



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
TESIS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y TIPO
MOLECULAR EN CÁNCER DE MAMA TRATADO CON
NEOADYUVANCIA HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2013–2015**

PRESENTADA POR
ROMY KATHERINE ROLANDO KANNO

ASESOR
DRA. ROSA GUTARRA VILCHEZ

TESIS
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

LIMA – PERÚ
2018



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y TIPO MOLECULAR
EN CÁNCER DE MAMA TRATADO CON NEOADYUVANCIA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2013–2015**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTADA POR

ROMY KATHERINE ROLANDO KANNO

ASESORA

DRA. ROSA GUTARRA VILCHEZ

LIMA, PERÚ

2018

JURADO

Presidente: Luis Taxa Rojas, doctor en Medicina.

Miembro: Carlos Emilio Luque Vasquez Vasquez, doctor en Medicina.

Miembro: Paola Katherine Montenegro Beltrán. Maestra en Gerencia de Servicios de Salud.

A mi madre, quien ha caminado conmigo desde el primer día; a mi
hermana, por el apoyo incondicional y a mi familia, por impulsarme a ser
cada día mejor

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Índice	iv
Resumen	v
Abstract	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	6
III. RESULTADOS	8
IV. DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	22
RECOMENDACIONES	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Describir las características histopatológicas y de tipo molecular de cáncer de mama tratado con neoadyuvancia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo 2013 al 2015.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, de diseño no experimental, en 201 pacientes.

Resultados: Los tipos histológicos fueron carcinoma ductal invasivo NOS en 86.6%, lobulillar 4%, y otros en menor frecuencia, el grado histológico fue 1 en 5.5%, 2 en 48.8% y 3 en 92% de casos. Los tamaños tumorales fueron: T1 en 1.5%, T2 en 52.7%, T3 en 44.8%, T4 en 1%. Los tipos moleculares, evaluados por medio de inmunohistoquímica, fueron luminal A en 17.9%; luminal B en 30.2%; HER2 en 32.3% y triple negativo 19.4%. Solo un 3.5% de pacientes fue sometido a tumorectomías. Las pruebas adicionales de análisis bivariado permitieron identificar diferencias significativas entre los subgrupos del tumor postterapia neoadyuvante versus la respuesta según el grado histológico, tamaño tumoral y tipo molecular, y entre el tipo molecular versus características preneoadyuvancia, diferencias significativas con el grado histológico y tamaño tumoral.

Conclusiones: El tipo molecular HER2 fue el más frecuente. 16.7% mostraron respuesta completa a neoadyuvancia y en ellas el tipo molecular más frecuente fue HER2 seguido de triple negativo. Todas las pacientes menores de 40 años (31) presentaron algún tipo de cambio en el tumor (respuesta completa o parcial). El tipo de cirugía más realizado fue la mastectomía.

Palabras clave: cáncer de mama, neoadyuvancia, tipo molecular, tipo histológico

ABSTRACT

Objective: To describe the histopathological and molecular type characteristics of breast cancer treated with neoadjuvant therapy, of the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, from 2013 to 2015.

Methodology: An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study of non-experimental design was carried out, in which 201 patients were studied.

Results: The histological types were NOS invasive ductal carcinoma (86.6%), lobular 4%, and others in less frequency, the histological grade was 1 in 5.5%, 2 in 48.8% and 3 in 92% of cases. The tumor sizes were: T1 in 1.5%, T2 in 52.7%, T3 in 44.8%, T4 in 1%. Molecular types, evaluated by immunohistochemistry, were luminal A in 17.9%; luminal B in 30.2%; HER2 in 32.3% and triple negative 19.4%. Only 3.5% of patients underwent lumpectomies. Additional tests of bivariate analysis allowed to identify significant differences between subgroups of neoadjuvant posttherapy tumor versus response according to histological grade, tumor size and molecular type, and between molecular type versus pre-neoadjuvant characteristics, significant differences with histological grade and tumor size.

Conclusions: The most frequent molecular subtype was HER2. ; the most frequently reported histological grade was grade 2. The molecular type HER2 was identified as the most frequent. 16.7% showed complete response to neoadjuvant and in them the most frequent molecular type was HER2 followed by triple negative. All the patients under 40 years (31) showed some kind of tumor response (partial or complete). The type of surgery most performed was mastectomy.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant therapy, molecular type, histological type

INTRODUCCIÓN

En forma global, según lo publicado en la base de datos del GLOBOCAN 2018, la neoplasia maligna de mama, constituye la quinta causa de muerte por cáncer (6.6%); con una incidencia de 11.6%, de todos los casos nuevos de reportados⁽¹⁾. En occidente, se asocia al estilo de vida y, por lo tanto, las tasas de incidencia son mayores en países con economías avanzadas. Además, se caracteriza por su marcada susceptibilidad genética. La detección temprana permite un tratamiento apropiado que reduciría las tasas de mortalidad en muchos países⁽³⁾.

Es una patología predominantemente femenina. En el 2016, el INEN publicó el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana correspondiente al periodo 2010-2012. Según esta base de datos, la de mama representa a la etiología de mayor incidencia, de forma global, con un total de 6051 casos nuevos, de los que tan solo 21 fueron reportados en varones. Presenta una incidencia en mujeres de 40.9 por 100000. En cuanto a la mortalidad, se sitúa en primer puesto de forma general y fue reportada como la primera causa de muertes por cáncer en mujeres (tasa de mortalidad de 10.7 por 100000 mujeres) ⁽²⁾.

El carcinoma invasivo de la mama se define como un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de estirpe epitelial caracterizado por la infiltración a estructuras adyacentes y propensión marcada a metastatizar a órganos lejanos, siendo la mayor parte de ellos de tipo adenocarcinoma, que se creen, derivarían del epitelio mamario, en especial de las células de la unidad lobar ducto terminal ⁽³⁻¹²⁾.

Es una aflicción multivariable cuyos factores pronósticos incluyen las características de la paciente (como la dieta, factores reproductivos y desbalances hormonales)⁽¹³⁻¹⁵⁾, así como el estado del tumor, necesarios para la decisión terapéutica ⁽¹⁶⁾.

Tradicionalmente, entre los factores pronósticos histopatológicos (del tumor) se encuentran el estado de los ganglios linfáticos, tamaño tumoral, grado de diferenciación nuclear, grado histológico, tipo histológico, invasión linfovascular,

multicentricidad y desmoplasia. Siendo los más determinantes los tres primeros y, de ellos, el mejor establecido es el grado histológico, que representa la evaluación histológica de las características estructurales del tumoral y se ha mostrado generar importante información en relación al comportamiento clínico del cáncer de mama ^(3, 17-19).

En la mayoría de casos, la apariencia microscópica del carcinoma no cambia el enfoque terapéutico. Sin embargo, algunos carcinomas pueden aparecer de mayor grado y en raras instancias puede ser de menor gradación, presentando cambios en la mitosis y apariencia histológica de las células tumorales. Se determinó, entonces, que tumores histológicamente similares podían presentar diferentes pronósticos y no responder igual a la terapia. Se planteó que estas diferencias en comportamiento clínico se deberían a diferencias moleculares.

