





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**

**HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN**



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TITULO:**

**“FRECUENCIA DE FENOTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DE MAMA”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**“ANATOMÍA PATOLÓGICA”.**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA CRISTINA BENITEZ MORALES**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. EFRÉN RAFAEL RIOS BURGUEÑO**

**DR. EDGAR DEHESA LOPEZ**

**DR. FELIPE PERAZA GARAY**

Culiacán, Sinaloa; Febrero 2018.

---

**DR. CARLOS FERNANDO CORONA SAPIEN**

**Vo.Bo. Coordinador del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la  
Salud (CIDOCS)**

---

**DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ**

**Vo. Bo. Subdirector de Investigación CIDOCS**

---

**DRA. ERIKA CELIS AGUILAR**

**Vo. Bo. Subdirector de Enseñanza CIDOCS**

---

**DR. EFRÉN RAFAEL RÍOS BURGUEÑO.**

**Vo. Bo. Director de Tesis**

**Jefe del Departamento de Anatomía Patológica CIDOCS**

**Hospital Civil Culiacán.**

---

**DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ.**

**Vo. Bo. Asesor Metodológico**

**Subdirector de Investigación CIDOCS**

**Hospital Civil de Culiacán.**

---

**DR. FELIPE PERAZA GARAY.**

**Vo. Bo. Asesor Estadístico CIDOCS**

**Hospital Civil de Culiacán.**

## RESUMEN

### **Frecuencia de fenotipos histológicos de Carcinoma de mama en pacientes con biopsias de mama en el Hospital Civil de Culiacán.**

**Introducción:** En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer; sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. En los últimos años, el estudio de los genes ha hecho posible, por un lado, comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes.

**Objetivo:** Establecer los fenotipos histológicos de Carcinoma de mama e identificar el fenotipo más frecuente.

**Metodología:** Se estudiaron un total de 86 pacientes con Diagnóstico de Carcinoma de mama confirmado por Histopatología a través de estudio Retrospectivo durante el periodo comprendido de Enero de 2012 a Diciembre de 2015 en el Hospital Civil de Culiacán.

**Resultados:** Del total de 86 pacientes, todas del sexo femenino, con edad mínima de 23 años y edad máxima de 85 años con media de 51.2 años. El fenotipo histológico más frecuente fue Carcinoma Ductal infiltrante, el cual representó 67.4% del total de los casos, similar al descrito en la literatura médica mundial.

**Conclusión:** Este trabajo aporta datos del fenotipo histológico más frecuente de Carcinoma de mama en el hospital, ya que no contamos con estadísticas al respecto. La importancia de esta información radica en la implementación de políticas de Salud encaminadas a la utilización eficiente de recursos que impulsen detección oportuna, tratamiento individualizado y mejoramiento del pronóstico actual.

**Palabras clave:** *Cáncer de mama, Tipo histológico, Ductal.*

## **ABSTRACT.**

### **Frequency of histological phenotypes of breast carcinoma in patients with breast biopsies at the Hospital Civil de Culiacan.**

**Introduction:** In Mexico, breast cancer occupies the first place in incidence of malignant neoplasms in women, represents 11.34% of all cancer cases; however, in the countries of emerging economy this increase is around 5%. In recent years, the study of genes has made it possible, on the one hand, to understand the biological behavior of breast cancer and, on the other hand, to individualize the prognosis and treatment of some patients.

**Objective:** To establish the histological phenotypes of breast carcinoma and identify the most frequent phenotype.

**Methodology:** A total of 86 patients with a diagnosis of breast carcinoma confirmed by histopathology were studied through a retrospective study during the period from January 2012 to December 2015 at the Hospital Civil de Culiacán.

**Results:** Of the total of 86 patients, all of the female sex, with a minimum age of 23 years and a maximum age of 85 years with an average of 51.2 years. The most frequent histological phenotype was infiltrating Ductal carcinoma, which represented 67.4% of the total cases, similar to that described in the world medical literature.

**Conclusion:** This work provides data of the most frequent histological phenotype of breast carcinoma in the hospital, since we do not have statistics on this. The importance of this information lies in the implementation of health policies aimed at the efficient use of resources that promote timely detection, individualized treatment and improvement of the current prognosis.

**Key words:** Breast cancer, Histological type, Ductal.

## INDICE

RESUMEN

### CAPÍTULO 1. MARCO

TEÓRICO.....9

CAPITULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  
26

CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN.....  
27

CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS.....  
29

### CAPÍTULO 5.

OBJETIVOS.....30

#### A) Objetivo

General.....30

B) Objetivos Específicos.....  
30

CAPITULO 6. MATERIAL Y MÉTODOS.....  
31

a) Diseño del estudio .....  
31

b) Universo de estudio .....  
31

c) Lugar y periodo de realización.....  
31

d) Criterios de inclusión.....	31
e) Criterios de eliminación.....	31
f) Análisis estadístico.....	31
g) Cálculo del tamaño de la muestra .....	31
h) Descripción del protocolo .....	32
i) Variables.....	33
j) Estandarización de los instrumentos de medición.....	36
CAPITULO 7. ASPECTOS ÉTICOS.....	38
CAPÍTULO 8. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	39
CAPÍTULO 9. RESULTADOS .....	40
CAPÍTULO 10. DISCUSIÓN.....	54
CAPÍTULO 11. CONCLUSIONES.....	60
CAPÍTULO 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62



**Capítulo 1**

**MARCO TEÓRICO**

**INTRODUCCIÓN.**

En la actualidad es de suma importancia la detección oportuna de enfermedades que presentan una alta mortalidad, por ello es importante estudiar los factores asociados al carcinoma de mama ya que muestra una diversidad de comportamiento biológico así como gran variabilidad clínica.

En la clasificación histológica actual no se refleja la heterogeneidad del comportamiento biológico y la respuesta variable ante los tratamientos implementados; por lo que es de suma importancia contar con auxiliares diagnósticos en conjunto con marcadores tumorales a través de estudios de inmunohistoquímica. Se han hecho numerosos estudios para desentrañar el origen y el cambio tan constante que están presentando las células tumorales y como han evolucionando ante los tratamientos actuales (1). En los últimos años, el estudio de los genes ha hecho posible, por un lado, comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes.

Asimismo las tecnologías aplicadas a la medicina han contribuido al análisis del genoma y a la clasificación de los carcinomas de mama en cinco subtipos: luminal A y B, HER2-positivo, basal y similar a la mama normal.

El carcinoma de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Debido a que expresan los receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (2).

El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo.

En el subtipo basal existe sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.

El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales (3).

Aunque en el momento actual se considera que el análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas 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. En la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante HE y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, c-erbB-2, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, P63 y EGFR como marcadores más relevantes), se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica. La ventaja del estudio IHQ es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica y puede aplicarse sobre material archivado del que se puede obtener información clínica y evolutiva (4).

## **GENERALIDADES.**

El cáncer de mama, es considerado uno de los problemas de Salud a nivel mundial, sin embargo, las campañas de detección oportuna a través de la difusión informativa sobre la importancia de realizar una exploración mamaria a las mujeres en edad reproductiva y la consulta posterior con el médico además de los auxiliares diagnósticos de Imagen, han favorecido que exista un incremento en la incidencia.

En la actualidad en México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000) (5).

La gran mayoría de los cánceres de mama se detectan durante los años reproductivos. La curva de incidencia empieza a aumentar en la pubertad y hasta la menopausia, y se nivela después. Sin embargo, el cáncer de mama puede desarrollarse a cualquier edad desde la infancia hasta la vejez. Se han establecido varios factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma de mama, mientras que otros siguen siendo cuestionables. Se ha propuesto que el común denominador para la mayoría de estos factores es la estimulación prolongada de estrógenos, además de un fondo genéticamente susceptible. Entre los factores se encuentran el país de nacimiento, encontrándose una incidencia más alta en Norteamérica y el norte de Europa (91.4 nuevos casos por 100 000 mujeres/año) y baja en la mayoría de los países asiáticos y africanos).

Los síntomas más comunes comunicados por las mujeres son dolor, masa palpable, nodularidad (sin una masa definida) o exudado por el pezón. Las mujeres asintomáticas con signos anormales en los estudios mamográficos para la detección selectiva también requieren más estudios (6).

El dolor (mastalgia o mastodinia) es un síntoma común que puede tener carácter cíclico, con la menstruación, o no cíclico. El dolor cíclico difuso no tiene correlación patológica y los tratamientos más eficaces tratan de modificarlas concentraciones de hormonas. El dolor no cíclico se suele localizar en un área de la mama. Las causas incluyen quistes rotos, lesión física e infecciones, pero con más frecuencia no se identifican lesiones específicas. Aunque alrededor del 95% de las masas dolorosas

son benignas, se debe recordar que alrededor del 10% de los cánceres mamarios son dolorosos.

Las masas palpables definidas también son comunes y se deben diferenciar de la nodularidad normal de la mama. Las lesiones palpables más comunes son carcinomas invasivos, fibroadenomas y quistes. En general, una masa llega a ser palpable cuando mide por lo menos 2 cm de tamaño. Las masas palpables son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas, pero la probabilidad de que una masa palpable sea maligna aumenta con la edad. Por ejemplo, sólo el 10% de las masas mamarias en las mujeres menores de 40 años son malignas, en comparación con el 60% de las masas de mujeres con edades superiores a 50 años. Alrededor del 50% de los carcinomas afectan al cuadrante superoexterno, el 10% en cada uno de los cuadrantes restantes y alrededor del 20% en la región central o subaerolar (7).

### **Genética del cáncer de mama**

El carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea que presenta una acumulación progresiva de aberraciones genéticas que incluyen mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglos cromosómicos y duplicaciones. Las mutaciones en la línea germinal representan el 10% de todos los cánceres de mama y la gran mayoría están ocasionados por alteraciones genéticas somáticas esporádicas (8).

### **Cáncer de mama hereditario**

Comprenden el 20% de todos los cánceres de mama, la mayoría de los genes responsables de estos cánceres familiares no se han identificado. Los genes de susceptibilidad a cáncer de mama pueden ser categorizados en 3 clases de acuerdo a la frecuencia con que se presentan (**ver Tabla 1**) (9):

<b>Tabla 1. Genes de susceptibilidad a cáncer de mama</b>		
<b>Genes de alta penetrancia</b>	<b>Genes de penetrancia moderada</b>	<b>Genes de baja penetrancia</b>
<i>BRCA1 (17q21)</i>	<i>CHEK2 (22q12.1)</i>	<i>FGR2 (16q26)</i>
<i>BRCA2 (13q12.3)</i>	<i>BRIP1 (17q22)</i>	<i>TOX3 (16q12.1)</i>
<i>TP53 (17p13.1)</i>	<i>ATM (11q22.3)</i>	<i>LSP1 (11p15.5)</i>
<i>PTEN (10q23.3)</i>	<i>PALB2 (16p12)</i>	<i>TGB1 (19q13.1)</i>
<i>CDH1 (16q22.1)</i>		<i>MAP3K1 (5q11.2)</i>
<i>STK11/LKB1 (19p13.3)</i>		<i>CASP8 (2q33-34)</i>

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO.**

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables); sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares. Los tumores localmente avanzados en nuestro país representan 70% de las etapas clínicas al diagnóstico, pueden incluir cambios cutáneos como edema, ulceración, así como afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. El carcinoma inflamatorio de la mama, un tipo de presentación poco común pero de mal pronóstico y que por lo general progresa rápidamente, se caracteriza por una induración difusa de la mama con eritema, edema y aumento de la temperatura local en al menos un tercio de la glándula, en la mayoría de los casos no existe una tumoración franca palpable. Todavía menos frecuente es el diagnóstico de cáncer de mama por los síntomas de la metástasis y no por el tumor primario. Es de suma importancia tener en cuenta dentro del abordaje diagnóstico los factores de riesgo del paciente, sus condiciones generales y antecedentes heredo-familiares<sup>(10)</sup>.

## **ESTUDIOS DE IMAGEN.**

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección, tiene una sensibilidad diagnóstica de 80 a 95%, aunque 10 a 15% de los tumores puede ser oculto sobre todo en mujeres con mamas densas (con el uso de mastografía digital mejora la sensibilidad diagnóstica en este grupo de pacientes). El ultrasonido es en algunos casos una herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables. La imagen por resonancia magnética (IRM) con gadolinio tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%. Las indicaciones actuales de este estudio son: a) como estudio de detección en mujeres con alto riesgo (como aquellas portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2), b) búsqueda de tumores ocultos mamarios de presentación axilar, c) mujeres portadoras de implantes o prótesis mamarias, d) evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante, e) evaluación complementaria para determinar multicentricidad y bilateralidad<sup>(11)</sup>.

