



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGIA Y LABORATORIO CLINICO

CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LAS
LESIONES INTRADUCTALES PAPILARES DE LA
MAMA PROCEDENTES DE MUESTRAS DE TEJIDO
MAMARIO RECIBIDAS EN EL INSTITUTO DE
PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR ARIAS
STELLA, 2018

Nombre del Autor: Dra. Stephanie Cristina Calle Andrés
Nombre del Asesor: Dr. Cristian Paul León Rabanal

LIMA – PERÚ
2019

RESUMEN

Objetivo

Describir las características histopatológicas de las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.

Tipo y diseño de estudio

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, cuya población estará conformada por todas la muestras de tejido mamario con sospecha de lesiones intraductales papilares recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.

La técnica de recolección de datos se realizara empleando la técnica documental, recurriendo así a fuentes de información secundaria como historias clínicas y base de datos histopatológicos, de las cuales obtendremos la información requerida para el estudio. Se elaborara una ficha de recolección de datos como instrumento de investigación.

Palabras Clave: Caracterización histopatológica, lesión Intraductal, lesiones papilares, tejido mamario.

I. INTRODUCCIÓN

Las lesiones intraductales papilares de la mama abarcan un amplio espectro de neoplasias con respecto a su manifestación clínica, características histológicas y potencial biológico, este grupo de neoplasias heterogéneas incluyen al papiloma intraductal (IDP) así como el IDP con hiperplasia ductal atípica (HDA) y al IDP con carcinoma ductal in situ (DCIS), al carcinoma papilar intraductal, al carcinoma papilar encapsulado y al carcinoma papilar sólido ⁽⁴⁾. La característica morfológica definitoria de estas lesiones es la presencia de centros fibrovasculares arborescentes que favorecen la proliferación epitelial. La identificación de la arquitectura papilar es a menudo sencilla. ^(1,2)

La incidencia de las lesiones papilares diagnosticadas está aumentando, en una serie de estudios realizados entre 2009 y 2011 se diagnosticaron lesiones papilares intraductales, papilomas intraductales con atipia, y carcinomas papilares, esta información recopilada de biopsias, imágenes, hallazgos clínicos, diagnósticos patológicos después de la extirpación de la lesión papilar, todos los valores se calcularon utilizando la prueba exacta de Fisher. ^(5,6)

Las lesiones papilares fueron extirpadas en 144 pacientes, revelando en un 19% la presencia de CDIS e HDA. En el 81% de estos casos las lesiones papilares intraductales no presentaron cáncer. Los pacientes con cáncer en el sitio de la lesión papilar tenían significativamente más probabilidades de tener un cáncer anatómicamente separado que los pacientes con lesión papilar benigna. ⁽⁵⁾

En un estudio realizado en Colombia, desde enero de 2004 hasta marzo de 2010, se recolectó en el registro personal de tumores mamarios información de 72 casos de tumores papilares intraductales del seno, Según la clasificación de la OMS, los papilomas centrales fueron los tumores papilares intraductales más frecuentes con 45 casos, seguidos de los papilomas periféricos con 18 casos. Hubo un caso de síndrome de papilomas múltiples intraductales, el cual se analizó por separado dadas sus características especiales. ⁽⁸⁾

De los 71 casos con tumores papilares intraductales, uno fue un hombre. El promedio y la mediana global de edad fueron de 48,3 años y 47 años, respectivamente. Al agrupar los papilomas centrales y los periféricos en la categoría de papilomas benignos, el promedio de edad para éstos fue de 47,4 años, para los pacientes con papilomas atípicos fue de 60 años y para aquellas con carcinomas papilares no invasivos (carcinomas papilares intraductales e intraquísticos) fue de 53,2 años. ⁽⁸⁾

La mediana de edad fue de 47 años en los casos de papilomas benignos (n=63), de 56 años en los de papilomas atípicos (n=3) y de 49 años en los de carcinomas papilares no invasivos (n=5). Sin embargo, esta diferencia en la mediana de edad no fue estadísticamente significativa (prueba de Kruskal-Wallis, p=0,11). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los 71 pacientes con tumores papilares intraductales, fueron la secreción por el pezón y la masa palpable. Un grupo se detectó por mamografía y otro pequeño grupo se detectó de manera incidental, como resultado de cirugías mamarias practicadas por otras indicaciones. ⁽⁸⁾

Las características histopatológicas de las lesiones papilares mamarias se resumen en la tabla 1.