La terapia neoadyuvante se ha vuelto un tratamiento común en pacientes con cáncer mamario. Se encuentra en relación al tipo molecular, que en palabras simples tiene como finalidad administrar tratamientos dirigidos que frenen el crecimiento celular. En el HNERM, se emplea en sujetos con estadios clínicos II y III. A pesar de que la terapia neoadyuvante no ha mostrado una clara ventaja en la sobrevida se han visto beneficios en otras modalidades; por ejemplo, cánceres grandes que responden a esta pueden ser sometidos a cirugía conservadora de mama; además, el grado de respuesta a la terapia juega un papel como factor pronóstico ⁽¹⁹⁻²⁸⁾.

El esquema terapéutico empleado, en la mayoría de pacientes, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para los tipos moleculares Luminal A, B y los triple negativo es Doxorubicina 60mg/m² cada tres semanas más Ciclofosfamida 600mg/m² cada tres semanas, por 4 dosis. Seguido de Paclitaxel 80mg/m² por semana por 12 tomas.

Al tratamiento de las pacientes con tipo molecular HER/neu adicional a lo anterior, añade Trastuzumab 8mg/kg (dosis carga) y luego a dosis de 6mg/kg cada tres semanas, por un año.

Es importante, por ello, una adecuada evaluación del tumor para determinar sus características antes del tratamiento neoadyuvante, como la evaluación del espécimen quirúrgico postneoadyuvancia⁽³⁾. Para lo segundo, existen varios sistemas de evaluación de la respuesta patológica entre ellos los más frecuentemente usados son el sistema de Miller-Payne, de la AJCC y el RCB (residual cancer burden). A pesar de que cada sistema evalúa la respuesta patológica con diferentes criterios, esta es una definición única. Además, se sugiere que la evaluación del tumor y el estado de los ganglios linfáticos deberían ser incluidos siempre en los reportes patológicos⁽³⁾.

En el HNERM, en ese periodo de tiempo se reportó la respuesta tumoral al tratamiento de la siguiente forma: si fue completa (libre de neoplasia maligna en el espécimen), si fue parcial (presenta neoplasia maligna residual con cambios histológicos a la neoadyuvancia) o sin respuesta tumoral (no muestra cambios histológicos de respuesta al tratamiento). Sin detallar porcentaje de respuesta al tratamiento en la mayoría de casos.

La clasificación molecular, inicialmente propuesta, determinaba cinco tipos moleculares: Luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2-); Luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+); *Basal-like* o triple negativo (ER-, PR-, HER2-, citoqueratina 5/6 positivo o HER1+); HER2+/ER- (ER-, PR- y HER2+); y sin clasificar o tipo normal (cuando fueron negativos para: RE, RP, HER2/neu, HER1 y citoqueratina 5/6) ^(19,25-27). Esta clasificación se identificó en un inicio mediante perfiles globales de expresión genética. Sin embargo al no constituir una opción económica y práctica en el manejo rutinario de los especímenes se empezó a emplear la clasificación molecular en base a técnicas de inmunohistoquímica obteniendo resultados similares a los perfiles de expresión genética ⁽¹⁹⁾.

El estudio de inmunohistoquímica es una prueba complementaria que emplea anticuerpos para probar la reactividad de ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido, más accesible para hospitales públicos como es el HNERM. Esos anticuerpos usualmente se unen a enzimas o tinciones fluorescentes. Cuando estos anticuerpos se ligan al antígeno en el tejido

muestreado, la enzima o tinción se activa y el antígeno puede entonces ser visto por el microscopio.

Por lo tanto, el tipo molecular del tumor, que constituye un factor pronóstico importante debe ser evaluado ya sea por un perfil genético o en su defecto mediante técnicas de inmunohistoquímica teniendo en consideración que el primer método tendrá mayor grado de precisión diagnóstica ⁽¹⁷⁾. En el Perú, cada vez más se emplean estas técnicas para clasificar las neoplasias de mama. Sin embargo, aún no se maneja de forma generalizada en todos los centros hospitalarios de nuestro país.

En el HNERM, se realiza el estudio de todos los marcadores (RE, RP, HER2/neu, Ki-67) con métodos de inmunohistoquímica. Los resultados dudosos de HER2/neu se confirman por técnica de Hibridación in situ fluorescente (FISH) realizados fuera del nosocomio, posteriormente interpretados y reportados en el hospital.

En el HNERM, no se cuenta con trabajos de investigación que estudien desde un enfoque anatomopatológico a las neoplasias epiteliales de mama que recibieron terapia neoadyuvante.

Es por ello que en el presente trabajo de investigación se estudian las características histopatológicas y de inmunofenotipo en nuestra realidad.

El objetivo general del trabajo fue describir las características histopatológicas y de tipo molecular de cáncer de mama tratado con neoadyuvancia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2013 al 2015.

Para conseguirlo se plantearon como objetivos específicos:

- 1) Describir los subtipos histopatológicos del cáncer infiltrante de mama en biopsias, previo a la terapia neoadyuvante.
- 2) Determinar el grado histológico en las biopsias con diagnóstico de cáncer de mama que recibieran posteriormente terapia neoadyuvante.

- 3) Conocer el tamaño tumoral (T), condición de ganglios linfáticos regionales (N) y presencia o ausencia de metástasis a distancia (M).
- 4) Identificar el tipo molecular de los carcinomas infiltrantes de mama en las biopsias preneoadyuvancia.
- 5) Especificar características del espécimen quirúrgico, grado de respuesta al tratamiento en el tumor y en los ganglios linfáticos, en casos de carcinoma infiltrante de mama postneoadyuvancia.
- 6) Conocer la edad en rangos de la población estudiada y la localización más frecuente de la neoplasia en la población estudiada.

La importancia del presente trabajo radica en conocer la realidad de los especímenes que llegan a nuestro servicio de Anatomía Patológica para poder ofrecer el mejor apoyo diagnóstico que intervendrá en un manejo adecuado de las pacientes. Y a su vez resaltar la importancia de realizar todos los estudios necesarios a los especímenes que llegan a nuestro laboratorio, ya que hoy en día el estudio de los tejidos no se basa únicamente en el examen histopatológico, sino que requiere del empleo de técnicas adicionales para precisar el diagnóstico y permitir un enfoque terapéutico adecuado de forma individual. Pudiendo posteriormente, emplearlo como base para la realización de nuevas investigaciones que permitan ampliar el conocimiento sobre el cáncer de mama en nuestro nosocomio.

El presente trabajo de investigación, se desarrolla en neoplasias malignas epiteliales de mama, estudiándose únicamente mujeres. Se identificaron las características histopatológicas y el tipo molecular basado en inmunohistoquímica de las biopsias preneoadyuvancia, así como las características de los especímenes quirúrgicos, determinando el grado de respuesta al tumor en la pieza (reportado en nuestro nosocomio al evaluarse todo el lecho tumoral) y la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios linfáticos, en un esfuerzo por hacer ver la importancia de un enfoque global (histopatológico) en el estudio de estas neoplasias.