## **BIOPSIA.**

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo, para esto se prefiere la realización de biopsias de mínima invasión con la obtención de material tisular que permite determinar factores pronósticos y predictivos de suma importancia en el manejo integral de las pacientes, por ejemplo la determinación de receptores hormonales y de Her2/neu. El procedimiento de elección es la toma de biopsias con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en las no palpables; esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5%<sup>(12)</sup>. En lesiones no palpables, la biopsia debe ser realizada bajo la guía de algún método de imagen (ultrasonido, mastografía, resonancia, etc). Las biopsias quirúrgicas previo marcaje (arpón, radiocoloide, etc.) están indicadas cuando no es factible el diagnóstico mediante un procedimiento menos invasivo. En la actualidad la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente está reservada para la confirmación de metástasis en adenopatías loco-regionales y tiene poca utilidad como método diagnóstico en la lesión primaria.

## ESTADIFICACIÓN.

La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y las metástasis.

En este punto se describe el sistema de estadificación TNM de la AJCC (ver Figura 1) (13).

CLASIFICACION TNM CÁNCER MAMARIO	
<b>T = Tumor</b>	
Tx	: Tumor desconocido
To	: Sin evidencias de tumor primario
Tis	: Carcinoma <i>in situ</i> (CDIS - CLIS - Paget no asociado tumor)
T1	: Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
T1 mic	: Microinvasión menor de 0,1cm en su diámetro mayor
T1a	: Tumor de 0,5 cm o menos
T1b	: Tumor mayor de 0,5 cm y hasta 1 cm
T1c	: Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm
T2	: Tumor mayor de 2 cm y hasta 5 cm
T3	: Tumor mayor de 5 cm
T4	: Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel
T4a	: Extensión a pared torácica
T4b	: Piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama
T4c	: Suma de a + b
T4d	: Cáncer inflamatorio

Figura 1. Clasificación de TNM en cáncer de mama.

## EVALUACIÓN PATOLÓGICA.



La evaluación patológica del cáncer de mama debe incluir de manera indispensable tipo histológico, grado, permeación vascular y linfática, tamaño del tumor, márgenes, número de ganglios y tamaño de la metástasis ganglionar, estudios de inmunohistoquímica que evalúen la presencia o no de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, Ki67 (>14%), la sobreexpresión del gen ErbB2 (Her2/ neu) o su amplificación por FISH o CISH, además de estudios complementarios como citoqueratinas y factores de crecimiento epidérmico (14).

Más del 95% de las neoplasias malignas mamarias son adenocarcinomas, divididos en carcinomas in situ y carcinomas invasivos. El término carcinoma “**in situ**” se refiere a una proliferación neoplásica limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (sinónimo de carcinoma “**infiltrante**” ha penetrado en el estroma a través de la membrana basal. En este caso las células ya pueden invadir la vascularización y, por tanto, alcanzar los ganglios linfáticos regionales y sitios distantes (14).

A pesar de las pruebas de que todos los carcinomas de mama se originan en las células de la unidad lobulillar de los conductos terminales, persiste el uso de los términos lobulillar y ductal para describir los carcinomas in situ e invasivos. El carcinoma in situ fue clasificado originalmente como ductal o lobulillar basándose en la semejanza de los espacios afectados con los conductos normales o con los lobulillos.

Sin embargo, ahora se reconoce que los diversos patrones de crecimiento in situ no guardan relación con el sitio ni con la célula de origen, sino reflejan diferencias en la biología de las células tumorales, como el que las células tumorales expresen o no la proteína de adhesión E-cadherina.

Por convención actual, “lobulillar”, se refiere a carcinoma de un tipo específico y ductal, se usa en sentido más general para los adenocarcinomas que no tienen otra designación.

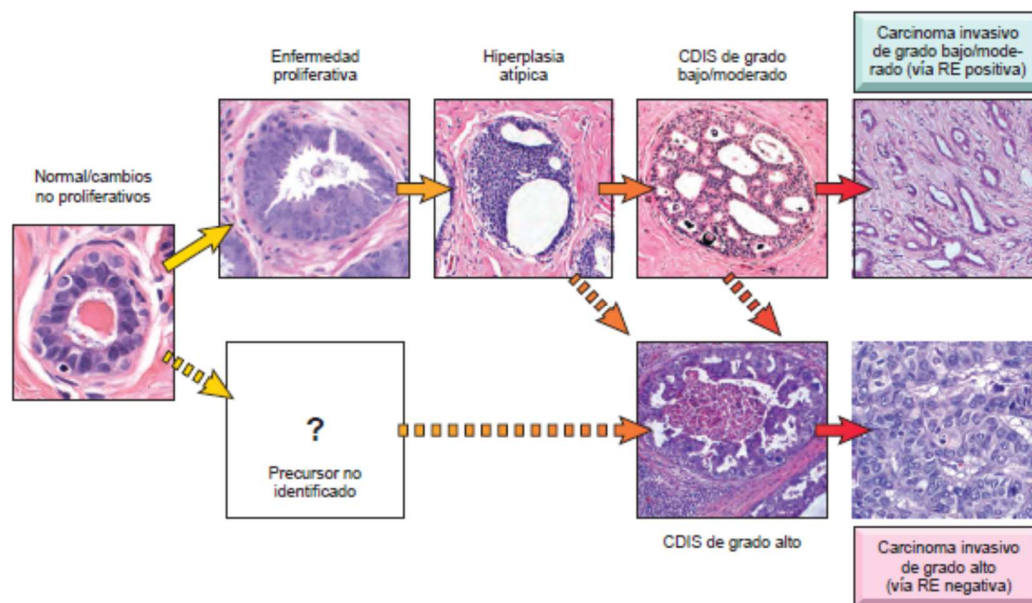
Desde el punto de vista histórico, el Carcinoma ductal in situ (CDIS) ha sido dividido en cinco subtipos arquitecturales: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar. Algunos casos de CDIS tienen un patrón de crecimiento, pero la mayoría muestran una mezcla de patrones (**Figura 2**).

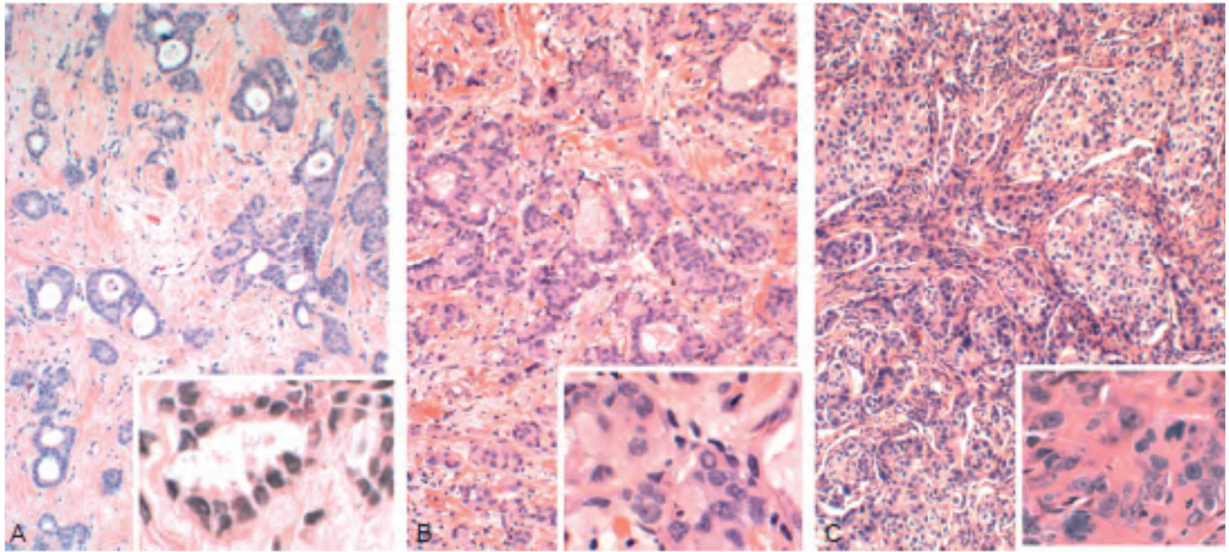
Existe una gama amplia de aspectos histológicos. Los carcinomas bien diferenciados, muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños o células infiltrantes aisladas. Estos tumores tienen un mayor grado de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas. Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden tener túbulos, pero también contienen grupos celulares sólidos o células infiltrantes aisladas (15). (**Figura 3**)

Los carcinomas poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos irregulares agrandados. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral.

Es de suma relevancia y trascendencia la clasificación molecular del cáncer de mama por la repercusión pronóstica y predictiva, esto debe ser evaluado mediante estudios de microarreglos y RT-PCR Mamaprint® y Oncotype® (16). (**Figura 4**)

**Figura 2. Fenotipos histológicos de Carcinoma de mama Ductal e Invasor.**





**Figura 3. Fenotipos histológicos de Carcinoma de mama Ductal e Invasor.**

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares (17).

**Cirugía.** El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades. El objetivo es lograr el mejor control oncológico, para esto deben tenerse en consideración factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia.

Parte fundamental en la toma de decisiones es indiscutiblemente la preferencia del paciente con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica en conjunto. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global (18).

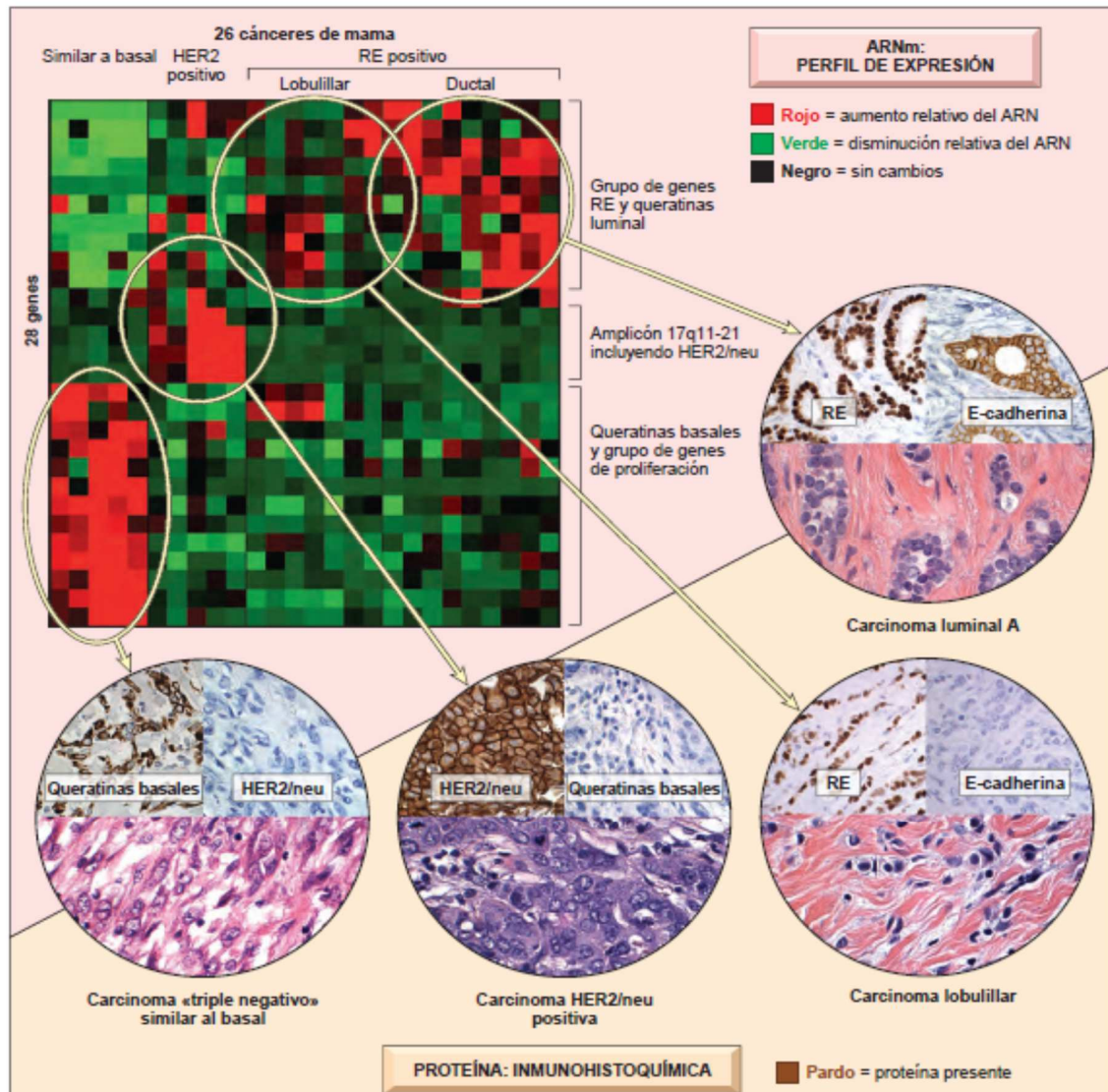


Figura 4. Clasificación molecular de Carcinoma de mama



Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) Contraindicación para recibir radioterapia; 2) Enfermedad multicéntrica. 3) Dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.