	Intraductal papilloma	Papilloma with ADH or DCIS	Papillary DCIS	Encapsulated papillary carcinoma	Solid papillary carcinoma
Presentation	Single (central papilloma) or multiple lesions (peripheral papillomas)	Single (central papilloma) or multiple lesions (peripheral papillomas)	Multiple lesions	Single lesion	Single or multiple lesions
Architecture	Generally broad, blunt fronds	Generally broad, blunt fronds	Slender fronds, sometimes branching	Slender fronds, sometimes branching	Solid with inconspicuous delicate fibrovascular septa
Myoepithelial cells	Present throughout and at periphery	Mostly present throughout and at periphery May be attenuated in areas of ADH/DCIS	Absent or scant in papillae Present in attenuated form at the periphery of ducts	Usually absent throughout and at periphery	Absent within the solid papillary proliferation May be present or absent at the outer contours of the nodules
Epithelial cells	Heterogeneous non-neoplastic cell population: - Luminal cells - Myoepithelial cells - UDH - Apocrine metaplasia and hyperplasia	Focal areas of cells with architectural and cytological features of ADH or DCIS (usually low-grade) Background of heterogeneous non-neoplastic cell population	Entire lesion occupied by a cell population with architectural and cytological features of DCIS of low, intermediate or rarely high nuclear grade	Entire lesion occupied by a cell population with architectural and cytological features of DCIS of low, intermediate or rarely high nuclear grade Cribriform and solid patterns may be present	Entire lesion occupied by a cell population with architectural and cytological features appearing to be mostly of low nuclear grade Spindle cell component Neuroendocrine differentiation frequent Mucin production may be seen, which can be intracellular or extracellular

ADH, atypical ductal hyperplasia; DCIS, ductal carcinoma in situ; UDH, usual ductal hyperplasia

Tabla 1. Características histopatológicas de las lesiones papilares intraductales de la mama.

Los papilomas intraductales son la lesión más frecuente de la mama después de los fibroadenomas, son lesiones benignas que se caracterizan por proyecciones digitiformes y centros vasculares, cubiertas por una capa de células mioepiteliales y epiteliales, se pueden dividir en 2 grupos: central (solitarias) y periféricas (múltiples).⁽⁴⁾

Las lesiones papilares solitarias se localizan en la región retro areolar, cuando son múltiples son de localización periférica.⁽⁷⁾ El 65% de los papilomas benignos unilaterales se presentó en el seno izquierdo y el 35% en el seno derecho.⁽⁸⁾

El rango de edad de las pacientes con papilomas benignos es de 55 años con un rango de 25 años a 80 años.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los papilomas benignos fueron la secreción por pezón y la presencia de masa palpable.⁽⁸⁾

Hallazgos radiológicos de los papilomas benignos, detectados por mamografía fueron lesiones nodulares, ovales, de mayor densidad que el tejido mamario adyacente, localizadas en los cuadrantes mamarios, con o sin microcalcificaciones en su interior.^(4,8)

Macroscópicamente las lesiones centrales son tumores redondeados, bien circunscritos, con los papilomas centrales palpables pueden formar tumores redondos bien circunscritos con frondas papilares unidas por uno o más pedículos a la pared de un dilatado conducto. El tamaño de los papilomas centrales varía desde unos pocos milímetros hasta > 5 cm. La necrosis focal o la hemorragia pueden estar presentes, particularmente en lesiones más grandes. Por el contrario, los papilomas periféricos son por lo general, groseramente ocultos a menos que estén asociados con otros hallazgos.⁽⁴⁾

