lo secundario, determinar la importancia a partir de la bibliografía revisada y extraer lo necesario para la solución del problema.
- Inductivo – deductivo: para concretar los supuestos teóricos en la para la aplicación del sistema de acciones.
- Dialéctico - materialista: en la determinación de las relaciones contradictorias que se dan en el objeto y que constituyen una fuente de desarrollo como base metodológica de la investigación.

Métodos del nivel empírico:

El análisis documental: se revisó el registro de anatomía patológica con el objetivo de identificar las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama y las características histológicas del tumor y la boleta de resultado de cada paciente para el diagnóstico del comportamiento de algunas variables relacionadas.

Método estadístico:

Se utilizó el porcentaje como medida de resumen de la información.

Procedimiento.

La información se obtuvo a partir del libro de registro del departamento de anatomía patológica del Hospital de Morón y de la boleta de resultado de cada paciente, para

lo cual se confeccionó una guía de revisión de registro de anatomía patológica. (Anexo 2)

La investigación se llevó a cabo con el universo de pacientes constituido por 153 mujeres con diagnóstico histológico de carcinoma invasivo de la mama en el período de estudio.

Para determinar el tipo histológico se utilizó la clasificación de la OMS,⁴⁰ para el tamaño del tumor se consideró el diámetro mayor en centímetros al examen histológico y para el compromiso ganglionar se tuvo en cuenta la cantidad de ganglios infiltrados por células neoplásicas.

En relación al grado histológico de los carcinomas invasivos de la mama, éste se basó en el sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson para cáncer de seno.²⁰ Este sistema da un grado a los tumores de mamas basándose en tres categorías: la diferenciación estructural, el pleomorfismo nuclear y el rango mitótico. (Anexo 1)

Las variables obtenidas fueron consignadas por el investigador en una base de datos por el programa Microsoft Excel diseñada para el estudio y el sistema SPSS. Se utilizó el por ciento como medida de resumen de información.

Principales dimensiones e indicadores.

Variables	Clasificación	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Escala	
Edad	Cuantitativa continua	Edad en años según registro	< 35 36 - 39 40 – 49	Número y porcentaje según categoría

			50– 59 60 – 69 70 y más	
Localización anatómica de los carcinomas invasivos de la mama.	Cualitativa nominal politémica	Según normas anatómicas	<p>Mama derecha:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cuadrante superior externo. -Cuadrante superior interno. -Cuadrante inferior externo. -Cuadrante inferior interno -Ambos cuadrantes superiores. -Ambos cuadrantes inferiores. -Región retroareolar <p>Mama Izquierda</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cuadrante superior externo. 	Número y porcentaje

			<p>-Cuadrante superior interno.</p> <p>-Cuadrante inferior externo.</p> <p>-Cuadrante inferior interno</p> <p>-Ambos cuadrantes superiores.</p> <p>-Ambos cuadrantes inferiores.</p> <p>-Región retroareolar</p>	
Tipos histológicos	Cualitativa nominal politómica	Según clasificación histológica del carcinoma de mama propuesta por la OMS	<p>• Invasores</p> <p>-Carcinoma Ductal infiltrante</p> <p>-Carcinoma lobulillar infiltrante</p> <p>-Carcinoma medular</p> <p>-Carcinoma coloide (mucinoso)</p> <p>-Carcinoma tubular.</p> <p>-Carcinoma papilar.</p>	Número y porcentaje

			-Carcinoma metaplásico.	
Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Medición del diámetro mayor del tumor durante el estudio histológico	-Menor de 2 cm - De 2 -5cm -Mayor de 5 cm	Número y porcentaje
Compromiso ganglionar	Cualitativa nominal Politómica	Hallazgo de células tumorales en los ganglios extraídos	-Sin infiltración -Con infiltración: De 1-3 ganglios De 4 o más ganglios	Número y porcentaje
Grado histológico	Cualitativa ordinal	Según Sistema de graduación histológica de Scarff-Bloom-Richardson (Formación de túbulos, pleomorfismo y mitosis) (Anexo 1)	-Grado I o bien diferenciado. -Grado II o moderadamente diferenciado. -Grado III o pobremente diferenciado.	Número y Porcentaje

Aspectos éticos.