METODOLOGÍA

En el presente trabajo, se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, de diseño no experimental.

La población de estudio estuvo conformada por pacientes con cáncer de mama, con muestras analizadas en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que recibieron terapia neoadyuvante en el periodo 2013-2015. Se seleccionó una muestra aleatoria de 201 individuos que fue suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente fue de alrededor del 15%, el porcentaje de reposiciones necesaria se previó que sería del 2.5%. Cuyos datos se obtuvieron del sistema informático de gestión hospitalaria del HNERM Telnet Win32 v2-0.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

Inclusión

- Diagnóstico de cáncer epitelial, primario de mama, que tenga biopsia con estudio de inmunohistoquímica y espécimen quirúrgico posterior a neoadyuvancia.
- Los casos fueron encontrados en el Sistema de Datos de Anatomía Patológica del HNERM.
- Paciente sea mujer.

Exclusión

- Estudio incompleto del perfil de inmunohistoquímica.
- Que el diagnóstico de cáncer de mama sea inconcluso, sugestivo o sugerente.

Los datos de estas pacientes se registraron en el instrumento de recolección de datos diseñado para este fin.

Posteriormente, se elaboró la base de datos en Excel 2013 y luego los datos fueron procesados en SPSS para Windows versión 20. Se realizó el análisis descriptivo a cada una de las variables de estudio, se obtuvo valores de media, máximos y

mínimos. Adicionalmente, se realizaron comparaciones entre las variables para lo que se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado de Pearson y Estadístico exacto de Fisher.

Por su tipo y diseño, este estudio no se contrapuso ni vulneró aspectos bioéticos.

RESULTADOS

Se estudiaron 201 pacientes mujeres con el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2015, que recibieron tratamiento neoadyuvante en el manejo del mismo.

Análisis univariado

Luego de analizar las variables, se obtuvo que el subtipo histopatológico más frecuente observado fue el carcinoma ductal invasivo, NOS (86%), seguido del carcinoma lobulillar (4%), como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de las características histopatológicas y tipo molecular en cáncer de mama tratado con neoadyuvancia. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2013–2015.

Características histopatológicas y tipo molecular en cáncer de mama tratado con neoadyuvancia	Frecuencia	Porcentaje
Tipo histológico		
- Carcinoma ductal invasivo, NOS	174	86.6
- Carcinoma lobulillar invasivo	8	4
- Carcinoma tubular	2	1
- Carcinoma productor de mucina	2	1
- Carcinoma metaplásico	3	1.5
- Carcinoma micropapilar	6	3
- Otros tipos de carcinoma	6	3
Grado histológico		
- 1	11	5.5
- 2	98	48.8
- 3	92	45.8
Tipo molecular		
- Luminal A	36	17.9
- Luminal B	61	30.3
- Tipo HER2/NEU	65	32.3
- Triple negativo	39	19.4
Tumor primario (preneoadyuvancia)		
- T1	3	1.5
- T2	106	52.7
- T3	90	44.8
- T4	2	1
Ganglios regionales (preneoadyuvancia)		

- N0	56	27.9
- N1	141	70.1
- N2	4	2
Estado del tumor post neoadyuvancia		
- Sin respuesta al tratamiento	13	6.5
- Respuesta parcial al tratamiento	141	70.1
- Respuesta completa al tratamiento	47	24.4
Localización del tumor		
- Cuadrante superior externo	100	49.8
- Cuadrante superior interno	22	10.9
- Cuadrante inferior externo	27	13.4
- Cuadrante inferior interno	11	5.5
- Retroareolar	39	19.4
- Multifocal	2	1
Estado de los ganglios linfáticos postneoadyuvancia		
- Comprometido por la neoplasia maligna	119	59.2
- Libre de neoplasia maligna	79	39.3
- No se realizó linfadenectomía	3	1.5
Tipo de cirugía realizada		
- Mastectomía	194	96.5
- Tumorectomía	7	3.5
Edad		
- Menores de 40 años	31	15.4
- Mayor o igual a 40 años	170	84.6
Total	201	100

T1: tumor \leq 2cm, T2: tumores entre 2 y 5 cm, T3: Tumores mayores a 5cm de diámetro mayor, T4: Cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel. N0: No se identifican ganglios comprometidos, N1: Ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II móviles, N2: ganglios axilares ipsilaterales fijos o de la mamaria interna clínicamente detectados en ausencia de ganglios axilares, N3: metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales, de la mamaria interna con compromiso axilar o supraclaviculares con o sin compromiso de linfonodos axilares.

El grado histológico en las biopsias con diagnóstico de cáncer de mama fue en su mayoría 2 (48.8%), seguido de 3 (45.8%). Únicamente 11 casos (5%) de las pacientes tuvieron neoplasias con grado histológico 1.

En cuanto al tipo molecular de los carcinomas infiltrantes de mama, la mayoría fue HER2/NEU, presente en 65 pacientes (32.3%), los Luminal suman en conjunto el 48.2%, de estos los Luminal B fueron los más frecuentes con un 30.3%. (Tabla 1)

Sobre el tamaño tumoral preneoadyuvancia (T), 3 (1.5%) casos fueron T1, 106 (52.7%) T2, 90 (44.8%) T3 y solo 2 casos (1%) fueron T4. Con tamaños tumorales entre 1 y 6.7cm. Con una media de 3.6cm.

En relación a los ganglios regionales preneoadyuvancia (N), 56 (27.9%) casos fueron N0, 141 (70.1%) N1, 4 (2%) N2, y no se identificaron casos N3.

En los especímenes quirúrgicos, se identificó que la mayoría de los casos mostró una respuesta parcial al tratamiento (70.1%), 47 pacientes (23.4%) mostraron una respuesta completa y 13 casos (6.5%) no mostraron respuesta al tratamiento neoadyuvante (Gráfico 1). De las mujeres sin respuesta al tratamiento, todas fueron mayores de 40 años y, de ellas, 7 mayores de 60. Por otro lado, de los casos con respuesta completa, la mayoría fue de tipo HER2/NEU (26), 33 mostraron grado histológico 3, y 41 fueron de subtipo histopatológico carcinoma ductal invasivo, NOS.

Los ganglios linfáticos se encontraron comprometidos por la neoplasia maligna en 119 casos, 79 estuvieron libres de neoplasia maligna y a 3 no se realizó linfadenectomía.

En cuanto a la edad de las pacientes, la edad media fue de 53.51, la menor edad registrada fue 26 y la mayor fue de 87 años. 31 casos fueron mujeres menores de 40 años, 29 tuvo un subtipo histológico carcinoma ductal invasivo, NOS; 17 de ellas mostraron un inmunofenotipo luminal (11, luminal B, y 6 luminal A); 8 fueron tipo HER2/NEU y 7, triple negativo. Todas presentaron algún grado de respuesta a la neoadyuvancia (24 parcial y 7 completa).