Histológicamente los papilomas centrales y periféricos se caracterizan por una estructura cohesiva pero arborescente compuesta de núcleos fibrovasculares cubiertos por una capa de células mioepiteliales con células epiteliales suprayacentes. La capa mioepitelial, que siempre está presente, puede ser casi imperceptible y las tinciones de inmunohistoquímica para los marcadores de células mioepiteliales son por ejemplo la

cadena pesada de miosina de músculo liso, calponina, o p63 puede ser muy útil en confirmar su presencia. ⁽⁴⁾

En otros casos, las células mioepiteliales pueden ser bastante prominentes y ocasionalmente se puede observar hiperplasia mioepitelial. La periferia de los espacios afectados también está rodeada por células mioepiteliales. El componente epitelial puede consistir en una capa de células cuboidales a columnares o puede mostrar focos de hiperplasia ductal habitual (HUD). ⁽⁴⁾

Las mitosis de células epiteliales están ausentes o son extremadamente raras.

Las áreas de hemorragia o infarto pueden ocurrir después de un procedimiento de punción o debido a la torsión de los núcleos fibrovasculares.

La fibrosis estromal se ve comúnmente y puede ser tan extensa que oscurece la arquitectura papilar subyacente. Tales lesiones se han llamado papilomas esclerosantes, una variante de los cuales es adenoma ductal. Los nidos epiteliales pueden quedar atrapados en las áreas de fibrosis y pueden simular un carcinoma invasivo. El epitelio, sin embargo, conserva una capa mioepitelial asociada, lo que confirma su naturaleza benigna. De manera similar, el desplazamiento de los nidos epiteliales puede estar presente en el tracto del sitio de biopsia de cicatrización después de una aspiración con aguja fina o una biopsia con aguja gruesa; esto puede crear una trampa interpretativa ya que tales áreas pueden confundirse con carcinoma invasivo. ⁽⁹⁾ Conductos en la región de un papiloma a menudo muestran ectasia, que puede ser una pista de la presencia de una lesión papilar en muestras de biopsia o excisión.

Papiloma con ADH y DCIS

Los papilomas con ADH y DCIS se caracterizan por la presencia de una población focal de células monótonas con las características citológicas y arquitectónicas de la neoplasia ductal de bajo grado. Las células mioepiteliales pueden ser escasas o ausentes de estos focos y las células epiteliales atípicas generalmente muestran una falta de tinción para las queratinas de alto peso molecular con una positividad uniforme para los receptores de estrógenos. ⁽¹⁰⁾

Los criterios de extensión y proporción se han utilizado para diferenciar el papiloma con ADH del DCIS dentro de un papiloma. El punto de corte según algunas autoridades es de 3 mm; se diagnostica un papiloma intraductal con ADH cuando la población epitelial atípica es <3 mm, mientras que el DCIS dentro de un papiloma se diagnostica cuando esta población atípica es ≥ 3 mm ⁽¹¹⁾. Mientras que algunos autores anteriores han utilizado un límite del 30% ⁽¹²⁾, recientemente revisado al 90% ⁽¹³⁾.

El Grupo de Trabajo de la OMS opinó que los criterios basados en el tamaño y la extensión deberían utilizarse en lugar de los criterios de proporción. En la práctica de rutina se reconoce que esta es una guía pragmática y que falta evidencia científica para este criterio de tamaño para diagnosticar DCIS de bajo grado dentro de un papiloma ^(3,4). Cuando se observan proliferaciones epiteliales con grado nuclear intermedio o alto, el diagnóstico de DCIS dentro de un papiloma debe realizarse independientemente de su extensión. ^(3,4)

Los papilomas con DCIS deben distinguirse del carcinoma papilar de CDIS / carcinoma intraductal. El CDIS papilar constituye un proceso papilar maligno in situ de nueva aparición en el cual no es identificable un papiloma benigno subyacente que aloja la

proliferación epitelial anormal y la presencia de neoplasia lobular en el contexto de un papiloma intraductal debe informarse como tal. ⁽⁴⁾

