

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



“EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN HNCASE- AREQUIPA 2022”

Tesis presentada por el Bachiller:

Medina Paredes, Gonzalo Jesús

para optar el Título Profesional de

Médico Cirujano

Asesor:

Dr. Moron Escobar, Hernan David

Arequipa- Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
MEDICINA HUMANA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 09 de Marzo del 2023

Dictamen: 008568-C-EPMH-2023

Visto el borrador del expediente 008568, presentado por:

2016200451 - MEDINA PAREDES GONZALO JESUS

Titulado:

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL CÁNCER DE
MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN HNCASE- AREQUIPA 2022**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29338064 - MONTES CACERES MIGUEL
DICTAMINADOR**




**29362406 - TACO CORNEJO JUSTO ENRIQUE
DICTAMINADOR**



**29660143 - MENDOZA DEL SOLAR CHAVEZ GONZALO
DICTAMINADOR**




DEDICATORIAS



A mi madre y hermanas, por su constante apoyo y paciencia. A mi abuelo José, gracias por todo, siempre te recordaré.

AGRADECIMIENTOS



A Dios, por hacer todo esto posible. A mis padres y hermanas, por brindarme el apoyo necesario durante esta travesía. A mis amigos, que me acompañaron en este camino.

RESUMEN

En la presente investigación tuvimos como objetivo principal determinar la expresión y el valor pronóstico del receptor de la progesterona en el cáncer de mama multifocal versus unifocal en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa.

Es una investigación observacional, retrospectiva y transversal. Se revisaron historias clínicas e informes anatomo patológicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo comprendido entre enero del 2019 y diciembre del 2022 que cumplieran con los criterios de selección propuestos. Para el análisis posterior de los resultados se utilizó la prueba chi cuadrado.

Se identificaron 210 pacientes, siendo 50,9% >60 años a nivel global pero en el caso de los casos multifocales predominaron las edades entre 40 y 60 años. En el grado del tumor, se encontró la predominancia de T2 con 119 pacientes (56.7%): multifocal 53.8%, unifocal 57%. Referente al grado histológico, resalto G2 con 133 pacientes (63.3%): multifocal 61.5%, y unifocal 63.7%.

En el estadio TNM, en cáncer multifocal prepondero el estadio II con 12 pacientes (46.2%), al igual que en el unifocal con 95 pacientes (51.7%). En la acción terapéutica, se optó por mastectomía en 17 pacientes (65.4%) en el multifocal, no obstante, en el unifocal se prefirió la cirugía de conservación en 102 pacientes (55.4%). Siendo un dato estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

El tipo histológico de cáncer más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo con 158 pacientes (75.3%). En cuanto al receptor de progesterona, en 131 pacientes (62.3%) fue positivo, en el cáncer multifocal 18 pacientes (69.2%) y en el unifocal 113 pacientes (61.4%). Referente al inmunofenotipo molecular, en el caso de cáncer multifocal, resalto el fenotipo luminal B con 13 pacientes (50%). Similar situación en cáncer de mama unifocal: con 110 pacientes (59.8%) con luminal B.

En cuanto a la supervivencia según la multifocalidad de cáncer de mama, tenemos como resultado 42 pacientes vivos (100%) en luminal A, 121 pacientes vivos (98.4%) en luminal B, 22 pacientes vivos (88%) en Her-2, 19 pacientes vivos (95%) en triple negativo. Estas diferencias son significativas: $p < 0.029$.

Con nuestros resultados concluimos que el receptor de progesterona de forma independiente no predice diferencias significativas entre el cáncer de mama multifocal y unifocal en cuanto a sobrevida global, más si en compañía del receptor de estrógeno.

Palabras claves: Receptor de Progesterona, Neoplasia de Mama, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

In the present investigation, our main objective was to determine the expression and prognostic value of the progesterone receptor in multifocal versus unifocal breast cancer at the Carlos Alberto Seguin Escobedo National Hospital, Arequipa.

It is an observational, retrospective and cross-sectional investigation. Medical records and pathological reports of patients diagnosed with breast cancer during the period between January 2019 and December 2022 who met the proposed selection criteria were reviewed. For the subsequent analysis of the results, the chi-square test was produced.

210 patients were identified, 50.9% being >60 years globally, but in the case of multifocal cases, ages between 40 and 60 years predominated. In the tumor grade, the predominance of T2 was found with 119 patients (56.7%): multifocal 53.8%, unifocal 57%. Regarding the histological grade, G2 stood out with 133 patients (63.3%): multifocal 61.5%, and unifocal 63.7%.

In the TNM stage, in stage II preponderant multifocal cancer with 12 patients (46.2%), as in unifocal cancer with 95 patients (51.7%). In the therapeutic action, mastectomy was chosen in 17 patients (65.4%) in multifocal, however, in unifocal conservation surgery was preferred in 102 patients (55.4%). Being a statistically significant data ($p < 0.05$).

The most frequent histological type of cancer was invasive ductal carcinoma with 158 patients (75.3%). Regarding the progesterone receptor, it was positive in 131 patients (62.3%), in multifocal cancer 18 patients (69.2%) and in unifocal cancer 113 patients (61.4%). Regarding the molecular immunophenotype, in the case of multifocal cancer, I highlight the luminal B phenotype with 13 patients (50%). Similar situation in unifocal breast cancer: with 110 patients (59.8%) with luminal B.

Regarding survival according to the multifocality of breast cancer, we have as a result 42 alive patients (100%) in luminal A, 121 alive patients (98.4%) in luminal B, 22 alive patients (88%) in Her-2, 19 patients alive (95%) in triple negative. These differences are significant: $p < 0.029$.

With our results, we conclude that the progesterone receptor independently does not predict significant differences between multifocal and unifocal breast cancer in terms of overall survival, especially when accompanied by the estrogen receptor.

Keywords: Progesterone receptor, Breast Neoplasm, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las enfermedades que más afectan a mujeres y hombres en menor proporción, con miles de casos nuevos año a año, representando una de las causas de mayor morbilidad del mundo. Esta patología consiste en la proliferación descontrolada de las células mamarias y puede iniciar en cualquier punto de la glándula, ya sea en las células de los conductos o de los lobulillos. Con el tiempo puede diseminarse y propagarse a través de la sangre o vasos linfáticos produciendo metástasis en diversos tejidos del cuerpo. Más del 99% de casos ocurren en mujeres. (1,2)

En cuanto a su etiología, aun no se conocen en su totalidad las causas ni los mecanismos que impulsan su desarrollo, por lo que es importante evaluar los factores de riesgo que pueden ser edad avanzada, sexo femenino, antecedentes familiares y personales de cáncer de mama, factores de riesgo reproductivo y uso de hormonas exógenas. Al desarrollarse frecuentemente de manera silenciosa para luego generar molestias notables recién en estados muy avanzados, es necesario implementar una cultura de prevención en la sociedad que garantice un mayor interés de las personas por acudir a los hospitales y realizarse chequeos preventivos y así lograr un descarte temprano de esta enfermedad. (3)

La evaluación de pacientes con cáncer de mama requiere una evaluación triple mediante evaluación clínica, imágenes y biopsia de tejido. La mamografía sigue siendo la modalidad más utilizada para el diagnóstico a pesar de no ser sensible en mujeres jóvenes, en las que se puede utilizar la ecografía mamaria. Finalmente, también es importante resaltar la utilidad de la resonancia magnética, para ubicar posibles cánceres ocultos, y a la biopsia de tejido, que al mostrarnos la naturaleza del tejido cancerígeno podremos realizar un manejo más adecuado y completo de la enfermedad (3).

Su tratamiento se basa en los principios de reducir la posibilidad de recurrencia local y el riesgo de diseminación metastásica. El control local se puede lograr mediante la cirugía con o sin radioterapia, y en caso existir riesgo metastásico, se opta por la terapia sistémica que puede ser terapia dirigida, ámbito donde entran a tallar los receptores hormonales que expresa el tumor, el más estudiado actualmente es el de estrógeno, en este trabajo nos enfocaremos en uno de los que aún no se dijo la última palabra como es el receptor de progesterona.

Actualmente catalogado mayormente como dependiente de la expresión del receptor de estrógeno, buscaremos demostrar su importancia como marcador pronóstico independiente del cáncer de mama (3). Así como asociarlo mediante la investigación de su expresión a una de las clasificaciones más sencillas de esta neoplasia, como es la basada en el número de focos o tumores de la enfermedad, así como la distancia existente entre ellos, pudiendo ser unifocales, multifocales o multicéntricos (4).



ÍNDICE

DEDICATORIAS	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	vi
CAPITULO I PLANTEAMIENTO TEÓRICO	12
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
1.1 Determinación del problema	13
1.2 Enunciado del problema	13
1.3 Descripción del problema	13
1.3.1 Área del conocimiento	13
1.3.2 Análisis de variables	13
1.3.2.1 Variables independientes	13
1.3.2.2 Variables dependientes	14
1.3.2.3 Variables intervinientes	14
1.3.3 Interrogantes básicas	15
1.3.4 Tipo de investigación	15
1.3.5 Diseño de investigación	15
1.3.6 Nivel de investigación	15
1.4 Justificación del problema	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. General	16
2.2. Específicos	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1. Definición	17
3.2. Epidemiología y Factores de riesgo	17
3.3. Características Clínicas	18
3.4. Diagnóstico	18
3.4.1. Clasificación TNM	20
3.4.2. Clasificación Histológica	20
3.4.3. Unifocalidad, Multifocalidad y Multicentricidad	21
3.4.4. Biomarcadores del Cáncer de mama	21

Receptor de Estrógeno (RE)	22
Receptor de Progesterona (RP)	23
3.5. Tratamiento	24
4. HIPÓTESIS	25
CAPITULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	26
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN	27
1.1. Técnica	27
1.1.1. Inmuhistoquímica	27
1.2. Instrumentos	27
1.3. Materiales	27
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN	27
2.1. Ámbito	27
2.2. Temporalidad	27
2.3. Unidades de estudio	28
2.4. Criterios de Selección	28
2.4.1. Criterios de inclusión	28
2.4.2. Criterio de exclusión	28
2.4.3. Procedimiento de muestreo	28
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	28
3.1. Organización	29
3.2. Recursos	29
3.2.1. Humanos	29
3.2.2. Materiales	29
3.2.3. Financieros	29
3.2.4. Institucionales	29
3.3. Validación del instrumento	30
3.4. Estrategias para manejo de resultados	30
CAPITULO III RESULTADOS	31
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	32
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46





CAPITULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Determinación del problema

La expresión del receptor de progesterona en el cáncer de mama multifocal es menor en comparación con el cáncer de mama unifocal, lo que se traduce en un peor pronóstico.

1.2 Enunciado del problema

¿Como es la expresión del receptor de progesterona en el cáncer de mama multifocal versus unifocal y cuál es su valor pronostico?