Existen varios tipos de mastectomía, la mastectomía total, extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezón (CAP), en la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada. La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en nuestro país debido a los estadios localmente avanzados en los que realizamos el diagnóstico en nuestras pacientes e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares I y II, procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados (19).

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes (20).

En la actualidad la disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa. La técnica ideal para su búsqueda consiste en la técnica combinada de inyección de un colorante (azul patente) y un material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) de forma subdérmica periareolar y en el borde del tumor y en condiciones ideales la complementación del estudio de linfocentelleografía, aunque puede ser realizado con una sola técnica mientras se obtenga una baja tasa de fallas en la identificación (2 mm), la radioterapia adyuvante

disminuye la recaída local, la mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, 2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela (GC) sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que recomendamos su uso.

La reconstrucción puede ser inmediata o tardía dependiendo de las condiciones o preferencias del paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice complicaciones. Las opciones de reconstrucción son: con material protésico y con tejido autólogo pediculado o libre. La elección debe estar basada en las características de la paciente (edad, peso, forma, volumen) y el tratamiento oncológico (cantidad de piel preservada, radioterapia, etc). La reconstrucción no interfiere con el pronóstico o con el seguimiento efectivo para las pacientes (21).

### **Cirugía Profiláctica**

La cirugía profiláctica debe tener un abordaje multidisciplinario considerando que es una cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral. Los pacientes con antecedente de radioterapia (enfermedad de Hodgkin en mediastino), susceptibilidad genética, e historia de cáncer de mama familiar son los grupo más recomendados para este tratamiento.

### **Tratamiento Adyuvante Quimioterapia**

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clonas resistentes, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes.

La quimioterapia basada en antraciclinas disminuye 33% las recaídas y 27% la mortalidad en mujeres menores de 50 años. A 15 años de seguimiento, la mortalidad en números absolutos disminuyó 7% (78% vs 71%) en pacientes con ganglios negativos y 11% (53 vs 42%) en pacientes con ganglios positivos. En mujeres de 50 a

69 años de edad el beneficio fue de 2% (69 vs 67%) en ganglios negativos y 3% (49 vs 46%) en ganglios positivos (16). El beneficio de la quimioterapia es independiente del estado ganglionar, menopáusico, expresión de los receptores hormonales u otras terapias adyuvantes.

Se ha demostrado que la adición de taxanos a la quimioterapia adyuvante, ya sea de forma secuencial o concomitante a los antraciclenos mejora la supervivencia libre de enfermedad (SVLE), sin embargo, no todos los estudios han demostrado beneficio en supervivencia global (SVG).

### **Terapia Endocrina**

Entre 50 y 70% de los pacientes con cáncer de mama, el tumor será hormono sensible por lo que se podrán beneficiar de una de las siguientes modalidades de manejo. La decisión dependerá de las condiciones de la paciente, comorbilidades, biología tumoral y perfil de seguridad de cada tratamiento. Con cualquiera de estas modalidades terapéuticas no está recomendada la quimioterapia concomitante y en la actualidad se pueden combinar con terapia biológica (22).

En el terreno adyuvante, la administración de tamoxiféno durante cinco años ha demostrado una disminución en el riesgo a recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, así como reducción en el desarrollo de otro cáncer de mama, lo que se traduce en un beneficio absoluto a 15 años de 12% y de muerte de 9%. Los beneficios de tamoxiféno son similares en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. Es importante considerar que el uso de tamoxiféno está relacionado con eventos adversos mayores tales como cáncer endometrial en 1% y enfermedad tromboembólica en 2% (23).

Los Inhibidores de aromatasa, estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante exclusivo de mujeres posmenopáusicas, administrados de forma inicial o secuencial, han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad, no así en la supervivencia global.

La decisión del tipo de inhibidor se relaciona con el perfil de toxicidad y características de riesgo en cada paciente. La duración óptima recomendada es de cinco años. El beneficio absoluto es de 3% de disminución de la recurrencia. Los mayores efectos secundarios de estos fármacos son osteoporosis y fracturas secundarias aunque dichos efectos son reversibles al suspender el tratamiento y se pueden disminuir con el uso de bisfosfonatos; por lo anterior es muy importante la vigilancia de la densidad ósea (24).

### **Ablación o supresión ovárica**

En mujeres premenopáusicas, la ablación ovárica se ha asociado con disminución en recaída y en mortalidad, los beneficios son similares en magnitud a los obtenidos con quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos. La ablación o la supresión ovárica pueden conseguirse con irradiación, cirugía o agonistas de la hormona liberadora-gonadotropina (GnRH) o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Esta opción de tratamiento se recomienda para pacientes que rechazan o que tienen alguna contraindicación para la quimioterapia o para tamoxiféno. Los efectos secundarios de esta opción son los propios de la ablación/supresión ovárica, es decir, síntomas menopáusicos. En la actualidad la supresión ovárica no ha demostrado un beneficio para preservar fertilidad en pacientes que recibirán quimioterapia (25).

**Radioterapia.** El tratamiento con radioterapia está indicado en todos los pacientes que hayan sido sometidos a cirugía conservadora. El boost o sobreimpresión se considera estándar, y se administra usando electrones. La irradiación parcial de la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños como parte integral del tratamiento conservador, puede administrarse en forma de;

- 1) Braquiterapia intersticial con implante de tasa alta.
- 2) Braquiterapia intracavitaria (catéter o balón)
- 3) Radioterapia intraoperatoria (orto-voltaje).
- 4) Radioterapia externa conformacional.



La radioterapia posmastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios; y aumenta la supervivencia global en 10%. Está indicado en los pacientes con cuatro o más ganglios positivos, y/o con márgenes quirúrgicos cercanos y/o con tumor  $\geq 5$  cm de diámetro. La radioterapia en el cáncer de mama localmente avanzado se indica como parte del tratamiento multimodal (23).

### **Tratamiento Sistémico Neoadyuvante**

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años y se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. Se recomienda un esquema basado en taxanos y antraciclenos durante seis a ocho ciclos.

El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas. En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear (26).

El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa. En los pacientes con sobreexpresión de HER2 está indicada la adición de trastuzumab a la quimioterapia. En caso de presentarse tumores hormonosensibles con baja tasa de proliferación y bajo grado nuclear se recomienda terapia endocrina neoadyuvante, la duración óptima de este tratamiento es de seis meses o hasta obtener la máxima respuesta. Se prefieren los inhibidores de la aromatasa.

### **Enfermedad Metastásica**

En términos generales, la enfermedad metastásica puede clasificarse como visceral (pulmón, hígado y sistema nervioso central) y no visceral (incluye hueso, tejidos blandos y derrame pleural), con supervivencia global para el primer grupo de 12 meses y para el segundo de tres a cinco años.

Se recomienda la confirmación histológica de la metástasis así como el perfil molecular, siempre considerando riesgos y beneficios del procedimiento confirmatorio (26).

La enfermedad metastásica se clasifica en bajo y alto riesgo, Se define bajo riesgo a los casos que presentan receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad >1 año, enfermedad metastásica limitada a tejidos blandos y hueso. En estos casos el tratamiento de primera elección es el hormonal. Se define alto riesgo los casos que presentan receptores hormonales negativos, HER2 positivo e intervalo libre de enfermedad (27).

## Capítulo 2

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUÁL ES EL FENOTIPO HISTOLÓGICO MÁS FRECUENTE DE CÁNCER DE MAMA?

## Capítulo 3

### JUSTIFICACIÓN

A través de la búsqueda intencionada con el historial clínico y estudios de imagen se puede enfrentar el reto de establecer un diagnóstico oportuno en Carcinoma de mama, también es necesario llevar a cabo estudios histológicos junto con técnicas moleculares que ayuden al manejo integral de los pacientes con este padecimiento.

El conocimiento en este tema se ha incrementado; sin embargo, la heterogeneidad del Carcinoma de mama exige a los médicos generales, especialistas y los profesionales de salud, ampliar y actualizar día con día los conocimientos teóricos y prácticos para el manejo adecuado de las pacientes afectadas por este padecimiento así como el diagnóstico integral con las especialidades involucradas de Ginecología, Patología y Oncología con la finalidad de llevar a cabo el tratamiento individualizado de las pacientes, ya que actualmente este padecimiento tiene mejores resultados cuando se lleva a cabo el manejo integral y multidisciplinario.

El pronóstico de las pacientes afectadas puede mejorar con el tratamiento instituido de forma oportuna, con ética y profesionalismo al tratarlas. En este punto cabe recalcar que muchas pacientes no reciben quimioterapia neoadyuvante de forma oportuna sino que son sometidas a procedimientos quirúrgicos cuando su estadio clínico no amerita este manejo de primera intención. El problema rebasa en algunas instancias gubernamentales el costo que se destina a estos padecimientos; es por ello que se hace necesario utilizar los estudios auxiliares de diagnóstico con la finalidad de detectar precozmente lesiones en mama que pueden ser curables si se trata a tiempo.

Los insumos públicos utilizados de forma eficiente aunados a un protocolo de estudio en pacientes con lesión sospechosa de mama se traducen en una reducción del gasto por este padecimiento y los casos están documentados para realizar estudios clínicos posteriores así como considerar los estudios de inmunohistoquímica y estudios moleculares que así lo ameriten.

La importancia de este estudio de investigación radica en el análisis epidemiológico de las pacientes que padecen Carcinoma de mama y lesiones relacionadas, con la finalidad de ampliar el conocimiento en este tema y proveer a las instancias gubernamentales sobre el foco rojo que las neoplasias en la glándula mamaria representan para el género femenino que resulta afectado en mayor medida.

## **Capítulo 4**

### **HIPÓTESIS**

El Carcinoma Ductal invasor es el fenotipo histológico más frecuente en el Hospital Civil de Culiacán.

## **Capítulo 5**

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Establecer cuáles son los fenotipos histológicos de Carcinoma de mama en el Hospital Civil de Culiacán.

### **Objetivo Específico**

- Identificar el tipo histológico más frecuente de Carcinoma de mama.
- Establecer el género más afectado por la neoplasia.
- Identificar el rango de edad más frecuente.
- Cuantificar el número de biopsias de mama con neoplasia maligna por año de diagnóstico.
- Identificar la gradificación histológica más frecuente.
- Determinar el tamaño tumoral más frecuente y lateralidad.
- Determinar lateralidad tumoral más frecuente
- Identificar márgenes quirúrgicos del tumor
- Determinar afectación ganglionar por Carcinoma
- Identificar invasión linfovascular tumoral.
- Establecer el procedimiento quirúrgico más utilizado en especímenes estudiados.

## **Capítulo 6**

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Retrospectivo

**Universo de estudio:** 3580 biopsias anuales

**Muestra del estudio:** 86 pacientes diagnosticadas con Carcinoma de mama por histopatología.

**Lugar de realización:** CIDOCS, Servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa.

**Periodo de realización:** Fecha de inicio, Enero 2012. Fecha final, Diciembre 2015.

**Criterios de Inclusión:** Pacientes con diagnóstico de Carcinoma de mama por revisión de laminillas y reporte histopatológico.

**Criterios de Eliminación:** Pacientes sin expediente o información incompleta

**Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva a base de medias y desviaciones estándar para variables continuas; frecuencias y proporciones para variables dicotómicas.

**Cálculo del tamaño de muestra:**

Todos los pacientes consecutivos que fueron diagnosticadas durante Enero 2012 a Diciembre de 2015 y seguidas durante este periodo que hayan cumplido con los criterios de inclusión.

**Descripción de protocolo:**



Se realizó una búsqueda de la información de los casos reportados que fueron diagnosticados como Carcinoma de mama durante el periodo Enero 2012-Diciembre 2015 en la base de datos de los reportes de Histopatología del Hospital Civil de Culiacán obteniendo un total de 86 pacientes con diagnóstico de Carcinoma de mama de acuerdo a muestra calculada (casos in situ o infiltrantes). Dichos casos fueron procesados en nuestro laboratorio de Patología del Hospital Civil previa toma de biopsia en nuestra institución con procedimientos quirúrgicos diversos como: biopsia trucut, tumorectomía, mastectomía. Una vez recibidos en el laboratorio, se les asignó un número de biopsia y folio para identificar a los pacientes a través de este medio; posteriormente continuó con la fijación óptima en formol amortiguado al 10%. Los especímenes de menor tamaño (biopsias trucut) continuaron en fijación para llegar al estado óptimo y después fueron colocados en papel filtro teñidos con eosina para su fácil localización y colocados en cápsulas identificadas con el número de biopsia. Los especímenes de mayor tamaño fueron manejados a través de cortes perpendiculares de 5 mm a 10 mm para lograr fijación óptima del tejido adiposo con la penetración del formol al 10% y posterior a 8 hr de fijación se realizó cortes de 3 mm de grosor por médico para ser incluidos en cápsulas rotuladas con el número de biopsia asignado al ingreso. Una vez logrado el tiempo de fijación fueron procesados a través de un aparato denominado Histoquinet con agitación de los tejidos encapsulados, que tienen que pasar por proceso de agitación en 12 vasos, en los cuales se sometieron a fijación (vaso 1-2), deshidratación (vaso 3-7), preparación del tejido (vaso 8-10) e inmersión en parafina (11-12).

