

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

TÍTULO: Factores de histopronóstico y evolución de las variedades especiales de carcinoma infiltrante de la mama, 2002 a 2014. Hospital Provincial “Dr. Antônio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

AUTOR: *Dra. Damarys Emelina Socorro Palomino.*

Especialista de primer grado en Medicina General Integral.

CIEGO DE ÁVILA, 2015

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

TÍTULO: Factores de histopronóstico y evolución de las variedades especiales de carcinoma infiltrante de la mama, 2002 a 2014. Hospital Provincial “Dr. Antônio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

AUTOR: *Dra. Damarys Emelina Socorro Palomino.*

Especialista de primer grado en Medicina General Integral.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

TUTOR: *Dra. Esther Estrada Espinosa.*

Especialista de segundo grado en Anatomía Patológica.

Profesora Auxiliar.

Máster en Educación Médica Superior.

Asesora: *Dra. Raquel Delgado Moya.*

Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica.

Profesora Asistente.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

CIEGO DE ÁVILA, 2015

Todo médico debiera complacerse por aprender lo nuevo, corregir lo viejo y perfeccionar lo futuro.

BENNET

DEDICATORIA

A mi hijo que es mi vida y pilar fundamental de mis aspiraciones.

A mis padres, hermanos y sobrinos por su apoyo y cariño de siempre.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesoras: Dra. Esther, Dra. Adoración y Dra. Raquel por su ayuda incondicional y por su ejemplaridad en todo sentido.

A mis profesores de Anatomía por su dedicado y valioso apoyo para hacer posible que mi sueño profesional se hiciera realidad.

A Dignora por la gran ayuda que me brindó para la confección de la tesis.

Y

A todas las personas que de una forma u otra contribuyeron en la realización de este sueño.

MUCHAS GRACIAS

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Docente Dr. "Antonio Luaces Iraola", de Ciego de Ávila; con el objetivo determinar el comportamiento de los factores pronósticos y su posible correlación con la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama en el periodo comprendido entre enero del 2002 y diciembre del 2014. El universo de estudio estuvo conformado por 414 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama y la muestra por 130 pacientes con variedades especiales, siendo el carcinoma lobulillar el más frecuente. Prevalcieron las mujeres comprendidas en el grupo de edad entre los 54 y los 60 años. La supervivencia fue elevada, no hubo fallecidas en el grupo con más de 10 años de evolución y las fallecidas en los primeros 10 años fueron de los tipos histológicos lobulillar y medular. El mayor por ciento de recidivas estuvo en los subtipos histológicos lobulillar y papilar. De los factores de histopronóstico, desmoplasia, elastosis, infiltrado inflamatorio, multicentricidad, invasión vascular, necrosis de los conductos, e índice pronóstico el subtipo histológico con mayor positividad fue el carcinoma lobulillar. El mayor número de casos presentó grado histológico I y 56.1% de los carcinomas lobulillares tumores mayores a 10 mm. El por ciento de pacientes con metástasis ganglionares fue bajo y el mayor número se correspondió con el carcinoma lobulillar infiltrante. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre el grado histológico, el tamaño tumoral, la afectación axilar, el índice pronóstico y la supervivencia de las pacientes.

Palabras claves: NEOPLASIAS DE LA MAMA, CARCINOMA DE MAMA, PRONÓSTICO, SUPERVIVENCIA.

Índice

INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS	14
MARCO TEÓRICO.....	15
MÉTODO.....	25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES.....	40
RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, tan antiguo como la historia de la medicina, afecta a 3 de cada 11 mujeres en Europa y a 1 de cada 14 en los EE.UU, su incidencia ha aumentado a razón de 1,2 % desde el año 1940 y la mortalidad se ha mantenido alta de forma estable ocupando hoy el segundo lugar, superada solo por el cáncer de pulmón (1,2).

El cáncer de mama es el proceso tumoral maligno más frecuente en las mujeres y sigue constituyendo una verdadera amenaza para la salud en el mundo. Es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer y la primera en el grupo de edad de 40 y los 44 años (3).

Cada año se diagnostican alrededor de 10 millones de casos de tumores malignos en hombres y mujeres en todo el mundo. De los casi 6 millones de tumores malignos que ocurrieron en las mujeres en el año 2007, el cáncer de mama se ubicó en el primer lugar con 1.3 millones, 27% de ellos en países desarrollados y 19% en países en desarrollo. El incremento del número de casos nuevos entre 2002 y 2007 en los países en desarrollo fue dos veces mayor que el observado en los países desarrollados. Se registran cerca de 100 000 casos anuales con un incremento durante el periodo mencionado de 18%, con una variación desde 10% en El Caribe hasta 21% en Centroamérica (4,5).

El aumento de incidencia de la enfermedad en estos últimos 20 años está relacionado con la modificación de algunos factores de riesgo, una mejor capacidad diagnóstica actual, con la introducción y la generalización de la mamografía de cribado, y cambios en la percepción del beneficio del diagnóstico precoz de la enfermedad por parte de las mujeres (6).

Datos ofrecidos por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que durante el año 2006, 191 410 mujeres recibieron un diagnóstico de cáncer de mama y 40 820 fallecieron (7).

Es un tumor raro antes de los 25 años, y su frecuencia aumenta de forma continua con la edad, alcanzando la mayor incidencia en etapas avanzadas de la vida. Estudios realizados en las mujeres de los Estados Unidos con el objetivo de demostrar la relación existente entre tumor de mama, edad actual e incremento del riesgo de padecerlo en intervalos de 10, 20 y 30 años, demostraron que las mujeres están más expuestas a esta enfermedad a medida que envejecen. En los cuatro grupos de edades estudiados el riesgo incrementa paulatinamente siendo más llamativo en el grupo de pacientes con 60 años de edad, en el cuál el riesgo se duplica cada 10 años. Esto significa que 3 ó 4 de cada 100 mujeres que hoy en día tienen 60 años de edad contraerán cáncer de mama para cuando lleguen a los 70 año (8,9).

En Cuba el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer. Cada año se diagnostican más de 1 600 casos nuevos. En estudios de pesquisa realizados en el país se observa una alta incidencia de afecciones mamarias; se informa hasta un 56 % del total de las mujeres examinadas (10).

Durante el año 2014 en Cuba se reportaron un total de 1536 fallecimientos por tumor de mama, superior a la del año anterior en 91 casos, lo que representó un crecimiento del 3,9 %. El análisis del comportamiento de esta patología desde el año 1970 hasta el 2014, revela un crecimiento constante (11).

La incidencia de cáncer de mama en Cuba, no es uniforme en todas las provincias, sin que estén bien establecidas las causas de estas diferencias. La provincia de Ciego de Ávila no está exenta de esta problemática. Un estudio epidemiológico de la mortalidad por cáncer en Ciego de Ávila en el año 2000, mostró una incidencia por cáncer de mama de un 14.1 %, otro estudio realizado en 2003, un 11,1 %.La tasa de mortalidad en el 2013 fue de 25.8 con un total de 53 fallecidas, con una incidencia de 34.9 %.En el año 2014 la tasa de mortalidad

fue de 27,5 con un total de 42 fallecidas con una tasa de incidencia de 40.6 %. Nos encontramos ante un problema de la salud pública de gran magnitud, cuyo impacto alcanza no solo la paciente sino también la pareja, la familia y la sociedad (12-14).

Para un diagnóstico y tratamiento eficaz del cáncer de mama es necesario la existencia e interrelación de un grupo multidisciplinario que tienen en cuenta varios factores de vital importancia, como la heterogeneidad clínica, morfológica y molecular, datos clínicos, imagenológicos, el diagnóstico histopatológico, por inmunohistoquímica (IHQ) y molecular (15).

El establecimiento de los factores pronósticos en el carcinoma de mama permite predecir la evolución probable de la enfermedad y seleccionar el tratamiento adecuado. El Consenso del Colegio Americano de Patólogos (CAP) en el año 1999 los divide en 3 tipos de categoría. Categoría 1 comprende el tamaño del tumor, estatus ganglionar, grado histológico, tipo histológico y expresión de receptores hormonales (RH). La categoría 2 incluyen HER-2-neu, p53, permeación vascular o linfática, marcadores de proliferación, celular (Ki-67, MIB-1) y análisis de DNA (Fracción de Fase) y categoría 3 incluye análisis de ploidía de DNA, angiogénesis, EGFTGFbcl- 2, pS2, catepsina D(15).

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 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 (16).