1.3 Descripción del problema

1.3.1 Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área Específica: Medicina Humana
- Especialidad: Ginecología oncológica
- Línea: Cáncer de Mama

1.3.2 Análisis de variables

1.3.2.1 Variables independientes

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
Expresión del receptor de progesterona en el cáncer de mama multifocal/multicéntrico	Receptor de progesterona presente	Cualitativa Nominal
	Receptor de progesterona ausente	
	Receptor de progesterona presente	Cualitativa

Expresión del receptor de progesterona en el cáncer de mama unifocal	Receptor de progesterona ausente	Nominal
--	----------------------------------	---------

1.3.2.2 Variables dependientes

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
Valor pronóstico de la expresión del receptor de progesterona en el cáncer de mama multifocal/multicéntrico	Clasificación de Miller y Payne	Cualitativa Ordinal
	Tiempo de Sobrevida Global	Cuantitativa Discreta
Valor pronóstico de la expresión del receptor de progesterona en el cáncer mama unifocal	Clasificación de Miller y Payne	Cualitativa Ordinal
	Tiempo de Sobrevida Global	Cuantitativa Discreta

1.3.2.3 Variables intervinientes

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
Edad	<40 años	Cuantitativa Discreta
	40-60 años	
	>60 años	
Localización	Derecha	Cualitativa Nominal
	Izquierda	
Clasificación TNM del cáncer de mama	Tamaño del tumor (T)	Cualitativa Ordinal
	Compromiso linfático (N)	
	Presencia de metástasis (M)	
Grado histológico del cáncer de mama	G1	Cualitativa Ordinal
	G2	
	G3	

Estadificación TNM del cáncer de mama	I	Cualitativa Ordinal
	II	
	III	
	IV	
Tipo de Operación	Mastectomía	Cualitativa Nominal
	Conservación	
Tipo Histológico del cáncer de mama	CDI	Cualitativa Nominal
	CLI	
	Otros	
Clasificación molecular del cáncer de mama	Luminal A	Cualitativa Nominal
	Luminal B	
	Triple Negativo	
	Her – 2	

1.3.3 Interrogantes básicas

- ¿Cuál es la utilidad de los receptores hormonales en el tratamiento de cáncer de mama?
- ¿Cuánto es el tiempo de sobrevida global en cáncer de mama multicéntrico/multifocal y focal?
- ¿Cuál es la respuesta a quimioterapia neoadyuvante según la expresión del receptor de progesterona?

1.3.4 Tipo de investigación

Analítico

1.3.5 Diseño de investigación

Observacional, retrospectivo y transversal

1.3.6 Nivel de investigación

Nivel correlacional

1.4. Justificación del problema

“El cáncer de mama es actualmente la neoplasia maligna más diagnosticada en todo el mundo, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados, y la principal causa de muerte por cáncer en los países en desarrollo. Por ello es necesario reconocer e investigar los posibles factores involucrados en su desarrollo, que nos permitan encontrar nuevas vías de tratamiento y por ende una mejor evolución de nuestros pacientes.” (2)

“Uno de los factores que faltan por dilucidar completamente es el receptor de progesterona, si bien ya se sabe que su presencia con el receptor de estrógeno representa un mejor valor pronostico y de sobrevida, esto por ser la célula más diferenciada permitiendo disponer de mayores probabilidades de éxito con el tratamiento, aun no se confirma si en el cáncer de mama multifocal tendrá efectos similares, al tener este tipo de neoplasia una biología tumoral más agresiva y por lo tanto podría estar expresando en menor proporción el receptor de progesterona, a diferencia del unifocal que por ser más localizado, menos agresivo y más diferenciado expresaría el receptor de progesterona con mayor frecuencia.” (4,5)

Finalmente, como estudiante de medicina humana, durante las practicas clínicas en Ginecología, constantemente observe multitud de pacientes que acuden a consultar por sufrir esta neoplasia, por lo que al ofrecer nuevas posibilidades de tratamiento a través de la determinación del receptor de progesterona se podrá llegar a mayor porcentaje de la población y lograr un mejor manejo de la patología.

2. OBJETIVOS

2.1. General

Determinar la expresión y el valor pronostico del receptor de la progesterona en el cáncer de mama multifocal versus unifocal.

2.2. Específicos

- Determinar la utilidad del receptor de progesterona en el cáncer de mama.
- Determinar el tiempo de sobrevida global en pacientes con cáncer de mama multifocal versus unifocal.

- Establecer la utilidad del receptor de progesterona como base del tratamiento del cáncer de mama.
- Determinar la respuesta a quimioterapia según la expresión del receptor de progesterona.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Definición

“El cáncer de mama es la neoplasias malignas más frecuente en el sexo femenino a nivel mundial, es producida por la proliferación y multiplicación excesiva e incontrolable de las células de la glándula mamaria, pudiendo estar su origen en cualquier parte de esta, como en los lobulillos, en los conductos o en su tejido conectivo” (1). “De los mencionados, el inicio del cáncer usualmente se asocia a los conductos mamarios al presentarse una hiperproliferación ductal, que dependiendo de la exposición a factores de riesgo carcinogénicos puede determinar el desarrollo de tumores benignos o malignos, estos últimos podrían generar en un plazo variable metástasis en cualquier parte del cuerpo. Adicionalmente, en busca de encontrar una explicación tanto al inicio como a la progresión del cáncer se plantearon dos hipótesis, siendo una la teoría de las células madre cancerosas, que propone como responsables del origen a las células madre y a las mutaciones genéticas o epigenéticas que estas sufran. La otra es la teoría estocástica que sugiere un inicio de cada subtipo a partir de un tipo cualquiera de célula. Ambas teorías cuentan con el respaldo de múltiples estudios e investigaciones, no obstante, ninguna de ellas logra explicar completamente el origen del cáncer de mama humano” (6).

3.2. Epidemiología y Factores de riesgo

“El cáncer de mama actualmente es uno de los mayores problemas de salud del mundo, afectando tanto a mujeres como a hombres, si bien en estos últimos con una incidencia mucho menor, generando miles de pérdidas humanas año tras año.” (3)

“Según los datos del Observatorio Global del Cáncer, durante el año 2018 se registraron aproximadamente 2 088 849 casos nuevos de cáncer de mama a nivel mundial y se estima que fue la causa del fallecimiento de 626.679 personas, un dato

preocupante pues de cada 4 casos nuevos de cáncer uno es de mama, a nivel de nuestro país la situación no cambia mucho, registrándose 6985 casos nuevos y 1 858 muertes por su causa, por lo que no debemos bajar la guardia e incidir aún más en la prevención y diagnóstico precoz de los pacientes para así lograr salvar miles de vidas al administrar el tratamiento en las etapas tempranas de la enfermedad.” (7,8)

“Los factores de riesgo que predisponen a sufrir cáncer de mama se han clasificado en no modificables y modificables, teniendo en el primer grupo al origen étnico, la raza, los antecedentes familiares de cáncer y las variantes genéticas predisponentes, mientras que en el segundo grupo encontramos a la dieta, la inactividad física, la terapia hormonal exógena, el consumo de alcohol, exposición ambiental y ocupacional y los factores reproductivos femeninos como la menarquia temprana, nuliparidad y mayor edad en el primer embarazo a término.” (9)

3.3. Características Clínicas

“Los síntomas y signos del cáncer de mama varían de acuerdo con el momento y la etapa en que se encuentre la enfermedad, en la etapa temprana los síntomas son muy inespecíficos y poco evidentes, pero a medida que avanza la enfermedad se clarifican generando molestias visibles. Las principales manifestaciones son la aparición de una masa o bulto indoloro en la mama, dolor o sensibilidad, ulceraciones en la piel, piel de naranja, signo clásico de un cáncer avanzado, cambios en el pezón, secreciones y enrojecimiento en pezón.” (2,3)

“Es importante enfatizar que el cáncer de mama al ser una de las patologías que se desarrolla de manera más silenciosa es necesario implementar y fortalecer los sistemas de prevención y detección en salud para así poder brindar controles periódicos gratuitos a todas las mujeres, solo así podremos vencer poco a poco a este cáncer que es el que a más mujeres les quita la vida año a año.” (2,3)

3.4. Diagnóstico

“Para obtener un diagnóstico certero y adecuado del cáncer de mama es necesario considerar y tener como pilares a la evaluación clínica, los métodos imagenológicos y la biopsia del tejido, además de tener conjunto a esto una red de cribado o

detección temprana de la enfermedad que garantice la captación y descarte de cáncer en el mayor número posible de mujeres, elevando las probabilidades de cirugías conservadoras en lugar de la administración de quimioterapia o radioterapia.” (3,10)

“Una parte importante de las técnicas de detección temprana del cáncer de mama son los métodos imagenológicos, empezando por la mamografía, la cual es la que lleva mayor tiempo siendo utilizada en este campo y es la única que ha demostrado por medio de estudios científicos una reducción considerable de la mortalidad por esta enfermedad, parte de esto gracias al establecimiento del sistema BIRADS que permitió unificar conocimientos mundialmente y lograr un mejor manejo y seguimiento de los casos, señalando los momentos indicados para hacer evaluaciones más amplias y biopsias. Presenta limitaciones tales como su casi nula utilidad en mujeres menores de 40 años y mamas densas, exámenes falsos positivos, la radiación, el dolor y los efectos psicológicos que pueden generar con su realización. Un avance importante fue la estandarización.” (3,10)

“Buscando compensar estas deficiencias de la mamografía se ha optado por complementarla con otras técnicas imagenológicas tales como la ecografía mamaria, resonancia magnética o la tomosíntesis. La ecografía permite la detección de masas ocultas y precisar claramente las dimensiones, márgenes y características morfológicas e internas de los tumores diferenciado además malignos de benignos, sin embargo, su eficiencia depende excesivamente de la experiencia del operador lo que determina su principal limitación al no contar todos los centros de salud con un experto.” (10,11)

“En cuanto a resonancia magnética, es quizás la futura sucesora de la mamografía como método de detección primario de cáncer mamario si se logra disminuir sus costos, que es el principal impedimento actualmente para su uso masivo. Permite conocer las características morfológicas, moleculares y genéticas de los tumores, determina los más proclives a hacer metástasis, detecta tumores no detectados en la ecografía ni en la mamografía y al no utilizar radiación no estimula el desarrollo de futuras neoplasias” (12).

“A la espera de lograr una aplicación masiva factible de la resonancia magnética, se comenzó a aplicar la tomosíntesis, una mamografía “evolucionada”, que a diferencia de la tradicional permite obtener una imagen tridimensional de la mama logrando así una mejor evaluación. Si bien significa la exposición al doble de radiación de una mamografía normal permite un mejor cribado de la enfermedad y menores falsos positivos por lo que es una herramienta a tomar en cuenta” (10,12).

Por último, en la biopsia tenemos una parte clave del diagnóstico del cáncer de mama ya que revela las características del tumor o masas detectadas y confirma si es o no de carácter maligno, orientándonos a iniciar y elegir la mejor opción de tratamiento y manejo.

3.4.1. Clasificación TNM

“La más utilizada mundialmente para describir la extensión y diseminación del cáncer, así como precisar su estadio y probable pronóstico. Esta clasificación considera las características del tumor, de los ganglios linfáticos y de la presencia o no de metástasis” (13). “Desde el año 2017, la AJCC incorporó a la clasificación histológica y a los biomarcadores en busca de una mejor evaluación de la neoplasia.” (13,14)

3.4.2. Clasificación Histológica

El origen del cáncer de mama es muy heterogéneo ya que puede iniciarse prácticamente en cualquier célula de la glándula mamaria, sin embargo, el que se manifiesta con mayor frecuencia es el adenocarcinoma de mama. De los diversos tipos que tiene resaltan:

- **Carcinoma ductal in situ (CDIS):** “Lesiones precursoras de cáncer de mama invasivo, circunscritas al sistema ductal mamario. El tipo comedón es el más peligroso al poder presentar necrosis, pleomorfismo y mitosis elevada.” (15,16)
- **Carcinoma ductal invasivo (CDI):** “Tipo histológico más común de los cánceres de mama invasivos (55%). Forma estrellada irregular característica.” (15,16)
- **Carcinoma lobulillar invasivo (CLI):** “Segundo tipo de cáncer de mama invasivo en importancia y frecuencia (5 - 15%), suele presentarse en pacientes

mayores que tuvieron CDI. El aumento en su incidencia reciente se ha asociado al uso de terapias de reemplazo hormonal.” (15,16)

3.4.3. Unifocalidad, Multifocalidad y Multicentricidad

Basada en la cantidad de tumores que presente la paciente que sufre de cáncer de mama, en esta clasificación están presentes:

- “Cáncer de mama unifocal (UBC): En la evaluación de la glándula mamaria solo se halla un tumor primario, epitelial, maligno e invasivo.” (4)
- “Cáncer de mama múltiple (MBC): Define la presencia de dos o más lesiones o tumores primarios simultáneos, invasivos, epiteliales y malignos dentro de una misma mama, separados por al menos de 5 mm de tejido no maligno (siendo independientes de la ubicación que tengan los diferentes focos en los cuadrantes mamarios).” (4,5,17)
- “Cáncer de mama multifocal (MFBC): Consta de la presencia de al menos dos lesiones o tumores simultáneos primarios, invasivos, ipsilaterales, epiteliales, y malignos con una separación no menor de 5 mm de tejido no maligno en el mismo o diferentes cuadrantes de la mama y la distancia entre ambos es menos de 4 o 5 cm.” (4,18)
- “Cáncer de mama multicéntrico (MCBC): Presenta al menos dos lesiones o tumores primarios simultáneos, invasivos, ipsilaterales, epiteliales y malignos, separados por al menos 5 mm de tejido no maligno en distintos o el mismo cuadrante de la mama y con una separación mayor o igual a 5 cm.” (4,18)

“Estas definiciones de MFBC y MCBC no son estandarizadas para todos los trabajos y en cada uno se aplican conceptos similares a los expuestos o se opta por agruparlos en la categoría MBC.”(4)

3.4.4. Biomarcadores del Cáncer de mama

“Actualmente incluyen a la sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 (HER2), la presencia y expresión del receptor de estrógeno (RE), del receptor de progesterona (RP) y del marcador de proliferación celular Ki-

67, estos se evalúan utilizando inmunohistoquímica sobre la muestra del tumor sospechoso de malignidad, esta es obtenida mediante biopsia. Basándose en la expresión de estos biomarcadores, se formuló la clasificación molecular o sustituta de St. Gallen” (19–21)

Receptor de Estrógeno (RE)

“En la gran mayoría de casos de cáncer de mama se encuentra una expresión positiva del RE, es el que ha sido más estudiado a lo largo de los años, y actualmente es considerado una pieza angular en el manejo del cáncer de mama, esto al haber sido demostrado en múltiples estudios su valor como factor pronóstico independiente y como marcador predictivo de respuesta al tratamiento en esta patología. Frecuentemente se presenta en compañía del RP+, el cual es dependiente del RE. Al ser usualmente evaluados los RE mediante inmunohistoquímica no se logra diferenciar sus isoformas, que son alfa y beta.” (19,20)

“La isoforma alfa ($RE\alpha$) es la más estudiada y conocida, además de ser la más frecuente, resaltando en el tipo luminal. Desempeña un papel importante en la génesis y el desarrollo del cáncer de mama al ser quien regula el ciclo celular, aumentando el tiempo de vida y la supervivencia celular, así como favoreciendo una mayor angiogénesis que terminaran facilitando la proliferación y la multiplicación descontrolada de estas células. Por esta razón es el blanco perfecto de la hormonoterapia para detener el avance del cáncer de mama, y su ausencia se correlaciona con un mal pronóstico. Es importante señalar que si bien los resultados con la hormonoterapia fueron buenos, con el pasar de los años se detectó resistencia en el 40 a 50% de casos, esto por $RE\alpha$ mutados que no responden a la terapia hormonal, sino que esta estimula su expresión, un responsable, descubierto recientemente, es el receptor de estrógeno alfa 36 ($RE\alpha$ -36), el cual se correlaciona con una peor supervivencia sobre todo en los casos con RP+, al regular el $RE\alpha$ -36 su expresión y actividad.” (19,20,22)

“En cuanto a la isoforma beta ($RE\beta$), existe mucha discusión sobre su papel en el cáncer de mama por lo que aún no forma parte del diagnóstico ni del

tratamiento, algunos estudios sostuvieron que promovía la invasión y metástasis, sin embargo, en múltiples trabajos de investigación recientes se ha encontrado todo lo contrario, atribuyéndole la capacidad de inhibir la migración y la invasión a través de claudina-6 (CLDN6) y promover la autofagia, por lo que en un futuro podría entrar a formar parte del esquema de manejo del cáncer de mama si se sigue manteniendo el interés por este receptor.” (23)

Receptor de Progesterona (RP)

“A diferencia del RE, el papel del RP en el cáncer de mama no se ha dilucidado totalmente, y su expresión ha sido más investigada y asociada a la predicción de la funcionalidad y respuesta del fenotipo RE frente a la hormonoterapia y otros tratamientos en cánceres de mama RE+/RP+, esto por haberse demostrado su dependencia al RE. También es conveniente afirmar que en los estudios realizados se ha comprobado una mejor respuesta a la hormonoterapia y mejor pronóstico en los cánceres de mama RE+/RP+, a diferencia de los RE+/RP-, donde se encontró una mayor resistencia y fracaso del tratamiento con un peor pronóstico de la paciente. En los casos de cáncer de mama RE+/RP+ con metástasis se asociaron mutaciones en el RP que habrían determinado el avance de la patología al no responder adecuadamente al tratamiento.” (20,21,24)

“Una discusión prevalente sobre el RP está en torno al valor pronóstico y la utilidad independiente que tenga, enfocándose especialmente sobre el fenotipo RE-/RP+, uno de los menos frecuentes, considerado por varios un artefacto por haberse encontrado en reportes que luego de una segunda evaluación de las muestras con este fenotipo dieron como resultado un RE+ o RP-, esto atribuido a la mala realización de la inmunohistoquímica, al uso de anticuerpos que reconocen otros epitopes, y a la falta de controles positivos y negativos así como a definiciones de positividad muy altas. Sin embargo, en otros artículos se reafirmó la existencia del fenotipo RE-/RP+, al tener características totalmente distintas a los demás, hallándose un pronóstico pésimo, una respuesta pobre al tratamiento independiente de la expresión de ki-67 y 59 genes asociados a su expresión. Como vemos aún falta mucho por explorar y

definir en el RP, sobre todo determinar si realmente existen otros factores aparte del estrógeno que alteren su expresión para así poder establecer con seguridad su valor pronóstico independiente, así como un tratamiento en base a este receptor. Actualmente, la ASCO recomienda su evaluación en cánceres de mama RE+ y considera opcional por la falta de estudios concluyentes la evaluación rutinaria de RP.” (20,25–27)

3.5. Tratamiento

“El tratamiento debe ser individualizado en cada paciente, y estar a cargo de un equipo multidisciplinar, teniendo como objetivos reducir la probabilidad de recurrencia y el riesgo metastásico de la patología. Las principales opciones terapéuticas son cirugía, limitada en su aplicación al optarse actualmente por un tratamiento más conservador, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapia de blanco aprovechando que las nuevas tecnologías permiten detectar la presencia de determinantes génicos y hormonales susceptibles a tratamiento seguro y de buen pronóstico.” (2,3,28)

“La terapia a utilizar dependerá de la etapa en que se encuentre el cáncer, en caso ser un estadio temprano se optará por una cirugía curativa y radioterapia, esta última para disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, en varios casos pueden presentarse condiciones que evitarían el éxito de este tratamiento como son los casos con características multicéntricas/multifocales, tumores demasiado grandes o poseer contraindicaciones para la radioterapia, por lo que en esas situaciones se optará por un tratamiento neoadyuvante que pueda reducir el volumen tumoral y así permitir la realización y el éxito de una cirugía conservadora, aunque también existirán casos donde no quede más remedio que realizar una mastectomía total. Para el manejo ganglionar se debe verificar si existe compromiso y extensión de la enfermedad a estos mediante una ecografía axilar con punción o con la técnica del ganglio centinela, en caso ser positivo se utilizará tratamiento neoadyuvante y linfadenectomía durante la cirugía” (3,28)

“Como opciones de terapia neoadyuvante contamos con la hormonoterapia, indicado para tumores con receptores positivos, y la quimioterapia que se usara en los tipos HER2 y triple negativo mayormente, siendo evaluada posteriormente la

respuesta patológica con la clasificación de Miller y Payne.” (3,28). “En los estadios avanzados el manejo es distinto, se busca tener bajo control a la enfermedad garantizando siempre la prolongación de la sobrevida y la conservación de la calidad de vida. Dentro de su tratamiento están la quimioterapia, la hormonoterapia y la terapia blanco, la aplicación de cada una de ellas debe ser cuidadosamente, considerando el estadio, subtipo histológico, molecular y hallazgos histopatológicos y genéticos que tenga el tumor para así lograr dar con la mejor opción.” (28)

4. HIPÓTESIS

Al tener los cánceres de mama unifocales menor extensión, al constar tan solo de una lesión o tumor y ser más diferenciados a comparación de los multicéntricos/multifocales, la expresión del receptor de progesterona positivo será frecuente en ese tipo de cáncer de mama, asociándose a un mejor manejo, mejor pronóstico y a una mayor sobrevida global.



CAPITULO II

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnica

Se obtendrá los datos para la realización del presente trabajo mediante una revisión de historias clínicas y del registro de resultados de las piezas operatorias de Anatomía Patológica del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo.

1.1.1. Inmuhistoquímica

“Técnica especial de laboratorio que mediante el uso de anticuerpos y proteínas en las muestras de tejido operatorio garantiza la detección de marcadores hormonales y moleculares en diversas neoplasias permitiendo así realizar un tratamiento y manejo más personalizado, aumentando las probabilidades de remisión y cura del cáncer”. (29)

1.2. Instrumentos

Ficha de recolección de datos (ANEXO 1)

1.3. Materiales

- Historia Clínicas
- Registro de resultados de las piezas operatorias de Anatomía Patológica
- Laptop
- Ficha de recolección de datos

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ámbito

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo (HNCASE), ubicado en la esquina de la calle Peral y Filtro S/N, en el distrito, provincia y departamento de Arequipa.

2.2. Temporalidad

El estudio se desarrolló a partir de la recolección de datos del periodo comprendido entre enero 2019 y diciembre 2022 durante el año 2023.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas e informes anatómo-patológicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, atendidas en el servicio de Ginecología Oncológica del HNCASE, en el periodo comprendido entre enero del 2019 y Diciembre del 2022, que cumplan con los criterios de selección propuestos.

2.4. Criterios de Selección

2.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo unifocal
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo multifocal
- Paciente de sexo femenino
- Diagnostico patológico de cáncer de mama
- Pacientes operadas en el HNCASE y con resultados completos de anatomía patológica y de inmunohistoquímica
- Pacientes con Historia Clínica Completa

2.4.2. Criterio de exclusión

- Pacientes de sexo masculino
- Pacientes con datos incompletos en Historia Clínica, reporte de anatomía patológica y resultados de inmunohistoquímica.

2.4.3. Procedimiento de muestreo

- Cohorte retrospectivo

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Se acudirá al HNCASE con toda la seguridad correspondiente por la situación de la pandemia
- Se solicitará permiso para el acceso y recolección de datos del archivo de historias clínicas y del registro de resultados de las piezas operatorias de Anatomía Patológica, así como la aprobación del proyecto por parte del comité de ética del hospital
- Una vez obtenidos los permisos respectivos se procederá a la recolección de datos usando una ficha de recolección.
- Luego se pasarán los datos obtenidos a una matriz de sistematización en el programa SPSS para su posterior análisis y estudio.

3.2. Recursos

3.2.1. Humanos

- Investigador
- Asesor de Tesis

3.2.2. Materiales

- Registros de resultados de las piezas operatorias de Anatomía Patológica.
- Historias Clínicas
- Programa SPSS
- Laptop

3.2.3. Financieros

- Autofinanciado

3.2.4. Institucionales

- Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo

3.3. Validación del instrumento

No se requirió de validación del instrumento.

3.4. Estrategias para manejo de resultados

Procesamiento a través del programa estadístico SPSS, versión 26, empleándose para ello una matriz de sistematización de datos.





