Artículos originales

Perfil histológico e inmunohistoquímico del carcinoma micropapilar invasor de mama en Cienfuegos: elevada frecuencia del fenotipo triple negativo

Histological and Immunohistochemical Profile of Invasive Micropapillary Breast Carcinoma in Cienfuegos: High Frequency of the Triple Negative Phenotype

Javier Martínez Navarro[1] Daniel Artiles Martínez[2] Lisanka Fumero Roldán[1] Niuvys Valera Rodríguez[1] Geisy Gálvez González[3]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cuba
[2] Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro, Santa Clara, Cuba
[3] Ministerio de Salud Pública, La Habana, La Habana, Cuba

Cómo citar este artículo:
Martínez-Navarro J, Artiles-Martínez D, Fumero-Roldán L, Valera-Rodríguez N, Gálvez-González G. Perfil histológico e inmunohistoquímico del carcinoma micropapilar invasor de mama en Cienfuegos: elevada frecuencia del fenotipo triple negativo. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2026 [citado 2026 Nov 19]; 16(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1704

Resumen

Fundamento: el carcinoma micropapilar invasor de mama es una variante poco frecuente pero agresiva, debido a su gran linfotropismo, frecuencia de compromiso ganglionar, alta incidencia tisular independiente del tamaño tumoral y del componente micropapilar. No existen datos previos sobre su comportamiento en la provincia Cienfuegos ni en la región central de Cuba.
Objetivo: caracterizar el perfil histológico e inmunohistoquímico del carcinoma micropapilar puro de mama en pacientes diagnosticadas en Cienfuegos.
Método: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos que incluyó 40 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma micropapilar puro. Se analizaron variables demográficas, histopatológicas e inmunohistoquímicas (RE, RP, HER2, Ki-67), estableciéndose la clasificación molecular según St. Gallen 2013.
Resultados: la edad media fue 60,7 años. Predominaron los tumores T2 (22 casos; 55 %), el grado histológico 2 (22 casos; 55 %) y la invasión angiolinfática estuvo presente en 40 casos (100 %). El subtipo molecular más frecuente fue Luminal B HER2 negativo (14 casos; 35 %), seguido del triple negativo (13 casos; 32,5 %; IC 95 %: 19,9 %-48,0 %). El Ki-67 fue ≥20 % en 30 casos (75 %).
Conclusiones: el carcinoma micropapilar en Cienfuegos presenta una frecuencia de triple negativo (13 casos; 32,5 %; IC 95 %: 19,9 %-48,0 %) superior a la reportada en la literatura internacional, lo que sugiere un perfil molecular más agresivo, aunque sin correlación con desenlaces clínicos.

Palabras clave: carcinoma invasor, cáncer de mama, inmunohistoquímica, neoplasias de la mama triple negativas

Abstract

Foundation: invasive micropapillary breast carcinoma is a rare but aggressive variant due to its strong lymphotropism, frequent lymph node involvement, and high tissue incidence independent of tumor size and micropapillary component. No previous data exist on its behavior in Cienfuegos province or in the central region of Cuba.
Objective: to characterize the histological and immunohistochemical profile of pure micropapillary breast carcinoma in patients diagnosed in Cienfuegos.
Method: a descriptive, retrospective case series study was conducted, including 40 patients with a histopathological diagnosis of pure micropapillary carcinoma. Demographic, histopathological, and immunohistochemical variables (ER, PR, HER2, Ki-67) were analyzed, and the molecular classification was established according to St. Gallen 2013.
Results: the mean age was 60,7 years. T2 tumors predominated (22 cases; 55 %), as did histological grade 2 (22 cases; 55 %), and angiolymphatic invasion was present in 40 cases (100 %). The most frequent molecular subtype was Luminal B HER2-negative (14 cases; 35 %), followed by triple-negative (13 cases; 32,5 %; 95 % CI: 19,9 %–48,0 %). Ki-67 was ≥20 % in 30 cases (75 %).
Conclusions: micropapillary carcinoma in Cienfuegos presents a higher frequency of triple-negative carcinoma (13 cases; 32,5 %; 95 % CI: 19,9 %–48,0 %) than that reported in the international literature, suggesting a more aggressive molecular profile, although without correlation with clinical outcomes.