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular:

- ✓ El RE α es el factor predictivo individual más potente en cáncer de mama.
- ✓ El 65-75% de los carcinomas en premenopáusicas y el 80% en postmenopáusicas son RE+.
- ✓ Casos RE: alteración genómica o reordenamiento, metilación del gen, falta de transcripción génica.
- ✓ Hay isoformas de RE por delección.
- ✓ El gen que codifica receptores de progesterona (RP) está regulado por RE.
- ✓ PR+/RE-: resultado falso-negativo, RE muy bajo, variantes de RE.(15)

En la actualidad con el rápido desarrollo de la biología molecular se puede realizar un estudio global del AND y ARN que permite la identificación de 5 patrones de clasificación.

- 1- **Luminal A** ocupa el 40-50% de los carcinomas ductales infiltrantes compuesto por canceres 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 (17).
- 2- **Luminal B** ocupa el 15-20% de los carcinomas ductales infiltrantes este grupo también expresa RE en grados más elevados y muchas veces sobre expresión HER2/neu y son conocidos como triple positivos. Tienen mayor posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos y en ocasiones no responden a la quimioterapia (17).
- 3- **Similar ala 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(17).

4- **Similar al basal** ocupa el 13-25% de los carcinomas ductales infiltrantes son notables por la ausencia de RE yHER2/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 (citoqueratina 5 y6). Es frecuentes en mujeres jóvenes de nómina triple negativas dentro de este grupo se incluyen los carcinomas medulares y metaplasicos, 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(17).

5- **HER2 positivo** ocupa 7-12% de los cánceres comprende a RE negativos que sobre expresan 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 (17).

Aunque existen en el mundo muchas tecnologías de avanzada para la evolución y el tratamiento personalizados de las pacientes con diagnósticos de cáncer de mama es imprescindible el examen de la pieza quirúrgica para determinación de los factores de histopronósticos los cuales fueron usados durante años y todavía en la actualidad son usados en los países del tercer mundo dentro de los cuales se incluye Cuba.

El examen anatomopatológico óptimo de la pieza quirúrgica incluido el estudio de los bordes de sección, el grado de diferenciación histológico y la presencia de afectación axilar continua siendo fundamental para predecir la evolución de las mujeres con cáncer de mama (14,1,2).

El tipo histológico del cáncer de mama influye fuertemente en el pronóstico. Los cánceres de mama no invasivos que representan aproximadamente el 10 % de

todos los cánceres mamarios, tienen generalmente un buen pronóstico. Los carcinomas de mama más frecuentes son los infiltrantes ocupando un 70 a un 80 %, los ductales infiltrantes sin otra especificación son de peor pronóstico. Entre los tipos histológicos de carcinomas infiltrantes con buen pronóstico, los cuales están asociados con un índice de supervivencia global a los 5 años mayor del 85 % se encuentran el carcinoma tubular, el coloide o mucinoso y el papilar. Entre los carcinomas menos favorables se encuentran el carcinoma medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobular invasivo y el carcinoma ductal infiltrante. Entre los tipos histológicos de mal pronóstico se encuentra el carcinoma agudo de la mama, donde el índice de supervivencia a los 5 años es aproximadamente de un 30 %. La enfermedad de Paget del pezón también tiene un pronóstico pobre, al igual que los carcinomas ductales infiltrantes con grado nuclear alto e invasión vascular y linfática (15).

Dada la importancia de comprobar la efectividad de los indicadores de histopronóstico que se establecen mediante el estudio anatomopatológico del carcinoma infiltrante de la mama, se decidió desarrollar este trabajo para describir estos factores y en especial su comportamiento en las variedades especiales de carcinomas infiltrantes, para un mejor perfeccionamiento del diagnóstico y tratamiento de las pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Pueden los factores pronósticos establecidos mediante estudio anatomopatológico estar asociados a la supervivencia de las pacientes afectadas por las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama?

HIPÓTESIS.

Existen factores de histopronósticos que se correlacionan con la supervivencia de las pacientes afectadas por las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el comportamiento de los factores de histopronóstico y su posible correlación con la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar las pacientes en relación a:

Tipo histológico.

Edad.

Fallecidas.

Supervivientes libre de la enfermedad.

Supervivientes con recidivas.

2 .Describir los factores de histopronóstico según variables de interés.

3. Identificar la posible la correlación entre factores de histopronóstico, tamaño tumoral, grado histológico, ganglios metastásicos e índice pronóstico y la supervivencia en los subtipos histológicos.

MARCO TEÓRICO

Conceptualización

Los carcinomas de mama se originan en células en la unidad lobulillar de conductos terminales, más del 95% son adenocarcinomas divididos en carcinoma in situ y carcinomas invasivos. El término de carcinoma in situ se refiere a una proliferación neoplásicas limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma infiltrante ha penetrado el estroma a través de la membrana basal, por lo que las células pueden invadir la vascularización y por tanto alcanzar los ganglios regionales y sitios distantes (17).

El carcinoma invasor se presenta casi siempre como una masa palpable, los tumores palpables se asocian a metástasis ganglionares axilares en más del 50%de las pacientes, las masas de gran tamaño pueden estar fijas a pared del tórax o causar retracciones de la piel cuando el tumor afecta la porción central de la mama provoca retracción del pezón. Las afectaciones de los linfáticos pueden ser tan marcadas como para bloquear la piel del área drenada causando linfedema y engrosamiento cutáneo lo que se conoce como piel de naranja (17).

El termino de carcinoma inflamatorio se reserva para los tumores que presentan una mama eritematosa tumefacta .Ese aspecto macroscópico está dado por la invasión externa y obstrucción de los linfáticos dérmicos por las células tumorales, el carcinoma subyacente suele causar infiltración difusa y en casos típicos no forma masa palpable discreta lo que puede conducir a confusión con un proceso inflamatorio y retrasar el diagnóstico (17).

En la actualidad los métodos de utilidad para diagnóstico del carcinoma de mama son imagenológicos y anatomopatológicos. La mamografía, la ecografía y la resonancia magnética permiten un diagnóstico de lesiones tumorales de pequeño tamaño. Los anatomopatológicos permiten el diagnóstico definitivo y contribuyen a establecer el pronóstico.

Además de los estudios convencionales, la IHQ es un pilar de vital importancia para el diagnóstico del cáncer de mama con el uso de un protocolo clásico que incluyen 4 marcadores RE-RP, Her 2, K 67 y el p 53. Esto permite determinar que los cánceres de bajo grado tienen (RE) y (RP) positivos y pérdida de 16q y los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación de HER2 con cariotipos complejos (18).

Factores pronósticos

La evolución de las mujeres con cáncer de mama varía ampliamente, muchas mujeres tienen esperanza de vida normal, mientras que otras solo tienen probabilidad del 10% de seguir vivas a los 5 años. El pronóstico está determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares, excepto las mujeres que presentan metástasis a distancia o carcinoma inflamatorio, en las que el pronóstico es desfavorable con independencia de otros hallazgos (17).

Para realizar una evaluación individual de cada paciente, concebir un programa terapéutico adecuado y predecir la evolución en el cáncer de mama se deben identificar un conjunto de factores pronósticos. Estos son parámetros medibles utilizados en el momento de la cirugía que se correlacionan con el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia global en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado es capaz de correlacionarse con los antecedentes de la enfermedad. El mejor conocimiento del comportamiento tumoral y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos patrones de pronóstico en el cáncer de mama, donde los subtipos histológicos guardan gran importancia (16).

El sistema de estadificación de American Joint Committee on Cancer (AJCC) incorpora los factores pronósticos principales, indicadores más fuertes de muerte por cáncer de mama y se utiliza para dividir a las pacientes en cinco estadios (0 a IV) correlacionados con la supervivencia (17).

Factores de pronósticos principales:

- 1- Carcinoma invasor frente a enfermedad in situ.

2- Metástasis a distancia.

Una vez que existen metástasis la curación es improbable aunque se pueden conseguir remisiones prolongadas y paliación sobre todo en las pacientes que responden al tratamiento hormonal .teniendo en cuenta la cronología y la localización de las metástasis (17).

3- Metástasis ganglionares.

Es el factores pronósticos más importante después de las metástasis a distancia .la evolución clínica carece de valor ya que pueden emitir resultados positivos falsos como ejemplo están los ganglios reactivos y los ganglios con metástasis microscópicas por lo que la biopsia es necesaria para la evaluación del estado ganglionar (17).

La tasa de supervivencia es del (70 .80 %) a los 10 años en las pacientes sin afectación. (35 -40%) en las pacientes que presentan 3 ganglios afectados y solo de un (10-15%) cuando existen más de 10 ganglios positivos (17).