La realización de la presente investigación no conlleva en su concepto, en su desarrollo, ni en la publicación de resultados a lesiones a la dignidad humana ni a su integridad. Es una investigación sin riesgo ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La distribución de las pacientes de acuerdo a la edad se observa en la tabla 1, predominando el grupo comprendido entre los 50 y 69 años con un total de 108 de las 153 pacientes estudiadas con diagnóstico de carcinomas invasivos de la mama, para un 70.59%.

Los grupos de edades encontrados coinciden con lo descrito en la literatura. A medida que se avanza en la edad hay más riesgo de contraer cáncer. Datos similares reportan otros autores que manifiestan que la mayor frecuencia de esta entidad ocurre por encima de los 48 años hasta aproximadamente la séptima década de la vida, ya que en este periodo la mujer ha recibido las influencias hormonales estrogénicas durante varias décadas y de forma cíclica mensualmente. Esta hormona estimula el crecimiento y cambio constante de las células del parénquima mamario de la mujer, incrementando el número de células dianas; al fomentar la proliferación, las hormonas también aumentan el riesgo de que las células sufran mutaciones en el ADN y por ello, la exposición a estrógenos durante períodos prolongados ininterrumpidos puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.^{1,39,67}

Maffuz Aziz y colaboradores en estudio realizado en México, mostró un predominio de ésta afección en grupo de 41- 60 años, lo que no se corresponde con éste estudio.⁶⁸

En los grupos de pacientes menores de 40 años se encontraron dos casos de carcinoma invasivo para el 1,31%. Correspondiéndose con datos reportados en Cuba, en el 2017, donde se describe una incidencia en este grupo de edad de 1,7 X 100 000 mujeres.¹⁵

Tabla 1. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama según grupos de edades, en Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Grupo de edades	No. casos	%
35-39	2	1,31
40-49	28	18,30
50-59	61	39,87
60-69	47	30,72
70 y más	15	9,80
Total	153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica.

En relación a la localización anatómica, la mama izquierda resultó ser la más afectada, pues de las 153 pacientes estudiadas, 89 correspondieron a esta localización, para un 58.17%, lo que se asemeja a investigación realizada por García Batista, donde se demuestra que el mayor tamaño de esta mama predispone a las lesiones tumorales.⁶⁹ (tabla 2)

El cuadrante superior externo fue el más afectado para ambas mamas con el 46.41% del total. Le siguen en orden de frecuencia el cuadrante inferior externo con 29 pacientes para un 18.95% del total. Lo anterior coincide con estudio realizado por Berchi Aguilar y colaboradores, cuyos resultados informaron que el cuadrante superior externo fue el más afectado para ambas mamas, seguido del cuadrante inferior externo. Los cuadrantes externos muestran una mayor afectación, debido a

un mayor volumen del parénquima mamario en esta zona, y por tanto la posibilidad de producir una lesión tumoral, será superior.⁷⁰

Tabla 2. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama según localización anatómica, en Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Localización anatómica	Mama derecha		Mama izquierda		No.	%
	No.	%	No.	%		
Cuadrante superior externo	32	20,91	39	25,49	71	46,41
Cuadrante inferior externo	11	7,19	18	11,76	29	18,95
Retroareolar	11	7,19	14	9,15	25	16,34
Cuadrante superior interno	5	3,27	7	4,58	12	7,85
Cuadrante inferior interno	4	2,61	5	3,27	9	5,88
Ambos cuadrantes superiores	1	0,65	3	1,96	4	2,61
Ambos cuadrantes inferiores	0	0,00	3	1,96	3	1,96
Total	64	41,83	89	58,17	153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica.

La variable histológica es un factor pronóstico a tomar en cuenta para determinar el manejo del cáncer de mama, ya que algunos tipos histológicos de cáncer de mama se asocian a un desenlace clínico particularmente favorable y con bajo riesgo de recidivas, como son los tumores de tipo especial (carcinoma mucinoso, carcinoma tubular y carcinoma papilar) que han mostrado un pronóstico excelente.^{62,68}

El carcinoma ductal infiltrante fue el tumor mamario maligno más diagnosticado con 117 casos (76,47%), siguiendo en orden de frecuencia el lobulillar con 14 casos (9,15%). (Tabla 3)