Key words: invasive carcinoma, breast cancer, immunohistochemistry, triple-negative breast neoplasms

Recibido: 2026-08-18 12:13:10
Aprobado: 2026-09-10 16:11:43

Correspondencia: Javier Martínez Navarro. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. jmn771213@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del carcinoma de mama se manifiesta en un espectro de subtipos histológicos de pronóstico diverso.[1] Dentro de este espectro, el carcinoma micropapilar invasor (CMI) destaca por su comportamiento particularmente agresivo a pesar de su baja frecuencia (0,9 % - 2,6 % de los casos).[2] El carcinoma micropapilar invasor desde su descripción inicial en 1993 por *Siriaunkgul* y *Tavassoli*, ha generado una atención clínico-patológica sostenida, motivada por su morfología única y su precoz capacidad metastásica.[3]

El CMI de la mama histopatológicamente, se caracteriza por la presencia de pequeños nidos, mórulas o formaciones seudopapilares de células tumorales que carecen de eje fibrovascular central y se disponen flotando dentro de espacios lacunares claros rodeados por un estroma fibrocolagenoso delicado que genera una arquitectura que recuerda a una "esponja". El rasgo citoarquitectural fundamental es la polaridad celular invertida: el ápice de las células tumorales se orienta hacia el exterior del nido, en contacto directo con el estroma circundante, mientras que la superficie basal mira hacia el interior del grupo celular, lo que contrasta con la polaridad normal de los carcinomas ductales convencionales.

Las células citológicamente, presentan citoplasma granular o eosinófilo y núcleos con bordes irregulares o festoneados, con grado nuclear variable (predominantemente 2 o 3). El tumor puede presentarse puro cuando más del 90 % del componente invasivo muestra este patrón o mixto cuando se acompaña de otras líneas histológicas. Es esta última forma es la más frecuente, además se observa de manera característica una marcada invasión linfovascular asociada a los espacios lacunares peritumoral y la elastosis estromal suele ser un hallazgo acompañante frecuente.[4,5,6]

El comportamiento clínico del CMI es notablemente ominoso, ya que se asocia de forma independiente con una alta incidencia de invasión linfovascular y metástasis a los ganglios linfáticos axilares, incluso, en tumores de pequeño tamaño.[3] Aunque algunos estudios recientes sugieren que, tras un tratamiento adecuado, la supervivencia podría ser comparable a la del carcinoma invasivo de tipo no especial (NST) (por sus siglas en inglés)[4,7] el consenso general, respaldado por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es que el CMI presenta un pronóstico adverso.[3]

En este contexto, la caracterización inmunohistoquímica del CMI se fundamenta en el panel estándar de marcadores pronósticos y predictivos:

- Receptores de estrógeno (RE).
- Receptores de progesterona (RP).
- Factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).
- Índice de proliferación celular Ki-67.

Estos cuatro biomarcadores constituyen la base de la clasificación molecular de los carcinomas de mama (Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Triple Negativo) y guían la decisión terapéutica en cuanto a hormonoterapia, terapia anti-HER2 y quimioterapia adyuvante.[8] En el caso específico del CMI, diversos reportes en la literatura han descrito un predominio del fenotipo luminal, con elevados porcentajes de positividad para RE y RP, una frecuencia variable de sobreexpresión de HER2 y un índice proliferativo Ki-67 frecuentemente elevado.