La localización del tumor fue más frecuente en el cuadrante superior externo (49.8%), seguido de la localización retroareolar (19.4%).

El tipo de cirugía realizada en la mayoría de los casos fue mastectomía (194 casos que representan el 96.5%); las tumorectomías se realizaron únicamente en 7 (3.5%).

Análisis bivariado

Adicionalmente, se realizaron comparaciones de los subgrupos del tumor postterapia neoadyuvante versus las variables estudiadas, se encontró diferencias significativas en la respuesta según el grado histológico, tamaño tumoral preneoadyuvancia y el tipo molecular. (Tabla 2).

Además, se realizaron comparaciones entre las características del tumor en la biopsia preterapia neoadyuvante y el tipo molecular, obteniendo diferencias significativas en relación al grado histológico y al tamaño tumoral. (Tabla 3)

Tabla 2. Relación entre las características del tumor postneoadyuvancia y características histopatológicas y tipo molecular en cáncer de mama. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2013–2015

Características del tumor en la biopsia pre neoadyuvancia	Características del tumor post neoadyuvancia						p
	Sin respuesta al tratamiento		Respuesta parcial al tratamiento		Respuesta completa al tratamiento		
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Tipo histológico							0.82
- Carcinoma ductal invasivo, NOS	9	69.2	124	87.9	41	87.2	
- Carcinoma lobulillar invasivo	2	15.4	4	2.8	2	4.3	
- Carcinoma tubular	0	0	2	1.4	0	0	
- Carcinoma productor de mucina	0	0	2	1.4	0	0	
- Carcinoma metaplásico	2	15.4	1	0.7	0	0	
- Carcinoma micropapilar	0	0	4	3.5	1	2.1	
- Otros tipos de carcinoma	0	0	3	2.1	3	6.4	
Grado histológico							0.02
- 1	0	0	11	7.8	0	0	
- 2	8	61.5	76	53.9	14	29.8	
- 3	5	38.5	54	38.3	33	70.2	
Tipo molecular							0.00
- Luminal A	3	23.1	33	23.4	0	0	
- Luminal B	7	53.8	46	32.6	8	17	
- Tipo HER2/NEU	1	7.7	38	27	26	55.3	
- Triple negativo	2	15.4	24	17	13	27.7	
Tumor primario preneoadyuvancia							0.00
- T1	0	0	2	1.4	1	2.1	
- T2	3	23.1	64	45.4	39	83	
- T3	10	76.9	74	52.5	6	12.8	
- T4	0	0	1	0.7	1	2.1	

Ganglios regionales (preneoadyuvancia)								0.24
- N0	3	23.1	34	24.1	19	40.4		
- N1	10	76.9	104	73.8	27	57.4		
- N2	0	0	3	2.1	1	2.1		
Localización del tumor								0.167
- Cuadrante superior externo	4	30.8	75	53.2	21	44.7		
- Cuadrante superior interno	1	7.7	18	12.8	3	6.4		
- Cuadrante inferior externo	2	15.4	18	12.8	7	14.9		
- Cuadrante inferior interno	0	0	8	5.7	3	6.4		
- Retroareolar	5	38.5	21	14.9	13	27.7		
- Multifocal	1	7.7	1	0.7	0	0		
Tipo de cirugía realizada								0.33
- Mastectomía	13	100	137	97.2	44	93.6		
- Tumorectomía	0	0	4	2.8	3	6.4		
Edad								0.496
- Menores de 40 años	0	0	24	17	7	14.9		
- Mayor o igual a 40 años	13	100	117	83	40	85.1		

T1: tumor \leq 2cm, T2: tumores entre 2 y 5 cm, T3: Tumores mayores a 5cm de diámetro mayor, T4: Cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel. N0: No se identifican ganglios comprometidos, N1: Ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II móviles, N2: ganglios axilares ipsilaterales fijos o de la mamaria interna clínicamente detectados en ausencia de ganglios axilares, N3: metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales, de la mamaria interna con compromiso axilar o supraclaviculares con o sin compromiso de linfonodos axilares.

Tabla 3.. Relación entre las características del tumor en la biopsia preneoadyuvancia y características de tipo molecular en cáncer de mama. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2013–2015

Características del tumor en la biopsia preneoadyuvancia	Tipo molecular								p
	Luminal A		Luminal B		HER2/NEU		Triple negativo		
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	
Tipo histológico									0.1
Carcinoma ductal invasivo, NOS	27	75	53	87	61	93.8	33	84.6	
Carcinoma lobulillar invasivo	3	8.3	2	3.3	1	1.5	2	5.1	
Carcinoma tubular	2	5.6	0	0	0	0	0	0	
Carcinoma productor de mucina	1	2.8	0	0	1	1.5	0	0	
Carcinoma metaplásico	0	0	0	0	0	0	3	7.7	

Carcinoma micropapilar	3	8.3	2	3.3	1	1.5	0	0
Otros tipos de carcinoma	0	0	4	6.6	1	1.5	1	2.6
Grado histológico	0.00							
1	7	19	3	4.9	1	1.5	0	0
2	26	72	33	54	30	46.2	9	23.1
3	3	8.3	25	41	34	52.3	30	76.9
Tamaño tumoral (preneoadyuvancia)	0.00							
T1	1	2.8	1	1.6	1	1.5	0	0
T2	0	0	3	4.9	64	98.5	39	100
T3	34	94	56	92	0	0	0	0
T4	1	2.8	1	1.6	0	0	0	0
Ganglios linfáticos (preneoadyuvancia)	0.4							
N0	7	19	18	30	23	35.4	8	20.5
N1	28	78	41	67	41	63.1	31	79.5
N2	1	2.8	2	3.3	1	1.5	0	0
Localización del tumor	0.74							
Cuadrante superior externo	19	53	29	48	32	49.2	20	51.3
Cuadrante superior interno	4	11	10	16	5	7.7	3	7.7
Cuadrante inferior externo	6	17	10	16	8	12.3	3	7.7
cuadrante inferior interno	1	2.8	3	4.9	4	6.2	3	7.7
Retroareolar	5	14	9	15	16	24.6	9	23.1
Multifocal	1	2.8	0	0	0	0	1	2.6
Edad	0.79							
Menores de 40 años	5	14	11	18	8	12.3	7	17.9
Mayor o igual a 40 años	31	86	50	82	57	87.3	32	82.1

T1: tumor ≤ 2cm, T2: tumores entre 2 y 5 cm, T3: Tumores mayores a 5cm de diámetro mayor, T4: Cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel. N0: No se identifican ganglios comprometidos, N1: Ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II móviles, N2: ganglios axilares ipsilaterales fijos o de la mamaria interna clínicamente detectados en ausencia de ganglios axilares, N3: metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales, de la mamaria interna con compromiso axilar o supraclaviculares con o sin compromiso de linfonodos axilares.