El estudio del ganglio centinela es usado en muchos centros para la evaluación de las pacientes de una forma menos agresiva sin la realización del vaciamiento ganglionar, otros autores las dividen en macro metástasis cuando miden más de 0.2 cm y micro metástasis cuando es inferior a los 0.2cm(17).

Un (10-20%) de las pacientes sin afectación axilar en el futuro pueden presentar recidivas fuera de la mama y este mismo número fallece por cáncer de mama, esto está justificado por las metástasis de la cadena ganglionar de la mamaria interna y la vía hematógena. Otros estudios dan como el factor pronóstico más importante, las metástasis a ganglios linfáticos axilares(17).

Existen 3 expresiones diferentes de ganglios linfáticos axilares positivos:

- El número de ganglios linfáticos axilares positivos (1 a 3 ganglios) (de 4 a 9 ganglios) (10 o más).
- La afectación ganglionar en los diferentes niveles de Berg (I II y III nivel).
- La proporción de ganglios linfáticos positivos (19).

Atendiendo al número de ganglios linfáticos axilares positivos, el trabajo del coreano Wong-Suk Lee demostró que la supervivencia a los 5 años en las pacientes que no tenían ganglios metastásicos fue de un 92 %. En las que tenían

de 1 a 3 ganglios metastásicos, la supervivencia a 5 años disminuyó. Si tenían de 4 a 9 ganglios positivos la supervivencia a 5 años descendió a un 87 % y si poseían más de 10 ganglios metastásicos, la supervivencia era tan solo de un 83 %. Es conocido que la invasión de los ganglios linfáticos del vértice de la axila (nivel III de Berg) es de grave pronóstico y se asocia a una caída al 55 % de la supervivencia a los 5 años (19).

Rotura capsular y extensión extra capsular en la literatura revisada encontramos la extensión de las metástasis a través de la cápsula de los ganglios afectados en un 70 % de las pacientes con 4 o más ganglios metastásicos (20).

4- Tamaño tumoral.

Es el segundo factor de pronóstico de interés, no es posible determinar el instante en que aparece la primera célula maligna, después de lo cual el tumor crece por división celular y la rapidez de desarrollo tumoral depende de la velocidad de duplicación. En mayor tamaño tumoral, es más frecuente la invasión ganglionar axilar y a distancia (21).

Los tumores con tamaño menor de 1 cm tienen tasas de supervivencia a los 10 años superior al 90% mientras que los que presentan un tamaño mayor a 1cm la tasa de supervivencia se reduce un 77%(17).

5- Enfermedad localmente avanzada.

Los carcinomas que invaden piel y músculo esquelético suelen ser más grandes y difíciles de realizar tratamiento quirúrgico (17).

6-Carcinoma inflamatorio.

Presentan un mal pronóstico con una tasa de supervivencia a los 3 años de (3-10 %) es frecuente que aparezca en mujeres afroamericanas y pacientes jóvenes (17).

Además de los factores pronósticos principales usados por la AJCC, existen otros factores predictivos de la evolución, algunos de ellos dirigen terapias contra dianas moleculares particulares.

Factores de pronósticos y predictivos menores:

1-Subtipo histológico

Se establece a través de la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud:

1.- No invasores:

- Carcinoma intraductal.
- Carcinoma lobulillar in situ.

2.- Invasores:

- Carcinoma ductal infiltrante (sin otra especificación).
- Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma metaplásico(22,17).

La tasa de supervivencia a los 30 años de las mujeres con tipos especiales de carcinomas invasores es superior al 60%, comparada con menos del 20% para las mujeres con carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación.

Dentro de los tipos histológicos especiales, el carcinoma lobulillar invasor con un 5 a 10% de los casos es el de mayor frecuencia. Tienen gran importancia por las siguientes razones, es bilateral con mucha más frecuencia que otros subtipos histológicos y la probabilidad de cáncer de mama contralateral es aproximadamente de un 20%, suele ser multicéntrico dentro de la propia mama, a menudo presenta un patrón infiltrante difuso que hace difícil la detección del tumor primario y de sus metástasis tanto en la exploración física como el estudio radiológico. En comparación con otros subtipos metastiza con mayor frecuencia a las superficie serosas, el ovario, el útero y la medula ósea y el líquido cefalorraquídeo. Pueden ser bien o moderadamente diferenciados se comporta de la siguiente forma diploides, RE positivos, asociados a carcinoma lobulillar in situ, la sobre expresión HER2/neu es muy rara y la expresión genética es de tipo luminal. Los poco diferenciados son aneuploides, receptores hormonales negativos, HER2/neu positivos y el pronóstico es similar al carcinoma ductal (17).

El carcinoma medular ocupa de un 1 a 5% de todos los carcinomas de mama se observa en mujeres de edad media presenta un pronóstico ligeramente mejor que el carcinoma ductal convencional a pesar de su abundancia de factores pronósticos desfavorables, como el elevado grado nuclear, la aneuploidía la ausencia de receptores hormonales y la elevada tasa de proliferación HER2/neu negativa y la metástasis a ganglios linfáticos es infrecuente.

También con una frecuencia similar encontramos el carcinoma coloide con 1 a 6 % de los casos, este es más frecuente en mujeres de edad avanzada y crece lentamente en el transcurso de los años, se caracteriza por ser diploides, bien o moderadamente diferenciados la mayor parte son receptores hormonales positivos y se observan metástasis a ganglios linfáticos en un menos de un 20% de los casos (17,1).

El carcinoma tubular representa tan solo un 2% de los casos con diagnóstico de cáncer de mama, generalmente su tamaño es menor a 1 cm y aparece en mujeres alrededor de los 50 años, son multifocales dentro de la misma mama, pueden ser bilaterales de un 9 a 36 %, más de un 95% de los casos son diploides y presentan receptores hormonales positivos, HER2/neu negativos las metástasis axilares son poco frecuentes por lo que son de un buen pronóstico (17,1).

El carcinoma papilar infiltrante que es infrecuente, representa menos del 1% de los casos con cáncer de mama, se caracterizan por ser RE negativos, HER2/neu positivos las metástasis a ganglios linfáticos son frecuentes y de pronóstico desfavorable (17,1).

Carcinoma metaplásico es una variedad de tipo muy raro de cáncer de mama (menor de 1% de los casos) como carcinoma productor de matriz, carcinoma escamoso y carcinoma con un componente fusocelular .son RE HER2/neu (triple negativos). Expresan con frecuencia proteínas mioepiteliares y parecen estar relacionados con los carcinomas similares de células basales, la metástasis a ganglios linfáticos son infrecuentes pero el pronóstico es desfavorable (17,1).

2-Grado de diferenciación nuclear.

La modificación Nottingham del índice de Scarff-Bloom-Richardson incluye 3 categorías:

- Tumores bien diferenciados (grado I).
- Tumores moderadamente diferenciados (grado II).
- Tumores pobremente diferenciados (grado III) (23).

El cáncer de mama con un grado histológico alto (III) es altamente invasivo y metastásico. En lo que sí coinciden muchos investigadores es 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 los valores altos de catepsina D, valores todos que en conjunto empeorarían el pronóstico de la paciente (23).

3- Receptores de estrógenos y progesterona.

Los descubrimientos de Jensen y Cols, en el decenio de 1970 fueron la base científica de la hormono dependencia tumoral, así lo describe la literatura (3). Después de estos estudios se llega a la conclusión de que la presencia de una proteína estrogénica, conocida como receptor de estrógeno. El número de receptores de estrógeno en las células de cáncer de mama puede ser elevado, intermedio o ausente, y es proporcional al grado de diferenciación celular, mejora cuantitativamente el pronóstico y hace que los cáncer de mama respondan de una manera favorable a la terapia endocrina.

Posteriormente Mc GuireyHorwitz (24) descubrieron otro marcador hormonal que es una proteína con capacidad receptiva para la progesterona, cuya presencia mejora aún más el pronóstico. La presencia de un tumor mamario con ambos receptores positivos eleva la respuesta favorable a la hormonoterapia a un 70-80 %. Un índice menor de respuesta (25% a 45%) se logra en mujeres cuyos tumores solo contienen uno de los dos receptores. Si ambos receptores están ausentes solamente el 10% tendrá respuesta a la terapia (17).