Lo paradójico de este subtipo radica en que, a pesar de su perfil molecular aparentemente favorable (hormono-dependiente), presenta un comportamiento clínico agresivo, con alta tasa de invasión linfovascular y metástasis ganglionar,[3,4] lo que sugiere que los mecanismos de diseminación metastásica podrían ser independientes o solo parcialmente explicados por estos marcadores convencionales. Por tanto, la determinación sistemática de RE, RP, HER2 y Ki-67 en el CMI no solo es esencial para el manejo terapéutico de las pacientes, sino también para estratificar el riesgo real de recurrencia en la población analizada, en la que no existen datos previos que caractericen este subtipo tumoral.[9,10]

La implementación de este estudio en la provincia Cienfuegos adquiere una relevancia trascendental, sustentada en dos pilares fundamentales: el epidemiológico-asistencial y el de desarrollo de capacidades diagnósticas locales.

No existen reportes previos que caractericen el comportamiento clínico-patológico e inmunohistoquímico del CMI en la población de Cienfuegos ni en la región central de Cuba. Dada la agresividad demostrada de este subtipo, su

identificación y caracterización precisa son esenciales para una correcta estratificación del riesgo y para evitar el subtratamiento de pacientes que podrían ser manejadas como portadoras de un carcinoma de mama más indolente. Generar datos locales permitirá comparar el perfil de nuestro territorio con las series internacionales publicadas, evaluar si existen diferencias en la frecuencia, presentación clínica o perfil molecular que pudieran estar influenciadas por factores genéticos o ambientales propios de esta población. Esto constituye un paso indispensable hacia la personalización de la terapéutica oncológica en la provincia.

Este estudio se beneficia del reciente funcionamiento del primer laboratorio de inmunohistoquímica fuera de La Habana, ubicado en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, que ya presta servicios a pacientes de Cienfuegos. Esta capacidad tecnológica regional no solo hace factible el estudio del CMI, sino que también responde a un vacío de conocimiento: la caracterización inmunohistoquímica de este subtipo agresivo en la región central de Cuba, donde hasta ahora no existían datos locales que orientaran el diagnóstico y el tratamiento de precisión.

Se realiza esta investigación que tiene como objetivo: caracterizar el perfil histopatológico e inmunohistoquímico del CMI de mama en pacientes diagnosticadas en la provincia Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos, a partir de informes anatomopatológicos de pacientes diagnosticadas con CMI puro de mama en el Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos, entre enero de 2023 y diciembre de 2025.

Durante este período se diagnosticaron en el Hospital un total de 218 carcinomas de mama. De ellos, 58 casos (26,6 %) correspondieron a carcinoma con componente micropapilar: 40 en su variante pura y 18 en su variante mixta asociada a otros subtipos histológicos. Se excluyeron los 18 casos con componente mixto. La muestra final quedó conformada por 40 pacientes con diagnóstico de CMI puro, lo que representó el 18,3 % del total de carcinomas de mama diagnosticados en el período y el 69,0 % de los tumores con componente micropapilar.

El Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima es el centro de referencia provincial para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama en Cienfuegos, por lo que la totalidad de los carcinomas de mama diagnosticados en la provincia durante el período de estudio fueron procesados en este centro. La muestra analizada refleja, por tanto, la casuística provincial de CMI puro en el período estudiado. El proceso de selección de la muestra se resume a continuación. (Fig.1).

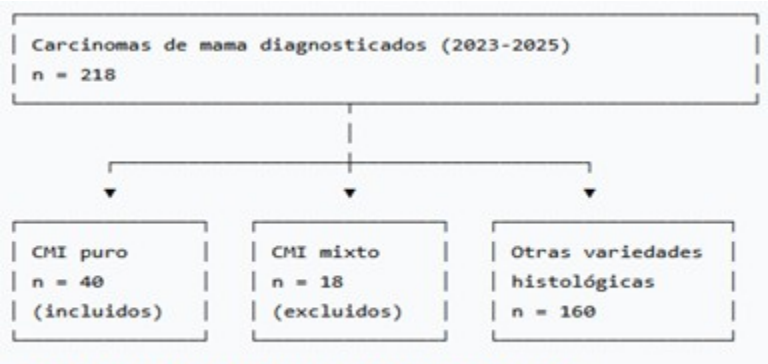


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra

Las variables analizadas se agruparon en tres categorías:

- Variables demográficas y clínicas: edad (años), sexo (femenino/masculino) y lateralidad (mama izquierda/mama derecha).