Los tipos histológicos coinciden con lo reportado en otros estudios, como son los realizados por Maffuz Aziz y colaboradores, García Batista y colaboradores y por Berchi Aguilar y colaboradores. En los que el carcinoma ductal infiltrante ocupa la mayoría de los casos, representando entre el 75% y el 80% de los mismos, considerándose por su frecuencia el más común.⁶⁸⁻⁷⁰

El estudio desarrollado en Cuba por Pérez Parra y colaboradores, mostró un predominio del carcinoma ductal infiltrante en el 78,1 % de las pacientes estudiadas, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante con un 8,7%; de igual forma el estudio de García Soto y colaboradores evidenció que, de los pacientes estudiados, un 85,7% del total de la muestra correspondió con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante y un 6,4% resultaron lobulillar infiltrante. Lo que se corresponde con ésta investigación.^{6,71}

Tabla 3. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama según el tipo histológico, en Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Tipos histológicos	No.	%
Carcinoma ductal infiltrante	117	76,47
Carcinoma lobulillar infiltrante	14	9,15
Carcinoma papilar infiltrante	9	5,88
Carcinoma coloide	7	4,58
Carcinoma medular	5	3,27
Carcinoma tubular	1	0,65
Total	153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica.

Del total de pacientes diagnosticadas con cáncer invasivo de mama, el tamaño del tumor más representativo correspondió a la lesión con diámetro entre 2 y 5 cm en 83 pacientes, para un 54,25% del total. (Tabla 4)

En estudios realizados en Cuba por Lores Echevarría y por García Soto y colaboradores, se mostraron resultados similares, siendo el diámetro más frecuente del tumor de 2 a 5 cm.^{53,71}

Por su parte, las investigaciones de Larios Zambrana en Nicaragua y de Gutiérrez Álvarez en Colombia, obtuvieron como resultado, que el tamaño más frecuente de las lesiones tumorales correspondió al rango de 2-5 cm, con un 53% y 51,84% respectivamente, lo que se corresponde con los resultados de este estudio.^{29,36}

En Brasil, Furtado de Aquino y colaboradores, muestra un predominio de tumores con diámetro menor o igual a 2 cm, lo que no se corresponde con los resultados expuestos en ésta investigación.¹⁸

Un gran porcentaje de los cánceres de mama es detectado por la propia paciente durante la realización del autoexamen de mama y a través del examen clínico que son las dos primeras acciones del Programa de Control de Cáncer en Cuba. En el momento de la detección, el tamaño medio de la lesión primaria es de 2,5 cm según literatura consultada. Dependiendo el tamaño del tumor no solo del tiempo de evolución, sino, de la velocidad de crecimiento y proliferación de sus células, situaciones que determinan la capacidad de metastazar.^{18,29,40,67}

En orden de frecuencia a los tumores entre 2 y 5 cm, le siguieron los de menos de 2 cm lo que hace pensar en la presencia de etapas clínicas menos avanzadas y pudiera traducir un mejor pronóstico.

Tabla 4. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama según el tamaño del tumor, en el Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Tamaño del tumor	No.	%
Menos de 2 cm	56	36,60
De 2 a 5 cm	83	54,25
Más de 5 cm	14	9,15
Total	153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica

Los tumores no contienen vasos linfáticos funcionales, pero los existentes en los bordes del tumor son suficientes para que las células cancerosas viajen a través del sistema linfático hasta los ganglios linfáticos más próximos al tumor. El drenaje linfático de la mama se produce fundamentalmente a los ganglios axilares, los que se encargan de filtrar la linfa. En ellos se inicia la respuesta inmune, siendo destruidas estas células cancerosas, pero algunas sobreviven y pueden reproducirse hasta formar una metástasis ganglionar y de ahí propagarse a otros ganglios. Mientras mayor sea el número de ganglios afectados, más avanzado está el cáncer primario; por ello, el estado de los ganglios linfáticos axilares, es el factor pronóstico independiente más importante para los carcinomas de mama, siendo el más representativo de recurrencia y supervivencia en éstos pacientes.^{58,59,72}

Este estudio mostró un predominio de carcinomas invasivos de la mama con infiltración ganglionar, representado por 94 pacientes para un 61,44%, de los cuales el 42,48% presentó de 1-3 ganglios infiltrados y solo un 18,96% tuvo compromiso ganglionar masivo. (Tabla 5)