4- Expresión de *HER-2/neu*

En el cáncer de mama el gen *HER-2/neu* está amplificado en el 20-30 % de los casos. El mecanismo por el cual la amplificación/sobre expresión ocurre es aún desconocido. El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER-2/neu* o *c-erb-B2*) es un protooncogen mapeado en el cromosoma 17. Se ha demostrado que los niveles elevados de *HER-2/neu* están asociados con un pronóstico clínico pobre y una supervivencia disminuida en las pacientes con

cáncer de mama en estadios tempranos, y ello podría ayudar en el tratamiento de la enfermedad. En 1998 este anticuerpo monoclonal (trastuzumab o herceptina) se aprobó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (17).

5-Invasión vascular y linfática

La invasión vascular y linfática constituye factores de mal pronóstico, mayor recurrencia y mortalidad, tanto para las pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama, como para las pacientes tratadas con mastectomía (24,17).

6- Tasa de proliferación.

Se mide mediante el número de mitosis en el gradación histológica, se puede determinar mediante inmunohistoquímica ejemplos (el KI-67, ciclinas) por lo general es un factor de mal pronóstico, pero en ocasiones responden a la quimioterapia, las pacientes tratadas. 17).

7- Contenido de ADN.

Se determinan mediante la citometría de flujo (17).

8-Respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Se describe como el tratamiento con quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico es de ayuda en los cánceres poco diferenciados y de gran tamaño difíciles de reseca inicialmente (17).

9- Perfil de expresión genética.

Se ha demostrado que el perfil de expresión precede la supervivencia y el intervalo libre de recurrencia, e identifica la paciente con mayor probabilidad de beneficiarse con tipos particulares de quimioterapias (17).

Existen un grupo de factores pronósticos que quedan fuera de esta clasificación que son de valiosa importancia en nuestro medio por la carencia de tecnología de avanzada, lo que ayuda al patólogo y oncólogo en la evaluación y pronóstico futuro de las pacientes con cáncer de mama (17).

Edad

Las mujeres jóvenes tienen una mayor influencia de tipo hormonal y básicamente de las fracciones estrogénica del estrógeno y estradiol son algunos de los factores citados para explicar el pronóstico menos favorable de este grupo. Según Kim y cols. las pacientes jóvenes (< 40 años) tienen un riesgo mayor de desarrollar una recurrencia local cuando son tratadas con cirugía conservadora de la mama, en comparación con las pacientes mayores de 60 años (26).

Las diferencias en las características biológicas del cáncer de mama en las mujeres pre y posmenopáusicas pueden explicar la variación pronóstica entre los dos grupos. Los tumores en el grupo de mujeres menores de 40 años son con mayor frecuencia receptores hormonales negativos (Rh-), experimentan una mayor prevalencia del índice de proliferación Ki-67 y niveles más elevados de expresión de HER-2/neu. Según lo reportado por Van der Leest y cols, de Holanda, el riesgo de recurrencia local en las pacientes menores de 40 años sometidas a tratamiento conservador de la mama disminuye en más de un 50 % cuando se utiliza un tratamiento sistémico adyuvante(27).

Angiogénesis

Existe una correlación entre la densidad de luces vasculares y la aparición de metástasis subsiguientes (28).

Multicentricidad

Es cuando podemos encontrar dos áreas tumorales en el mismo cuadrante, empeora el pronóstico (28).

Multifocalidad.

Es la presencia de 2 áreas tumorales en diferentes cuadrantes, empeora el pronóstico (28).

Desmoplasia.

Es la reacción fibrosa que es producida por la invasión del cáncer a los tejidos, lo cual facilita al cirujano y patólogo mediante la palpación determinar los límites del tumor (29).

Elastosis.

Su significado como variable independiente es controversial, además de que los métodos utilizados en el estudio histológico para establecerla son diferentes. Una elastosis abundante está generalmente asociada a tumores receptores de estrógeno positivos (30).

Por otra parte se plantea que en términos de supervivencia no se han encontrado evidencias convincentes entre los tumores con o sin elastosis.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo para determinar el comportamiento de los factores pronósticos y su posible correlación con la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila. En el período comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2014.

Universo: Pacientes femeninas con carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Provincial Docente General, Dr. “Antonio Luaces Iraola”, de la provincia de Ciego de Ávila.

Muestra: Pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama variedades especiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila durante los años comprendidos entre enero del 2002 a diciembre del 2010.

Métodos: Se utilizó un sistema de métodos teóricos y de procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos nos permitieron la sistematización de los antecedentes teóricos y la construcción del aporte. Los procedimientos estadísticos para la recolección, procesamiento y el análisis de la información obtenida. Para la recolección de los datos se utilizó una planilla diseñada al efecto (anexo 1) que permitió la obtención del registro de las biopsias del departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr. Antonio Luaces Iraola” y de los registros estadísticos de cáncer y de mortalidad del Sectorial Provincial de Salud de Ciego de Ávila.

Se realizó la prueba χ^2 de Pearson por tratarse de variables cualitativas nominales para verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grado histológico, tamaño tumoral y afectación axilar, índice pronóstico y la supervivencia en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama variantes especiales fijando un nivel de significación de 0,05 y por tanto una confiabilidad del 95 para lo cual se empleó el programa Epidat 3.1.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos diseñados al efecto. Fue empleada una fuente primaria, hecho este por el cual no se especifica debajo de cada una de las tablas y gráficos. Por último se procedió al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones.

VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESPUESTA, SU OPERACIONALIZACIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS ESCALAS.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • 20-26 años • 27-33 años • 34-40 años • 41-47 años • 48-53 años • 54-60 años • Mayor de 60 años 	Edad en años el registro de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola	Número y porcentaje según grupo de edad
Subtipo histológico	Cualitativa nominal politémica	Variantes especiales <ul style="list-style-type: none"> • Medular. • Papilar. • Tubular. • Mucinoso. • Metaplásico • Carcinoma lobulillar infiltrante. • Otros tipos 	Según la clasificación histológica de los tumores de mama de la OMS	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Años de supervivencia	Cualitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta dos años • Entre tres y cinco años • Entre seis y diez años. • Más de diez años 	Según el registro de mortalidad por cáncer de la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia

Recidiva tumoral	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según el registro de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tamaño tumoral	Cuantitativa continua	Hasta 10 mm. Más de 10mm.	Según la descripción morfológica. (1)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tumor Multicéntrico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según la descripción morfológica. (2)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tumor Multifocal	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según la descripción morfológica. (3)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Grado histológico:	Cuantitativa discreta	I II III	Según el Método de Bloom Richardson (1957) (4)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Ganglios metastásicos	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta tres ganglios metastásicos. • Más de tres ganglios metastásicos 	Según la descripción histológica.(5)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Invasión de la cápsula ganglionar	Cualitativa nominal dicotómica	Si No Si No	Según la descripción histológica.(6)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Hiperplasia folicular y/o sinusoidal	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según la descripción histológica.(7)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia

Invasión vascular	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según descripción histológica(8)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Invasión linfática	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según descripción histológica(9)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Angiogénesis.	Cualitativa ordinal	X X X X XX	Según descripción histológica(10)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Necrosis de los conductos	Cualitativa ordinal	X X X X XX	Según descripción histológica(11)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Desmoplasia	Cualitativa ordinal	X X X X XX	Según descripción histológica(12)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Elastosis	Cualitativa ordinal	X X X X XX	Según descripción histológica(13)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Infiltrado inflamatorio	Cualitativa ordinal	X X X X XX	Según descripción histológica(14)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Índice pronóstico.	Cuantitativa continua	Menor e igual de 2,4 Mayor de 2,4.	Según descripción histológica(15)	la Número y porcentaje según grupo de pertenencia

(1) Tamaño del tumor: Medir en milímetros los tres diámetros del tumor mediante el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica y se toma el mayor.

(2) Tumor multicéntrico. Describir la presencia de dos tumores en el mismo cuadrante mediante el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica.

(3) Tumor multifocal. Describir la presencia de dos tumores en diferentes cuadrantes mediante el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica.