- Variables histopatológicas: variante histológica (CMI puro), tamaño tumoral expresado en centímetros y categorizado según el sistema TNM (T1 ≤2 cm, T2 >2-5 cm, T3 >5 cm), grado histológico según el sistema de *Nottingham-Scarff-Bloom-Richardson* (grados 1, 2 y 3) e invasión angiolinfática (presente/ausente).
- Variables inmunohistoquímicas: RE, RP, HER2 e índice de proliferación celular Ki-67. A partir de estos cuatro marcadores se estableció la clasificación molecular según los criterios del consenso de St. Gallen 2013:[11]
- Luminal A (RE positivo, RP ≥20 %, HER2 negativo, Ki-67 <20 %).
- Luminal B HER2 negativo (RE positivo, RP <20 % o Ki-67 ≥20 %, HER2 negativo).
- Luminal B HER2 positivo (RE positivo, HER2 positivo, cualquier RP y Ki-67), HER2 enriquecido (RE negativo, RP negativo, HER2 positivo).
- Triple Negativo (RE negativo, RP negativo, HER2 negativo).

Las determinaciones inmunohistoquímicas se realizaron en el laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, que constituye el centro de referencia para la región central de Cuba. Se empleó un inmunoteñidor automatizado. Se utilizaron anticuerpos monoclonales para RE, RP, HER2 y Ki-67 sobre cortes histológicos de tejido fijado en formol e incluido en parafina, se siguieron los protocolos estandarizados del laboratorio.

La interpretación de RE y RP se consideró positiva ante cualquier tinción nuclear ≥1 % en células tumorales. Para HER2 se aplicaron los criterios ASCO/CAP 2018: 0 y 1+ como negativo, 3+ como positivo. El Ki-67 se expresó como porcentaje de células tumorales con tinción nuclear positiva. Se estableció el punto de corte en ≥20 % para alto índice proliferativo. La interpretación de las determinaciones inmunohistoquímicas fue realizada de forma colegiada por el grupo de cinco patólogos del centro de referencia, mediante segunda lectura ciega, según se detalla en el apartado de control de calidad.

La evaluación histopatológica e inmunohistoquímica fue realizada por un grupo de cinco patólogos con experiencia en patología mamaria, adscritos al laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, centro de referencia para la región central de Cuba. Todos los casos fueron sometidos a una segunda lectura ciega por un patólogo distinto del evaluador inicial.

Se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación del CMI y los criterios de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (por sus siglas en inglés) 2018 para la interpretación de HER2. La clasificación de CMI puro (componente micropapilar >90 % del área invasiva) y la interpretación de los marcadores RE, RP, HER2 y Ki-67 fueron discutidas de forma colegiada por el grupo y las discrepancias se resolvieron por consenso. El laboratorio cuenta con un programa de control de calidad interno documentado. No se calculó formalmente el coeficiente de concordancia, Inter observador (kappa de Cohen u otro), lo que se reconoce como una limitación del estudio.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables continuas se describieron mediante media ± desviación estándar y mediana con rango. Para las proporciones clave se calcularon intervalos de confianza del 95 % mediante el método de Wilson, apropiado para muestras pequeñas y proporciones alejadas de 0,5. No se realizaron pruebas de comparación de proporciones dado el carácter descriptivo del estudio y el tamaño muestral reducido. El procesamiento de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 26,0 para Windows.

El estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. Se garantizó la confidencialidad de los datos mediante el anonimato de las historias clínicas. Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en material de archivo anatomopatológico, no se requirió consentimiento informado adicional. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional (Acuerdo. 126/10-06-2025).