CAPITULO III

RESULTADOS

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

**TABLA 1.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE CÁNCER DE MAMA
MULTIFOCAL VS UNIFOCAL (n=210)**

Características	Total (%)	Multifocal (n=26) n (%)	Unifocal (n=184) n (%)	Valor p
Edad del paciente				0.624
< 40 años	12 (5.8)	2 (7.7)	10 (5.4)	
40 – 60 años	91 (43.3)	13 (50)	78 (42.4)	
>60 años	107 (50.9)	11 (42.3)	96 (52.2)	
Localización				0.531
Derecha	109 (51.9)	12 (46,2)	97 (52.7)	
Izquierda	101 (48.1)	14 (53.8)	87 (47.3)	
Tumor				0.385
Tis	6 (2.8)	0	6 (3.3)	
T1	55 (26.2)	6 (23.1)	49 (26.7)	
T2	119 (56.7)	14 (53.8)	105 (57)	
T3	20 (9.5)	5 (19.3)	15 (8.2)	
T4	10 (4.8)	1 (3.8)	9 (4.8)	
Grado Histológico				0.290
G1	13 (6.2)	0	13 (7)	
G2	133 (63.3)	16 (61.5)	117 (63.7)	
G3	64 (30.5)	10 (38.5)	54 (29.3)	
Estadio				0.199
I	43 (20.5)	3 (11.5)	40 (21.7)	
II	107 (50.9)	12 (46.2)	95 (51.7)	
III	60 (28.6)	11 (42.3)	49 (29.6)	
IV	0	0	0	
Operación				0.047
Mastectomía	99 (47.1)	17 (65.4)	82 (44.6)	
Conservación	111 (52.9)	9 (34.6)	102 (55.4)	
Tipo Histológico				0.205
CDI	158 (75.3)	16 (61.5)	142 (77.2)	
CLI	7 (3.3)	2 (7.7)	5 (2.7)	
Otros	45 (21.4)	8 (30.8)	37 (20.1)	

Fenotipo				0.482
Luminal A	42 (20)	7 (27.1)	35 (19)	
Luminal B	123 (58.6)	13 (50)	10 (59.8)	
HER 2	25 (11.9)	2 (7.6)	23 (12.5)	
Triple negativo	20 (9.5)	4 (15.3)	16 (8.7)	

En el presente estudio se incluyeron 210 pacientes, contando el 50,9% con una edad >60 años, en caso del cáncer de mama multifocal un 50% con edades entre 40 y 60 años y en el cáncer unifocal un 52.2% con un edad >60 años. La localización más frecuente del cáncer de mama multifocal fue en la mama izquierda en 14 pacientes (53.8%), en cambio en el cáncer de mama unifocal, fue en la mama derecha en 97 pacientes (52.7%), pero esta diferencia no fue significativa.

En cuanto al grado del tumor, se encontró la predominancia de T2 con 119 pacientes (56.7%), seguido por T1 con 55 (26.2%), T3 con 20 (9.5%), y finalmente T4 con 10 (4.8%). El cáncer multifocal presento mayor frecuencia de T2 con 14 pacientes (53.8%), al igual que el cáncer unifocal con 105 pacientes (57%).

Referente al grado histológico, resalto G2 con 133 pacientes (63.3%), seguido por G3 con 64 pacientes (30.5%), y por último G1 con 13 pacientes (6.2%). El cáncer multifocal tuvo más casos de G2 siendo 61.5%, y en el cáncer unifocal 63.7%.

En el estadio TNM se contó con 107 pacientes en estadio II, 60 en estadio III y 43 en estadio I. En caso del cáncer multifocal predomino el estadio II con 12 pacientes (46.2%), al igual que en el cáncer unifocal con 95 pacientes (51.7%).

Enfocándonos en la acción terapéutica tomada en cada caso, se optó por mastectomía en 17 pacientes (65.4%) en el cáncer de mama multifocal, en cambio en el cáncer de mama unifocal se prefirió la cirugía de conservación en 102 pacientes (55.4%). Siendo un dato estadísticamente significativo en nuestra investigación ($p < 0.05$).

El tipo histológico de cáncer más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo (CDI) con 158 pacientes (75.3%). De los cuales, 16 casos (61.5%) fueron neoplasia multifocal y 142 (77.2%) neoplasia unifocal. Por otro lado solo se contó con 7 casos (3.3%) de carcinoma lobulillar invasivo en el presente estudio. Referente al inmunofenotipo molecular, se encontraron 42 pacientes (20%) con luminal A, 123 pacientes (58.6%) con luminal B, 25 pacientes (11.9%) con HER2 y 20 pacientes (9.5%) con triple negativo. En el caso de cáncer multifocal, resalto el fenotipo luminal B con 13 pacientes (50%). Similar situación en cáncer de mama unifocal: con 110 pacientes (59.8%) con luminal B.

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

**TABLA 2.
RECEPTORES HORMONALES SEGÚN MULTIFOCALIDAD DE CÁNCER
DE MAMA**

Receptores	Total (%)	Multifocal (n=26) (%)	Unifocal (n=184) (%)	Valor p
Progesterona				0.441
SI	131 (62.3)	18 (69.2)	113 (61.4)	
NO	79 (37.7)	8 (30.8)	71 (38.6)	
Estrógeno				0.448
SI	158 (75.2)	18 (69.2)	140 (76)	
NO	52 (24.8)	8 (30.8)	44 (24)	
HER2				0.347
SI	53 (25.2)	8 (30.8)	45 (24.4)	
NO	120(57.1)	16 (61.6)	104(56.6)	
DUDOSO	37 (17.7)	2(7.6)	35 (19)	
Ki – 67				0.187
=<20	58 (27.6)	10 (38.4)	48 (26)	
>20	152 (72.4)	16 (61.6)	136 (74)	

En cuanto al receptor de progesterona, en 131 pacientes (62.3%) fue positivo, en el cáncer multifocal 18 pacientes (69.2%) y en el cáncer unifocal un total de 113 pacientes (61.4%). Referente al receptor de estrógenos, en 158 pacientes (75.2%) fue positivo, en el cáncer multifocal 18 pacientes (69.2%) y en el cáncer unifocal 140 pacientes (76%). El receptor HER2 en cambio fue negativo en 120 pacientes (57.1%), de los multifocales 16 pacientes (61.6%), y de los unifocales 104 pacientes (56.6%). En caso del receptor Ki – 67, en 152 pacientes (72.4%) fue mayor de 20, manteniendo el mismo patrón en el cáncer multifocal, con 16 pacientes (61.6%), y unifocal con 136 pacientes (74%).

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

TABLA 3.
**SUPERVIVENCIA SEGÚN MULTIFOCALIDAD Y EXPRESIÓN DEL
RECEPTOR DE PROGESTERONA EN CÁNCER DE MAMA**

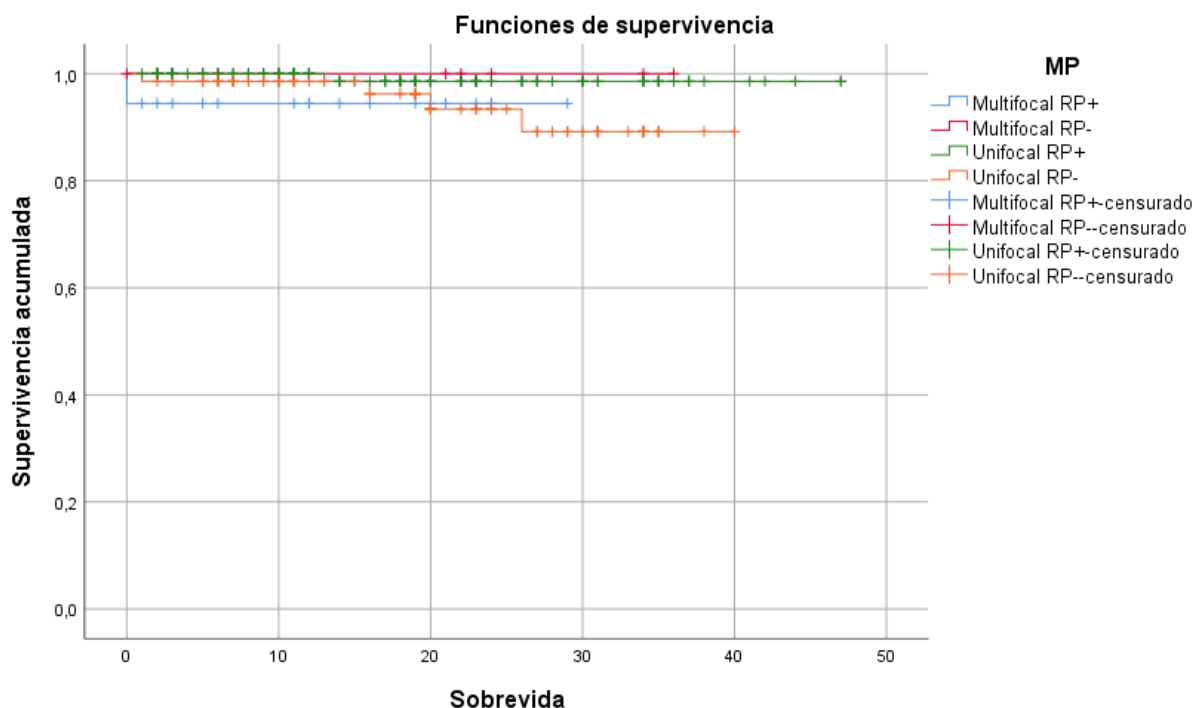
	Total	N de eventos	Censurado		Valor p
			N	Porcentaje	
Multifocal	26	1	25	96.2%	0.221
RP+	18	1	17	94.4%	
RP-	8	0	8	100%	
Unifocal	184	5	179	97.3%	
RP+	113	1	112	99.1%	
RP-	71	4	67	94.4%	
Global	210	6	204	97.1%	

En cuanto a la supervivencia según la multifocalidad y expresión del receptor de progesterona en cáncer de mama, tenemos como resultado 17 pacientes vivos (94.4%) en cáncer de mama multifocal RP + y 8 pacientes vivos (100%) en RP-. 113 pacientes vivos (99.1%) en cáncer de mama unifocal RP+ y 71 pacientes vivos (94.4%) en RP-, no existiendo diferencia significativa.

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN
EL CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

GRAFICO 1

**SUPERVIVENCIA SEGÚN MULTIFOCALIDAD Y EXPRESIÓN DEL RECEPTOR
DE PROGESTERONA EN CÁNCER DE MAMA**



**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

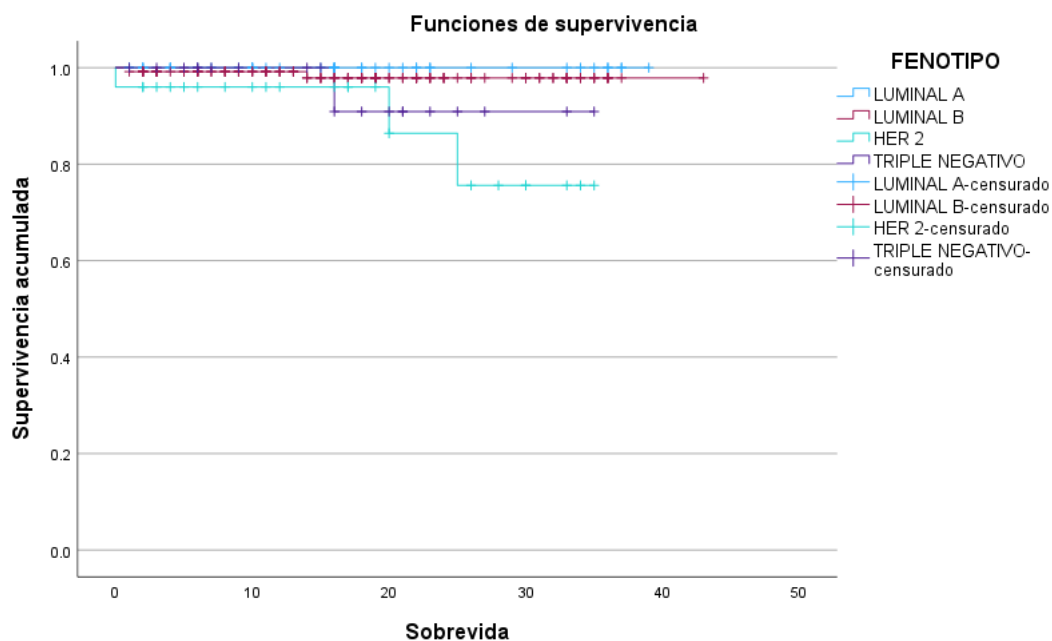
TABLA 4
**SUPERVIVENCIA SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE
MAMA**

FENOTIPO	N total	N de eventos	Censurado		Valor p
			N	Porcentaje	
LUMINAL A	42	0	42	100.0%	0.029
LUMINAL B	123	2	121	98.4%	
HER 2	25	3	22	88.0%	
TRIPLE NEGATIVO	20	1	19	95.0%	
Global	210	6	204	97.1%	

En cuanto a la supervivencia según el inmunofenotipo molecular de cáncer de mama, tenemos como resultado 42 pacientes vivos (100%) en luminal A, 121 pacientes vivos (98.4%) en luminal B, 22 pacientes vivos (88%) en Her-2, 19 pacientes vivos (95%) en triple negativo. Estas diferencias son significativas: $p < 0.029$.