(4) Grado histológico. Determinar mediante el estudio microscópico del tumor:

- La formación de túbulos.
 - 1 punto, abundantes túbulos.
 - 2 puntos, moderada formación de túbulos.
 - 3 puntos, escasa formación de túbulos.
 - El número de mitosis.
 - 1 punto, menos de dos mitosis en 10 campos de mayor aumento.
 - 2 puntos, 3 a 5 mitosis en 10 campos de mayor aumento.
 - 3 puntos, más de 5 mitosis en 10 campos de mayor aumento
 - La atipia o pleomorfismo nuclear.
 - 1 punto, escaso pleomorfismo.
 - 2 puntos, moderada pleomorfismo.
 - 3 puntos, gran pleomorfismo.
 - El grado depende de la suma de los tres índices.
 - Grado I bien diferenciado: 3-5 puntos.
 - Grado II moderadamente diferenciado: 6-7 puntos.
 - Grado III pobremente diferenciado: más de 8 puntos.
- (5.6.7) Ganglios metastásicos. Determinar la presencia de metástasis, invasión de la capsula e hiperplasia sinusal o folicular en el estudio microscópico de los ganglios de los tres niveles en la axila.
- Establecer el estatus ganglionar:
 - 1 punto. No ganglios metastásicos.
 - 2 puntos. Hasta tres ganglios metastásicos.
 - 3 puntos. Más de tres ganglios metastásicos.
- (8) Invasión vascular. Determinar la presencia de trombos tumorales en los vasos sanguíneos mediante el estudio microscópico del tumor.
- (9) Invasión linfática Determinar la presencia de trombos tumorales en los vasos linfáticos mediante el estudio microscópico del tumor.
- (10) Angiogénesis. Determinar la presencia de vasos sanguíneos de nueva formación en el tejido sano adyacente al tumor mediante el estudio microscópico. Se informa en cruces según la apreciación del observador.
- (11) Necrosis de los conductos. Determinar la presencia de necrosis en el interior de los conductos mediante el estudio microscópico del tumor. Se informa en cruces según la apreciación del observador.
- (12) Desmoplasia. Determinar la presencia de un estroma fibroso denso mediante el estudio microscópico del tumor. Se informa en cruces según la apreciación del observador.

(13) Elastosis. Determinar la presencia de fibras elásticas mediante el estudio microscópico del tumor. Se informa en cruces según la apreciación del observador.

(14) Infiltrado inflamatorio. Determinar la presencia de infiltrado inflamatorio mediante el estudio microscópico del tumor. Se informa en cruces según la apreciación del observador.

(15) Índice pronóstico. Se establece mediante la suma del grado histológico, el tamaño del tumor y el estatus ganglionar. Esta suma se multiplica por la constante 0,2.

Índice pronóstico $\leq 2, 4$, mejor pronóstico.

Índice pronóstico $> 2, 4$, peor pronóstico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Distribución de las pacientes según los tipos histológicos.

Tipo histológico	Número	Por ciento
Lobulillar	83	63.8
mucinoso	20	15.4
Tubular	3	2.4
papilar	15	11.5
Medular	8	6.2
Sin tipo histológico por quimioterapia	1	0.7
Total	130	100.0

Fuente: Libros de registros de biopsias del departamento de anatomía patológica.

Al revisar los registros de biopsias el tumor mamario más diagnosticado fue el ductal infiltrante con 414 casos. Los tumores especiales que son motivo de este trabajo fueron 130 que constituyen el 31,4%.

La tabla muestra que el tipo histológico más frecuente es el carcinoma lobulillar con un 63.8 % con un total de 83 casos coincidiendo con la bibliografía consultada donde varios estudios revelan resultados similares.

Según estudios realizados por Duarte Muñoz, en la caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de mama, admitidas en el Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas 1999 a 2011 se demostró que el tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal con 78.2% (de éstos el 80% eran del tipo ductal infiltrante), seguido de carcinoma lobulillar 15.7%(31,32).

Otros estudios realizados por Gelder y cols, en cáncer de mama y embarazo en 2012, se demostró que el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con 5 (71,4%) pacientes seguido de carcinoma lobulillar invasor y un apocrino (33).

Tabla 2. Distribución según grupos de edades y tipo histológico.

Grupo de edades	Tipo histológico													
	Lobulillar		Mucinoso		Tubular		Papilar		Medular		Sin tipo histológico		Total	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
27-33	1	0.7											1	0.7
34-40	9	6.9	1	0.7									10	7.6
41-47	16	12.3	3	2.3					1	0.7			20	15.4
48-53	19	14.6	5	3.8	2	1.5	3	2.3	2	1.5			31	23.8
54-60	21	16.2	8	6.1	1	0.7	7	5.3	3	2.3	1	0.7	41	31.7
Más 60	17	13.0	3	2.3	3	2.3	5	3.8	2	1.5			27	20.8
Total	83	63.8	20	15.4	3	2.3	15	11.5	8	6.1	1	0.7	130	100,0

El grupo etario más frecuente fue el de 54 -60 años, con un total de 41 casos para un 31.7%, seguido por los grupos entre 48 -53 y más de 60 años; el grupo menos afectado fue el de menores de 40 años.

En la bibliografía consultada se destaca que las pacientes de mayor edad son más propensa a padecer de cáncer de mama, siendo los grupos de edades más frecuentes los comprendidos entre 54 y 60 años y las mujeres con más de 60 años. En estudio realizado por la revista de oncología venezolana en el 2012 (33) sobre la evolución en pacientes cáncer de mama se demostró que el grupo etario predominante estuvo entre 60-69 años (34,6%), lo que no coincide con el presente trabajo.

Tabla 3: Pacientes según supervivencia por años y tipo histológico.

Tipo histológico	Años de supervivencia							
	Menos 2		3 -5		6 - 10		Total	
	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	3	2.3	2	1.5	1	0.7	6	4.6
Medular			2	1.5			2	1.5
Sin tipo histológico por quimioterapia	1	0.7					1	0.7
Total	4	3.0	4	3.0	1	0.7	9	6.9

La tabla revela una supervivencia de un 93.0 % con un total de 121 pacientes y solo se encontraron 9 fallecidas de las cuales 6 casos son del tipo lobulillar con un 4.6% seguido por el carcinoma medular con 2 casos, para un 1.5 %. Cabe destacar que los subtipos histológicos papilar, mucinoso y tubular no presentaron fallecidas, ni tampoco hubo fallecidas en ninguno de los tipos histológicos en el grupo de más de 10 años de evolución.

En trabajo publicado por la revista de oncología venezolana en el 2012(35), sobre supervivencia se demostró que la sobrevida en 5 años oscila entre 3% - 15% y que el tipo histológico mixto y lobulillar presentaron menor sobrevida libre de enfermedad.

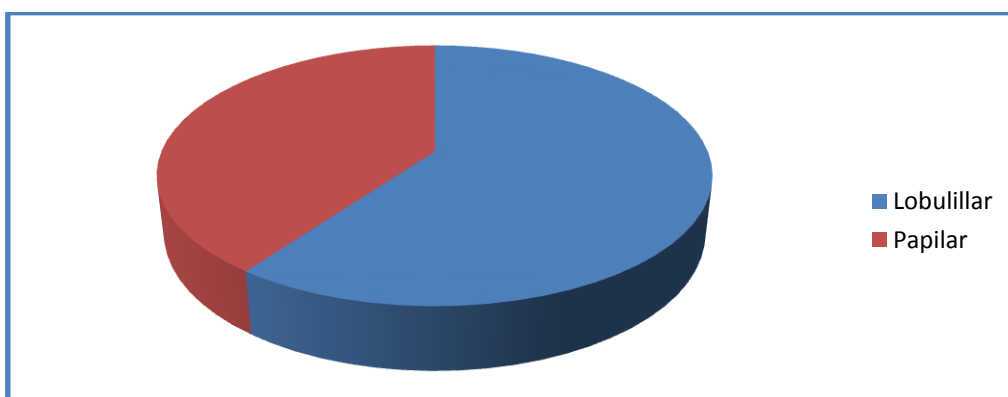


Gráfico1. Distribución de las recidivas según tipo histológico.

El gráfico muestra 5 pacientes con recidiva tumoral para un 3.8 % de la muestra distribuyéndose 3 casos carcinoma lobulillar y 2 casos de carcinoma papilar coincidiendo con la bibliografía consultada donde el carcinoma lobulillar invasivo se destaca con más recidivas (34,7 %).(17)

Tabla 4. Distribución de los factores de histopronóstico, según tipo histológico.

Tipo histológico	Multicéntrico				Multifocal				Invasión Linfática				Invasión Vascular				Angiogénesis				Necrosis de los conductos			
	Si		No		Si		No		Si		No		Si		No		Si		No		Si		No	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	10	7.9	7	56.1					2	1.5	81	62.3	8	6.1	75	57.6	3	2.3	80	61.5	7	5.3	76	58.4
Mucinoso																	1	0.7	19	14.6	2	1.5	18	13.8
Tubular					1	0.7	2	1.5																
Papilar																					2	1.5	13	10.0
Medular					1	0.7	7	5.3									1	0.7	7	5.3	1	0.7	7	5.3
Sin tipo histológico									1	0.7														
Total	10	7.9	7	56.1	2	1.5	9	6.9	3	2.3	81	62.3	8	6.1	75	57.6	4	3.0	106	81.5	12	9.2	114	87.6

En la tabla se aprecia que el carcinoma lobulillar resultó multicéntrico en 10 pacientes para un 7.9 %, En la bibliografía se destaca la Multicentricidad como un factor de mal pronóstico al igual que la angiogénesis marcada, esta última favorece la aparición de metástasis posteriores conjuntamente con la invasión linfática, la invasión vascular y la necrosis de los conductos. La variedad lobulillar presentó invasión vascular en 8 casos, para un 6.1% y necrosis de los conductos en 7, para un 5.3 %. (36,37).