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de CMI puro, lo que representó el 18,3 % de todos los carcinomas de mama diagnosticados en el período y el 69,0 % de los tumores con

componente micropapilar. La edad media fue de 60,7 ± 12,9 años, con una mediana de 61 años (rango: 35-82). El grupo etáreo más frecuente fue el de 60-69 años (14 casos; 35,0 %), seguido por el de 50-59 años (9 casos; 22,5 %). El 97,5 % de las pacientes fueron de sexo femenino (39 casos) y se registró un solo caso masculino (2,5 %). La mama izquierda estuvo afectada en 22 casos (55,0 %) y la derecha en 18 casos (45,0 %). (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes con CMI

Variable	n = 40
Edad (años), media ± DE	60,7 ± 12,9
Edad (años), mediana (rango)	61 (35-82)
Grupo etáreo n (%)	
<40 años	3 (7,5)
40-49 años	4 (10,0)
50-59 años	9 (22,5)
60-69 años	14 (35,0)
70-79 años	6 (15,0)
≥80 años	4 (10,0)
Sexo, n (%)	
Femenino	39 (97,5)
Masculino	1 (2,5)
Lateralidad, n (%)	
Mama izquierda	22 (55,0)
Mama derecha	18 (45,0)

El tamaño tumoral medio fue de 3,1 ± 1,7 cm. Según la categoría T, predominaron los tumores T2 (22 casos; 55,0 %), seguidos de T1 (15 casos; 37,5 %) y T3 (3 casos; 7,5 %). En cuanto al grado histológico, el grado 2 fue el más frecuente (22 casos; 55,0 %), seguido del grado 3 (11 casos; 27,5 %) y el Grado 1 (7 casos; 17,5 %). En relación con los componentes del grado histológico, predominó el Grado tubular 3 en 29 casos (72,5 %), en correspondencia con la arquitectura micropapilar característica de este subtipo. La invasión angiolinfática estuvo presente en 40 casos (100 %). (Tabla 2).

Tabla 2. Características histopatológicas del CMI

Variable	n = 40
Tamaño tumoral (cm), media ± DE	3,1 ± 1,7
Categoría T, n (%)	
T1 (≤2 cm)	15 (37,5)
T2 (>2-5 cm)	22 (55,0)
T3 (>5 cm)	3 (7,5)
Grado histológico, n (%)	
Grado 1	7 (17,5)
Grado 2	22 (55,0)
Grado 3	11 (27,5)
Invasión angiolinfática, n (%)	40 (100)

El índice proliferativo Ki-67 fue ≥20 % en 30 casos (75,0 %), con una media de 38,9 % (±24,8). El subtipo más frecuente fue Luminal B HER2 negativo (14 casos; 35,0 %), seguido del triple negativo (13 casos; 32,5 %). Los subtipos Luminal A y HER2 enriquecido representaron 6 casos (15,0 %) y 4 casos (10,0 %) respectivamente, mientras que Luminal B HER2 positivo constituyó 3 casos (7,5 %). (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución por subtipo molecular del CMI, basada en el perfil inmunohistoquímico

Subtipo molecular	n	%
Luminal A	6	15,0
Luminal B (HER2-)	14	35,0
Luminal B (HER2+)	3	7,5
HER2 enriquecido	4	10,0
Triple negativo	13	32,5
Total	**40**	**100,0**

La agrupación por fenotipo luminal vs. no luminal se presenta a continuación. El fenotipo luminal en su conjunto (Luminal A + Luminal B) representó 23 casos (57,5 %), mientras que los subtipos no luminales (HER2 enriquecido + triple negativo) constituyeron 17 casos (42,5 %). (Tabla 4).

Tabla 4. Agrupación por fenotipo luminal y no luminal del CMI

Grupo	n	%
Luminal total (Luminal A + Luminal B)	23	57,5
No luminal (HER2 enriquecido + Triple Negativo)	17	42,5
Total	**40**	**100,0**

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye, hasta donde alcanza la indagación de los investigadores, la primera caracterización histopatológica e inmunohistoquímica del CMI puro de mama en la provincia Cienfuegos. Los hallazgos obtenidos confirman el comportamiento agresivo de este subtipo, a la vez que revelan particularidades en su perfil molecular que merecen ser analizadas en el contexto de la literatura internacional.