Genética

Los papilomas benignos son proliferaciones monoclonales se encontró una frecuencia más alta de mutaciones de activación de los genes PIK3CA, AKT1 y de la familia RAS en los papilomas benignos que en los carcinomas papilares. La pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 16p13 en la región del gen TSC2 / PKD1 se encontró en lesiones papilares benignas y en carcinomas papilares, mientras que LOH en el cromosoma 16q23 con el marcador D16S476 solo se encontró en lesiones papilares malignas. ⁽¹⁴⁾

Pronóstico y factores predictivos

Un papiloma central benigno sin cambios atípicos circundantes se asocia con un aumento doble en el riesgo de carcinoma de mama invasivo posterior; este riesgo es triple para los papilomas periféricos. ⁽¹⁵⁾

El riesgo de carcinoma posterior y recidiva local asociado con un papiloma atípico se ve oscurecido por la frecuente presencia concurrente de ADH o DCIS dentro del parénquima mamario circundante. Parecería que este riesgo está más relacionado con la presencia de ADH / DCIS fuera del papiloma que dentro de él. ⁽¹⁵⁾

Carcinoma papilar

El carcinoma papilar es una variante poco frecuente del cáncer de mama que representa solo del 1% al 2% de los carcinomas de mama. El carcinoma papilar se observa con mayor frecuencia en mujeres mayores, con una edad media en la séptima década, en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Casi la mitad de los casos están presentes como masa mamaria central, que por lo general se circunscribe a los estudios de imagen. Casi un tercio de los pacientes también informan secreción sanguinolenta del pezón. Las variantes de carcinoma papilar incluyen tipos encapsulados y sólidos. ^(2,4)

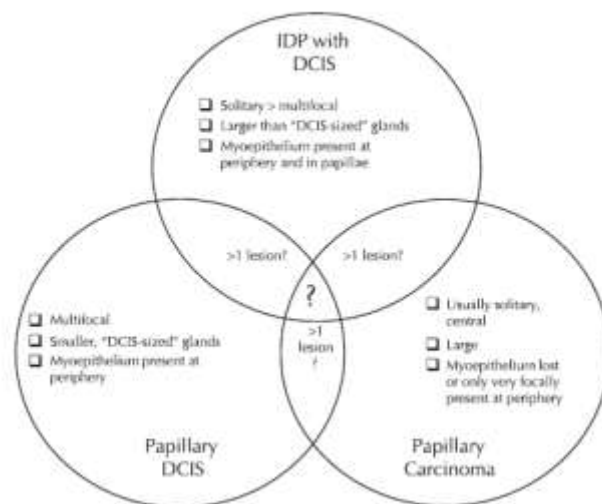


Tabla 2. Diagrama de las principales características morfológicas e inmunohistoquímicas útiles en la diferenciación del papiloma intraductal (PDI) con el carcinoma ductal in situ (CDIS), el CDIS papilar y el carcinoma papilar. Las áreas de superposición pueden representar la coexistencia de más de una lesión.

Carcinoma papilar intraductal

El carcinoma papilar intraductal es una proliferación epitelial neoplásica maligna no invasiva con características arquitectónicas papilares que se producen en la luz del sistema ductal-lobular. ⁽⁴⁾

Clínicamente el síntoma inicial puede ser un flujo a través del pezón, claro o sanguinolento, mientras que las lesiones localizadas más periféricas pueden presentarse como una masa; la presentación del carcinoma papilar intraductal es la del carcinoma ductal in situ (CDIS) en general, siendo las microcalcificaciones mamográficas la forma más frecuente de presentación. ⁽⁴⁾

Macroscópicamente no presenta una característica específica.