Tabla .5: Distribución de los factores de histopronóstico, según tipo histológico

Tipo histológico	Desmoplasia						Elastosis						Infiltrado Inflamatorio					
	x		xx		xxx		x		xx		xxx		x		xx		xxx	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	20	15.3	27	20.7	11	8.4	18	13.8	6	4.6	2	1.5	60	46.1	11	8.4	1	0.7
Mucinoso	4	3.0					1	0.7					14	10.7	1	0.7		
Tubular	1	0.7	2	1,5			2	1.5					2	1.5				
Papilar	5	3.8											8	6.1	1	0.7	1	0.7
Medular	5	3.8					1	0.7									6	4.6
Total	35	26.9	29	22.3	11	8.4	22	16.9	6	4.6	2	1.5	84	64.6	13	10.0	8	6.1

En la tabla la desmoplasia se destaca en la variedad lobulillar infiltrante, 27 casos con XX para un 20.7% siendo la desmoplasia marcada un factor de mal pronóstico. También presentó en esta variedad mayor casuística en la elastosis y el infiltrado inflamatorio, el primero con 18 casos con X para un 13.8% y el segundo con 60 casos X para un 46.1%.Coincidiendo con la bibliografía consultada, donde se destaca el papel del infiltrado inflamatorio en la respuesta del paciente ante el tumor (39,40-44).

Tabla.6: Grado histológico.

Tipo histológico	Grado histológico									
	I		II		III		Sin grado		Total	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	42	32.3	28	21.5	5	3.8	8	6.1	83	63.8
Mucinoso	16		3	2.3	1	0.7			20	15.3
Tubular	3	2.3							3	2.3
papilar	9	6.9	5	3.8			1	0.7	15	
Medular	1	0.7	4	3.0	1	0.7	2	1.5	8	6.1
Sin tipo histológico por quimioterapia							1	0.7	1	0.7
Total	71	54.6	40	30.7	7	5.3	12	9.2	130	100

Prueba Ji-cuadrado de Pearson Valor p 0,4728

La tabla muestra en todos los tipos el mayor número de pacientes con grado histológico I, con un total de 71 pacientes para un 54.6% coincidiendo con varios estudios revisados (45-47) que destacan que el grado histológico es de gran valor para el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Según la Revista Argentina de Mastología en el 2012, 76% de las pacientes mayores de 70 años se diagnosticaron en estadio I y II siendo las del grupo I las de mayor supervivencia. Otro estudio realizado por el mismo autor en el 2013(46) en mujeres menores de 35 años con diagnóstico de cáncer de mama se observó una supervivencia global del 100% en pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ y en estadios I. (46,47).

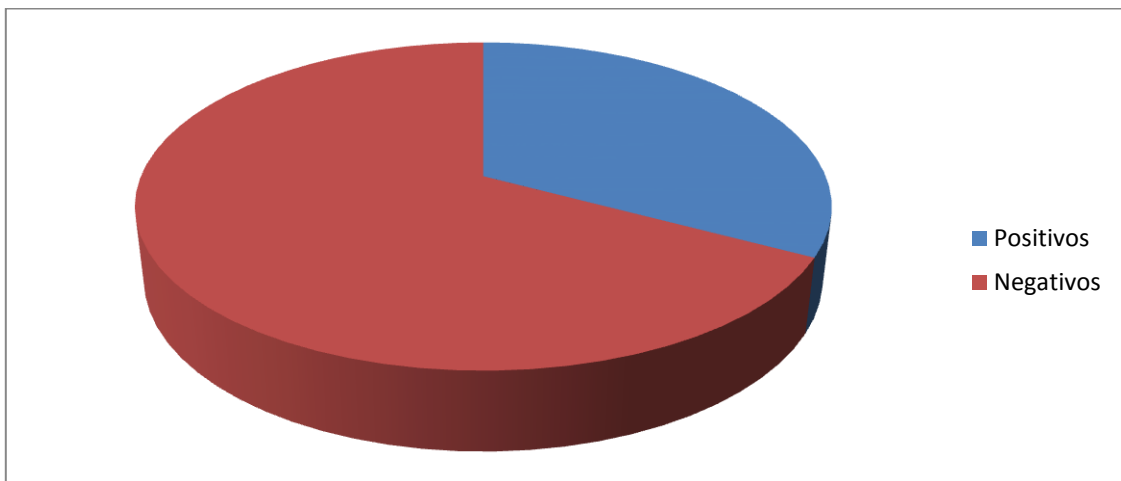


Gráfico 2. Distribución de las pacientes según el estado ganglionar.

En este trabajo contamos con un total de 119 pacientes con estudio ganglionar para un 91.5% y 11 pacientes (8.5 %) a las que no se le realizó por haber recibido tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía.

El gráfico muestra que del total de pacientes con estudio ganglionar solo el 32.7 % con 39 pacientes fueron positivas. El estatus ganglionar es de gran importancia para la evaluación de la paciente, junto al tamaño tumoral y grado histológico se destacan como los principales factores pronósticos anátomo-patológicos (17).

Tabla 7: Metástasis ganglionares según tipo histológico

Tipo histológico	Toma ganglionar					
	Hasta 3		Más de 3		Total	
	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	17	13.0	15	11.5	32	24.6
Mucinoso	2	1.5			2	1.5
Tubular	1	0.7			1	0.7
Papilar	1	0.7	1	0.7	2	1.5
Medular			2	1.5	2	1.5
Total	21	16.1	18	13.8	39	30.0

Prueba Ji-cuadrado de Pearson Valor p 0,8468

Se observa en la tabla que el mayor número de casos con toma ganglionar se corresponde con el carcinoma lobulillar infiltrante con un total de 32 casos para un 24.6 %, 17 casos con menos de 3 ganglios metastásicos para un 13.0 %y 15 casos con más de 3 ganglios metastásicos para un 11.5% (36).

El estudio realizado en la unidad oncológica provincial de Matanzas, Cuba en el 2010 (3) arrojó que el estatus ganglionar, tamaño tumoral y grado histológico se destacaron como los principales factores pronósticos anátomo-patológicos, no así los receptores hormonales, no coincidiendo este último aspecto con la bibliografía mundial. (17, 28)

Tabla.8: Factores de histopronóstico, ganglionares según tipo histológico.

Tipo histológico	Invasión capsular				Hiperplasia folicular			
	Si		No		Si		No	
	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar			83	63.8	16	12.3	67	51.5
Mucinoso			20	15.3	4	3.0	16	12.3
Tubular	1	0.7	2	1.5			3	2.3
Papilar			15	11.5	2	1.5	13	10.0
Medular	1	0.7	7		2	1.5	6	4.6
Sin tipo histológico por quimioterapia			1	0.7			1	0.7
Total	2	1.5	128	98.4	24	18.4	106	81.5

El estatus ganglionar se destaca como uno de los principales factores pronósticos donde la presencia de la invasión capsular indica la posibilidad de metástasis a otros ganglios y a distancia. La tabla muestra valores poco significativos de invasión capsular (0.7 %). en las variedades tubular y medular La hiperplasia folicular nos indica la respuesta del paciente ante la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos donde se destaca el subtipo lobulillar con 16 casos para 12.3 % (17.28).

Tabla 9: Tamaño tumoral según tipo histológico

Tipo histológico	Tamaño tumoral							
	Menos de 10mm		Más de 10mm		Sin medida		Total	
	#	%	#	%	#	%	#	%
Lobulillar	9	6.9	73	56.1	1	0.7	83	63.8
Mucinoso	2	1.5	17	13.0	1	0.7	20	15.3
Tubular	2	1.5	1	0.7			3	2.3
Papilar	1	0.7	12	9.2	2	1.5	15	11.5
Medular	1	0.7	7	5.3			8	6.1
Sin tipo histológico por quimioterapia			1	0.7			1	0.7
Total	15	11.5	111	85.3	4	3.0	130	100

Prueba Ji-cuadrado de Pearson Valor p 0,6602

Se aprecia en la tabla que los subtipos lobulillar infiltrante, papilar y mucinoso son los que presentaron mayor número de casos con tumor mayor a 10mm, el lobulillar 73 pacientes para 56.1%. Los casos con diagnóstico de carcinoma medular y tubular se encuentran en el grupo de los tumores menores de 10 mm correspondiéndose estos resultados con la bibliografía revisada (34).