La frecuencia relativa del CMI puro en esta serie (18,3 % del total de carcinomas de mama) es notablemente superior a la reportada en la literatura internacional (0,9 %-2,6 %). Esta diferencia podría explicarse por la revisión dirigida de todos los informes anatomopatológicos del período, lo que pudo haber incrementado la detección de casos que en la práctica rutinaria no se habrían clasificado como CMI. No puede descartarse, además, la existencia de particularidades poblacionales que merecen ser investigadas en estudios multicéntricos.

En cuanto a las características demográficas, la edad media de 60,7 años y el predominio de pacientes posmenopáusicas son coherentes con lo descrito en series internacionales.[2,3] La presencia de un caso masculino (1/40; 2,5 %), aunque poco frecuente, ha sido documentada en la literatura y se asocia con un pronóstico particularmente adverso.[2]

Desde el punto de vista histopatológico, el predominio de tumores T2 (22 casos; 55,0 %) y de grado histológico 2 (22 casos; 55,0 %) es comparable con otras series publicadas[3,7] sin embargo, merece destacarse la elevada proporción de grado tubular 3 (29 casos; 72,5 %), hallazgo que refleja la arquitectura micropapilar característica, pobre en formación de túbulos, y que constituye un rasgo histológico distintivo de este subtipo.[3] Un hallazgo importante de este estudio es la presencia de invasión angiolinfática en 40 casos (100 %). Si bien la literatura describe tasas muy elevadas de invasión angiolinfática en el CMI, que oscilan entre el 60 y el 90 % según las series, la universalidad de este fenómeno en esta muestra subraya la propensión metastásica inherente a este subtipo histológico, incluso, en tumores de pequeño tamaño.[2,3,12] Esta observación tiene una implicación clínica directa: todo diagnóstico de CMI debe alertar al clínico sobre un alto riesgo de diseminación linfovascular, independientemente del tamaño tumoral.

A diferencia del predominio Luminal descrito en la mayoría de las series internacionales, donde los subtipos luminales representan entre el 70 y el 90 % de los casos,[2,3] en esta muestra el fenotipo Luminal total (Luminal A + Luminal B) constituyó 23 casos (57,5 %). El subtipo triple negativo representó 13 casos (32,5 %; IC 95 %: 19,9 %-48,0 %), una frecuencia superior a la descrita en revisiones amplias de la literatura.[3,7] Este hallazgo sugiere que, en nuestra población, el CMI podría presentar un perfil molecular más agresivo que el documentado en otras regiones geográficas, lo cual estaría en consonancia con la heterogeneidad regional del cáncer de mama descrita en Latinoamérica y el Caribe.[13]

Varias hipótesis podrían explicar esta divergencia. Factores genéticos o epigenéticos propios de la población cubana podrían condicionar una distribución molecular diferente de este subtipo histológico.[14] El tamaño limitado de la muestra (40 casos) podría magnificar la proporción de determinados subtipos, no obstante, la elevada frecuencia de triple negativo en esta serie, unida a 30 casos (75,0 %) con Ki-67 ≥20 % y a una media de Ki-67 del 38,9 %, refuerza la noción de que el CMI en esta población es un tumor de alta agresividad biológica. La paradoja de un subtipo histológico que, cuando expresa receptores hormonales, se comporta de forma más agresiva que otros carcinomas luminales, ya ha sido señalada en la literatura.[2,3] Los hallazgos de esta investigación añaden una capa adicional a esta paradoja al revelar una frecuencia elevada del fenotipo triple negativo.[14]

Es importante precisar que la caracterización de perfil más agresivo en esta serie se sustenta exclusivamente en el perfil inmunohistoquímico (elevada frecuencia de triple negativo, alto índice de Ki-67 y presencia universal de invasión angiolinfática), y no en desenlaces clínicos observados. El presente estudio no recolectó datos sobre estado ganglionar, recurrencia locorregional, metástasis a distancia ni supervivencia global o libre de enfermedad. Por tanto, las inferencias sobre agresividad deben interpretarse como una caracterización biológica y molecular del tumor, y no como una confirmación de peor pronóstico clínico de esta población. La comprobación de esta hipótesis requerirá estudios prospectivos con seguimiento clínico adecuado.