DISCUSIÓN

El tratamiento sistémico de quimioterapia neoadyuvante forma parte del manejo del cáncer de mama en pacientes con neoplasias localmente avanzadas. Este tratamiento es administrado antes de la cirugía y ha mostrado ser beneficioso en términos de supervivencia global ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la terapia neoadyuvante, en la mayoría de los casos, incluye el tratamiento quimioterápico con Doxorubicina más Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel, añadiendo a la terapia Trastuzumab a los sujetos que tienen un tipo molecular HER2. Esta terapia está indicada en pacientes con neoplasias localmente avanzadas, en nuestro nosocomio, se considera para pacientes con estadio clínico II y III.

El cáncer de mama es una entidad multifactorial en cuyo curso influyen diferentes factores, propios de la paciente y del tumor en sí. Desde el punto de vista de patología, se incluyen dos áreas: el estudio tradicional con láminas de cortes histológicos (con los que se puede definir características histopatológicas) y estudios complementarios como el de inmunohistoquímica para obtener las características de tipo molecular. Ambas importantes para el pronóstico de las pacientes ^(3, 17-19). En el presente trabajo de tesis se estudiaron las características de tipo histológico, molecular y propias de las pacientes.

En cuanto a las características histológicas evaluadas, se identificó que el tipo histológico más frecuente fue, por mucho, el carcinoma ductal invasivo, NOS (86%); seguido del carcinoma lobulillar (4%). Esto se relaciona con lo encontrado en diferentes fuentes de información que catalogan como los subtipos histológicos más frecuentes al carcinoma ductal invasivo, NOS, seguido del lobulillar. En un estudio realizado en el 2003 por Li et al se reportaron un 75% de casos de carcinoma ductal invasivo, NOS, y un 15% del lobulillar, e incluso en adultos mayores este tipo histológico se reporta como el más frecuente como lo descrito por Ogunbiyi et al, en un estudio en el que intentan determinar si los tipos histológicos del cáncer de mama tienen una diferencia en el pronóstico de pacientes adultas mayores, en este se reporta una frecuencia entre 68,5% y 87.1% para el carcinoma ductal invasivo,

NOS, y entre 6.9% a 17.7% para el lobulillar ⁽³¹⁻³³⁾. A nivel nacional, un estudio realizado en Arequipa, se reportó un 82,1% de casos diagnosticados como Carcinoma ductal invasivo NOS, seguido de un 8.6% de carcinomas lobulillares y 9.3% presentaron otros tipos histológicos⁽⁵⁴⁾. De igual forma Garcés et al, en un estudio sobre 2047 mujeres realizado en el 2012, reportaron al carcinoma ductal invasivo como el más frecuente, con un 91.1% de casos, seguido del lobulillar con una frecuencia de 6.3% y otros tipos menos frecuentes⁽⁵⁵⁾. La frecuencia de otros tipos histológicos menos reportados varía dependiendo del autor. Por ejemplo, para Li et al., después de los dos tipos histológicos ya mencionados, se incluyen el tipo mucinoso (2.3%), tubular (1.42%), medular (1.16%) y papilar (0.44%)⁽²⁹⁾. En el presente estudio, el carcinoma micropapilar, que se asocia a peor pronóstico, se presentó en un 3% de casos, los carcinomas tubular, mucinoso y metaplásico se presentaron en 1% de casos (Tabla 1).

El grado histológico se ha establecido como uno de los factores pronósticos histopatológicos más importantes en cáncer mamario. En un estudio publicado por Rahka et al, en el 2010, que recopila la información de 15 diferentes investigaciones, se vio que la tendencia de la presentación en cuanto a grados histológicos ponía en primer lugar al 2 (42.6% en promedio), seguido del 3 (33.8% en promedio) y finalmente al 1 (23.8% en promedio, con cifras que fluctuaban entre 11% y 38% dependiendo del estudio). Esto se correlacionaría con lo encontrado en el presente estudio, en el que se encontró que el grado histológico en las biopsias con diagnóstico de cáncer de mama fue en su mayoría 2 (48.8%), seguido de 3 (45.8%) y únicamente 11 casos (5%) de las pacientes tuvieron neoplasias de grado histológico 1. A nivel nacional se encuentran diversos resultados. Los de Medina, realizados sobre 280 pacientes de un hospital de ESSALUD, fueron similares a los obtenidos en la presente investigación⁽⁵⁴⁾. Sin embargo difiere con la estudio de Garcés, que registra al grado histológico 1 como el más frecuente con una diferencia considerable entre los grados 1 (91.1%), 2 (6.3%) y 3 (0.11%)⁽⁵⁵⁾. Y Vallejos menciona al grado 3 con un 41.5% y uniendo los grados 1 y 2 (58.5%) ⁽⁵⁶⁾. Se menciona, que su valor sería de mayor importancia pronóstica al ser asociado con el estado de los ganglios linfáticos⁽³⁴⁾.

El tamaño tumoral en el presente estudio varió entre 1 y 6.7cm, con una media de 3.6cm, rango y media mayor a la reportada por Medina en su estudio en Arequipa⁽⁵⁴⁾, pero dentro del rango encontrado por Garcés que reporta un rango entre 0.4 y 18cm⁽⁵⁵⁾. Cabe destacar que el presente estudio se realizó únicamente en especímenes que posteriormente recibieran tratamiento neoadyuvante, que se encuentren en estadios clínicos II y III, mientras que en los estudios señalados, se toma a la población global con cáncer de mama. En la presente investigación, la mayoría de casos fueron T2 (52.7%), seguido de T3 (44.8%) con un pequeño porcentaje de casos T1 y T4. Similar a un estudio reportado en España sobre lesiones que fueran sometidas a neoadyuvancia previa, que encuentra una prevalencia de T2 y T3 con 61.1% y 20.3% respectivamente⁽⁵⁷⁾, sin embargo los casos T1 reportados son ligeramente mayores a lo encontrado en nuestro estudio (5.1 versus 1.5%). Reportes nacionales de tumores de mama en general, coinciden en que el T2 es el tamaño tumoral más frecuente, reportándose en promedio por encima del 50%⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

En relación a los ganglios regionales preneoadyuvancia, el presente estudio mostró que la mayoría de casos presentaron N1 (70.1%), seguido de casos sin compromiso ganglionar (N0: 27.9%), posteriormente se buscó asociaciones con el tipo molecular, sin embargo el resultado no fue significativo. Esto podría estar en relación al tamaño muestral. En relación a otros estudios reportados, en una investigación similar realizada en Barcelona, sobre pacientes que recibieran quimioterapia neoadyuvante, se reportó un compromiso ganglionar preneoadyuvancia similar al que encontramos, con una mayor prevalencia de N1 (54.2%), seguido de N0 (31,1%), N2 (10.2%) y N3 (3.4%)⁽⁵⁷⁾. Estudios nacionales sobre características histopatológicas en neoplasia maligna de mama reportan mayor frecuencia en N0, seguida de N1^(54,55), sin embargo cabe resaltar nuevamente que el presente estudio se realizó en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama que recibieran quimioterapia neoadyuvante.