Resultados similares fueron obtenidos por Gutiérrez Álvarez y por García Soto y colaboradores, donde de los pacientes estudiados el 59,60% y el 61,1% respectivamente, presentaron compromiso ganglionar, lo que se corresponde con este estudio.^{36,71}

Tabla 5. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama de acuerdo a la infiltración de los ganglios linfáticos por células neoplásicas, en el Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Infiltración ganglionar		No. De casos	%
Sin infiltración		59	38,56
Con infiltración	1 a 3 ganglios	65	42,48
	4 ganglios o más	29	18,96
Total		153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica

El grado de diferenciación histológica se basó en el sistema de graduación de Scarff-Bloom- Richardson para cáncer de seno que evalúa, la diferenciación estructural, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico, lo que permite determinar el comportamiento biológico de la enfermedad y es una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamiento adyuvante.^{62,68}

En éste estudio el mayor porcentaje correspondió a los carcinomas invasivos de la mama grado II o moderadamente diferenciados, con un total de 83 pacientes para un 54,25% del total, caracterizándose éstos carcinomas por presentar menos del 75% del área tumoral con formación de estructuras tubulares, con células más grandes que las normales, núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes y variaciones importantes del patrón de cromatina o sea de una moderada a marcada variabilidad en cuanto a forma y tamaño, mostrando además un índice mitótico bajo con un predominio de menos de 5 mitosis por campo. Estos tumores estuvieron seguidos de

los bien diferenciados con un 33,33%, lo que podría estar a favor de un buen pronóstico en el grupo de pacientes estudiados.⁶⁶

Los resultados obtenidos se asemejan a varios estudios realizados en pacientes con cáncer de mama, donde el grado de diferenciación histológica predominante fue el Grado II.^{4,9,69,73}

En investigación realizada en México por Maffuz Aziz y colaboradores, los Grado II y III fueron los más frecuentes, con un 54,1% y 34,6% respectivamente,⁶⁸ lo que no se corresponde con éste estudio donde predominaron los grados I y II con un 33,33% y un 54,25% respectivamente, representando cerca del 90% de los pacientes estudiados.

Tabla 6. Comportamiento de los carcinomas invasivos de la mama según el grado histológico, en el Hospital de Morón, desde Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Grados histológicos	No.	%
Grado I o bien diferenciado	51	33,33
Grado II o moderadamente diferenciado	83	54,25
Grado III o pobremente diferenciado	19	12,42
Total	153	100,00

Fuente: Registro de anatomía patológica.

CONCLUSIONES

Los carcinomas invasivos de la mama diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente “Roberto Rodríguez” en el período de estudio, predominaron en mujeres entre la quinta y la sexta década de la vida, y el cuadrante más afectado fue el superior externo.

El carcinoma ductal infiltrante resultó la variante histológica más frecuente en la mayoría de los casos, el tamaño del tumor más significativo fue de 2 a 5 cm, más de la mitad de la muestra presentó compromiso ganglionar y el grado de diferenciación histológica que prevaleció fue el grado II.

RECOMENDACIONES

Si bien las características histológicas descritas del cáncer invasivo de mama constituyen factores pronósticos en las pacientes y se ajustan a la literatura y realidad de los antecedentes citados, se recomienda profundizar en ello, realizando estudios de correlación para determinar asociaciones entre las variables estudiadas en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ramos Aguila YdIC, Marimón Torres ER, Crespo González C, Junco Sena B, Valiente Morejón W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 [citado 12 dic 2018]; 19(4):619-629. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v19n4/rpr06415.pdf>
2. Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Anuario de Incidencia de Cáncer en Cuba 2015. Abril 2019. Disponible en: <http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2019/03/Incidencia-de-C%C3%A1ncer-2015-1.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Carga de cáncer de mama [Internet]. © OMS 2015 [citado 12 dic 2018]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/es/index1.html>
4. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes C, Rodríguez-Cuevas S, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Ginecol Obstet Méx [revista en internet]. 2016 [citado 2 de marzo 2018]; 84(8): 498-506. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom168e.pdf>
5. Becerra Alcántara GI, Círiga Villagómez LL, Ramos Medina F, Robledo Martínez H, Mar Merinos CG, Panzi Altamirano RM. Biopsia guiada con arpón en el diagnóstico de cáncer de mama no palpable. Ginecol Obstet Mex [revista en internet]. 2015 [citado 12 dic 2018]; 83:400-407. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom157c.pdf>
6. Pérez Parra M, Peña Pérez OR, Batista Ferrer A, Álvarez Yabor Vd, Ricardo Peña A. Caracterización clínica y anatomopatológica de pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital “Ernesto Guevara de la Serna”. Rev Zoilo Marinello [revista en internet]. 2018 [citado 1 feb 2019]; 43(5):[aprox. 8 p.].