Las implicaciones clínicas de estos resultados,

aunque potencialmente relevantes, deben interpretarse con cautela, dado que el estudio no evaluó desenlaces clínicos. La determinación sistemática del panel inmunohistoquímico (RE, RP, HER2, Ki-67) en todas las pacientes con CMI es esencial para la caracterización biológica del tumor y para orientar la toma de decisiones terapéuticas.[15] El estudio adquiere una importancia renovada ante la posibilidad de que una proporción considerable de estas pacientes presente un fenotipo triple negativo, con las connotaciones terapéuticas que ello implica,[5,16,17] no obstante, la confirmación de un impacto pronóstico real requerirá estudios prospectivos con seguimiento clínico.

El presente estudio presenta limitaciones que deben ser reconocidas. El tamaño muestral (40 casos) es reducido, lo que limita la generalización de los resultados y no permite realizar análisis inferenciales. Su carácter retrospectivo y unicéntrico implica que los hallazgos deben ser interpretados con cautela. No se incluyeron datos sobre estado ganglionar, recurrencia, metástasis a distancia ni supervivencia, lo que impide establecer una correlación entre el perfil inmunohistoquímico observado y los desenlaces clínicos. En consecuencia, las conclusiones sobre un perfil más agresivo deben entenderse como una caracterización biológica y molecular, y no como una confirmación de peor pronóstico clínico. El intervalo de confianza del 95 % para la frecuencia de triple negativo fue amplio (19,9 %-48,0 %), reflejo del tamaño muestral reducido, por lo que la estimación puntual debe interpretarse con cautela y requiere confirmación en series mayores.

La clasificación histológica del CMI puro depende de un umbral morfológico (>90 % del componente invasivo) sujeto a variabilidad interobservador. Aunque la evaluación se realizó mediante segunda lectura ciega y discusión colegiada por un grupo de cinco patólogos del centro de referencia, no se calculó formalmente el coeficiente de concordancia interobservador (kappa de Cohen u otro), lo que constituye una limitación. Por último, aunque no se registraron casos HER2 2+, debe señalarse que no se realizó hibridación *in situ* (FISH) como prueba confirmatoria.

Futuros estudios con un diseño prospectivo y multicéntrico, que incluyan un mayor número de pacientes y datos de seguimiento, serán necesarios para confirmar si la elevada frecuencia de triple negativo observada en la serie es un hallazgo consistente en la población cubana y para determinar su verdadero impacto pronóstico. Asimismo, deberían incorporar doble lectura ciega independiente con cálculo de concordancia interobservador.

El CMI de mama en Cienfuegos se presenta predominantemente en mujeres posmenopáusicas, con tumores T2, grado histológico 2 e invasión angiolinfática en el 100 % de los casos. La clasificación molecular reveló un predominio del fenotipo Luminal B y una frecuencia de triple negativo (13 casos; 32,5 %; IC 95 %: 19,9 %-48,0 %) superior a la reportada en la literatura internacional. Este hallazgo sugiere un perfil molecular más agresivo, si bien debe interpretarse que no se evaluaron desenlaces clínicos, así como el tamaño muestral reducido y el carácter retrospectivo del estudio. Un total de 30 casos (75,0 %) presentaron Ki-67 alto.