Los tumores con tamaño menores de 10 mm tienen tasas de supervivencia a los 10 años superior al 90% mientras que los que presentan un tamaño mayor a 10 mm la tasa de supervivencia se reduce un 77%(17).En otros estudios también destacan el papel que juega el tamaño tumoral con el pronóstico y tratamiento de la paciente (35).

El índice pronóstico. Se establece mediante la suma del grado histológico, el tamaño del tumor y el estatus ganglionar. Esta suma se multiplica por la constante 0,2.

Índice pronóstico $\leq 2, 4$, mejor pronóstico.

Índice pronóstico $> 2, 4$, peor pronóstico

En el trabajo solamente contamos con un caso con valor de 4.4 que se corresponde con el carcinoma lobulillar infiltrante coincidiendo con la bibliografía revisada(17,28).

Al realizar la prueba del estadístico X^2 cuadrado de Pearson como el valor p asociado al estadígrafo es mayor que 0,05 máximo error que se está dispuesto a admitir se acepta la hipótesis nula de no existencia de diferencias entre el grado histológico, el tamaño tumoral, la afectación axilar ,el índice pronostico y la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama variante especiales por lo que es necesario hacer el estudio más tiempo para aumentar la muestra ya que es poco frecuente el número de pacientes con diagnóstico de estos subtipos histológicos especiales.

Para poder hacer uso de la prueba se agruparon categorías de la variable ya que sólo se utiliza cuando se cumplan las condiciones: menos de un 20% de las celdas de la tabla tienen frecuencia esperada menor que 5 y ninguna celda tiene frecuencia esperada menor que 1.

CONCLUSIONES

De las variedades especiales de carcinoma infiltrante de la mama el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma lobulillar. Prevalcieron las mujeres comprendidas en el grupo de edad entre los 54 y los 60 años. La supervivencia fue elevada, no hubo fallecidas en el grupo con más de 10 años de evolución y las fallecidas en los primeros 10 años fueron de los tipos histológicos lobulillar y medular. El mayor por ciento de recidivas estuvo en los subtipos histológicos lobulillar y papilar. De los factores de histopronóstico, desmoplasia, elastosis, infiltrado inflamatorio, multicentricidad, invasión vascular, necrosis de los conductos e índice pronóstico el subtipo histológico con mayor positividad fue el carcinoma lobulillar. El mayor número de casos presentó grado histológico I y 56.1% de los carcinomas lobulillares y tumores mayores a 10 mm .El por ciento de pacientes con metástasis ganglionares fue bajo y el mayor número se correspondió con el carcinoma lobulillar infiltrante. La prueba del estadístico X² cuadrado de Pearson no mostró la existencia de diferencias significativas entre el grado histológico, el tamaño tumoral, la afectación axilar, el índice pronóstico y la supervivencia de las pacientes.

RECOMENDACIONES

Seguir el estudio en el tiempo para tener una mayor casuística y valorar la utilidad de este método cuantitativo, que debe sustituirse por estudios de avanzada.

El uso de tecnologías modernas como la inmunohistoquímica y la biología molecular permitirían clasificar adecuadamente estas pacientes y poder usar un tratamiento personalizado con mejoras en la supervivencia y ahorro de recursos financieros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CotranRamzi S, Kumar V, Robbins AL. Robbins. Patología Estructural y funcional .7 th ed. Nueva York: Interamericana; 2005.
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer[Internet]. Feb 2012[citado 12 Abr 2012]. Nota descriptiva N°297[aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. Rev Cubana Cir [Internet]. 2011 [citado 14 Abr 2012];50(1):130-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000100013&lng=es.
4. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el cáncer[Internet]. © OMS 2015[citado 25 mar 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/es/index4.html>
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Carga de cáncer de mama[Internet]. © OMS 2015[citado 12 Jun 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/es/index1.html>.
6. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2014[Internet]. 2015[citado 12 Ago 2015]. [aprox. 190 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>.
7. Lacey JV Jr. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)

Cancer Screening Trial Cohort. BMC Cancer. 2009;9:84.

8. Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):467–72.
9. García Martínez L, Pollán Santamaría M, López Abente G, Sánchez Jacob MM, García Palomo A, González Martínez R, et al . Tendencia y distribución municipal de la incidencia de cáncer de mama en el área de salud de León (1996-2010). *RevEsp Salud Pub [Internet].* 2014 Abr [citado 21 Jun 2015];88(2):261-269. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272014000200008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272014000200008>.
10. Piñeiro FJ. ¿Debe el paciente conocer que tiene cáncer? Nuestra experiencia en los pacientes con cáncer de mama. *Rev Cubana Cir.* 2004;43(1):27-34.
11. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet].* 2004 Sep [citado 12 Sep 2014]; 23(3):150-155. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000300004&lng=es.
12. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Cáncer. La Habana: MINSAP; 2003.
13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico 2010 [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2012] [aprox. 60 pantallas]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.

14. Dirección Provincial de Salud. Departamento de Estadísticas Provincial. Ciego de Ávila; 2014. (Documento No Publicado)
15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, PiccartGebhart 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. *Annals of oncology*[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2015]; 24(9): 2206-2223. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2206.full>
16. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, Van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*[Internet]. 2003[citado 12 Jun 2015]; 100:15901-15905. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC307665/>
17. Kumar V. Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 8 th ed. Amsterdam: Elsevier: 2010.
18. López Soto MV. *Cáncer de mama. Informe anatomopatológico. Taller de Mama*. La Habana: Hospital Enrique Cabrera; 2015. (Documento No Publicado)
19. Rojas K, Ponce J, Calderón G, Dyer R, Vigil C, Castañeda C. Heterogeneidad intratumoral en cáncer de mama: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Carcinos*[Internet]. 2013[citado 12 jun 2015]; 3(2):25-28. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v3n2_2013/pdf/a05v3n2.pdf
20. Rakha EA. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4): 207.

21. Sardiñas Ponce R. Autoexamen de mama: Un importante instrumento de prevención del Cáncer de mama en Atención Primaria de Salud. Revhabancienméd [Internet]. 2009 [Citado 27 Oct 2014]; 8(3):1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000300005&lng=es
22. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Feb 2015 [citado 12 Jun 2015]. Nota descriptiva N°297 [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
23. Loásiga Alaniz S. Factores asociados a la aparición de cáncer de mama en pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón en periodo comprendido enero a diciembre 2009 [Tesis]. Hospital Bertha Calderón Roque: Managua; 2010
24. Cobo Aguilar D. Factores pronósticos en cáncer de mama [Internet]. 2012 [citado 8 Jun 2015]. [aprox. 9 pantallas]. Disponible en http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2012/clase2012_factores_pronosticos_del_cancer_de_mama.pdf
25. Martín Angulo M, Arroyos Yustos M, Villalobos León ML, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Med [Internet]. 2013 [citado 5 Feb 2014]; 11(27): 1629-1640. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4162669>
26. Kim JK, Kwak BS, Lee JS. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? Ann Surg Oncol. 2007; 14(12):3385-91.
27. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen. The safety of breast conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. Cancer. 2007; 109(10):1957-64.

28. Rosen P. Title rosensBresast Pathology. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott Williams /Wilkins; 2008.
29. Desmoplasia su importancia en la cirugía de la mama. RevMéd Hondureña. 1998; 2: 456.
30. Castro Barba M, Paz Cobos Bombardiere M, Sarquis F, Luna, Bárbara Miller G. Lesiones benignas de mama que pueden simular un carcinoma en estudios imagenológicos. RevArgetRadiol[Internet]. 2011[citado 12 Feb 2014];75(10);[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922011000100007&script=sci_arttext
31. Sánchez R, González L, Betancourt L, Rodríguez JL, Sánchez A, Spinetti D, Parada D. Cáncer de mama detección de células tumorales y factores pronósticos. RevVenezOncol [Internet].2008[citado 21 Feb 2012]; 20(1):2-10.Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822008000100002&script=sci_arttext
32. Duarte Muñoz F, Calix Eda S, Santos R. Caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de mama, admitidas en el Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas 1999 a 2009. RevFacCiencMéd. 2011;8(2):32-44.
33. Gelder O, Carmona P, Pacheco F, Herrera V, Sarmiento P, Saldivia F, et al. Cáncer de mama y embarazo. RevVenezOncol. 2012;24(2):148-151.
34. Lacruz JC, Márquez Moraima, López F, Borges R, Valero JA, Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. RevVenezOncol. 2012;24(2):98-106.
35. Márquez M, Lacruz JC, López F, Borges RI. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. RevObstetGinecol Ven. 2012;72(3):152-160.