Después de 12 horas del proceso mencionado, se obtuvieron las cápsulas y se bloquearon los tejidos (exponer el tejido con molde de parafina), se refrigeró aproximadamente por 10 min. Después el Histotecnólogo realizó cortes a 3 micras y dichos cortes los colocó en agua de flotación y en portaobjetos, terminados los cortes se colocaron en canastillas y se incluyó en horno durante 40 min-60 min a 60 grados Celsius, se quitó parafina con xileno y después se hidrató con alcohol en descendencia (100-75%).

Una vez hidratados los tejidos, se procedió a teñir las laminillas: 1 tinción de los núcleos celulares con Hematoxilina y eosina, tinción del citoplasma con eosina e inmersión alternante en alcoholes en ascendencia y terminando el xilol. (total de canastillas=16). Después se colocó película de entellan y un cubreobjetos y quedó listo para ser entregado al médico que realizó la revisión de los cortes histológicos.

Para la revisión con Microscopia de luz se utilizó microscopio marca Leica DM500 con objetivos a 4x, 10x y 40x y la búsqueda células neoplásicas en las biopsias de mama revisadas y siguiendo los parámetros de benignidad y malignidad, separando aquellos casos que cumplieron con los criterios citológicos de malignidad. De los casos malignos se realizó una distribución de los resultados por periodo anual considerado, para conocer el total de biopsias con malignidad durante el periodo 2012-2015, también se hizo la separación del género afectado y distribución por grupos de edad con la búsqueda de Carcinoma de mama in situ o invasor, gradificación histológica con la Clasificación de Van Nuys (in situ) y Clasificación de Scarff Bloom Richardson (invasor), Invasión linfovascular tumoral, positividad o negatividad de los ganglios linfáticos a infiltración neoplásica, tamaño tumoral enviado y encontrado en laminillas así como procedimiento quirúrgico para toma de biopsia más utilizado (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Definición Operacional de variables:**

<b>Dependiente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>
Año	Periodo de tiempo transcurrido de 365 días	2012 2013 2014 2015	Tiempo en años	Cuantitativa ordinal
Edad	Tiempo transcurrido desde el	Se registró la edad hasta el	Edad en años	Cuantitativa ordinal

	nacimiento de la paciente al día actual.	diagnóstico de cáncer mamario.		
Género	Conjunto de una o más características físicas que identifican a los seres vivos.	Femenino Masculino	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Diagnóstico histológico	Diagnósticos obtenidos del resultado de la biopsia en Carcinoma de mama.	Ductal, Lobulillar, Mixto y Tipos especiales.	Ductal, Lobulillar, Mixto y Tipos especiales.	Cualitativa nominal
Clasificación histológica	Escala utilizada para gradificar neoplasias in situ e invasor.	Scarff Bloom Richardson para Carcinoma invasor Van Nuys para Carcinoma In situ	SBR Van Nuys	Cualitativa nominal
Tamaño del tumor	Medida que refleja la extensión de células neoplásicas (tumor).	< 1m 1-5 mm 5-10 mm 10-20 mm 20-50 mm	Tamaño en milímetros.	Cuantitativa ordinal

Lateralidad	Preferencia que muestran los tumores por un lado del cuerpo.	Derecho Izquierdo Bilateral No especificado	Derecho Izquierdo Bilateral No especificado	Cualitativa nominal
Invasión linfovascular	Presencia de células neoplásicas en los vasos sanguíneos y linfáticos.	Positivo Negativo	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Afectación ganglionar	Presencia de células neoplásicas en los ganglios linfáticos disecados.	Positivo Negativo	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Procedimiento quirúrgico	Acciones que conducen, están relacionadas o pertenecen a una cirugía.	Biopsia trucut Tumorectomía Cuadrantectomía Mastectomia radical modificada Disección axilar	Biopsia trucut Tumorectomía Cuadrantectomía Mastectomia radical modificada Disección axilar	Cualitativa nominal

Márgenes quirúrgicos	Límites o bordes marcados en relación con la neoplasia	Negativo. Positivo.	Negativo. Positivo.	Cualitativa nominal
----------------------	--	------------------------	------------------------	---------------------

### Estandarización de instrumentos de medición:

Para llevar el diagnóstico de los fenotipos histológicos más frecuentes de Carcinoma de mama se siguieron criterios citológicos y morfológicos que adoptan las células neoplásicas así como la Clasificación de Scarff Bloom Richardson para gradificar a todas los casos de Carcinoma Invasor (**Tabla 3**) y también la Clasificación de Van Nuys que toma en cuenta el grado nuclear para Carcinoma in situ, los divide en 3 categorías. (**Tabla 4**).

#### **TABLA 3. Clasificación de Scarff Bloom Richardson**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Formación de túbulos</b></li> <li>1 punto: 75% o más del tumor compuesto por túbulos</li> <li>2 puntos: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos</li> <li>3 puntos: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos</li> <li>• <b>Grado nuclear</b></li> <li>1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa</li> <li>2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente</li> <li>3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.</li> <li>• <b>Número de mitosis:</b></li> <li>1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica (40x)</li> <li>2: De 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos (40x)</li> <li>3: 20 mitosis en 10 campos consecutivos (40x).</li> </ul>
--

En SBR, se deberán reportar por separado los 3 parámetros mencionados (túbulos, grado nuclear, mitosis) y el puntaje final para determinar el grado histológico.

GRADO I: 3 a 5 puntos, GRADO II: 6 a 7 puntos y GRADO III: 8 a 9 puntos.

**Tabla 4. Clasificación patológica de grado nuclear Van Nuys**

Score	1	2	3
Size (mm)	≤15	16–40	≥41
Margin width (mm)	≥10	1–9	<1
Pathologic classification	Nonhigh grade without necrosis (nuclear grades 1 or 2)	Nonhigh grade with necrosis (nuclear grades 1 or 2)	High grade with or without necrosis (nuclear grade 3)
Age (yr)	>60	40–60	<40

Se divide en 3 grados: 1, 2 y 3 de acuerdo tomando en cuenta el tamaño nuclear.

## Capítulo 7

### ASPECTOS ÉTICOS

Considerando que los estudios basados en registros médicos, listas de pacientes, bases de datos, material de archivo, deben cumplir con las normas básicas para de poseer solidez científica. Sin embargo, ninguno de los instrumentos normativos relacionados con la ética en investigación biomédica, como son Código de Nüremberg y Declaración de Helsinki han sido diseñados para el ámbito de la investigación descriptiva.

En la mayor parte de los países con un desarrollo bioético y científico importante, los estudios descriptivos son usualmente sometidos a revisiones de carácter académico tienen el propósito de evitar la duplicidad de las investigaciones, conflictos de autoría y de garantizar la solidez científica de los mismos.

Este estudio se trata de un tipo descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación, el cual se realizará a través de la revisión de laminillas con reporte histopatológico por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra estudios experimentales con seres humanos y el **Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud menciona lo siguiente: Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación, capítulo VI relacionado con la Investigación de órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, suministro y destino final de los mismos, NO señala como requisito la carta consentimiento informado firmada, tomando en consideración que no se hacen intervenciones con seres humanos.**

## Capítulo 8

### RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Los recursos y financiamiento de este protocolo de investigación fueron aportados por el investigador.



## Capítulo 9

### RESULTADOS

Durante el periodo estudiado del año 2012 al 2015 se encontró diferencia en la frecuencia de los casos de Carcinoma de mama detectados por Histopatología. Así obtuvimos durante el año 2012 una frecuencia de 16 casos que representó el 18.6% del total de los casos (n=86), durante el 2013 se encontraron 39 casos que constituyen un 45.3% de todos los casos estudiados. Por su parte, durante el año 2014 se diagnosticaron un total de 18 casos representando 20.9% del total en estudio. Por último y no por ello menos importante, durante el año 2015 se obtuvo un reporte de 13 casos que representó 15.1% del total. Por lo que se obtuvo mayor detección de Carcinoma de mama durante el año 2013, sin poder identificar causa de mayor envío al laboratorio de patología o si existió screening en pacientes del sexo femenino para detección de patologías mamarias (**Figura 1**).

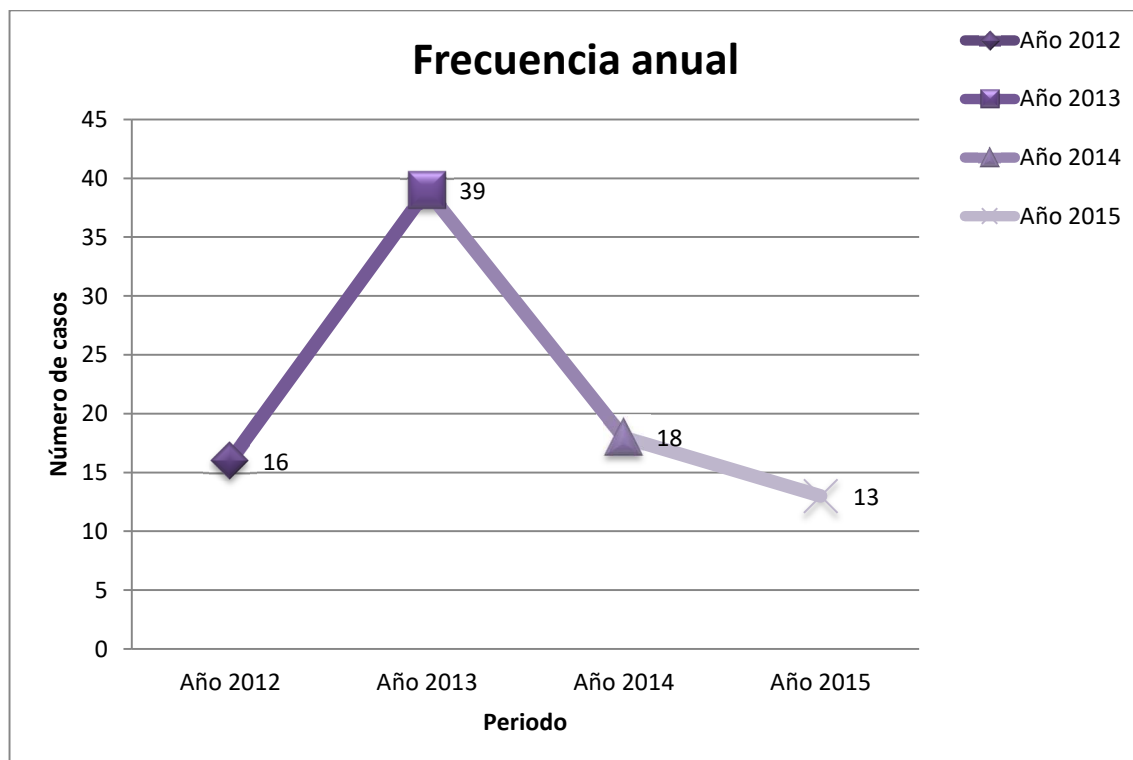
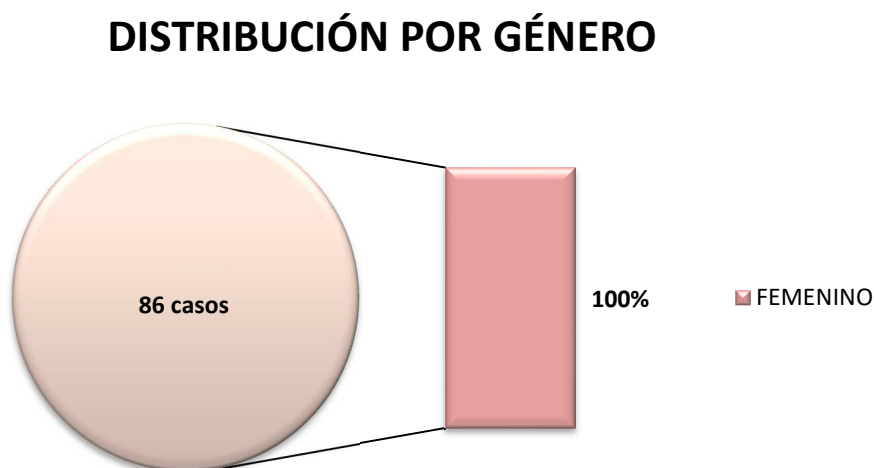


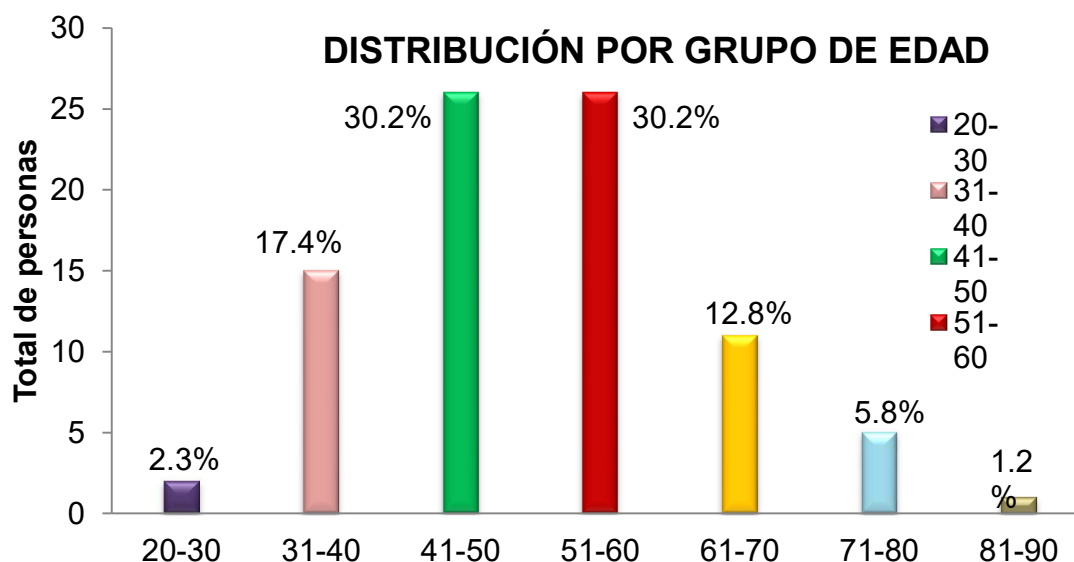
Figura 1. Distribución de Casos de Carcinoma de mama durante el periodo anual Enero 2012-Diciembre 2015.