En cuanto al tipo molecular de los carcinomas infiltrantes de mama, la mayoría fue HER2/NEU, presente en 65 pacientes (32.3%), los Luminal sumaron en conjunto el

48.2% de casos, de estos los Luminal B fueron los más frecuentes con un 30.3%. Esto difiere de lo encontrado en la bibliografía internacional, en la que se encuentra como el subtipo molecular más frecuente al luminal A, como lo reportado en un estudio realizado en Polonia en el que 69% de casos de este tipo⁽³⁵⁾, un resultado similar se obtuvo en una investigación realizada en Malasia en el 2011⁽³⁶⁾. En España, Arrechea et al., reportaron un 62,5% de casos luminal A, seguido de Luminal B, HER2, basal y tipo normal⁽³⁷⁾; en un estudio realizado en México, por Pérez-Rodríguez se encontraron similares características, con una frecuencia mayor para el luminal A, seguido del luminal B, HER 2 y finalmente los triple negativo⁽³⁸⁾. Similares resultados fueron obtenidos en el estudio publicado en Alemania, en el que el tipo más frecuente de tumor fue el luminal A, que también resalta el mejor pronóstico mostrado por estas pacientes⁽³⁹⁾. La información sobre tipos moleculares a nivel nacional, refleja similares resultados, posicionando a los luminal en primer lugar como en los trabajos realizados por Medina, Garcés y Vallejos obteniendo un 37,5%, 68,5% y 49.3% respectivamente⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Es importante resaltar la diferencia encontrada con las pacientes de nuestro nosocomio, en el que la frecuencia del tipo HER 2 fue mayor a los tipo luminal, ya que los subgrupos moleculares (luminal A y B, triple negativo y HER2) han mostrado diferentes pronósticos y sensibilidad a la quimioterapia preoperatoria. Se pensó que esto podría estar en relación a la edad de las pacientes, como lo encontrado en un estudio realizado por Spitalley et al., en el 2009 sobre una población europea de 1214 pacientes con cáncer mamario, en el que se evaluaron los subtipos moleculares definidos por inmunohistoquímica; los casos con HER2/NEU se presentaron con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas y mostraron mayor compromiso de linfonodos y casos en estadio IV⁽⁴⁰⁾. No obstante, en nuestro estudio, el tipo molecular HER2 fue independiente de la edad presentada por las pacientes. Estos hallazgos podrían estar en relación a que nuestra población muestre un perfil de inmunofenotipo más agresivo en relación a otros medios.

Una respuesta completa al tratamiento se define como la ausencia total del tumor invasivo tanto en mama como en axila, por lo que se asocia un peor pronóstico a aquellos casos en los que se identifica tumor residual en ganglios linfáticos

axilares⁽⁴¹⁾. Alcanzar una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante se asocia a una mejor sobrevida global. Siendo esta relación mayor en pacientes con tipo molecular triple negativo y HER2, en comparación a los casos hormono positivos⁽⁵²⁻⁵³⁾. En el presente estudio se hallaron las características de los especímenes quirúrgicos (del tumor) que en la mayoría de los casos mostró una respuesta tumoral parcial al tratamiento (141 casos o 70.1%), 47 pacientes (23.4%) completa y 13 casos (6.5%) sin respuesta al tratamiento.

El estado de linfonodos o estado ganglionar está determinado por la infiltración neoplásica en región axilar en sujetos con cáncer mamario. Constituye uno de los mejores indicadores pronósticos en estas pacientes, especialmente en casos de cáncer temprano ^(3,48).

En el presente estudio, los ganglios linfáticos se encontraron comprometidos por la neoplasia maligna en 119 casos, 79 estuvieron libres y a tres no se les realizó linfadenectomía. Una limitación evidenciada en la evaluación de los ganglios linfáticos, es que no se reportó si la presencia de neoplasia maligna fue parcial; es decir, si hubo respuesta tumoral ganglionar al tratamiento.

De los 47 pacientes con respuesta tumoral completa, 34 tuvieron ganglios linfáticos negativos (16.9% del total de pacientes). Estos pacientes presentaron en su mayoría tipo histológico carcinoma ductal invasivo NOS (85%), grado histológico pobremente diferenciado (67%) y tipo molecular Her2/neu (52.9%) seguido de triple negativo (26.4%). La respuesta completa varía en diversos trabajos de investigación, siendo tan bajas como 8% en el trabajo publicado por Alvarado et al., o 13% por Guarneri et al., hasta muy altas, como la reportada por Mittendorf et al. (51%). Usualmente las tasas de respuesta completa fluctúan entre 20 y 40% en otros estudios revisados⁽⁴²⁻⁴⁷⁾. En nuestro país no hay muchos trabajos de investigación sobre pacientes que fueran sometidas a terapia neoadyuvante. En su tesis doctoral, sobre eficacia de neoadyuvancia en pacientes triple negativo, Neciosup presenta una respuesta completa de 8.2% ⁽⁵⁸⁾. En otro estudio Neciosup et al., sobre factores asociados a la respuesta patológica a neoadyuvancia en pacientes triple negativo, reportan una tasa de respuesta patológica completa de 17.2%, asociando esta tasa de respuesta a factores como la edad, número de hijos o edad al primer embarazo ⁽⁵⁹⁾.

El tipo de respuesta al tratamiento variará no solo por las características intrínsecas del tumor sino también de los esquemas terapéuticos empleados. La intención de este estudio no es evaluar estos esquemas terapéuticos, sino definir las características del espécimen quirúrgico independiente al tipo de terapia recibida. De forma global, los resultados obtenidos en la presente investigación son comparables con lo reportado en otros estudios. Los tipos moleculares más frecuentes encontrados en las pacientes con respuesta completa de nuestro estudio, es similar a lo que se reporta en la bibliografía ⁽⁵²⁻⁵³⁾.

En cuanto a la edad de las pacientes, la media fue de 53.51, la menor fue 26 y la mayor fue 87 años. 31 casos fueron mujeres menores de 40 (15.4%), 29 de ellas, tuvo un subtipo histológico carcinoma ductal invasivo, NOS; 17 de ellas mostraron un inmunofenotipo luminal (11 de ellas, luminal B, y 6 luminal A); 8 fueron tipo HER2/NEU y 7, triple negativo. Ninguno de los casos mostró respuesta a la neoadyuvancia. 24 tuvieron respuesta parcial y 7 completa. En la investigación de Medina, realizada en Arequipa, el 79% de sus pacientes tuvieron una edad mayor de 40 años y solo 7.5% fueron menores de 40 años, en este estudio similar a lo evidenciado en el presente trabajo, no hallaron diferencias significativas al compararlos con los tipos moleculares⁽⁵⁴⁾. La Sociedad Americana de Cáncer, menciona que 1 de cada 8 neoplasias malignas de mama se dan en mujeres menores de 45, mientras que entre 2 y se encuentran en mayores de 55. Esto estaría en relación a que mientras más años se vive, habrá mayores oportunidades para daño genético (mutaciones) ⁽²³⁾.