Disponible en:
http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1382/pdf_513

7. Melo Sánchez SA, Gelvez Parra LT, Osma Zambrano SE. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. MedUNAB [revista en internet]. 2016 [citado 12 dic 2018]; 18(3):193-203. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2228/2196>
8. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el cáncer [Internet]. © OMS 2015 [citado 25 Feb 2018]. [aprox. 2 p]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/es/index4.html>
9. Castillo Peñaranda, GM. Características del cáncer de mama en el centro detector del cáncer de Lima, Perú del 2010 al 2016 [Tesis]. Lima: Facultad de ciencias de la salud; 2018. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/1492>
10. Departamento de Servicios de Atención Médica de California. División de Detección y Tratamiento de Cáncer. Guía para la mujer para el tratamiento del cáncer de seno [Internet]. 2016 [citado 25 feb 2018]. [aprox. 48 p.]. Disponible en: http://www.mbc.ca.gov/Publications/Brochures/breast_cancer_spanish.pdf
11. Sánchez Portela JR, Verga Tirado B. Cáncer de mama: ¿Es posible prevenirlo? Rev Ciencias Méd [Internet]. 2011 [citado 12 Mar 2018]; 15(1):14-28. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v15n1/rpr03111.pdf>
12. Gálvez Espinosa M, Rodríguez Arévalo L, Rodríguez Sánchez CO. Conocimiento sobre autoexamen de mama en mujeres de 30 años y más. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2015 Jun [citado 2018 Oct 04]; 31(2):134-142. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000200003&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000200003&lng=es)

13. Online International Agency for Research on Cancer, Globocan. World Health Organization 2012 [citado 3 abril 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
14. Bray F, Ferlay Y, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN [Internet]. 2018[citado 2019 Oct 01]; 0:1–31. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/290a/bc962512286fdc634546e7ee749b3e7c83f5.pdf?_ga=2.31264127.1128638925.1570037390-1930056691.1570037390
15. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: MINSAP; 2017. Disponible en <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
16. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Pautas para la gestión de implementación, 2017. Disponible en: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/CUB_B5_Actualizaci%C3%B3n%20del%20PICC.%20Junio%202017.pdf
17. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Ciego de Avila. 2016. Cap. 16: Salud pública y asistencia social. Ed. 2017. Disponible en: <http://www.one.cu/aed2016/29Ciego%20de%20Avila/16%20Salud.pdf>
18. Furtado De Aquino RG, Diógenes Vasques PH, Magno Cavalcante DI, De Sousa Oliveira AL, Kitagawa De Oliveira BM, Porto Pinheiro LG. Invasive ductal carcinoma: relationship between pathological characteristics and the presence of axillary metastasis in 220 cases. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2017 Abr [cited 2019 Abr 04] ; 44(2):163-170. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000200163&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017002010>.

19. Melo Sánchez SA, Gelvez Parra LT, Osma Zambrano SE. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. MedUNAB [revista en internet]. 2016 [citado 12 dic 2018]; 18(3): 193-203. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2228/2196>
20. Brenes Fernández MA, Brenes Fernández J, Núñez Rodríguez C. Cáncer de mama: Características anatomopatológicas. Rev médica de Costa Rica y Centroamérica [revista en internet]. 2013 [citado 12 dic 2018]; 70(607):395-399. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133c.pdf>
21. Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. 4th ed. Madrid: SESPM; 2017. Disponible en: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2018/06/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>
22. Flores Luna L, Salazar Martínez E, Duarte Torres RM, Torres Mejía G, Alonso Ruiz P, Lazcano Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud Pública Mex [revista en Internet]. 2008 [citado 12 Feb 2018]; 50(2):119-125. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v50n2/05.pdf>
23. Adorna Carmenate Z, Hernández Fernández RA, Suárez Aguiar AM, Fernández Jiménez M. Embarazo, parto y lactancia. En: Colectivo de autores. Morfofisiología. 2ª ed. La Habana: Ecimed; 2015. p. 401-411.
24. Pulgarín Ortega J. Histopatología de la Glándula Mamaria. Edición Octubre 2011. Malaga: Fesitess Andalucía; 2011. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5199726/histopatolog%C3%ADa-de-la-gl%C3%A1ndula-mamaria>
25. Junqueira LC, Carneiro J. Histología Básica. 6th ed. Barcelona: Elsevier; 2005.
26. Fernández A, Reigosa A. Riesgo de cáncer de mama en mujeres con