Todos los casos encontrados correspondieron al género femenino, con un total de 86 pacientes que representó el 100% de la muestra obtenida (**Figura 2**).



**Figura 2.** Distribución de Casos de Carcinoma de mama por género afectado.

Los grupos de edad más afectados fueron los de 41 a 50 años y de 51 a 60 con una frecuencia de 30.2 % en cada grupo (**Figura 3**).



**Figura 3.** Distribución de Casos de Carcinoma de mama en relación a los grupos de edad más afectados.

El fenotipo histológico más frecuente fue Carcinoma Ductal Infiltrante, el cual representó 67.4% del total de los casos, Ductal in situ con 16.3%, Lobulillar Infiltrante con 9.4%, Lobulillar in situ, Medular, Micropapilar, Mucinoso, Papilar infiltrante y Mixto (Ductal NOS y Lobulillar Clásico) cada uno representó 1.1% del total de los casos (Figura 4).

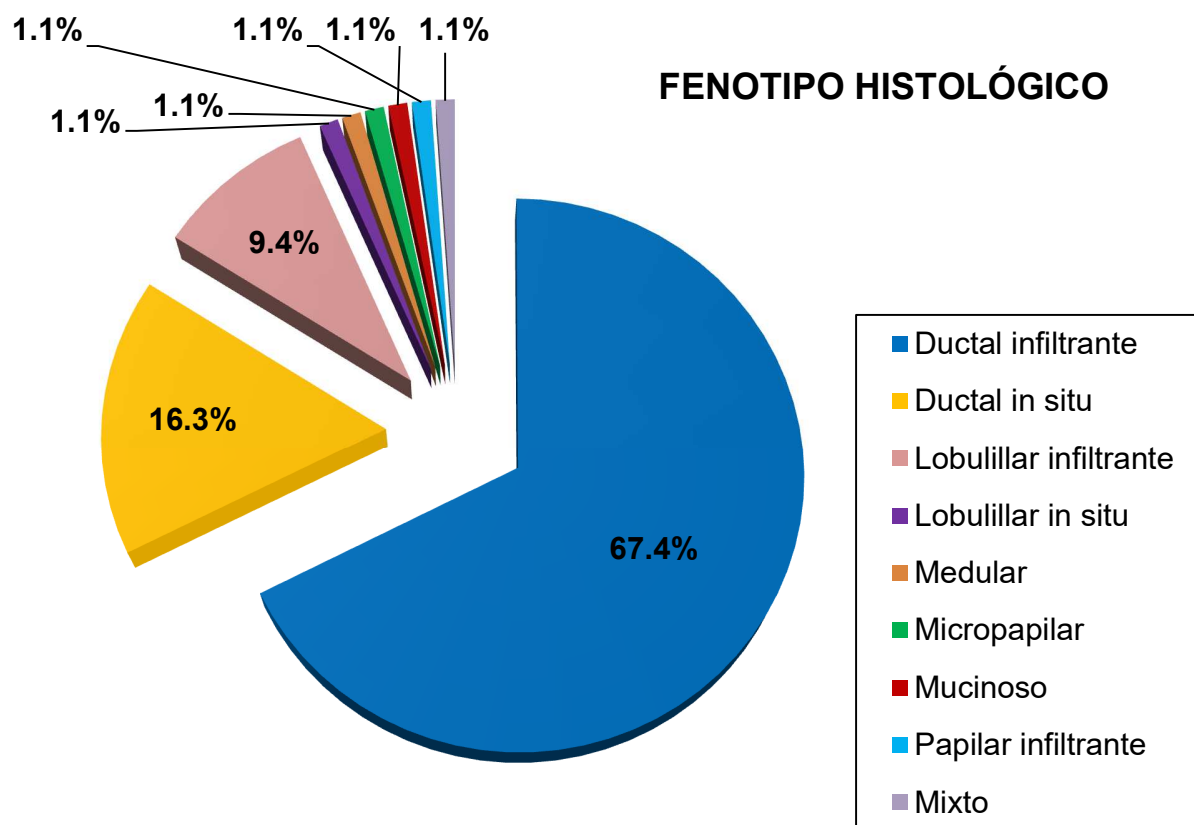
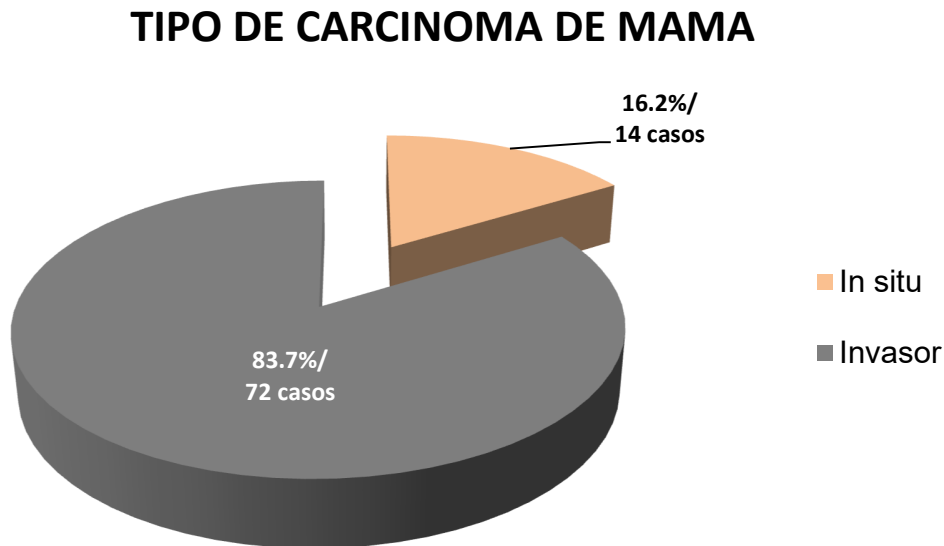


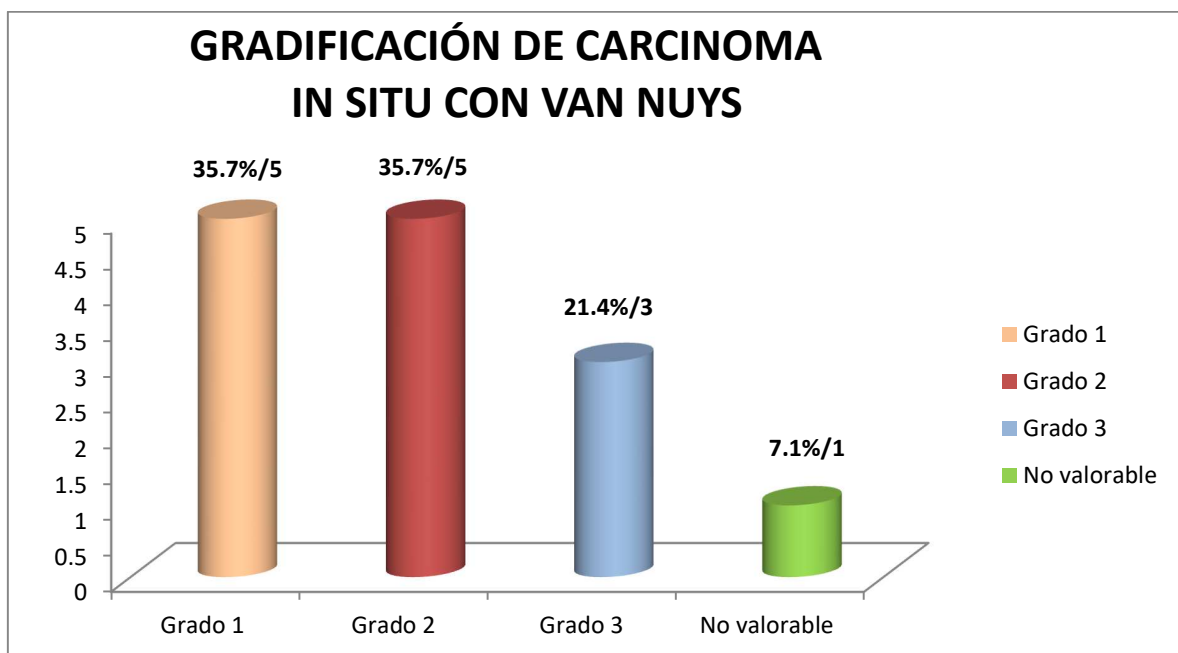
Figura 4. Distribución de Casos de Carcinoma de mama en relación al fenotipo histológico encontrado.

Una vez que se detectaron los Casos de Carcinoma de mama se dividieron en Carcinoma in situ e invasor, con base a la proliferación de células neoplásicas que respetaban la membrana basal (in situ) o cuando dichas células rebasan esta barrera y se encuentran nidos neoplásicos en el estroma (**Figura 5**).



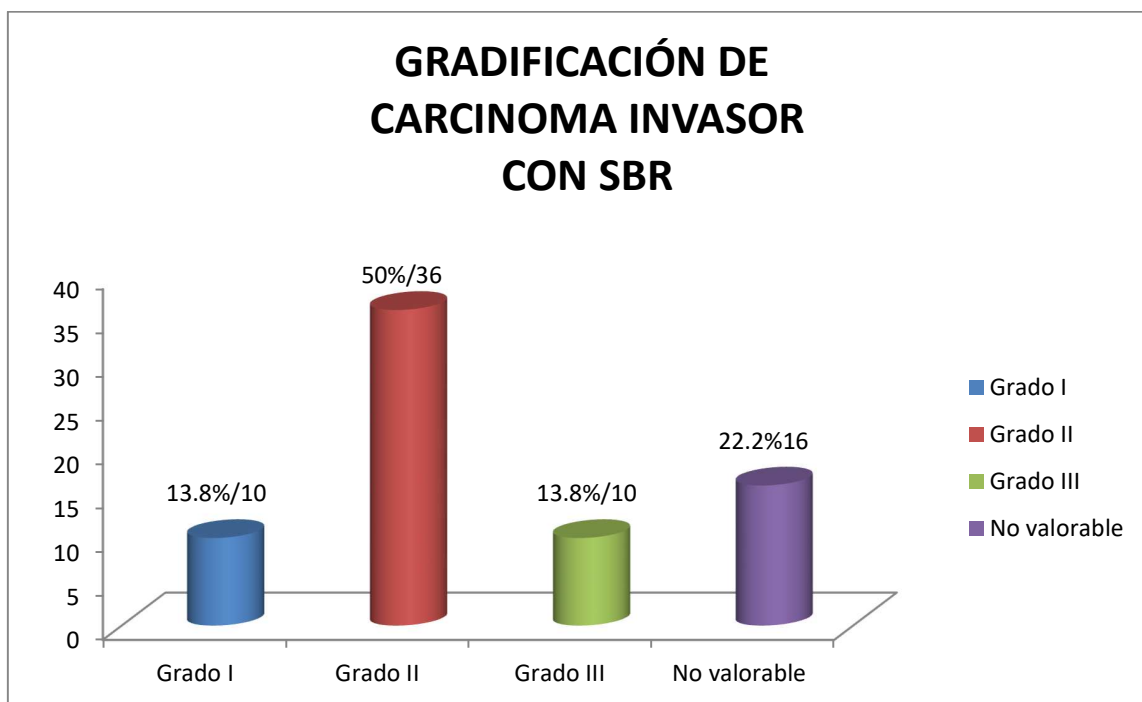
**Figura 5. Distribución de Casos por tipo de Carcinoma de mama encontrado.**

En relación a los 14 casos identificados como Carcinoma in situ, se encontró la siguiente gradificación utilizando la Clasificación de Van Nuys (grado nuclear): grado 1 con un total de 5 casos que representó 35.7%, grado 2 con total de 5 casos que representó 35.7%, grado 3 con un 21.4% de un total de 3 casos y un solo caso no fue valorable (**Figura 6**).