La localización del tumor fue más frecuente en el cuadrante supero externo (49.8%), seguido de la localización retroareolar (19.4%). Similar a lo reportado en la bibliografía donde se describe una predominancia levemente mayor de carcinoma en las mamas izquierdas en comparación a las derechas. Además, la mayoría de casos se reportan en cuadrantes superiores externos, seguido del central, superior interno, inferior externo e inferior interno^(3-6,49).

El tipo de cirugía realizada en la mayoría de los casos fue mastectomía (196), las tumorectomías se realizaron únicamente en 7 casos (3.5%). Esto se correlacionaría con un diagnóstico temprano muy bajo. Por ejemplo, Spring L et al., en un estudio para evaluar la respuesta patológica completa postneoadyuvancia, reportaron que el número total de tumorectomías fue de 65 que corresponde al 38% de los casos estudiados⁽⁵⁰⁾. Esto, asociado al tamaño tumoral T2 - T3 evidenciado, haría notar la falta de diagnóstico precoz en nuestra población.

En el análisis bivariado, donde se compararon las características del tumor y la respuesta del tumor postneoadyuvancia, se encontró que existen diferencias significativas en la respuesta del tumor según el grado histológico, el tamaño tumoral y tipo molecular, lo que indica que podría haber asociación al igual que los estudios de Rouzier et al., quienes encontraron que los subgrupos basal y HER2 se asociaron con mayores tasas de respuesta completa ⁽⁵¹⁾. También estaría en relación con los estudios que señalan que el tipo molecular se asocia a características clínicas desfavorables al diagnóstico, triple negativo, HER2 y basal, en relación a los luminal⁽³⁴⁻⁴⁰⁾.

Debido a la importancia del tipo molecular, se realizaron comparaciones entre esta variable y las características intrínsecas e histopatológicas preneoadyuvancia, obteniendo diferencias significativas en relación al grado histológico y al tamaño tumoral, dos de los tres determinantes histopatológicos más importantes en relación a factores pronósticos, especialmente el grado histológico^(3, 17-19). No se profundizó en las asociaciones, dado que no fueron el objetivo principal del estudio.

Pero realzan lo propuesto por Rakha et al., quienes concluyeron que las pruebas moleculares y el grado nuclear deben complementarse en lugar de competir entre sí⁽³⁴⁾. Ambos ayudan a orientar el diagnóstico y considerar el pronóstico en cada caso de forma individualizada.

Es importante destacar la correlación del tipo molecular con el estado del tumor postneoadyuvancia. Esto, pese a que el tamaño muestral es pequeño, y que debería incorporarse otras variables que puedan intervenir en los resultados, exhibe la importancia del estudio del tipo molecular o de inmunofenotipo en el manejo del cáncer de mama, resaltando la necesidad imperiosa de implementar

adecuadamente los laboratorios de Anatomía Patológica en los diferentes niveles hospitalarios de nuestro país.

CONCLUSIONES

- 1) El subtipo histológico más frecuente fue, por mucho, el carcinoma ductal invasivo, NOS (86%); seguido del carcinoma lobulillar (4%). El resto de subtipos estudiados se presentaron en menor frecuencia.
- 2) El grado histológico más frecuentemente reportado fue el 2, seguido del 3, y finalmente el 1.
- 3) El tamaño tumoral más frecuente fue T2 (52.7%), seguido de T3 (44.8%), y en menor proporción T1 y T4 (1.5 y 1% respectivamente). Los ganglios linfáticos regionales fueron N1 en el 70.1% de casos, seguido de N0 (27.9%) y N2 (2%). Ninguno de los casos estudiados presentó al momento del diagnóstico metástasis a distancia.
- 4) Se identificó que el tipo molecular HER2 fue el más frecuente en comparación a estudios reportados por otros autores, lo que plantea la posibilidad de una mayor agresividad de inmunofenotipo en nuestro medio.
- 5) En los especímenes quirúrgicos se identificó que la mayoría de los casos mostró una respuesta tumoral parcial al tratamiento (70.1%), 47 pacientes (23.4%) completa, y un 6.5% sin respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. Los ganglios linfáticos se encontraron comprometidos por la neoplasia maligna en 119 casos, 79 estuvieron libres de neoplasia maligna y a 3 no se realizó linfadenectomía. 34 pacientes mostraron respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en su mayoría de tipo molecular HER2.
- 6) En cuanto a la edad de las pacientes, la media fue de 53.51, la menor fue 26 y la mayor fue 87 años; 31 fueron menores de 40 años, ninguno de los 31 casos de mujeres menores de 40 se mostró sin respuesta a la neoadyuvancia; 24 tuvieron respuesta parcial y 7 completa; sin embargo, al realizar las pruebas de análisis bivariado no se hallaron diferencias significativas, pero esto no excluye que con estudios más grandes se pueda encontrar asociación con la edad ya que el presente estudio no ha tenido esta finalidad. Como lo reportado por la bibliografía, la localización más frecuente fue el cuadrante superior externo y el tipo de cirugía

más realizada fue la mastectomía, esto último permitiría inferir la baja tasa de diagnóstico precoz en nuestra institución.

RECOMENDACIONES

1. El presente estudio ha mostrado la importancia de los estudios complementarios en anatomía patológica, particularmente de inmunohistoquímica, pese al tamaño muestral, y se ha resaltado la necesidad imperiosa de implementar adecuadamente los laboratorios de Anatomía Patológica en los diferentes niveles hospitalarios de ESSALUD de nuestro país.
2. Es necesario conocer el tipo molecular en las neoplasias epiteliales de mama, pues este es fundamental para el manejo de los mismos y su pronóstico. Se espera que estos resultados les permita tomar decisiones adecuadas para invertir en el desarrollo del departamento de patología. Ya que, al no realizar una inversión apropiada en el diagnóstico, se continuará viviendo en el pasado y confiando únicamente en la descripción histopatológica, sin tener en cuenta las oportunidades terapéuticas para la paciente como el pronóstico con el que se lidiaría.
3. El estudio generó interrogantes, como la posibilidad de un inmunofenotipo más agresivo en relación a otros medios nacionales e internacionales y la correlación entre respuesta al tratamiento e inmunofenotipo, por lo que sería recomendable realizarse estudios adicionales complementarios.
4. Por otro lado, es importante resaltar la necesidad de diagnósticos tempranos para disminuir el número de tratamientos más agresivos.
5. Un número considerable de casos (31) fueron menores de 40, esto sugeriría la recomendación del empleo de métodos de screening en este grupo etario.
6. En los hospitales de ESSALUD que cuenten con el servicio de Anatomía Patológica, debe establecerse un protocolo unificado para el estudio de estos especímenes, para una adecuada tipificación de estas neoplasias, así como para la factibilidad de desarrollar estudios multicéntricos.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. World Health Organization. International Agency for Research on cancer. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. [Internet] 2018. [Extraído el 12 de septiembre del 2018]. Disponible en <http://www.uic.org/new-global-data-globocan-2018>.
2. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen5. 2016.
3. Ellis G., Schnitt P., Sastre-Garau S.J., Bussolati X. et al., WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 4th ed. Lyon Press, Lyon; 2003.
4. Hicks DG, Lester SC. Diagnóstico en Patología de Mama. Primera edición. España. Editorial Marban. 2014.
5. Moinfar F. Essential of Diagnostic Breast Pathology. A practical approach. Primera edición. Alemania. Editorial Springer; 2007.
6. Schnitt S., Collins L., Biopsy Interpretation of The Breast. Segunda edición, Estados Unidos de América. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. 282-362.
7. Sanders M., Simpson J. Breast pathology. Primera edición. Estados Unidos de América. Demos Medical Publishing, LLC. 2014.
8. Koerner F. Diagnostic Problems in Breast Pathology. Estados Unidos de América. Saunders, Elsevier. 2009.
9. Lawton T. BREAST Cambridge Illustrated Surgical Pathology. Estados Unidos de América. Cambridge University Press. 2009.
10. Mills S., Sternberg's Histology for Pathologists, tercera edición. Filadelfia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
11. Rosen F. Rosen's Breast Pathology, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001.