El examen microscópico muestra conductos y / o unidades lobulares de conductos terminales (TDLU) llenas de tallos fibrovasculares ramificados, delgados, cubiertos por una sola población celular de células epiteliales neoplásicas. Las células neoplásicas se pueden disponer en una o varias capas de células columnares que recubren los tallos de una manera ordenada y con una apariencia engañosamente suave, también conocida como patrón de células fusiformes estratificadas. ⁽¹³⁾

Las células tumorales también pueden formar estructuras micropapilares, cribiformes o sólidas que oscurecen los espacios entre las frondas papilares. Las células tumorales generalmente muestran características nucleares de grado bajo o intermedio. No hay o son escasas las células mioepiteliales interpuestas entre las papilas y la proliferación epitelial.

En la periferia de los conductos, la capa de células mioepiteliales están presentes, pero en una forma más o menos atenuada. ⁽¹⁷⁾

Carcinoma papilar encapsulado

Esta lesión es una variante del carcinoma papilar, que se caracteriza por núcleos fibrovasculares finos cubiertos por células epiteliales neoplásicas de grado nuclear bajo o intermedio y rodeado por una cápsula fibrosa. En la mayoría de los casos, no hay capa de células mioepiteliales dentro de las papilas o en la periferia de la lesión. ⁽⁴⁾

La incidencia del carcinoma papilar encapsulado es difícil de determinar. Menos del 2% de los carcinomas de mama son carcinomas papilares y solo una parte de estos son carcinomas papilares encapsulados. Estas lesiones ocurren en mujeres mayores con una edad promedio de 65 años. ^(4,18)

En el examen histopatológico, una cápsula fibrosa gruesa es evidente en el examen de baja potencia. La cápsula rodea un nódulo compuesto por delicados tallos fibrovasculares, cubierto por una población monomórfica de células epiteliales neoplásicas con núcleos de grado bajo o intermedio. Las células epiteliales están típicamente dispuestas en patrones sólidos o cribiformes. Ocasionalmente, las células pueden tener una apariencia más fusiforme. Los carcinomas papilares encapsulados típicamente carecen de células mioepiteliales tanto dentro de los núcleos fibrovasculares como en la periferia de la lesión. ⁽⁴⁾

El diagnóstico de carcinoma invasivo franco solo debe realizarse cuando los elementos epiteliales neoplásicos se infiltran más allá de la cápsula fibrosa de los carcinomas papilares encapsulados. La infiltración verdadera también debe diferenciarse cuidadosamente del atrapamiento de células epiteliales neoplásicas en la cápsula fibrosa y del desplazamiento epitelial al sitio de la biopsia, que se encuentra frecuentemente después de procedimientos de biopsia con aguja de lesiones papilares (un diferencial que se determina mejor en el examen histológico desde estudios inmunohistoquímicos para las células mioepiteliales no será útil en este contexto). ^(4,10)

Carcinoma solido papilar

Una forma distintiva de carcinoma papilar caracterizada por nódulos celulares expansivos estrechamente relacionados. Los núcleos fibrovasculares dentro de los nódulos son delicados y pueden pasar desapercibidos, por lo que el patrón de crecimiento parece sólido a bajo aumento. La diferenciación neuroendocrina es frecuente. El crecimiento invasivo convencional puede estar presente, a menudo con características mucinosas y / o neuroendocrinas.

A bajo aumento, el tumor forma masas celulares circunscritas múltiples formadas por estructuras similares a los conductos redondeadas, estrechamente apiladas, expandidas y solidificadas dispuestas en patrones contiguos, a veces "geográficos". Estos pueden estar incrustados en el estroma fibroso denso. Aunque los nidos celulares parecen no invasivos debido a su circunscripción, con frecuencia carecen de mioepitelio. Aquellas lesiones en las que los nidos exhiben una capa mioepitelial circundante se deben considerar variantes de (DCIS). Sin embargo, la mejor forma de clasificar las lesiones en las que algunos o todos los nidos carecen de una capa mioepitelial delimitadora es controvertida. La distinción precisa entre la enfermedad in situ y la invasiva en el carcinoma papilar sólido es difícil. Si existe la incertidumbre de que hay invasión, estas lesiones deben considerarse con fines de estadificación como carcinoma in situ. ^(3,4)

Sin embargo, la presencia de un patrón de rompecabezas geográficos con márgenes más irregulares e irregulares, junto con la ausencia de células mioepiteliales, puede ser considerado por algunos autores como una enfermedad invasiva. ^(1,4)

Característicamente el citoplasma es moderado en cantidad y finamente granular, aunque se pueden ver formas de anillos de sello. Las mitosis están constantemente presentes pero no son numerosas.