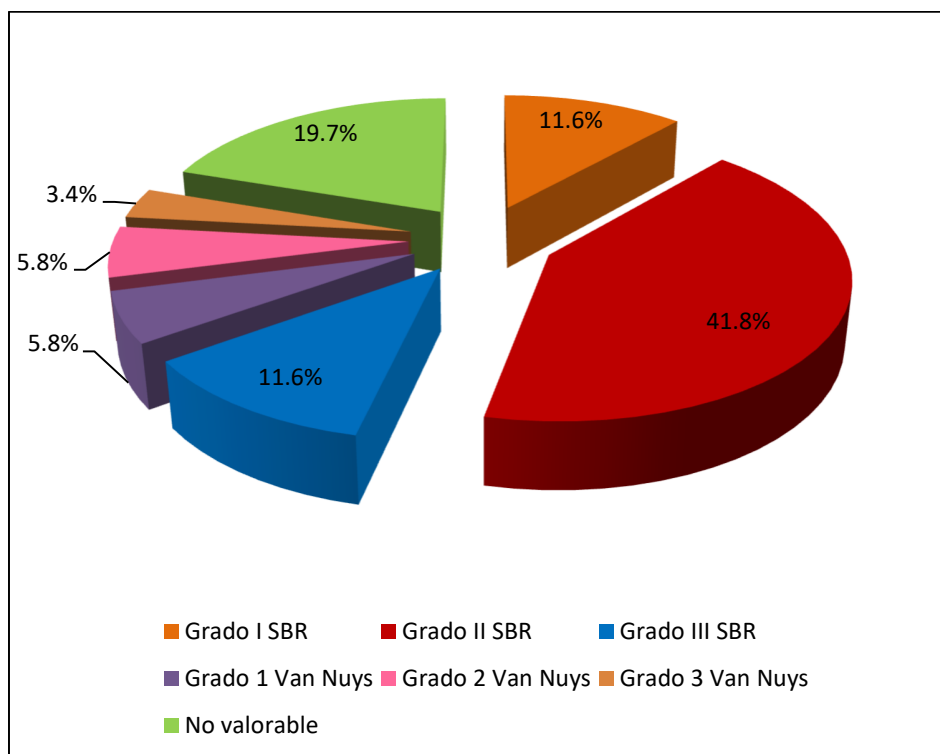
**Figura 6. Distribución de Casos de Carcinoma de mama in situ con gradificación.**

Del total de 72 casos de Carcinoma de mama invasor, se obtuvo la siguiente gradificación utilizando la Clasificación de Scarff Bloom Richardson: grado I con un total de 10 casos que representó 13.8%, grado II con total de 36 casos que representó el 50%, grado III con total de 10 casos que representó un total de 13.8% y 16 casos no valorables con un total de 22.2% (**Figura 7**).



**Figura 7. Distribución de Casos de Carcinoma de mama invasor por Clasificación de SBR (Scarff Bloom Richardson).**

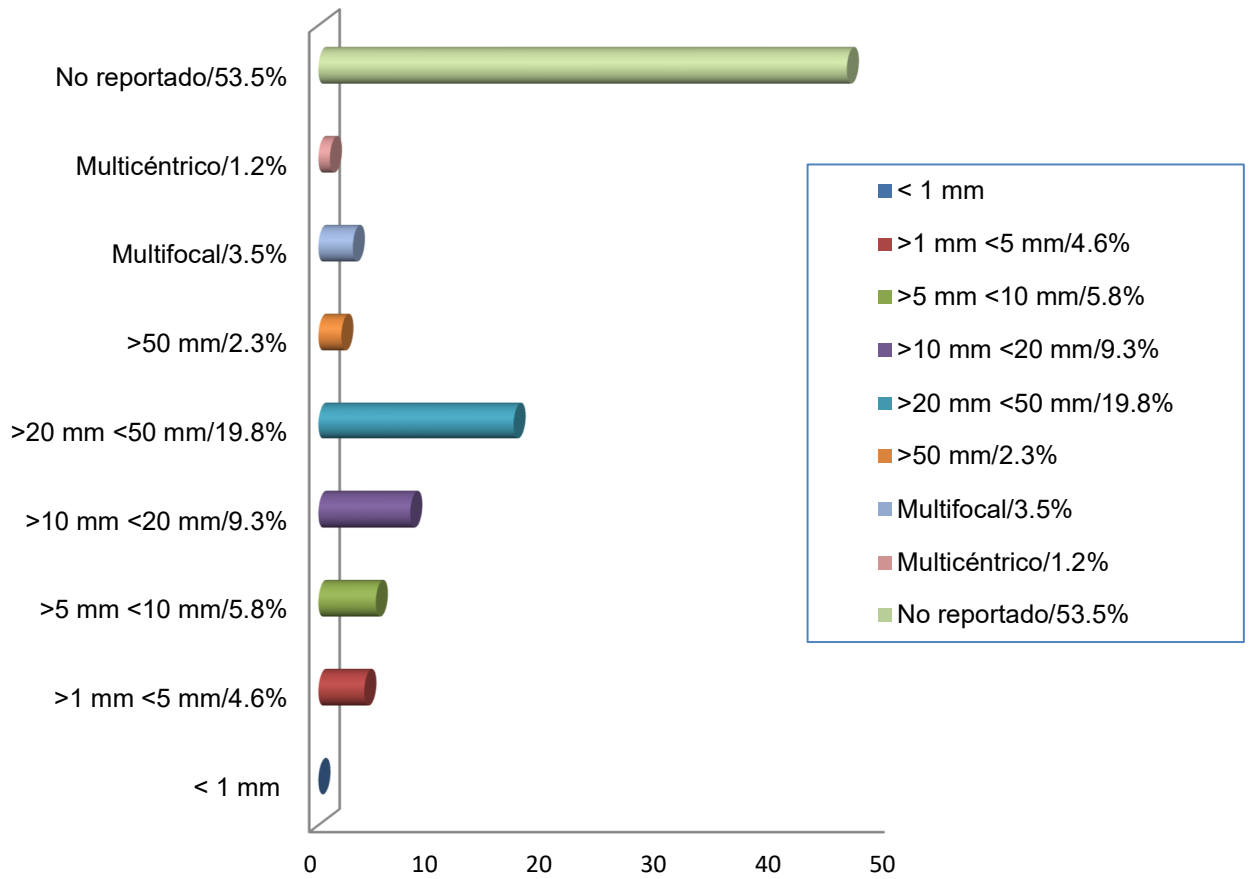
En general los casos reportados como Carcinoma in situ e invasor tuvieron una mayor frecuencia de grado II de Scarff Bloom Richardson por Carcinoma invasor que representó 41.8% y correspondió a 36 casos y el menos frecuente fue grado 1 de Van Nuys por Carcinoma in situ con un total de 3.4%, que representó sólo 3 casos (**Figura 8**).



**Figura 8. Frecuencia de Carcinoma in situ e invasor relacionado con gradificación citológica.**

En relación a la variable de Tamaño tumoral, se encontró un porcentaje de 4.6% para tumores de >1 mm y <5 mm (4 casos), tumores >5 mm y <10 mm representó 5.8%(5 casos), tamaño >10 mm pero <20 mm constituyó 9.3% (8 casos), tamaño >20 mm y <50 mm representó un porcentaje de 19.8% (17 casos), tumores >50 mm ocupó un porcentaje de 2.3% (2 casos), tumores con multifocalidad con 3.5% (3 casos), 1.2% para tumores multicéntricos (1 caso) y finalmente un total de 53.5% (46 casos) para tumores en los que el tamaño no fue valorable por diversas causas (tejido multifragmentado, biopsias muy pequeñas y tejidos mal conservados (**Figura 9**).

## Tamaño del tumor



**Figura 9. Distribución de Casos de Carcinoma de mama en relación al tamaño del tumor encontrado.**



Se identificó lateralidad de los especímenes y se encontró mayor afectación de lado izquierdo con 35 casos (40.6% del total de los casos), derecho con 28 casos (32.5%), no especificado 22 casos (22.5%) y 1 caso con afectación bilateral (1.1%) (**Figura 10**).

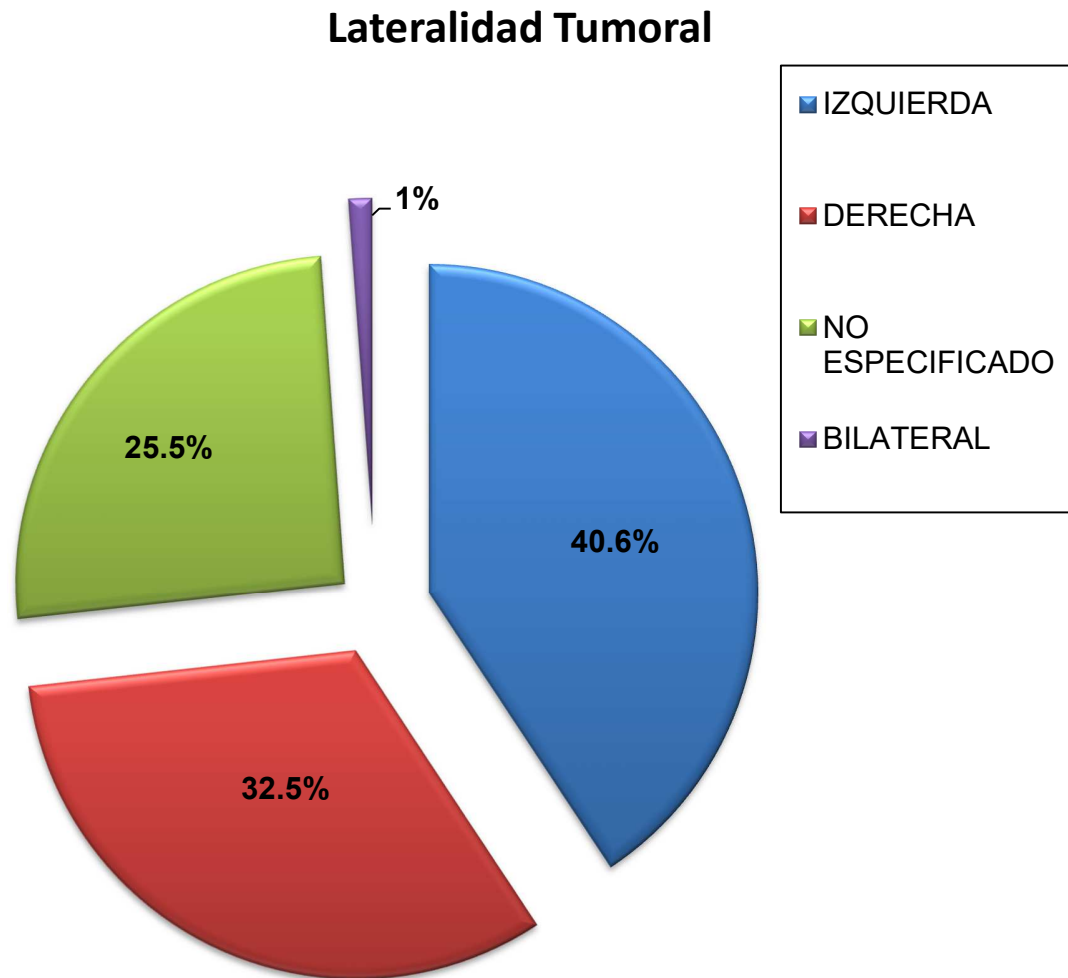
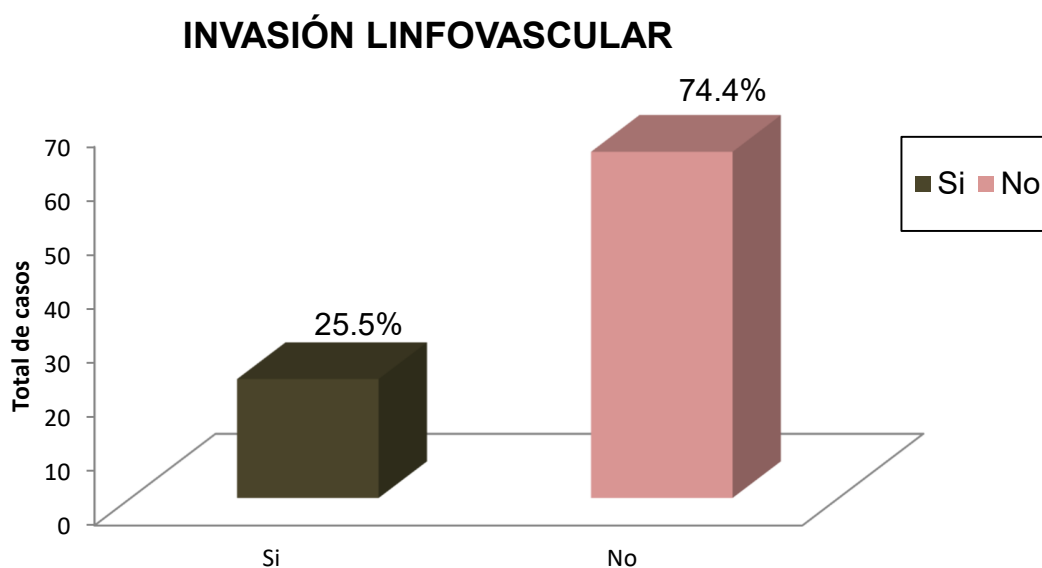


Figura 10. Distribución de casos de Carcinoma de mama por lateralidad del tumor.