- patología mamaria benigna. Comunidad y Salud [revista en Internet]. 2015 Jun [citado 2018 Oct 02]; 13(1):78-86. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100011&lng=es.
27. Conejero C, Merino PM, Cannoni G, Schulin-Zeuthen C, Bravo E. Patología mamaria en niñas y adolescentes. Rev Chil Obstet Ginecol Infant Adolesc [Internet]. 2015 [citado 16 Mar 2018]; 22 (1): [aprox. 10 p.]. disponible en: http://www.cemera.cl/sogia/pdf/2015/SOGIA_1_2015_1.pdf
28. Rojo Contreras W, Balderrama Ibarra R, Salas González E, Salazar Paramo M. Evaluación clínica de pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo. Ginecol Obstet Mex [revista en Internet]. 2015 abr [citado 19 nov 2018]; 83(4):213-219. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom154c.pdf>
29. Larios Zambrana MA. Comportamiento clínico patológico del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes en el período de Enero 2011- Diciembre 2015 [tesis]. Managua: Universidad Nacional Autónoma; 2017. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/7382/1/97456.pdf>
30. Sifuentes Álvarez A, Castañeda Martínez LY, Lugo Nevares M, Reyes Romero MA. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. Rev Ginecol Obstet Mex [revista en Internet]. 2015 nov [citado 19 nov 2018]; 83(11):662-669. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom1511b.pdf>
31. Unión Internacional Contra el Cáncer. Resumen de conocimientos. Prevención: Factores de riesgo y prevención del cáncer de mama [Internet] 2015. [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/prevencion-factores-riesgo.pdf>

32. Malvasio S, Schiavone A, Camejo N, Castillo C, Artagaveytia N, Di Matteo C, et al. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. Rev Méd Urug [Internet]. 2017[citado 12 may 2019]; 33(2):94-101. Disponible en : <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n2/1688-0390-rmu-33-02-00017.pdf>
33. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. Rev Arbor [revista en Internet]. 2015 [citado 12 may 2019]; 191(733):a234. Disponible en: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037/2530#S1>
34. Villarreal Garza C, Platas A, Bargalló Rocha JE, Lasa F, Reynoso N, Águila Mancera C, et al. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Mex Mastol [Internet]. 2015 ene-abr [citado 2018 Oct 02]; 5(1):12-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2015/ma151c.pdf>
35. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. Breast Cancer: Basic and Clinical Research [Internet]. 2019 [citado 4 sept 2019]; 13:1–10. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1178223419828766>
36. Gutiérrez Álvarez AM. Caracterización de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama [tesis]. Neiva: Universidad surcolombiana; 2009. Disponible en: <https://contenidos.usco.edu.co/salud/images/documentos/grados/T.G.Cirugia-General/10.T.G-Angelica-Mara-Guterrez-Alvarez-2009.pdf>
37. Fernández Lorenzo M. Caracterización de los tumores de mama familiares mediante citogenética molecular [tesis]. Madrid: Universidad autónoma; 2008. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/41224537_Caracterizacion_de_los_tumores_de_mama_familiares_mediante_citogenetica_molecular/citation/download