El crecimiento invasivo obvio del tipo infiltrante convencional puede coexistir y debe clasificarse según sus características. Dichos carcinomas invasivos frecuentemente tienen características mucinosas y / o neuroendocrinas, aunque pueden aparecer patrones histológicos ductales, lobulares o mixtos. ^(1,4)

II. OBJETIVOS

Formulación del problema:

¿Cuáles son las características histopatológicas de las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018?

Objetivo general:

- Describir las características histopatológicas de las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.

Objetivos específicos:

- Describir los principales tipos histológicos de las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.
- Describir los hallazgos macroscópicos las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.
- las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.
- las lesiones intraductales papilares de la mama en muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

El siguiente estudio a realizarse será de tipo observacional, ya que no se manipulara las variables, sino que se limitara a la observación y posteriormente a analizar las características histopatológicas de las lesiones intraductales papilares de la mama en una determinada población. Del mismo modo el estudio desarrollara un diseño descriptivo, retrospectivo y transversal.

Población:

Estará conformado por todas las muestras de tejido mamario recibidos en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella durante el año 2018.

Unidad de estudio:

Estará compuesta por muestras de tejido mamario con sospecha de lesiones intraductales papilares recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018.

Criterios de inclusión:

- Muestra de tejido mamario con sospecha de lesión intraductal papilar.
- Muestra de tejido mamario evaluada en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella.
- Muestra de tejido mamario con estudio por imágenes radiológicas previo.
- Muestra de tejido mamario analizada durante el periodo de enero a diciembre del año 2018.

Criterios de exclusión:

- Se excluirá a todas aquellos informes de la base de datos que sean inaccesibles o se encuentren incompletos.
- Se excluirá a todo informe que no cuente con referencia radiológica.

Tipo y técnica de muestreo:

Tipo de muestreo probabilístico y técnica de muestreo a utilizar será muestreo aleatorio simple.

Tamaño de la muestra:

Durante los últimos 4 meses se ha recepcionado 25000 biopsias y piezas quirúrgicas, se estima que para el periodo de estudio planteado contaremos con una total de 75000 muestras, estos datos se tomaran de la base de datos del Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella. Teniendo en cuenta que solo el 12% de los casos reportados corresponden a patologías mamarias.

Al finalizar el año realizaremos el cálculo mediante la fórmula del tamaño de muestra de la población conocida.

Definición operacional de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Tipo de registro
Lesión papilar intraductal	Presencia de centros fibrovasculares arborescentes, recubiertas por una proliferación epitelial.	Se refiere al diagnóstico histopatológico de la lesión papilar en las muestras incluidas en el estudio.	Cualitativa	Nominal	-Positivo -Negativo
Macroscopía Única o múltiple	Observación de cada pieza de tejido mamario recepcionada.	Resultados de la evaluación macroscópica de las muestras de tejido mamario.	Cualitativa	Nominal	-Única -Múltiple
Arquitectura Microscópica	Observación de detalles característicos microscópicamente de las diferentes lesiones papilares intraductales.	Resultados de observación microscópica de las muestras de tejido mamario.	Cualitativa	Nominal	-Papilar. -HDA o CDIS -Atipia citologica
Imagen radiológica	Lesión quística con una masa focal adherida a la pared del quiste en forma peduncular o sésil.	Se refiere al diagnóstico de lesión papilar, mediante un examen radiológico, no específico.	Cualitativa	Nominal	-Única -Múltiple
Tipos histológicos	Descripción según cada patrón citológico anormal el cual representa a cada una de las lesiones.	Clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud, en su guía sobre patología mamaria.	Cualitativa	Nominal	-Papiloma intraductal -Papiloma con HDA/ LGDCI -Carcinoma Ductal In Situ -Carcinoma papilar encapsulado -Carcinoma papilar solido

Procedimientos y técnicas:

Considerando las normas y procedimientos para la elaboración, desarrollo, presentación, evaluación y publicación del trabajo de investigación/tesis para las carreras de pregrado de medicina, tecnología médica, estomatología y enfermería, establecido por las facultades de medicina, de estomatología y de enfermería.