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

GRÁFICO 2
**SUPERVIVENCIA SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE
MAMA**



**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

TABLA 5
DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA MAMARIA SEGÚN
MULTIFOCALIDAD Y RECEPTOR DE PROGESTERONA DEL CÁNCER DE
MAMA

Respuesta patológica mamaria	Multifocal		Unifocal	
	RP + n (%)	RP – n (%)	RP + n (%)	RP – n (%)
G1	1 (12.5)	0	1 (5)	5 (22.7)
G2	3 (37.5)	1 (20)	12 (60)	8 (36.4)
G3	2 (25)	0	5 (25)	3 (13.63)
G4	1 (12.5)	3 (60)	2 (10)	3 (13.63)
G5	1 (12.5)	1 (20)	0	3 (13.63)
Total	8	5	20	22

P=0.131

En la evaluación de la respuesta patológica mamaria se utilizó la clasificación de Miller y Payne, obteniendo, de forma independiente, una respuesta patológica nula o mínima (G1, G2) en 31 pacientes (56.4%), una respuesta patológica parcial (G3, G4) en 19 pacientes (34.5%) y una respuesta patológica completa (G5) en 5 pacientes (9.1%). En cáncer de mama multifocal RP+, se encontró una respuesta patológica nula o mínima (G1, G2) en 4 pacientes (50%) con y en 13 pacientes (65%) en el caso del cáncer de mama unifocal RP+. En cambio, se encontró una respuesta mayor o completa (G3, G4, G5) en 4 pacientes (80%) con cáncer de mama multifocal RP- y en 9 pacientes (40.8%) con cáncer de mama unifocal RP-.

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA EN EL
CÁNCER DE MAMA MULTICÉNTRICO/MULTIFOCAL VERSUS UNIFOCAL EN
HNCASE- AREQUIPA 2022**

TABLA 6
DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA GANGLIONAR SEGÚN
MULTIFOCALIDAD Y RECEPTOR DE PROGESTERONA DEL CÁNCER DE
MAMA

Respuesta patológica ganglionar	Multifocal		Unifocal	
	RP + n (%)	RP – n (%)	RP + n (%)	RP – n (%)
Sin respuesta (A)	0 (0)	1 (20)	1 (5)	5 (22.7)
Respuesta parcial (B, C)	6 (75)	4 (80)	15 (75)	12 (54.4)
Respuesta completa (D)	2 (25)	0	4 (20)	5(22.7)
Total	8	5	20	22

P=0.056

En la evaluación de la respuesta patológica ganglionar se utilizó la clasificación de Miller y Payne, obteniendo, de forma independiente, una respuesta patológica baja (A) en 7 pacientes (12.7%), una respuesta patológica parcial (B, C) en 37 pacientes (67.3%) y una respuesta patológica completa (G5) en 11 pacientes (20%). En el cáncer de mama multifocal RP+ y unifocal RP+ predominó la respuesta patológica parcial con 75% pacientes en ambos casos. Caso similar en el cáncer de mama multifocal RP -, con el 80% de pacientes presentando una respuesta parcial, no siendo tan marcado este dato en el cáncer de mama unifocal RP- con 54.4% de pacientes con la misma respuesta.

DISCUSIÓN

En la tabla 1 del presente estudio se evaluó las diferencias entre las características clínico-patológicas según multifocalidad de cáncer de mama, en cuanto a la edad del paciente se encontró mayor proporción de pacientes <40 años en el cáncer de mama multifocal con un 7.7% frente al 5.4% del unifocal. Similar a lo informado por Panuta *et al.* (4), donde las pacientes menores de 50 años eran el 28.57% del cáncer de mama multifocal frente al 17.39% del cáncer de mama unifocal, sin embargo no logro ser un dato significativo en nuestra investigación. Debido a esta presentación más temprana, termina siendo mucho más agresivo el cáncer de mama en dichas pacientes.

En cuanto al tamaño del tumor, se encontró como más frecuente al T2 con 56.7% tanto en unifocal como multifocal, hallazgo similar a lo informado por Panuta *et al.* (4) sin embargo no se obtuvo significancia. No obstante, Fushimi *et al.* (17) y Djordjevic-Jovanovic *et al.* (30) informaron como resultado la predominancia del T1 tanto en el cáncer de mama multifocal como unifocal, con una significancia $p < 0.005$, esto explicado en parte debido a la diferente población de los estudios, lugares donde hay un mayor interés por acudir a realizarse el tamizaje precoz de esta patología y demostrando además ser un marcador pronostico útil.

En cuanto al grado histológico, predomino G2 con 16 pacientes (61.5%) en el cáncer multifocal y con 117 pacientes (63.7%) en el cáncer unifocal, coincidiendo a lo informado por Panuta *et al.* (4) y Djordjevic-Jovanovic *et al.* (30), sin embargo en dichos estudios también se careció de diferencia significativa.

En el estadio clínico, resalto el estadio II con 46.2% en el cáncer multifocal y 51.7% en el cáncer unifocal, similar a lo informado por Kuan *et al.* (31) con 60% multifocal y 44% unifocal, mientras que Panuta *et al.* (4) compartió la predominancia del estadio II en el multifocal, mas no en el unifocal, donde el estadio I represento el 50.1%.

En el tipo de operación o conducta terapéutica, de manera global se optó por la cirugía de conservación en 111 pacientes (52.9%), en el cáncer multifocal se prefirió la mastectomía en 17 pacientes (65.4%), y en el cáncer unifocal la conservación en 102 pacientes (55.4%), presentando a su vez una diferencia significativa ($p < 0.047$). Sin embargo, en la revisión realizada por Masannat *et al.* (32), no se encontró una diferencia significativa entre ambas opciones terapéuticos, aun así solo se recomendó la utilización de la cirugía de conservación de la mama cuando sea factible y segura para la paciente.

En cuanto al tipo histológico, se halló carcinoma ductal invasivo en el 75.3% de los pacientes, 16 pacientes con cáncer multifocal y 142 con cáncer unifocal. Siendo los resultados semejantes a los informados por Kuan *et al.* (31) y Fushimi *et al.* (17) donde también predominar los carcinomas de este tipo.

En caso del inmunofenotipo molecular según la multifocalidad o no del cáncer de mama, Luminal B es el más frecuente con 13 pacientes (50%) en caso multifocal, y 110 pacientes (59.8 %) en el unifocal. En Panuta *et al.* (4) también se obtuvo la predominancia de Luminal B en unifocal y multifocal. En Pekar *et al.* (33) sin embargo, se encontró mayor frecuencia de Luminal A en ambos casos.

En la tabla 2 se presentó los resultados de acuerdo con la presencia o no de los diferentes receptores hormonales, estando el receptor de progesterona presente en el 62.3% de los casos presentados, y teniendo similares frecuencias tanto en el cáncer de mama multifocal y unifocal, mismos hallazgos reportados por Fushimi *et al.* (17) y Panuta *et al.* (4).

El receptor de estrógeno igualmente estuvo presente en el 75.2% de las pacientes, siendo en mayor proporción en el cáncer unifocal con 76% que el multifocal con 69.2%, resultado comparable a los de Panuta *et al.* (4), Fushimi *et al.* (17) y Djordjevic-Jovanovic *et al.* (30) careciendo en todos los casos de significancia estadística. Situación inversa a la del receptor HER2/neu donde la ausencia o baja expresión de este predominó en el cáncer multifocal con 61.6% y unifocal con 56.6%, hallazgos análogos a los de estudios similares.

Respecto al Ki-67, se mantuvo >20 en 61.6% de cáncer multifocal y 74% de cáncer unifocal, similar a lo informado por Lang *et al.* (34) con una elevada expresión en el 58.3% de cáncer multifocal y 42.96% en el unifocal. En Panuta *et al.* (4), se mantiene la predominancia del Ki 67 elevado en el cáncer multifocal con 54.95%, mas no en el unifocal donde la baja expresión gana protagonismo con 52.72%.

La tabla 3 cuenta con los resultados de supervivencia según multifocalidad y expresión del RP en cáncer de mama, obteniendo 25 pacientes vivos (96.2%) en cáncer de mama multifocal, y 179 pacientes vivos (97.3%) en cáncer de mama unifocal. En Kuan *et al.* (31), se tuvo resultados similares con 85.3% de pacientes vivos en cáncer multifocales y 87% en cáncer unifocal. Careciendo de diferencia significativa en ambos casos.

En la tabla 4 se presenta los resultados de supervivencia según inmunofenotipo molecular del cáncer de mama, teniendo una supervivencia más corta los Her-2 y triple negativos. Pekar *et*

al. (33) cuenta con resultados compatibles al presentar una supervivencia más corta los cánceres Her-2 positivos, basales y triple negativos. Contando ambos estudios una diferencia significativa.

En la tabla 5 se muestran la distribución de la respuesta patológica mamaria según la multifocalidad y el receptor de progesterona del cáncer de mama, donde resalta la respuesta patológica mínima o nula en el cáncer con RP+. Situación distinta en el cáncer con RP-, al predominar una respuesta patológica parcial o completa.

En la tabla 6 se muestra la distribución de la respuesta patológica ganglionar según la multifocalidad y el receptor de progesterona del cáncer de mama, donde predominó una respuesta parcial en todos los casos, ya sea RP+ o RP-.

Los hallazgos a tomar en cuenta en nuestro estudio vienen a ser la relación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el inmunofenotipo molecular ($p=0.029$), reafirmando una vez más la importancia de conocer los receptores hormonales en cada cáncer de mama, mas no se encontró una diferencia significativa entre la expresión del receptor de progesterona y la multifocalidad del cáncer de mama. Otro resultado importante es la decisión terapéutica para tomar en el cáncer de mama multifocal y unifocal con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.047$).

CONCLUSIONES

PRIMERO

El receptor progesterona en cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo es un buen marcador pronóstico. De forma independiente no lo es.

SEGUNDO

El tiempo de sobrevida global en pacientes con cáncer de mama multifocal y unifocal es igual al no presentar diferencias estadísticamente significativas, con un promedio de 30 meses.