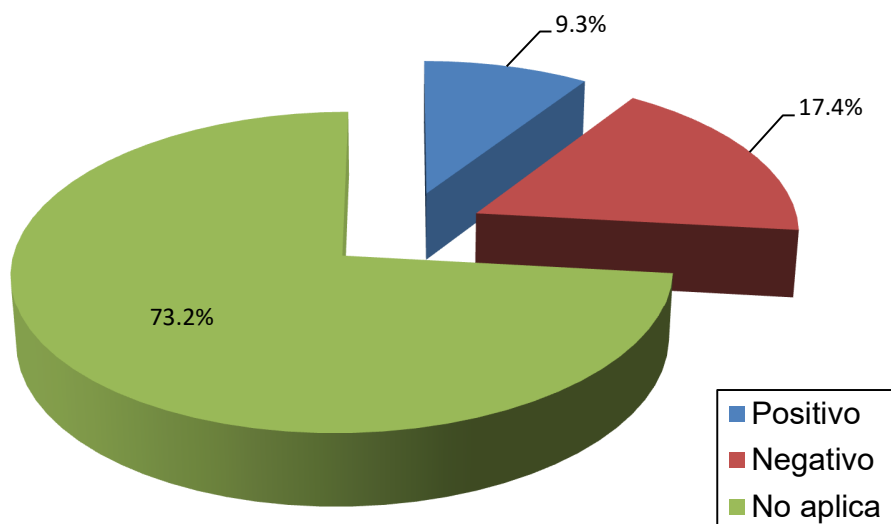
La invasión linfovascular reportada en el estudio histopatológico, demostró la presencia de Invasión linfovascular en los tejidos estudiados en un total de 22 casos que representó 25.5% de total de los casos estudiados, lo que más predominó fue la ausencia de invasión linfovascular con un total de 74.4% (**Figura 11**).



**Figura 11. Distribución de Casos de Carcinoma de mama con invasión linfovascular.**

En la afectación de los ganglios se encontró que un total de 73.2% no eran valorables porque correspondían a biopsias trucut o tumorectomías. En aquellos casos que se recibieron ganglios se encontró que un 17.4% resultaron negativos y un total de 9.3% fueron positivos a infiltración neoplásica (**Figura 12**).

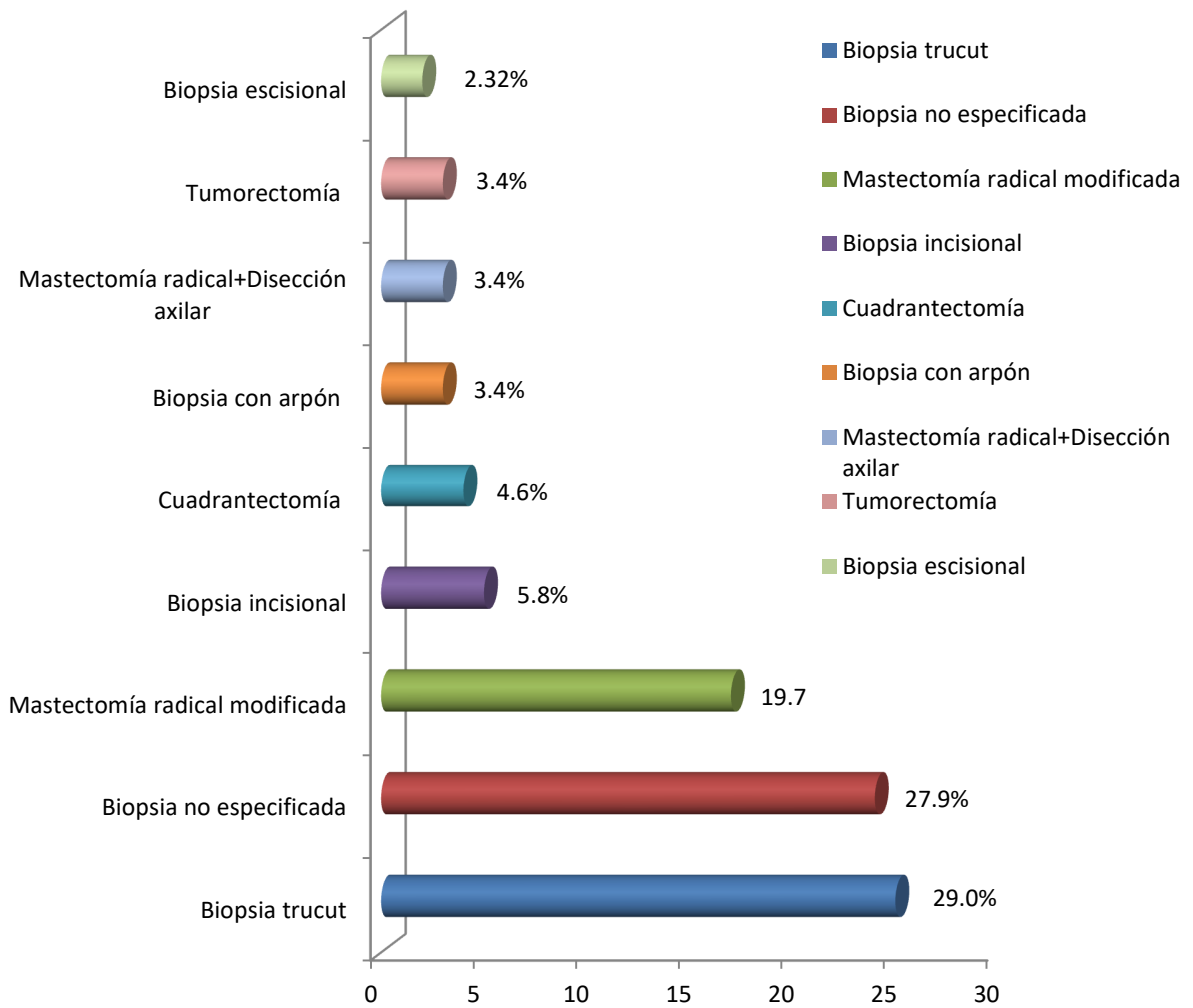
## AFECTACIÓN GANGLIONAR



**Figura 12. Distribución de Casos de Carcinoma de mama relacionados con la afectación de los ganglios linfáticos.**

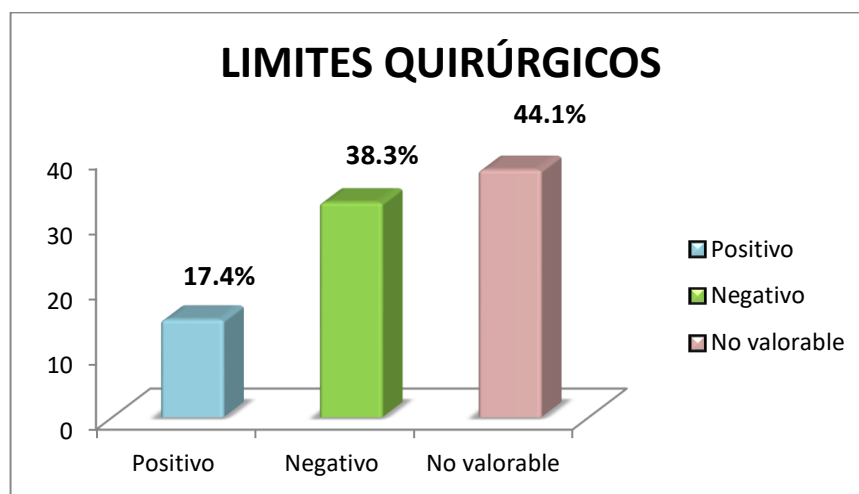
El procedimiento quirúrgico realizado en las pacientes estudiadas se presentó de la siguiente forma: 25 casos obtenidos por Biopsia trucut (29.06% del total de los casos), 24 casos de Biopsia no especificada (27.9%), 17 casos de Mastectomía radical modificada (19.76%), 5 casos de Biopsia incisional (5.81%), 4 casos de Cuadrantectomía (4.65%), 3 casos de Biopsia con arpón, Mastectomía radical más disección axilar y Tumorectomía (cada una representó 3.48% del total de casos) y por último, Biopsia escisional con 2 casos (2.32%) (**Figura 13**).

## PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO



**Figura 13. Distribución de Casos de Carcinoma de mama relacionado con Procedimiento quirúrgico realizado para toma de biopsia de mama.**

En relación a los márgenes quirúrgicos se encontró positividad en 17.4% que representó un total de 15 casos, márgenes negativos en 38.3% de un total de 33 casos. En 35 casos los márgenes no fueron reportados o no eran valorables (**Figura 14**).



**Figura 14. Casos distribuidos en relación con márgenes quirúrgicos.**

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró un total de 86 casos positivos para Carcinoma de mama, ductal e invasor. El año que reveló mayor frecuencia fue durante el 2013 en el que se encontraron 39 casos que constituyen un 45.3% de todos los casos estudiados, sin poder identificar causa de mayor envío al laboratorio de patología o si existió screening o campañas de detección oportuna de Carcinoma de mama en pacientes del sexo femenino para detección de patologías mamarias.

También se encontró que todos los casos encontrados corresponden al género femenino, con un total de 86 pacientes que representó el 100% de la muestra obtenida. Es importante mencionar que en muchas series se reporta mayor incidencia de esta patología en las mujeres como es el caso del estudio multicéntrico realizado por *Diana Ly y cols.* quienes hicieron un estudio para conocer la incidencia de Carcinoma de mama en hombres y mujeres. En ese estudio los investigadores mencionaron que los ejemplos más claros de las disparidades sexuales en las tendencias de incidencia de cáncer de mama incluyeron a Japón (aumento del 202% en las tasas de cáncer de mama femenino, 10% de disminución en las tasas de cáncer de mama masculino), Israel (97% de aumento en las tasas de cáncer de mama femenino, 19% aumento en las tasas masculinas), Austria (aumento del 12% en las tasas de cáncer de mama femenino, aumento del 113% en las tasas masculinas) e India (aumento del 20% en las tasas de cáncer de mama femenino, aumento del 104% en las tasas masculinas). Aunque se justifica un cierto grado de precaución en la interpretación de tales comparaciones, dada la relativa inestabilidad de las tasas masculinas, estas observaciones son sugestivas de diferentes perfiles de factores de riesgo para hombres y mujeres. De hecho, los principales factores de riesgo para el cáncer de mama femenino provienen de la variada conducta reproductiva y menstrual de las mujeres que son obviamente únicas en este género (21). La evidencia histopatológica de diferencias en la frecuencia de subtipos de cáncer de mama entre hombres y mujeres es fuerte y convincente; además recientes análisis moleculares de cáncer de mama masculino y femenino han proporcionado evidencia de diferencias en el el genoma del cáncer, lo que también puede apoyar la idea de la heterogeneidad

entre ambos sexos. Algunas de las diferencias percibidas en las tendencias de incidencia de cáncer de mama entre hombres y mujeres podrían ser un efecto artificial secundario a la disponibilidad y campañas de detección<sup>(22)</sup>.

En nuestro estudio se encontró que los grupos de edad más afectados fueron de 41 a 50 años y de 51 a 60 con una frecuencia de 30.2 % en cada grupo, con media de 51.2 años, lo cual es muy cercano a las estadísticas reportadas en el estudio de *Antonio Maffuz y cols.* quienes realizaron un análisis descriptivo de las características clinicopatológicas de mujeres con diagnóstico cáncer de mama, de junio del 2005 a mayo del 2014, registradas en una base de datos y calculando la información por frecuencias simples. Un total de 4,411 pacientes fueron incluidas; la edad promedio al diagnóstico fue de 53 años, el 19.7% fueron diagnosticadas mediante el programa de mastografía de pesquisa y el 80.3% derivadas por algún signo o síntoma. Con relación a las etapas al momento del diagnóstico, el 6.8% correspondieron a carcinoma in situ, el 36% a etapas tempranas (I y IIA), el 45% localmente avanzados (IIB a IIIC), el 7.7% metastásicos y el 3.9% no clasificables<sup>(25)</sup>.