36. Gonzalo Zambrano RD, Fundora Madruga G, Hernández Fernández D, Rubio MC, Rodríguez Cacéres JM Rodríguez Jiménez P. Impacto de factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama en la Unidad Oncológica Provincial, de Matanzas. Rev Méd Electrón. 2010[citado 12 Mar 2015];32(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol5%202010/tema08.htm>
37. Navarro J, Navarro B, Zerpa H, Navarro L. Manejo quirúrgico de cáncer subclínico detectado en mamografía: como densidad nodular: no visible al ultrasonido. Rev Venez Oncol. 2010;22(4):249-259.
38. Arraztoa Elustondo J. Recidivas en cáncer de mama. En: Hernández Muñoz G, Bernardello E, Aristomedo Pinotti J. Cancer de Mama. Caracas, McGraw Hill Interamericana; 1998. p.329-52.
39. Martins AM, Rabello Pinto da Fonseca MC, Tamaso E, Guerra JL. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. Braz J Vet Res Anim Sci. 2002;39(1):38-42.
40. Levin RW, Qualeta N, Pagés R, Tamburello A, Pritika A, Leale M, et al. Evolución de pacientes con mejor pronóstico en cáncer de mama. Rev. Argent Cancerol. 1993;21(1):4-6, 8-10, 12-3.
41. Schmitt FC, Andrade LM, Lucca Laurival A. Detection of estrogen receptor in formalin-fixed and paraffin-embedded breast carcinoma: correlation with histological patterns. Rev Paul Med. 1992;110(4):158-62.
42. Sethi D, Sen R, Parshad S, Khetarpal S, Garg M, Sen J. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Indian J Cancer. 2013;50(1):58-64.

43. Zakout YM, Abdullah SM, Ali MA. Assessment of elastosis in invasive ductal carcinoma of the breast compared to fibroadenoma among Sudanese patients using conventional histochemical methods. *Biotech Histochem.* 2012;87(2):122-5.
44. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J ClinPathol.* 2007; 60(12):1333-41.
45. CrosbieLuján M Ursino AS, SantisoN, Calissano MB. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Argent Mastología.* 2013;32(114):32-45.
46. Brancato CA, Cortese EM, Blanco, MLC, Poledri MF, Gil LE, Rossini MR, Paiz MC, Ortiz SM. Cáncer de mama en pacientes mayores de 70 años. *Rev Argent Mastología.* 2012;31(113):383-393.
47. Shirley SE, Sinclair PA, Stennett MA, Codrington G, Bhatt R, Escoffery CT. The pathology of breast cancer in Jamaica: the nacional public Elath laboratory study. *West Indian Med J.*2010;59(2):177-181.

Anexos

Histopronóstico de las variedades especiales del carcinoma infiltrante de la mama.
Planilla para la recolección de datos.

Año. _____

No de Biopsia. _____

Nombre de la paciente. _____

Edad _____

Tipo histológico _____

1) Fallecida ___ Viva ___

Años de supervivencia:

___ Hasta 2 años

___ Entre 3 y cinco años

___ Entre seis y diez años.

___ Más de diez años.

2) Recidiva tumoral: Si ___ No ___

3) Metástasis posterior al diagnóstico. Si ___ No ___

4) Multicéntrico Si ___ No ___

5) Multifocal: Si ___ No ___

6) Bilateral: Si ___ No ___

7) Grado histológico:

I ___ II ___ III ___

8) Estado de la axila:

Ganglios metastáticos en el estudio histológico Si ___ No ___

Si ganglios metastáticos:

Hasta tres ganglios metastáticos _____

Más de tres ganglios metastáticos _____

Invasión de la cápsula ganglionar Si ___ No ___

Hiperplasia folicular y/o sinusoidal Si ___ No ___

9) Tamaño tumoral (en mm): _____

10) Invasión linfática Si ___ No ___

11) Invasión vascular Si ___ No ___

12)Angiogénesis.

___X

___XX

___ XXX

13)Necrosis de los conductos:

___X

___XX

___ XXX

14)Desmoplasia:

___X

___XX

___ XXX

15)Elastosis:

___X

___XX

___ XXX

16)Infiltrado inflamatorio:

___X

___XX

___ XXX

17)Índice pronóstico:

___Menor o igual de 2,4

___Mayor de 2,4.

Los acápite numerados marcar con una cruz según corresponda.

Figura 1 Carcinoma lobulillar infiltrante de la mama .imagen macroscopica.



Figura 2 Carcinoma papilar de la mama .imagen microscopica.

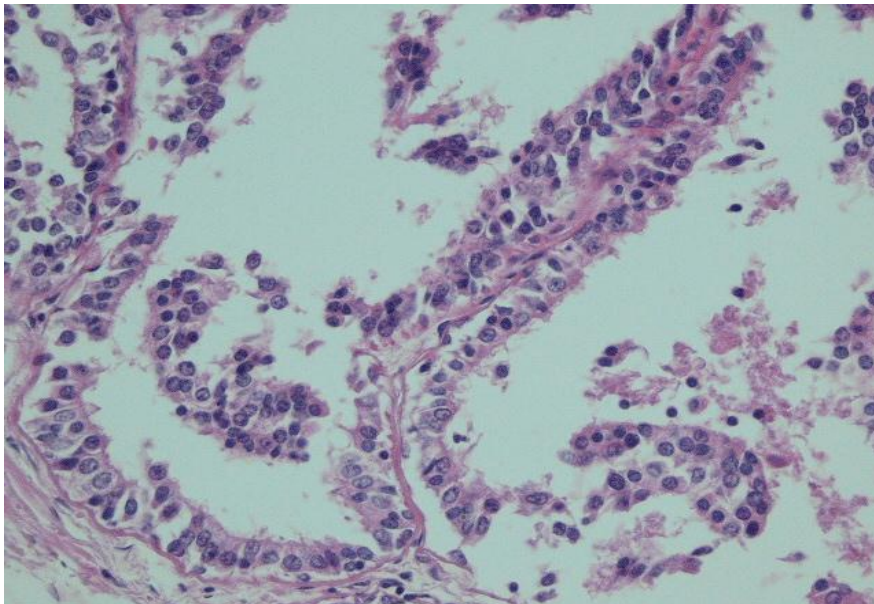


Figura 3 Carcinoma mucinoso de la mama .imagen macroscopica.

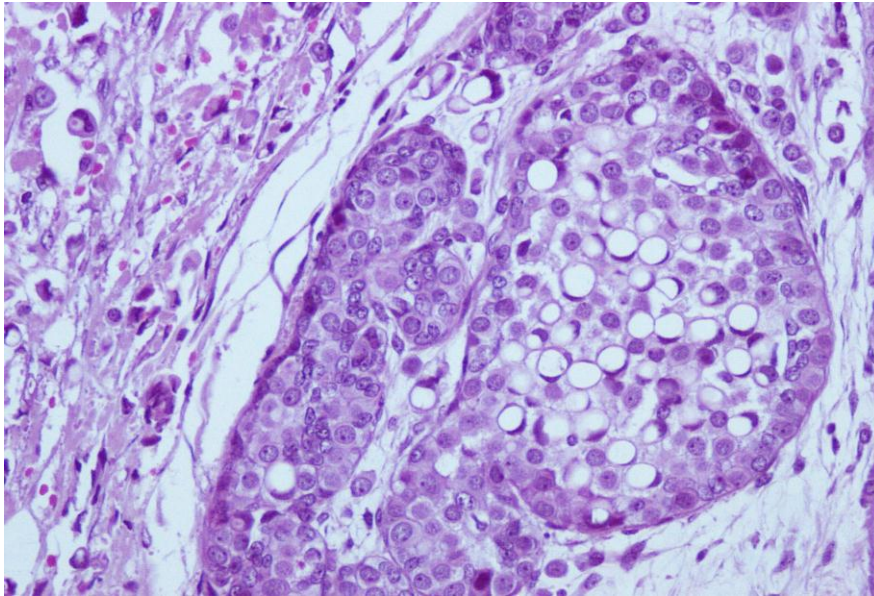


Figura 4 Carcinoma lobulillar infiltrante de la mama .imagen microscopica.