TERCERO

El receptor de progesterona determina un mejor pronóstico en los cánceres de mama luminal A y luminal B con 100% y 98.4% de sobrevida respectivamente

CUARTO

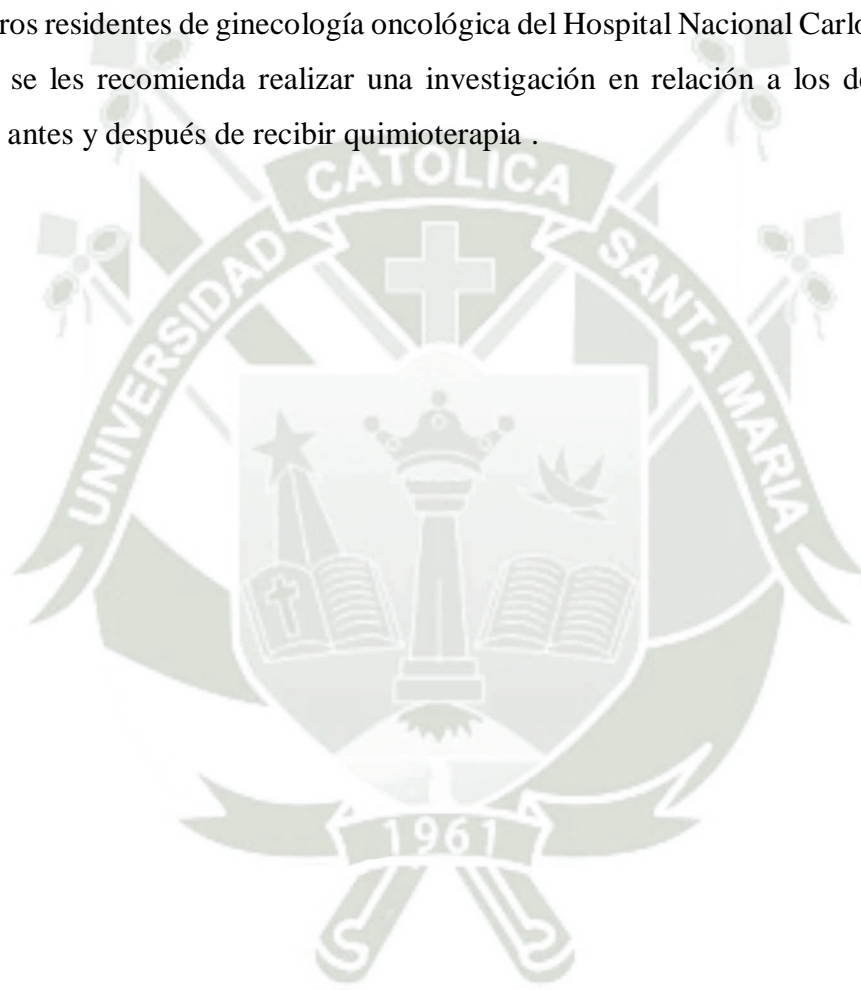
La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama con receptor de progesterona positivo y negativo es semejante.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de plataforma genética en los tumores de mama a los futuros internos y residentes del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo

Para futuras investigaciones del tema se recomienda a los futuros internos y residentes de la ciudad de Arequipa optar por muestras mayores de pacientes con cáncer de mama multifocal, esto mediante la recolección de datos de otros centros asistenciales.

A los futuros residentes de ginecología oncológica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo se les recomienda realizar una investigación en relación a los demás marcadores tumorales antes y después de recibir quimioterapia .



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santaballa A. Cáncer de mama [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020 [citado el 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
2. Bonnie J, Burstein H. Características clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer de mama recién diagnosticado [Internet]. Uptodate. 2020 [citado el 18 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=breast-cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Alkabban FFTroy. Cáncer de mama - StatPearls - Estantería NCBI. En: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado el 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
4. Panuța A, Radu I, Gafton B, Ioanid N, Terinte C, Ferariu D, et al. Multiple versus unifocal breast cancer: clinicopathological and immunohistochemical differences. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2019 [citado el 20 de agosto de 2020];60(1):103–10. Disponible en: <http://www.rjme.ro/>
5. Bezerra K, Costa F, Antonio A, Leitão R. Cáncer de mama multifocal/multicéntrico: Perfil clínico/epidemiológico y patrones inmunohistoquímicos entre los focos: Estudio transversal. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo Do Conhecimento [Internet]. 2020;04:73–94. Disponible en: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salud/clinico-epidemiologico>
6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer [Internet]. Vol. 13, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2017 [citado el 20 de agosto de 2020]. p. 1387–97. Disponible en: </pmc/articles/PMC5715522/?report=abstract>
7. IARC, WHO. Press Release N° 263: Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 [Internet]. Lyon; 2019 [citado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>,
8. Observatorio Global del Cáncer. Cáncer hoy [Internet]. Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN). 2019 [citado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i
9. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. En: Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. Springer New York LLC; 2019 [citado

- el 20 de agosto de 2020]. p. 9–29. Disponible en:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-20301-6_2
10. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. el 1 de febrero de 2016 [citado el 29 de agosto de 2020];57(Supplement 1):9S-16S. Disponible en: http://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement_1/9S.full
 11. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review [Internet]. Vol. 44, *Ultrasound in Medicine and Biology*. Elsevier USA; 2018 [citado el 29 de agosto de 2020]. p. 37–70. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6169997/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC6169997/?report=abstract)
 12. Fiorica J v. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2016 [citado el 29 de agosto de 2020];59(4):688–709. Disponible en: <http://journals.lww.com/00003081-201612000-00005>
 13. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. el 8 de julio de 2017 [citado el 21 de agosto de 2020];67(4):290–303. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21393>
 14. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv* [Internet]. el 1 de mayo de 2018 [citado el 20 de agosto de 2020];472(5):697–703. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>
 15. Bleiweiss I. Patología del cáncer de mama [Internet]. Uptodate. 2020 [citado el 30 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?search=breast%20cancer%20histology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
 16. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol* [Internet]. 2015 [citado el 30 de agosto de 2020];8(1):23–31. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4689326/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4689326/?report=abstract)
 17. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, et al. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today* [Internet]. 2019;49(3):224–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-018-1725-9>
 18. Milulescu A, di Marino L, Peradze N, Toesca A, Professor A. Management of Multifocal/Multicentric Breast Cancer: Current Perspective. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. el 26 de enero de 2017 [citado el 22 de agosto de 2020];12–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.112.1.12>

19. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. Hormone receptors in breast cancer: More than estrogen receptors. *MEDICINA (Buenos Aires)* [Internet]. 2019 [citado el 21 de agosto de 2020];79:540–5. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31864223.pdf>
20. Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody’s land” or just an artifact? *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018;67(May):78–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772460/>
21. Ueno T, Saji S, Chiba T, Kamma H, Isaka H, Itoh H, et al. Progesterone receptor expression in proliferating cancer cells of hormone-receptor-positive breast cancer. *Tumour Biol* [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 21 de agosto de 2020];40(10):101042831881102. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428318811025>
22. Konan HP, Kassem L, Omarjee S, Surmieliová-Garnès A, Jacquemetton J, Cascales E, et al. ER α -36 regulates progesterone receptor activity in breast cancer. *Breast Cancer Research* [Internet]. el 19 de mayo de 2020 [citado el 21 de agosto de 2020];22(1):50. Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01278-7>
23. Song P, Li Y, Dong Y, Liang Y, Qu H, Qi D, et al. Estrogen receptor β inhibits breast cancer cells migration and invasion through CLDN6-mediated autophagy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* [Internet]. el 14 de agosto de 2019 [citado el 21 de agosto de 2020];38(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC6694553/?report=abstract>
24. Fowler AM, Salem K, DeGrave M, Ong IM, Rassman S, Powers GL, et al. Progesterone Receptor Gene Variants in Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Horm Cancer* [Internet]. el 1 de abril de 2020 [citado el 22 de agosto de 2020];11(2):63–75. Disponible en: <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2197/article/10.1007/s12672-020-00377-3>
25. Boland MR, Ryan ÉJ, Dunne E, Aherne TM, Bhatt NR, Lowery AJ. Meta-analysis of the impact of progesterone receptor status on oncological outcomes in oestrogen receptor-positive breast cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 22 de agosto de 2020];107(1):33–43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.11347>
26. 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020;38(12):1346–66. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02309>
27. Zehni AZ, Jacob SN, Mumm JN, Heidegger HH, Ditsch N, Mahner S, et al. Hormone receptor expression in multicentric/multifocal versus unifocal breast cancer: Especially

- the vdr determines the outcome related to focality. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 2 de noviembre de 2019 [citado el 20 de agosto de 2020];20(22):5740. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6888644/?report=abstract](#)
28. Sciuto Varela P. Cáncer de mama. Clínicas Quirúrgicas Facultad de Medicina Universidad de la República [Internet]. 2018 [citado el 25 de agosto de 2020]; Disponible en: https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/Cáncer_de_mama_CQFM.pdf
 29. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer [Internet]. Vol. 5, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014 [citado el 30 de agosto de 2020]. p. 382–92. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4127609/?report=abstract](#)
 30. Djordjevic-Jovanovic L, Karanikolic A, Bojic T, Pesic I, Djordjevic M, Marinkovic M. Characteristics and outcomes of patients with multifocal/ multicentric and unifocal breast cancer. *Journal of BUON*. 2017;22(3):652–7.
 31. Kuan LL, Tiong LU, Parkyn R, Walters D, Lai C, Walsh D. Disease recurrence and survival in patients with multifocal breast cancer: a follow-up study with 7-year results. *ANZ J Surg*. 2017;87(10):E125–8.
 32. Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang SSK, et al. Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(1):62–6.
 33. Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, Tarján M, Chen THH, Yen AMF, et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: Long-term follow-up results by molecular phenotypes. *Cancer*. 2013;119(6):1132–9.
 34. Lang Z, Wu Y, Li C, Li X, Wang X, Qu G. Multifocal and multicentric breast carcinoma: A significantly more aggressive tumor than unifocal breast cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4593–8.

ANEXOS



ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS N° ...

1. NOMBRES Y APELLIDOS:
DNI:
2. EDAD: ...
 <40 años 40-60 años >60 años
3. LOCALIZACIÓN:
 Derecha Izquierda
4. TUMOR:
 T1 T2 T3 T4
5. GANGLIOS:
 N0 N1 N2 N3
6. GRADO HISTOLÓGICO:
 G1 G2 G3
7. ESTADIO:
 I II III
8. MULTICENTRICIDAD:
 Si No
9. TIPO DE OPERACIÓN:
 Mastectomía Conservación
10. TIPO HISTOLÓGICO:
 CDI CLI Otros
11. RECEPTOR DE PROGESTERONA:
 Si No
12. RECEPTOR DE ESTRÓGENO:
 Si No
13. RECEPTOR KI 67:
 Si No
14. RECEPTOR HER2:
 Si No Dudoso
15. TIEMPO DE SOBREVIDA GLOBAL: Meses
16. ULTIMO CONTROL:



ANEXO N° 2

MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE DATOS



	EDAD	LOCALIZACION	T	N	HISTOLOGIA	ESTADIO	MULTIFOCAL	OPERACIÓN	TIPO	RP	RE	HER2	KI67	FENOTIPO	FECHA BIOPSIA	CONTROL	RPTA T	RPTA G	RECURRENCIA
1	3	2	1	2	2	3	2	1	1	1	1	3	10	1,00	1/07/2020	4/01/2020	2,00	3,00	1,00
2	2	1	1	0	2	1	2	2	1	2	2	2	80	4,00	02/29/20	9/09/2021	3,00	3,00	1,00
3	2	2	1	0	2	1	1	1	4	1	1	2	12	1,00	06/30/22	11/29/22	2,00	3,00	1,00
4	2	2	1	3	3	3	1	2	1	1	2	2	80	2,00	8/05/2021	7/05/2022			1,00
5	3	1	1	0	2	1	2	2	1	1	1	2	25	2,00	2/03/2020	12/21/21			1,00
6	3	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	5	1,00	01/30/20	11/19/20			1,00
7	2	1	2	0	3	2	1	2	1	2	2	2	60	4,00	1/09/2020	12/10/2022			1,00
8	2	2	2	0	3	2	1	1	1	2	2	2	90	4,00	05/13/22	11/18/22	4,00	1,00	1,00
9	3	1	3	2	2	3	2	1	1	2	1	2	40	2,00	9/02/2022	12/21/22	1,00	2,00	1,00
10	2	1	3	0	2	2	2	1	4	1	1	2	14	1,00	3/12/2022	8/05/2022			1,00
11	2	1	2	0	2	2	2	1	1	1	1	1	40	2,00	11/07/2020	12/29/22			1,00
12	2	2	2	0	3	2	2	1	1	2	2	1	50	3,00	12/13/19	10/15/22			1,00
13	2	2	2	1	1	2	2	2	4	1	1	2	10	1,00	6/01/2022	12/23/22			1,00
14	3	2	1	0	2	1	2	2	4	2	2	1	40	3,00	05/13/21	11/11/2021	2,00	3,00	1,00
15	2	1	2	0	2	2	2	1	1	1	1	2	30	2,00	10/07/2021	11/30/22			1,00
16	2	2	3	2	3	3	2	1	1	2	1	1	40	2,00	12/01/2021	12/02/2022			1,00
17	2	1	2	3	2	3	2	1	4	1	1	2	10	1,00	7/08/2020	09/14/22			1,00
18	2	1	1	0	2	1	1	2	1	1	1	2	40	2,00	9/01/2022	12/21/22			1,00
19	2	2	2	0	2	2	2	2	1	1	1	1	60	2,00	10/07/2022	12/15/22			1,00
20	3	1	3	1	3	3	2	2	1	2	1	1	40	2,00	01/21/20	8/02/2022			1,00
21	2	1	3	3	3	3	2	1	1	2	2	2	60	4,00	05/27/22	12/16/22	5,00	2,00	1,00
22	2	2	0	0	3	1	2	2	4	2	2	2	30	4,00	03/13/21	1/12/2023			1,00
23	2	2	0	0	2	1	2	2	1	1	1	2	20	2,00	12/19/20	1/03/2023			1,00
24	2	1	2	1	2	2	2	1	4	2	2	1	60	3,00	12/06/2019	7/04/2022			1,00
25	3	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	80	2,00	01/23/21	2/02/2021			2,00
26	3	1	2	0	2	2	2	1	1	1	1	2	30	2,00	7/10/2022	12/24/22			1,00
27	3	2	1	0	1	1	2	2	1	1	1	2	10	1,00	12/28/21	11/22/22			1,00
28	3	2	2	2	2	3	2	2	1	1	1	3	20	2,00	12/30/20	11/14/22			1,00
29	3	2	2	0	3	2	2	1	4	2	2	3	80	2,00	03/20/21	10/28/22			1,00
30	3	2	2	1	2	2	1	2	4	1	1	2	10	1,00	3/02/2021	01/14/23			1,00
31	2	2	1	0	3	1	2	2	1	1	1	1	60	2,00	10/27/20	12/30/22			1,00
32	3	2	2	1	2	2	1	1	4	1	1	2	10	1,00	04/15/21	12/29/22			1,00
33	3	2	2	1	3	2	2	1	1	2	2	2	50	4,00	10/03/2021	1/12/2023			1,00
34	3	1	1	0	2	1	2	2	1	1	1	1	20	2,00	05/29/21	12/30/22			1,00
35	3	2	1	0	2	1	2	2	1	2	1	1	60	2,00	11/27/19	1/07/2023			1,00
36	3	1	1	0	1	1	2	2	1	1	1	2	8	1,00	1/07/2020	12/12/2022			1,00
37	3	1	2	3	2	3	2	1	1	1	1	2	30	2,00	09/26/20	12/15/22			1,00
38	3	1	1	2	2	3	2	2	1	1	1	2	70	2,00	5/06/2022	12/24/22			1,00
39	3	2	2	3	2	3	2	1	2	2	1	2	5	2,00	10/21/21	1/07/2023			1,00
40	3	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	3	15	2,00	12/06/2021	11/19/22	2,00	3,00	1,00
41	3	1	1	0	1	1	2	2	4	1	1	2	10	1,00	11/28/19	12/10/2022			1,00
42	3	1	2	1	3	2	2	2	1	1	1	2	90	2,00	8/10/2022	12/23/22			1,00
43	3	1	1	0	2	1	2	2	1	2	1	1	30	2,00	05/27/21	1/12/2023			1,00
44	3	2	2	0	2	2	1	1	1	1	1	2	20	2,00	03/13/21	10/13/22	2,00	4,00	1,00
45	3	2	4	0	3	3	2	1	4	2	2	3	90	2,00	01/23/21	1/05/2023	2,00	1,00	1,00
46	2	2	2	0	2	2	2	2	2	1	1	2	8	1,00	05/16/20	11/14/22			1,00
47	3	2	2	1	2	2	2	2	4	2	1	2	30	2,00	6/06/2022	12/24/22			1,00
48	3	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	40	2,00	11/11/2020	11/25/21			2,00
49	3	1	1	0	2	1	2	2	1	2	1	2	70	2,00	07/30/21	11/09/2022			1,00
50	3	2	2	0	2	2	2	2	4	2	1	2	40	2,00	4/07/2022	11/23/22			1,00
51	2	2	4	3	3	3	2	1	1	2	2	1	40	3,00	9/06/2022	12/23/22	1,00	2,00	1,00
52	3	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	2	5	1,00	9/02/2021	12/29/22			1,00
53	3	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	3	30	2,00	7/08/2022	10/01/2022			1,00

54	3	1	2	2	2	3	1	1	1	2	1	2	5	2,00	2/12/2022	12/07/2022	4,00	3,00	1,00
55	3	1	2	0	2	2	2	1	4	1	1	1	4	2,00	06/13/22	11/17/22			1,00
56	3	2	2	0	3	2	2	2	1	2	1	2	40	2,00	12/14/21	12/24/22			1,00
57	3	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	3	15	2,00	01/18/20	1/03/2023			1,00
58	3	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	10	1,00	05/15/21	12/05/2022			1,00
59	2	2	1	0	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2,00	4/10/2021	10/13/22	3,00	4,00	1,00
60	3	1	1	0	2	1	2	2	4	1	1	2	50	2,00	4/09/2022	12/14/22			1,00
61	3	2	1	0	3	1	2	2	1	1	1	2	40	2,00	12/15/21	12/20/22			1,00
62	3	2	2	1	3	2	1	2	1	2	2	1	60	3,00	02/17/20	9/12/2022			1,00
63	2	1	2	0	2	2	2	1	1	2	1	2	10	2,00	06/13/20	12/22/22	2,00	1,00	1,00
64	3	1	1	0	1	1	2	2	4	1	1	2	10	1,00	10/18/22	12/21/22			1,00
65	3	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	10	1,00	08/27/21	12/29/22			1,00
66	2	1	1	0	3	1	2	2	1	2	2	1	35	3,00	07/16/21	1/12/2023			1,00
67	3	2	2	0	2	2	2	2	1	2	2	1	40	3,00	2/06/2020	11/30/22			1,00
68	3	1	2	0	2	2	2	1	1	2	1	1	40	2,00	2/06/2020	11/18/22			1,00
69	3	1	3	2	3	3	2	1	4	1	1	2	10	1,00	11/08/2019	1/04/2023			1,00
70	3	1	2	3	2	3	2	2	1	1	1	2	40	2,00	08/16/22	11/25/22			1,00
71	2	1	2	1	3	2	2	1	1	2	2	1	60	3,00	11/24/21	10/31/22			1,00
72	3	1	2	0	2	2	2	1	1	1	1	2	40	2,00	02/18/21	09/14/22			1,00
73	3	1	2	3	2	3	2	1	1	1	1	2	30	2,00	5/11/2019	1/09/2023			1,00
74	3	2	2	2	1	3	2	2	1	1	1	2	30	2,00	2/04/2020	10/27/22			1,00
75	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	40	2,00	05/22/21	12/13/22	2,00	3,00	1,00
76	2	2	1	0	2	1	2	1	1	2	1	1	30	2,00	3/03/2020	1/09/2023	4,00	4,00	1,00
77	2	1	3	3	3	3	2	1	1	2	2	1	40	3,00	10/28/22	1/12/2023			1,00
78	3	2	1	0	2	1	2	2	1	1	1	2	40	2,00	12/18/19	12/19/22			1,00
79	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	4,00	02/25/20	02/17/22	4,00	3,00	1,00
80	3	1	1	3	2	3	2	2	1	1	1	2	15	2,00	05/13/21	10/18/22			1,00
81	3	1	3	1	3	3	2	2	1	2	2	1	80	3,00	6/06/2020	8/03/2022			2,00
82	3	2	2	0	2	2	2	2	1	2	2	1	40	3,00	8/05/2022	12/22/22			1,00
83	3	1	1	3	3	3	1	1	4	1	1	1	25	2,00	11/14/20	12/10/2022	3,00	3,00	1,00
84	3	1	4	3	2	3	2	1	1	2	1	2	30	2,00	2/07/2022	12/20/22	2,00	3,00	1,00
85	3	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	40	2,00	11/22/21	11/15/22			1,00
86	3	1	2	0	2	2	2	2	1	2	1	1	5	2,00	05/23/20	1/09/2023			1,00
87	2	1	2	0	3	2	2	2	1	2	1	2	20	2,00	05/29/21	01/13/23			1,00
88	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	2	8	1,00	8/12/2021	1/07/2023			1,00
89	2	2	2	2	2	3	2	2	1	1	1	2	60	2,00	8/05/2021	11/29/22			1,00
90	3	1	2	1	3	2	1	2	1	1	1	3	70	2,00	10/14/22	12/17/22			1,00
91	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1,00	2/11/2022	12/23/22	4,00	3,00	1,00
92	3	2	1	0	2	1	2	2	1	1	1	2	10	1,00	12/30/19	11/17/22			1,00
93	3	1	2	2	2	3	1	2	1	2	1	2	80	2,00	2/09/2021	12/15/22			1,00
94	3	1	2	0	2	2	2	2	4	1	1	2	15	2,00	09/17/21	11/09/2022			1,00
95	2	2	1	1	2	2	2	2	4	2	1	2	10	2,00	04/29/21	12/27/22			1,00
96	3	2	1	0	2	1	2	2	2	2	1	2	8	2,00	02/13/20	11/26/22			1,00
97	3	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	30	2,00	06/19/21	12/20/22			1,00
98	3	2	4	1	3	3	2	1	4	1	1	2	95	2,00	5/06/2021	1/12/2023			1,00
99	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	2	10	1,00	06/28/21	11/25/22			1,00
100	3	2	2	0	2	2	1	1	4	1	1	2	8	1,00	10/22/22	12/01/2022			1,00
101	2	1	2	0	2	2	2	1	4	1	1	2	8	1,00	02/23/21	11/24/22			1,00
102	3	2	3	0	2	2	2	1	1	1	1	1	8	2,00	03/19/22	12/23/22	2,00	4,00	1,00