38. Alonso Uribe O. Cáncer de mama. Rev Obstet Ginecol [Internet]. 2009 [citado 16 sept 2017]; 4(3):223-232. Disponible en: https://www.google.com/search?q=cancer+de+mama.+pdf.+Alonso+uribe&rlz=1C1NDCM_esCU794CU794&oq=cancer+de+mama.+pdf.+Alonso+uribe&aqs=chrome..69i57.17901j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
39. Lester SC, Cotran RS. La mama. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. 9th ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2013. p.1139-1164.
40. Lester SC. Mama. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2010. p.1066-1093. Disponible en: <https://archive.org/details/Robbins.Cotran.Patologia.Estructural.y.Funcional.8a.EdBooksmedicos.org>
41. Ortega Marcilla S, Adiego Calvo I, Villalobos Salguero FJ, Laborda Gotor R, José Gutierrez Y, Vicente Gómez I. Cáncer metaplásico de mama: revisión de dos casos clínicos. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2019 [citado 12 sept 2019]; 83(6): 606-613. Disponible en: http://www.revistasochog.cl/files/pdf/CC_0110.pdf
42. Schnitt S. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy, Breast Long Course. Modern Pathology [Internet]. 2010 [citado 16 abr 2017]; 23:S60–64. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol201033>
43. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol [revista en internet]. 2013 [citado 16 may 2018]; 24(9):2206-2223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755334/pdf/mdt303.pdf>

44. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* [revista en internet]. 2014 [citado 16 may 2018]; 5(3):412-424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127612/pdf/WJCO-5-412.pdf>
45. Sanabria Alvaro RJ. La mamografía como método de tamizaje para el Cáncer de seno en Colombia. *Rev Colomb Cir* [revista en internet]. 2005 [citado 12 oct 2018]; 20(3):158-162. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/media/k2/attachments/LaZmamografAaZcomoZmtodoZdeZtamizaje.ZSanabriaZAZetZalZ.pdf>
46. Moreno-Manzanaro Corrales A. Tumores benignos de mama. Acta de la conferencia tumores benignos de mama; 2013 nov 28; Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves; 2013. Disponible en: <https://studylib.es/doc/4671703/tumores-benignos-de-mama---hospital-universitario-virgen-...>
47. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South América. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2016 [citado 16 jul 2019]; 44(suppl 1):S110-S120. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877782116301242?token=727545E2C5A77C1F5C0D6C1C71046A3FC2865F02239E2E855A7CF2A897E1D1F18C61FE19A2759AE90666E95A32174F7E>
48. Rebolledo P, Vilma E, Ferri N, Reigosa A, Caleiras E, Fernández R, et al. Perfil Inmunohistoquímico y la Caracterización Molecular del Carcinoma de Mama en una Población Venezolana. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2012 [citado 12 abr 2018]; 24(1): 42-51. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3756/375634871007.pdf>
49. Martínez Navarro J, Socorro Castro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur* [revista en Internet].

- 2018 [citado 2019 May 2]; 16(1):209-213. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3647>
50. Socorro Castro C, Quiñones Ceballos A. La inmunohistoquímica ¿una herramienta milagrosa? [carta]. Medisur [revista en internet]. 2017 [citado 2 de marzo 2018]; 15(6):763-764. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3533/2453>
51. Viniegra M, Pesce V, González L. Manual operativo de anatomía patológica del cáncer de mama. 3th ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento198.pdf>
52. Sánchez Montaña M, Zatarain Bayliss L, Peñuelas Vargas CE, González Fernández MA. Concordancia de diagnósticos imagenológico e histopatológico de las lesiones de mama. An Radiol Mex [Internet]. 2016 oct [citado 16 dic 2018]; 15(4):339-344. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2016/arm164j.pdf>
53. Lores Echevarría C. El carcinoma de mama. Caracterización clínico-patológica en un hospital de la atención secundaria pinareña. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 [citado 14 abr 2019]; 20(1):75-79. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2542/pdf>
54. Pérez Sánchez VM, Vela Chávez TA, Mora Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología 3 .2008; 7-17. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1215565831.pdf>
55. Sánchez Montaña M, Zatarain Bayliss L, Peñuelas Vargas C, González Fernández M. Concordancia de diagnósticos imagenológico e histopatológico de las lesiones de mama. An Radiol Mex [revista en internet]. 2016, Oct