Procedimiento:

Presentación y registro:

Todo protocolo debe ser presentado inicialmente en la oficina de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Luego de ello a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación. El proyecto de investigación, aprobado por el asesor, deberá ser registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI), disponible en: <http://www.upch.edu.pe/upch/intranet/index.php/site/login>, luego realizar la ejecución del estudio propuesto.

Ejecución de la investigación:

Se deberá solicitar un permiso para uso de datos, mediante una carta formal dirigida a la Dirección Médica del Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, una vez aprobado el permiso, se deberá coordinar con el área de Ingeniería de Sistemas para que se realice la búsqueda en la base de datos del año solicitado.

Técnica e Instrumento:

Se utilizará la documentación como técnica de recolección de datos (fuentes secundarias), usando una ficha de recolección de datos basada en los objetivos del estudio, la paralización de las variables y las referencias bibliográficas.

La ficha de recolección de datos estará conformada por 4 secciones, que se describirán a continuación:

1. Primera sección enfocada en datos generales, edad y antecedentes ginecológicos.
2. Segunda sección enfocada a determinar la presencia de lesión papilar intraductal, así como la benignidad o malignidad de la lesión papilar.
3. Tercera sección enfocada en las características papilares de cada lesión, presencia de CDIS, HDA, presencia o ausencia de atipias citológicas.
4. Características del estudio radiológico realizado.

Aspectos éticos:

Debido al tipo de estudio a realizar (diseño retrospectivo), no se requerirá de la participación directa de pacientes, ni la manipulación de las muestras, ya que solo se realizará la recolección de datos de los reportes histopatológicos de cada caso.

No será necesaria la firma de un consentimiento informado.

No se registraran datos personales, a cada paciente se le asigna un código de identificación, el cual está debidamente registrada en la base de datos que se utilizara para la recolección de datos de este trabajo.

Los derechos de publicación y la información recolectada, solo los tendrá el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella y el investigador.

Plan de análisis:

Método y pruebas estadísticas a utilizar:

El análisis e interpretación de datos cualitativos, se obtendrá mediante el uso de frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que para las variables cuantitativas se estimaran las medidas de tendencia central (promedio) y medida de dispersión (desviación estándar), lo cual nos permitirá hacer manejable el cúmulo de información recogida durante la investigación y presentar los resultados en función de los objetivos propuestos.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Julie M. Jorns (2016) Papillary Lesions of the Breast: A Practical Approach to Diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: October 2016, Vol. 140, No. 10, pp. 1052-1059.
2. Shi Wei (2016) Papillary Lesions of the Breast: An Update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: May 2015, Vol. 140, No. 10, pp. 628-643.
3. G. MacGrogan, F.Moinfar, U.Raju. Intraductal papillary neoplasms: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003, pp. 76-80.
4. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon 2012, pp. 100-111.
5. Jean M. Seely, Raman Verma, Ania Kielar, Karl R. Smyth, Kalesha Hack, Monica Taljaard, Denis Gravel and Erin Ellison, Benign Papillomas of the Breast Diagnosed on Large-Gauge Vacuum Biopsy compared with 14 Gauge Core Needle Biopsy – Do they require surgical excision?, *The Breast Journal*, **23**, 2, (146-153), (2016).
6. M. Chung, T. Koenigsberg, N. Shapiro, S. Fineberg. Incidence of an Anatomically Separate Carcinoma of the Breast in Patients Diagnosed with a Papillary Lesion on Breast Core Biopsy. 13 January 2015
7. Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F (1984). Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Res Treat* 4: 117–128.
8. TORREGROZA-DIAZGRANADOS, Eduardo; GOMEZ, María Constanza. Tumores papilares intraductales del seno. *rev. colomb. cir.*, Bogotá, v. 25, n. 2, p. 131-150, June 2010.
9. Nagi C, Bleiweiss I, Jaffer S (2005). Epithelial displacement in breast lesions: a papillary phenomenon. *Arch Pathol Lab Med* 129: 1465–1469.
10. Mulligan AM, O'Malley FP (2007). Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 14: 108–119.
11. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD (1996). Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 78: 258–266.
12. Tavassoli FA, ed. (1999). Pathology of the breast, 2nd edition. 2nd Edition. Appleton & Lange: Stamford, Connecticut.
13. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA (2009). Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med* 133: 893–907.
14. Troxell ML, Levine J, Beadling C, Warrick A, Dunlap J, Presnell A, Patterson J, Shukla A, Olson NR, Heinrich MC, Corless CL (2010). High prevalence of PIK3CA/AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast. *Mod Pathol* 23: 27–37.
15. Dupont WD, Page DL (1985). Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312: 146–151.
16. Koerner F (2010). Papilloma and papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 27: 13–30.
17. Tse GM, Tan PH, Lui PC, Gilks CB, Poon CS, Ma TK, Law BK, Lam WW (2007). The role of immunohistochemistry for smoothmuscle actin, p63, CD10 and cytokeratin 14 in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol* 60: 315–320.

18. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES (1994). Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 25: 802–809.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto:

El estudio será costado en su totalidad por el investigador.

RECURSOS	Materiales	Cantidad	Costo x unidad	Costo total
Bienes	Papel bond A4	1 millar	S/ 9.90	S/ 9.90
	Folder manila	4 unidades	S/ 0.50	S/ 2.00
	Lapiceros	4 unidades	S/ 1.00	S/ 4.00
	Otros bienes	-	-	S/ 20.00
Servicios	Fotocopias e impresiones	-	-	S/ 200.00
	Movilidad	-	-	S/ 100.00
Honorarios profesionales	Apoyo 01	-	-	S/ 930.00
	Apoyo 02	-	-	S/ 930.00
			Monto total	S/ 2196.00

Cronograma:

Actividades	2018		2019				Recoleccion de datos	Recoleccion de materiales
	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.		
Búsqueda y revisión de bibliografía	X	X	X				hrs. Hombre	libros, revistas
Selección de tema de investigación		X					hrs. Hombre	compu
Elaboración del proyecto		X					hrs. Hombre	compu
Presentación del proyecto		X					hrs. Hombre	compu
Identificación de sujetos y poblacion			X				hrs. Hombre	compu
Recoleccion de datos			X				hrs. Hombre	compu
Analisis de datos				X	X		hrs. Hombre	compu
Interpretacion de resultados					X		hrs. Hombre	compu
Conclusiones						X	hrs. Hombre	compu
Redaccion de inform final						X	hrs. Hombre	compu
Presentacion de informe						X	hrs. Hombre	compu

VI. ANEXOS

Ficha de recolección de datos

Caracterización histopatológica de las lesiones intraductales papilares de la mama procedentes de muestras de tejido mamario recibidas en el Instituto de patología y Biología Molecular Arias Stella, 2018

Código de identificación: Q2018.....

1. datos generales

Edad:

Antecedentes ginecológicos:

Tipo de muestra:

a) core b) exceresis c) pieza compleja

2. Características

Macroscópicamente:

a) única b) múltiple

Microscópicamente:

Tipo de lesión:

a) Benigna b) maligna

3. Característica citológica

A) SIN ATIPIA b) HDA c) CDIS d) CON ATIPIA

Clasificación de la lesión papilar

a) Papiloma intraductal

b) Papiloma con HDA/ LGDCI

c) Carcinoma Ductal In Situ

d) Carcinoma papilar encapsulado

e) Carcinoma papilar solido