Estos hallazgos constituyen la primera caracterización del CMI en la región central de Cuba y sugieren un perfil molecular más agresivo en la población estudiada. La disponibilidad del laboratorio de inmunohistoquímica de Villa Clara es un recurso clave para el diagnóstico de precisión en estas pacientes. Se requieren estudios prospectivos con seguimiento para confirmar estos resultados y su impacto pronóstico.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Roles de autoría:

1. Conceptualización: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

2. Curación de datos: Javier Martínez Navarro, Lisanka Fumero Roldán, Niuvys Valera Rodríguez.

3. Análisis formal: Javier Martínez Navarro, Lisanka Fumero Roldán.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.

5. Investigación: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

6. Metodología: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

7. Administración del proyecto: Javier Martínez Navarro, Lisanka Fumero Roldán.

8. Recursos: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

9. Software: Geisy Galvez González, Niuvys Valera Rodríguez.

10. Supervisión: Javier Martínez Navarro, Lisanka Fumero Roldán, Niuvys Valera Rodríguez.

11. Validación: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

12. Visualización: Lisanka Fumero Roldán, Niuvys Valera Rodríguez, Geisy Galvez González.

13. Redacción del borrador original: Javier Martínez Navarro, Lisanka Fumero Roldán.

14. Redacción – revisión y edición: Javier Martínez Navarro, Daniel Artiles Martínez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021;32(10):1216-35.

2. Oz O, Alkan F, Irmak R, Zengel B, Kocatepe D, Guray M, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of epithelial-mesenchymal transition biomarkers in the invasive micropapillary cancer of the breast. Int J Breast Cancer. 2024;23(5):73.

3. Cheng LH, Yu XJ, Zhang H, Zhang HJ, Jia Z, Wang XH. Advances in invasive micropapillary carcinoma of the breast research: A review. Medicine (Baltimore). 2024;103(1):e36631.

4. Qiu P, Cui Q, Huang S, Zhang Y, Zhang H, Luo H. An overview of invasive micropapillary carcinoma of the breast: past, present, and future. Front Oncol. 2024;14(1):1435421.

5. Yang YL, Liu BB, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(8):799-805.

6. Kramer Z, Budai A, Pesti A, Kulka J, Tokés AM. Invasive micropapillary carcinoma of the breast and invasive breast carcinoma of no special type: a comparison of claudin proteins' expression and its impact on survival. Pathol Oncol Res. 2024;30(1):1611987.

7. Wang R, Li N, Wang XJ, Chen T, Zhang H, Cheng Y, et al. Differences in the clinicopathological characteristics of pure and mixed invasive micropapillary breast carcinomas from eastern China. Ann Transl Med. 2021;9(5):412.

8. Orrantia E, Anchondo P, Acuña LE, Gómez FO, Ramírez CA. Subtypes of breast cancer. En: Mayrovitz HN. Breast Cancer[Internet]. Brisbane:Exon Publications;2022[citado 20/6/2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/.

9. Ambrosini A, Di Donato F, Saragoni L, Cserni G, Rakha E, Foschini MP. Prognostic markers of microinvasive breast carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancers. 2023;15(11):3007.

10. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-66.

11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.

12. Liu YB, Gao XT, Huang LY, Liu XL. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in invasive micropapillary carcinoma of the breast. Arch Med Sci. 2024;20(2):428-35.

13. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, De Camargo M, De Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. Lancet Reg Health Am. 2022;13(1):100308.

14. García R, Llanes L, García L, Hernández V, Agüero M, Sánchez L, et al. Carcinoma de mama triple negativo. Estudio anatomo-estadístico.

Medicentro Electrón[Internet]. 2022[citado 12/7/2026];27(1):[aprox. 12p.]. Disponible en: https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3656/3024.

15. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021;113(7):808-19.

16. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: current and future perspectives. Int J Oncol. 2020;57(6):1245-61.

17. Martínez J, Annicharico JL, Rangel H, Mateus OE, Rivera EE. Predominio del subtipo molecular Luminal B en un grupo de mujeres con cáncer de mama infiltrante del Eje Cafetero de Colombia: Análisis por técnica de inmunohistoquímica. Rev Med Risaralda[Internet]. 2022[citado 3/11/2026];28(2):[aprox. 10p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672022000200100&lng=en.