- [citado 2 de marzo 2019]; 15(4):339-344. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2016/arm164j.pdf>
56. Ornelas Aguirre JM, Pérez Michel LMdIA. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2013 [citado 10 jun 2018]; 81(6):496-507. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66229576007>
57. Almagro Casado E. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama localizado. Madrid; 2013 [citado 10 jun 2018]. [aprox. 16 pantallas]. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/masmir/pdf/growingUP6/Factores_pronosticos_y_predictivos_en_el_cancer_de_mama.pdf
58. Turner Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* [Internet]. 1959 [citado 10 jun 2018]; 46:574-582. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.18004620004>
59. Larios Zambrana MA. Comportamiento clínico patológico del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes en el período de Enero 2011- Diciembre 2015 [tesis]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2017. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/7382/1/97456.pdf>
60. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdés M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Rev. Cubana Cir* [Internet]. 2011 [citado 16 Mar 2018]; 50(1):130-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000100013&lng=es.
61. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso nacional inter-sociedades [Internet]. 2016. [aprox 23 p.]. Disponible en:

<http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000867cnt-Consenso%20Factores%20Pronsticos%20Cncer%20de%20Mama.pdf>

62. Braun L, Tsai J, Ucik L. Racial and ethnic differences in breast cancer diagnosis and survival [carta]. JAMA [Internet]. 2015[citado febr 2018]; 313(14):1475. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46396373/JAMA_response_SEER_study_.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DRacial_and_ethnic_differences_in_breast.pdf
63. Ehinger A, Malmstrom P, Bendahla PO, Elstond CW, Falcke AK, Carina Forsarea K, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. Acta Oncologica [Internet]. 2017 [citado 16 abr 2019]; 56(1):68–74. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0284186X.2016.1237778?needAccess=true>
64. Serralde Vázquez M, Martín Ramos J, Redondo Santos F, Guerrero Avendaño G. Curvas dinámicas de perfusión y espectroscopía en correlación con el grado histológico tumoral (Scarff-Bloom-Richarson) en pacientes con carcinoma ductal invasivo. An Radiol Mex [revista en Internet]. 2013 [citado 6 ago 2017]; 1:14-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2013/arm131d.pdf>
65. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124(7):966-978. Disponible en: [https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/0003-9985\(2000\)124%3C0966:PFIBC%3E2.0.CO%3B2](https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/0003-9985(2000)124%3C0966:PFIBC%3E2.0.CO%3B2)
66. Bonilla Sepúlveda OA, Matute Turízo G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de

- patología de Medellín en el año 2011. Rev CES Med [revista en internet]. 2015 [citado 16 abr 2018]; 289(1):35-46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a4.pdf>
67. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9th Ed. España: Elsevier; 2017.
68. Maffuz Aziz A, Labastida Almendaro S, Espejo Fonseca A, Rodríguez Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cirugía y Cirujanos [revista en internet]. 2017 [citado 16 abr 2019]; 85 (3):201-207. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308344622_Caracteristicas_clinicopatologicas_del_cancer_de_mama_en_una_poblacion_de_mujeres_en_Mexico
69. García Batista ML; Ojeda Quevedo Y; Arceo Espinosa M; Serrat Fonseca F; Gómez Tasé RV. Citología aspirativa con aguja fina en el diagnóstico de las neoplasias de Bayamo. Multimed [Internet]. 2013 [citado 19 feb 2018]; 17(3).[aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2013/v17-3/03.html>
70. Berchi Aguilar A, Torres Ajá L, Bernal Valladares EJ, Collazo Cuellar D, Caballero Aja N. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama a diez años de la cirugía. Medisur [revista en internet]. 2016 Oct [citado 02 Oct 2019]; 14(5):527-535. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000500008&lng=es.
71. García Soto J, Busto Hidalgo J, Hernández Menéndez M, Schery Guedez O, García Busto JA. Factores epidemiológicos relacionados con el cáncer de mama. Hospital "José Ramón López Tabrane". Provincia Matanzas. 2010-2015. Rev Med Electrón [Internet]. 2019 Feb [citado 2019 Oct 05]; 41(1):104-116. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n1/1684-1824-rme-41-01-104.pdf>
72. González Jardínez M, Castillo Guerrero LM. Microcirculación y drenaje linfático. En: Colectivo de autores. Morfofisiología III. 2nd Ed. La Habana: Ecimed; 2015. p. 170-180.

73. Ramírez Martínez CM, Clavijo Rodríguez JM, Estrada Restrepo J, Restrepo Ramírez CA. Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. 2006- 2013. Rev CES Med [Internet]. 2015 [citado 20 oct 2017]; 29(2):181-190. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3008/2468>