12. O'Malley F., Pinder S., Mulligan A. Breast Pathology: A volumen in the series. Segunda edición. Estados Unidos de América. Saunders, Elsevier. 2011.
13. International Agency for Research on Cancer. Oral contraceptives combined In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 72. Hormonal Contraception and Postmenopausal Hormonal Therapy. IARC. 1999. 49-338.
14. Kelsey J., Gamion M., John E. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993; 15:36-47
15. Baron J. Smoking and strogen related disease. *Am J Epidemiol.* 1984; 119: 9-22
16. Pérez Sánchez M., Vela Chávez T.A., Mora Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria *Cancerología*, 2008; 3: 7-11
17. Munirah M., Siti-Aishah M., Reena M., Sharifah N., Rohaizak M., Norlia A., et al. Identification of different subtypes of breast cancer *Rom J Morpholmbryo.* I2011; 52(2):669-677
18. Álvarez Goyanes R.I., Escobar Pérez X., Camacho Rodríguez R., Orozco López M., Franco Odio S., Llanes L., Fernández, et al. Receptores hormonales y otros factores pronósticos en cáncer de mama en Cuba. *Cancerología*, 3 . 2008; 19-27
19. Carey L., Perou C., Livasy C., Dressler L., Cowan D., Conway K., et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study *JAMA*, 2006; 2492-2502
20. Schneeweiss A., Katrechko J., Sinn H.P. et al. Only grading has independent impact on breast cancer survival after adjustment for pathological response to preoperative chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2004;15:127-135
21. Louwman, M.W., Vriezen, M., van Beek, M.W., et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int. J. Cancer.* 2007; 121, 127-135.

22. Teshome, M.D. and Kelly K. Hunt, M.D. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer Mediget Department of Surgical Oncology. *TXSurgOncolClin N Am.* 2014 July; 23(3): 505–523.
23. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016.* Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
24. Newman et al. Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer treat res* 2008; 141: 79-98
25. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17; 406(6797):747-52.
26. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(19):10869-74
27. Li C.I., Anderson B.O., Daling J.R., Moe R.E. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA.* 2003a; 289:1421–1424.
28. Baulies S., Cusido M., Kanjaou N., Tresserra F., Gonzáles M., Rodriguez I., et al. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama precoz. España. *RevSenol Patol Mamar* 2013; 26:11-7
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials, *LanceT.* 2005; 1687-1717.
30. N. Wolmark, J. Wang, E. Mamounas, J. Bryant, B. Fisher, Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 30: 96-102
31. Gautam K, Xiangshan Z. Hamid B, Vimla B. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers *Cancer BiolTher.* 2010. 10(10): 955–960.
32. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005; 93:1046–1052.

33. Ogunbiyi S, Sooyung L, Mathew J, Leung Cheung K, Primary breast cancer in the elderly: a systematic literature review on histological type and clinical outcome. *Future Oncology*, Enero 2015; Vol. 11, No2.
34. Rahka E, Reis-Filho J, Baehner F, et al Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *BreastCancer Res.* 2010; 12(4): 207.
35. Xiaohong R. Yang, et al. Differences in Risk Factors for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev.* March 2007;16(3).
36. Weigelt B., Geyer F., Reis-Filho J, et al. Histological types of breast cancer: How special are they? *Molecular oncology* 4. 2010;192- 208
37. Arrechea M., Vicente F, Córdoba A., Beroiz B., Santamaría M, Guillen F..Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34 (2): 219-233
38. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cirugía y Cirujanos.* 2015;83(3):193---198
39. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplinska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:439-43
40. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the south of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009; 20:628-35.
41. Penault-Llorca F, Abrial C, Raouf I et al. Comparison of the prognostic significance of Chevalier and Sataloffs pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1221-1228.

42. Alvarado-Cabrero I, Alderete- Vazquez G, Quintal-Ramirez M, Patino M, Ruiz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status; Her2/Neu, and gross pathological findings. *Ann Diagn. Pathol.* 2009; 13:151-157
43. Guameri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J. Clin Oncol.* 2006; 24:1037-1044
44. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M et al. Loss of Her2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7381-7383
45. Untch M, Fasching P, Konecny G, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J. Clin Oncol.* 2011; 9: 3351-3357
46. Chevalier B, Roche H, Olivier J, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (EFC-HD) results in high histologic response rate. *Am J. Clin Oncol.* 1993;16:223-228
47. Symmans W, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4414-4422.
48. Pérez Sánchez M., Vela Chávez T.A., Mora Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria *Cancerología*, 3. 2008; 7–1
49. Haagensen C. *Diseases of the Breast*. Tercera edición. WB Saunders. Filadelfia. 1986.

50. Spring L, Greenup R, Niemierko A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(10):1216–1223
51. Rouzier R., Perou C., Symmans F., Ibrahim N., Cristofanalli M., Anderson K., et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Hemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16). August 15, 2005.
52. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-1281
53. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796-1804
54. Medina G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud publica* vol334 no 3. Lima Jul 2017.
55. Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos*. 2012; 2(1): 3-12
56. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294-300.
57. Pla Farnós M, Ponce J, Urruticoechea A, Carreras R. Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona; [Internet] 2015. [Extraído el 12 de septiembre del 2018]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/371468/mjpf1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
58. Silvia Neciosup Delgado. Eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo en el

Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas. Tesis doctoral. Perú. USMP FMH. 2013.

59. Neciosup S., Marcelo M., Ventura L., Vallejos C, Gómez H. Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo. Carcinomas. Volumen 1. Número 1. Julio 2011