103	3	1	1	0	2	1	2	1	1	1	1	2	15	2,00	05/17/22	11/22/22			1,00	
104	2	2	2	3	3	3	1	1	1	2	2	1	90	3,00	05/29/21	4/04/2022	2,00	3,00	1,00	
105	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	20	2,00	10/10/2022	12/13/22			1,00	
106	3	2	2	3	2	3	2	2	1	1	1	1	25	2,00	06/27/20	10/17/22	1,00	1,00	1,00	
107	3	2	1	2	2	3	2	2	2	1	1	1	2	10	1,00	01/28/22	12/22/22			1,00
108	3	2	4	2	3	3	2	2	2	1	1	1	2	5	1,00	02/26/21	01/22/22			1,00
109	2	2	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	3	70	2,00	01/15/20	10/31/22			1,00
110	3	2	2	1	3	2	2	2	1	1	2	2	1	40	3,00	07/24/21	07/22/21			2,00
111	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1,00	12/19/20	12/14/22	2,00	3,00	1,00
112	3	1	0	0	3	1	2	2	2	1	1	1	1	20	2,00	09/20/22	12/20/22			1,00
113	3	1	1	0	2	1	2	2	2	1	1	1	2	70	2,00	09/18/21	12/19/22			1,00
114	2	1	2	3	2	3	2	2	1	1	2	1	1	70	2,00	07/15/21	1/05/2023			1,00
115	3	2	2	0	2	2	2	2	2	1	1	1	2	5	1,00	02/24/21	1/05/2023			1,00
116	3	1	4	0	3	3	2	2	1	4	2	2	2	90	4,00	5/09/2020	1/08/2021	1,00	4,00	1,00
117	3	1	2	2	1	3	2	2	2	1	1	1	3	10	1,00	10/14/22	12/05/2022			1,00
118	2	1	2	0	3	2	2	2	1	1	2	2	1	60	3,00	03/29/22	12/16/22	2,00	1,00	1,00
119	3	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	3	30	2,00	2/01/2021	11/22/22			1,00
120	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	3	45	2,00	02/21/22	12/13/22			1,00
121	3	1	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	40	2,00	2/10/2022	11/29/22			1,00
122	2	2	2	2	3	3	2	2	1	2	1	1	3	30	2,00	05/16/20	12/16/22	2,00	3,00	1,00
123	3	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	15	2,00	10/14/21	12/22/22	2,00	2,00	1,00
124	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	1	2	80	2,00	2/11/2021	12/20/22			1,00
125	3	1	1	1	2	2	2	2	2	1	2	1	2	10	2,00	06/13/22	12/20/22			1,00
126	2	2	2	0	2	2	2	2	2	4	1	1	2	40	2,00	2/06/2021	11/24/22			1,00
127	2	2	2	0	3	2	2	2	2	1	1	2	2	70	4,00	3/11/2021	5/09/2021			1,00
128	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	3	40	2,00	10/14/20	09/21/22			1,00
129	2	1	1	0	2	1	2	2	2	1	1	1	2	20	2,00	12/23/21	12/15/22			1,00
130	2	1	2	0	1	2	2	2	2	1	1	1	3	10	1,00	11/21/19	1/05/2023			1,00
131	2	1	2	0	3	2	2	2	2	1	1	1	1	40	2,00	05/19/21	1/03/2023			1,00
132	3	1	2	0	2	2	2	2	1	4	1	1	3	70	2,00	11/15/19	11/09/2022	2,00	3,00	1,00
133	3	2	2	1	3	2	2	2	2	1	2	2	1	40	3,00	07/16/21	01/24/22			1,00
134	2	1	2	0	2	2	2	2	2	4	2	2	2	35	4,00	5/06/2021	8/04/2022			1,00
135	2	1	1	1	3	2	2	2	1	1	1	1	1	35	2,00	01/25/22	12/12/2022	3,00	3,00	1,00
136	2	2	1	2	2	2	2	2	2	4	2	1	3	10	2,00	11/21/19	12/10/2022			1,00
137	2	2	4	1	3	3	2	2	1	1	2	2	1	60	3,00	10/14/22	12/16/22	1,00	3,00	1,00
138	2	2	3	0	3	2	2	2	1	1	2	2	2	70	4,00	7/09/2022	12/15/22			1,00
139	2	1	2	3	3	3	2	2	1	4	2	1	3	2	2,00	11/29/19	04/30/22	2,00	3,00	1,00
140	2	2	3	2	3	3	2	2	1	1	2	2	2	70	4,00	06/20/20	10/25/21			2,00
141	2	1	1	0	2	1	2	2	1	1	2	1	2	40	2,00	4/03/2021	11/30/22	4,00	4,00	1,00
142	2	2	1	0	2	1	2	2	2	1	1	1	3	20	2,00	11/18/19	12/01/2022			1,00
143	2	1	2	1	3	2	2	2	1	4	1	1	2	5	1,00	5/03/2021	09/30/22	2,00	3,00	1,00
144	3	1	2	0	2	2	2	2	2	1	2	2	3	25	3,00	03/13/21	12/01/2022			1,00
145	2	2	4	2	3	3	2	2	1	1	2	2	1	90	3,00	07/15/21	1/02/2023			1,00
146	3	2	0	0	1	1	2	2	2	4	1	1	2	10	1,00	07/17/21	12/06/2022			1,00
147	2	2	2	3	2	3	2	2	1	1	1	1	2	60	2,00	10/03/2022	12/02/2022			1,00
148	3	2	1	0	2	1	2	2	2	1	1	1	2	22	2,00	7/08/2022	12/23/22			1,00
149	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	3	25	2,00	4/08/2021	11/28/22	3,00	3,00	1,00
150	2	2	3	1	2	3	2	2	2	4	1	1	2	40	2,00	02/13/20	11/08/2022			1,00
151	2	2	2	0	3	2	2	2	2	4	2	2	2	75	4,00	10/10/2019	07/19/22			1,00
152	3	2	2	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1	60	2,00	05/27/21	11/18/22			1,00
153	2	2	1	0	2	1	2	2	2	1	2	2	2	95	4,00	12/28/21	10/13/22	4,00	1,00	3,00
154	3	2	2	0	2	2	2	2	2	1	1	1	3	8	1,00	12/17/21	12/20/22			1,00
155	2	2	2	2	2	3	2	2	2	1	1	1	2	20	2,00	01/28/20	11/17/22			1,00

156	2	1	1	0	2	1	1	1	1	1	1	2	5	1,00	1/05/2022	12/12/2022	5,00	4,00	1,00
157	2	2	2	0	3	2	2	2	1	1	1	2	50	2,00	06/20/20	1/06/2023	2,00	4,00	1,00
158	3	1	1	0	2	1	2	2	1	1	1	3	10	2,00	05/29/21	10/31/22			1,00
159	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	10	1,00	10/06/2022	12/23/22			1,00
160	3	2	2	2	3	3	2	1	4	2	2	3	70	2,00	03/20/21	06/17/23			1,00
161	2	2	2	0	3	2	2	2	1	1	1	2	40	2,00	05/14/21	12/26/22			1,00
162	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	40	2,00	03/24/22	12/24/22			1,00
163	2	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	40	3,00	03/16/21	10/29/22	2,00	3,00	1,00
164	3	1	1	0	2	1	2	2	1	1	1	2	30	2,00	9/09/2021	1/12/2023			1,00
165	3	1	1	0	1	1	2	2	1	1	1	2	15	2,00	12/05/2019	11/10/2022			1,00
166	3	2	4	1	3	3	2	1	1	2	2	1	90	3,00	06/20/20	11/18/22	1,00	2,00	1,00
167	3	2	2	3	3	3	2	2	1	2	2	1	25	3,00	06/27/20	3/01/2022			2,00
168	2	1	3	1	3	3	1	1	4	2	2	2	5	4,00	03/23/21	11/30/22	5,00	3,00	1,00
169	2	1	3	2	2	3	1	1	1	1	1	1	30	2,00	12/05/2020	12/10/2022			1,00
170	2	1	2	0	2	2	2	1	1	1	1	3	80	2,00	3/09/2022	11/10/2022	3,00	4,00	1,00
171	3	2	2	3	3	3	2	2	1	2	2	2	70	4,00	9/06/2022	12/24/22			1,00
172	3	1	2	0	3	2	2	2	1	2	2	1	90	3,00	7/08/2021	11/16/22			1,00
173	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	3	10	1,00	7/11/2022	11/15/22	2,00	3,00	1,00
174	3	2	2	2	3	3	2	2	1	2	2	1	80	3,00	1/10/2020	12/29/22			1,00
175	3	2	2	0	3	2	2	2	1	1	1	3	60	2,00	05/17/22	11/28/22			1,00
176	2	1	2	3	2	3	2	1	1	1	1	2	20	2,00	04/13/22	12/19/22	2,00	3,00	1,00
177	3	1	1	0	2	1	2	2	1	1	1	3	30	2,00	12/30/19	11/02/2022			1,00
178	3	1	2	1	3	2	2	2	1	1	1	3	50	2,00	12/02/2019	12/30/22			1,00
179	2	1	0	0	2	1	2	2	4	1	1	2	15	2,00	02/20/21	12/28/22			1,00
180	3	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	2	20	2,00	03/27/21	11/03/2022			1,00
181	2	1	2	2	2	3	2	1	1	1	1	2	14	1,00	03/21/22	11/14/22			1,00
182	2	2	3	2	3	3	1	2	1	1	1	1	70	2,00	08/28/21	12/31/22	1,00	2,00	1,00
183	2	1	1	0	2	1	2	1	1	2	1	2	30	2,00	12/23/21	11/03/2022	3,00	4,00	1,00
184	2	2	4	0	3	3	1	1	4	1	1	2	2	1,00	01/14/21	12/31/22			1,00
185	2	1	3	0	2	2	2	1	1	2	1	1	60	2,00	05/27/22	12/21/22	5,00	4,00	1,00
186	2	2	2	0	2	2	2	2	1	1	1	2	30	2,00	10/16/21	11/26/22			1,00
187	2	2	2	2	2	3	2	2	1	1	1	3	40	2,00	01/24/20	9/06/2021			1,00
188	2	1	1	0	3	1	2	2	1	2	2	2	80	4,00	8/12/2021	12/22/22			1,00
189	2	2	2	0	3	2	2	1	4	2	2	2	80	4,00	08/29/20	12/27/22			1,00
190	2	2	2	3	2	3	2	1	4	2	1	2	50	2,00	03/25/22	12/17/22			1,00
191	2	1	3	3	2	3	1	1	2	1	1	1	15	2,00	06/18/22	12/20/22	2,00	3,00	1,00
192	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	3	2	1,00	12/12/2019	12/16/22			1,00
193	2	1	2	2	2	3	2	1	1	1	1	3	30	2,00	10/17/20	10/13/22	3,00	3,00	1,00
194	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	60	2,00	4/08/2021	1/03/2023	4,00	3,00	1,00
195	1	1	0	0	2	1	2	2	1	1	1	2	20	2,00	10/12/2022	12/21/22			1,00
196	1	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	2	10	1,00	03/30/21	11/14/22			1,00
197	3	1	2	0	2	2	2	1	4	1	1	2	5	1,00	04/22/21	10/26/22			1,00
198	1	1	2	2	3	3	2	1	1	1	1	3	50	2,00	08/26/21	1/09/2023			1,00
199	1	1	3	0	3	3	2	1	1	2	2	2	80	4,00	11/12/2020	1/06/2023	5,00	1,00	1,00
200	1	1	2	1	2	2	1	1	1	1	1	3	70	2,00	7/08/2022	10/27/22	3,00	3,00	1,00
201	1	2	2	1	3	2	2	2	1	2	2	1	70	3,00	09/17/21	09/21/22			1,00
202	1	1	1	0	3	1	2	2	4	2	2	2	80	4,00	03/23/21	1/02/2023			1,00
203	1	2	3	0	1	2	2	2	4	1	1	2	10	1,00	08/31/19	12/29/22			1,00
204	1	1	2	0	2	2	2	2	4	1	1	3	50	2,00	2/05/2021	12/20/22			1,00
205	1	1	2	1	3	2	2	1	1	2	2	1	40	3,00	6/06/2020	8/12/2022			1,00
206	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	2	30	2,00	9/07/2022	11/28/22	3,00	3,00	1,00
207	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	1	40	2,00	3/03/2021	09/17/22			1,00
208	1	1	2	1	3	2	2	1	1	2	2	1	40	2,00	6/06/2020	8/12/2022			1,00
209	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	2	30	2,00	9/07/2022	11/28/22	3,00	3,00	4 1,00
210	2	1	2	0	2	2	2	2	1	1	1	1	40	2,00	3/03/2021	09/17/22			1,00