En relación al fenotipo histológico, se encontró el Carcinoma Ductal Infiltrante, el cual representó 67.4% del total de los casos y fue el más frecuentes en la muestra que estudiamos. Estos datos se asemejan con un análisis retrospectivo realizado por *Zekioglu y cols.* quienes compararon las características clinicopatológicas y el patrón de diseminación metastásica del carcinoma ductal invasivo, el carcinoma lobular invasivo y el carcinoma ductal/lobulillar mixto, junto con el tipo y el resultado de la intervención quirúrgica<sup>(23)</sup>.

Los casos de Carcinoma de mama fueron agrupados en Invasor e in situ. Del total de los casos, 14 casos fueron identificados como Carcinoma in situ y con la gradificación se estableció el grado nuclear 1 y 2 con 35.7% de frecuencia.

En nuestro estudio, del total de 72 casos de Carcinoma de mama invasor, se obtuvo la siguiente gradificación utilizando la Clasificación de Scarff Bloom Richardson, se encontró que el grado histológico II, representó el 50% que incluye 35 casos del total evaluado. En general los casos reportados como Carcinoma in situ e invasor tuvieron

una mayor frecuencia de grado II de Scarff Bloom Richardson por Carcinoma invasor que representó 41.8% y correspondió a 36 casos. En relación a la variable de Tamaño tumoral, se encontró un porcentaje de 19.8% (17 casos) para tumores de >20 mm y <50 mm, que fue el tamaño más frecuente. Comparado con otros estudios, como el de *Maffuz y cols.* se encontró que el 79% de los casos estudiados fueron de tipo histológico ductal, el 7.8% lobulillar y el resto otras histologías. De los carcinomas ductales, el 9.1% fueron grado I, el 54.1% grado II y el 34,6% grado III. Con relación a los subtipos biológicos, el 65.7% fueron luminales, el 10.9% luminales Her positivo, el 8.7% Her 2 puro y el 14.6% triple negativo. Desafortunadamente no contamos con reactivos de Inmunohistoquímica para hacer el comparativo de esta variable con nuestro estudio<sup>(26)</sup>.

Comparando estos datos con los reportados en un estudio realizado por Zekioglu y cols. existen algunas similitudes y diferencias con nuestro estudio, ellos encontraron que el carcinoma micropapilar invasivo de mama es una variante agresiva y distintiva del cáncer de mama, dichos . Estos tumores tienen un aspecto histológico característico y se han asociado con una alta incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares y un resultado clínico no favorable. En este estudio compararon los perfiles inmunohistoquímicos comparados del Carcinoma micropapilar con Carcinoma infiltrante, para lo cual estudiaron a 53 Carcinomas micropapilares invasores de mama (2,6%), de los 2022 casos de carcinomas de mama infiltrantes se identificaron mediante una revisión retrospectiva. La edad del paciente en la presentación fue de 33 a 78 años (media de 52,5 años) muy cercano a la frecuencia de nuestro estudio. El tamaño del tumor fue de 5 a 70 mm (media 27 mm), de ellos 82% (43 de 53) fueron de alto grado histológico; el 69% (33 de 48) de los casos con disecciones de ganglios linfáticos axilares tenían ganglios linfáticos positivos; y 75.5% (40 de 53) tuvieron invasión linfática: 46% (22 de 48) de los casos tenían extensión extranodal.

De los casos con ganglios linfáticos positivos, el 61% tenían cuatro o más ganglios linfáticos metastásicos. De los tumores con tamaño de tumor >10 mm, el 77% tenía ganglios linfáticos positivos. Los porcentajes de casos positivos para receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR) fueron 68% y 61%, respectivamente.



Estos valores fueron significativamente más altos que los valores para los carcinomas ductales invasivos. p53 y c-erbB-2 se detectaron en 48% y 54% de los casos, respectivamente. El valor medio de Ki67 fue del 26%.

El seguimiento estuvo disponible en 36 pacientes. Ocho pacientes tuvieron recidivas locales, nueve pacientes tuvieron metástasis a distancia, y 10 pacientes murieron de la enfermedad dentro de un período de seguimiento de 9 años. El linfotropismo y un pronóstico desfavorable son las características de esta entidad y los marcadores pronósticos como ER, PR, p53 y c-erbB-2 no proporcionaron nuevos criterios para permitir la discriminación de estos tumores de otros cánceres de mama<sup>(24)</sup>.

Se identificó lateralidad de los especímenes y se encontró mayor afectación de lado izquierdo con 35 casos (40.6% del total de los casos). Comparando nuestro con los resultados de otros, se encontró que un estudio realizado por Magid HA., quien incluyó a todos los pacientes consecutivos con cáncer de mama, 676 mujeres y 11 hombres, con un rango de edad de 22-96 (mediana 58.3 años), visto inicialmente o posteriormente seguido por el autor entre enero de 2005 y diciembre 2012. Dos pacientes con información inadecuada y todos once pacientes masculinos fueron excluidos del análisis.

Un total de 674 mujeres con cáncer de mama forman la base del estudio, en las cuales se observó una incidencia relativa excesiva de cáncer de mama izquierdo en comparación con el lado derecho en todos grupos de edad, excepto los menores de 30 años, mayores de 90 años y 50-59 años.

En los 654 pacientes que inicialmente presentaban cáncer de mama unilateral, persistía el predominio del lado izquierdo, incluso después de la exclusión de 45 pacientes con adenocarcinoma lobulillar (restantes 612 pacientes, 52.5% en el lado izquierdo), exclusión de 34 casos de carcinoma ductal o lobular in situ (restante 620 pacientes, 52.9% en el lado izquierdo), e inclusión de pacientes masculinos con cáncer de mama (once pacientes, 54.5% en el lado izquierdo), y pacientes con cáncer de mama triple negativo (89 casos, 58.4% en el lado izquierdo).

El predominio del lado izquierdo también se observó en los pacientes de ascendencia caucásica y afroamericana. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias significativas entre el lado izquierdo frente al lado derecho, especialmente en lo que respecta a la presentación clínica o características del tumor (26).

La invasión linfovascular reportada en el estudio histopatológico, demostró la presencia de Invasión linfovascular en los tejidos estudiados en un total de 22 casos que representó 25.5% de total de los casos estudiados. En la afectación de los ganglios se encontró que un total de 73.2% no eran valorables porque correspondían a biopsias trucut o tumorectomías. En aquellos casos con ganglios linfáticos enviados se encontró que un 17.4% resultaron negativos.

También se encontró que el procedimiento quirúrgico realizado en las pacientes estudiadas se presentó de la siguiente forma: 25 casos obtenidos por Biopsia trucut (29.06% del total de los casos). En relación a los márgenes quirúrgicos se encontró positividad en 17.4% que representó un total de 15 casos, márgenes negativos en 38.3% de un total de 33 casos. De acuerdo al estudio de Manfred K se señala que la Terapia sistémica neoadyuvante se usa en el cuidado de la glándulas mamarias de pacientes con cáncer por tres razones principales: para mejorar las opciones quirúrgicas, para determinar la respuesta a quimioterapia y para obtener supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Por lo que es de suma importancia el estudio individualizado para definir el mejor tratamiento que se puede otorgar; se ha comprobado que antes de realizar cirugía se deben disponer de otros recursos que mejoran la supervivencia y pronóstico de las pacientes. La aplicación secuencial de doxorubicina y ciclofosfamida más docetaxel condujo a una disminución en la tasa de fracaso como primer evento en comparación con Ciclofosfamida sola, a pesar de una tasa similar de mastectomías en ambos grupos (27).

## **Capítulo 11**

### **CONCLUSIONES**

El hecho de concientizar a las mujeres sobre la importancia de conocer técnicas de autoexploración mamaria, revisión periódica y mamografía son fundamentales para la detección oportuna.

Cuando se detecta en estadios tempranos, la cirugía asociado a la radioterapia es el tratamiento indicado y esto puede controlar la enfermedad en la mayoría de los casos.

A fin de erradicar las micrometástasis y por consiguiente prolongar el tiempo de sobrevida, se desarrollaron las terapias coadyuvantes, tales como hormonoterapia y quimioterapia.

Considerando estos antecedentes, se han desarrollado líneas de investigación molecular a fin de estudiar la expresión génica de estos tumores y así determinar de forma precisa que pacientes tienen más riesgo de presentar recidiva o recurrencias y los que deben recibir terapia coadyuvante.

Por lo tanto, aunado a la identificación de los patrones morfológicos característicos de Carcinoma de mama por histopatología, representa un reto para el clínico realizar el diagnóstico oportuno del paciente y contribuir en el manejo integral del paciente.

Llevar a cabo la campañas de detección oportuna de Carcinoma de mama en estos días no es suficiente para dar el manejo integral a esta patología, también se requiere de una serie de medidas escalonadas con la finalidad de mejorar el pronóstico de estas pacientes. Actualmente disponemos de una amplia gama de estudios auxiliares para diagnóstico por lo que es aconsejable recomendar a todas aquellas pacientes que hayan detectado una tumoración sospechosa acudan con especialista para toma de Mastografía,; aunado a ello también se debe considerar que ante la sospecha de un tumor de características malignas se hace necesario toma de biopsia para estudio histopatológico con la finalidad de dar el nombre completo a la patología en estudio.

Tomando en consideración el pronóstico variable dependiendo del tipo histológico y la presencia de otras variables, es imprescindible la toma de biopsia como pesquisa de casos sospechosos.

Además de realizar el diagnóstico histopatológico para normar conducta, también se deben realizar estudios de inmunohistoquímica para clasificación molecular de Carcinoma de mama y así poder brindar la información completa al médico tratante, tal como si responderá o no radioterapia, si requiere neoadyuvancia por el tamaño del tumor así como predecir la recurrencia.

La mayoría de los estudios indican que la aplicación de los marcadores de inmunohistoquímica sumado al diagnóstico clínico e histopatológico dan un valor agregado al diagnóstico integral de las pacientes, de esta manera se puede diseñar el tratamiento de forma individual para obtener el mayor beneficio en cada paciente y disminuir considerablemente los riesgos así como incremento de sobrevida.

## **Capítulo 12**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rosai, A. Breast In. Michael H, Ed. Surgical pathology. 10<sup>th</sup> Ed. New York:Elsevier Inc;2011:Vol.2.1660-1733.
2. Vinay K, Abul A, Nelson F, Aster J. Ed. Patología estructural y funcional. 8th Ed. Barcelona; Elsevier Inc;2010:1066-1094.
3. Mahoney L, Csima A. Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer. Can Med Assoc J 2012; 127: 729-730.
4. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004; 233: 830-849.
5. Gutiérrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ. High cancer yield and positive predictive: outcomes at a center routinely using preoperative breast MRI for staging, Cancerología Am J Roentgenol 2011; 196(1): 93-99.
6. Pediconi F, Padula S, Dominelli V. Role of breast MR imaging for predicting malignancy of histologically borderline lesions diagnosed at core needle biopsy: prospective evaluation. Radiology 2010; 257(3): 653-661.
7. Agarwai T, Paterl B, Rajan P. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary. Eur J Cancer 2003;39:52-56
8. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh ed. 2009; 419-460.
9. Pérez VM, Vela TA, Mora A. Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cancer infiltrante de la glándula mamaria. Cancerología 2008; (3): 7-17.
10. Sorlie T, Perou C, Ribshiranie R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 2001;98: 10869-10874.
11. Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. Expert Rev Mol Diagn 2009;9:417-422.
12. Albain KS, Paik S, Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. Breast 2009; (3):141-145.
13. Veronesi U, Paganelli G, Giuseppe V. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349: 546-553.

14. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329.
15. Riemsma R , Forbes CA, Kessels A. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2010; 123: 9-24.
16. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 116-126.
17. Ellis MJ, Coop A, Singh B. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808.
18. Slamon DJ, Leyland B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
19. Geyer CE, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–2743.
20. Babiera GV, Rao R, Feng L. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6): 776-782.
21. Aebi S, Davidson T, Gruber G. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 9-14.
22. Diana L, David F, Jacques F. An international Comparison of Male and Female Breast Cancer. *Int J Cancer* 2013; 132(8): 1918-1926
23. Baha Z, Ulkem Y, Ali D, Adam U, Nukhet E, Mehmet A, et al. Comparison of the clinicopathological features of invasive ductal, invasive lobular, and mixed carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2015; 22 (4): 374–381
24. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathologic* 2004; 44 (1): 18-23.

25. Maffuz AA, Labastida SA, Espejo FA, Rodríguez SC. Características clínico-patológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y cirujanos* 2017; 85 (3): 201-207.
26. Magid HA. Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Management and Research* 2014;6: 191–203.
27. Manfred K, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (12): 1940-1949.