



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Perfil inmunohistoquímico de las variedades
histológicas infrecuentes como factor pronóstico en el
cáncer de mama: experiencia de 23 años en el Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

TESIS DE POSGRADO para obtener el grado de especialista en **MEDICINA INTERNA**

PRESENTA
SANDRA ILEANA PÉREZ ÁLVAREZ

Facultad de Medicina

México D.F. Noviembre 2014



ASESORES
Dr. Eucario León Rodríguez
Dr. Yemil Atisha Fregoso





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



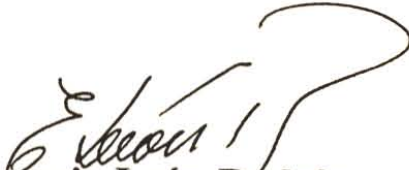
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dr. Eucario León Rodríguez

Médico adscrito al departamento de oncología del INCMNSZ



Dr. Yemil Atisha Fregoso

Médico adscrito a la subdirección médica del INCMNSZ



Dr. Alfonso Guías Herrero

Profesor titular del curso de Medicina Interna en el INCMNSZ



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de enseñanza del INCMNSZ



CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	4
Planteamiento del problema	14
Hipótesis	14
Objetivos	15
Justificación	15
Material y métodos	17
Resultados	21
Discusión	46
Conclusiones	53
Bibliografía	55

RESUMEN

PÉREZ ÁLVAREZ SANDRA ILEANA

Perfil inmunohistoquímico y pronóstico de las variedades histológicas infrecuentes en el cáncer de mama en población mexicana: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ASESORES:

León Rodríguez Eucario Médico adscrito del departamento de Oncología

Atisha Fregoso Yemil Médico adscrito del departamento de Reumatología

Justificación: Las variantes histológicas infrecuentes representan 10-25% del cáncer de mama. Se pueden catalogar según el perfil de inmunohistoquímica y según el grupo pronóstico. En la población mexicana se desconoce si las características clínico-patológicas, recaída y supervivencia es diferente entre los subtipos.

Métodos: Estudio analítico, observacional, retrospectivo de pacientes con una de las 14 variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama. El objetivo principal fue determinar la supervivencia de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama en la población mexicana según el subtipo histológico, perfil de inmunohistoquímica y grupo pronóstico.

Resultados: Entre 1990-2013 se identificaron 1,285 pacientes con cáncer de mama, 96 correspondieron a variantes histológicas infrecuentes (7.47%). Entre las características

clínico-patológicas relevantes, por no haber sido descrita previamente, se encuentra la edad al diagnóstico, grado histológico de diferenciación e invasión linfovascular. La edad al diagnóstico en el carcinoma medular (49 años) y apocrino (51 años) fue mas temprano que en el carcinoma metaplásico (70 años) y de células pequeñas (70 años). Se reportó un grado histológico bajo en carcinoma tubular y papilar ($p=0.008$), y un grado histológico alto en carcinoma metaplásico, medular y sarcoma ($p<0.001$). La invasión linfovascular se presentó con más frecuencia en carcinoma metaplásico y apocrino ($p=0.022$). Se reportaron receptores hormonales positivos en el carcinoma mucinoso, tubular y papilar, y expresión de Her2/Neu en carcinoma apocrino. Se encontró que el carcinoma mucinoso, tubular y papilar se asoció con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo ($p=0.002$); el carcinoma apocrino, metaplásico, medular, acinar y sarcoma se asoció con receptores hormonales y Her2/Neu negativo ($p<0.0001$). Las variantes histológicas infrecuentes correspondieron principalmente al grupo de buen pronóstico ($>80\%$). Sin diferencia estadísticamente significativa al agrupar a los pacientes según el subtipo histológico, perfil de inmunohistoquímica y grupo pronóstico, y compararlos con la recaída, mediana de SLE y SLE a 5 años. El estudio confirmó un mayor número de supervivientes con carcinoma tubular, mucinoso y metaplásico, y menor número de supervivientes con sarcoma, tumor neuroendocrino y carcinoma medular ($p=0.038$). Al agrupar a los pacientes según el grupo pronóstico se observó mayor número de supervivientes ($p=0.002$), menor número de mortalidad por cáncer de mama ($p=0.002$) y mayor SG a 5 y 10 años ($p=0.001$), en pacientes con histologías de buen pronóstico.

Conclusión: Es la primera descripción de las características de las variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama en población mexicana. La prevalencia de las variedades histológicas infrecuentes en la población mexicana es similar a la descrita. Las variedades

histologías infrecuentes de cáncer de mama son un grupo heterogéneo con diferente edad al diagnóstico, grado histológico, presencia de invasión linfovascular, expresión de Her2/Neu, estado de receptores de estrógeno y progesterona. En pacientes catalogados con histologías infrecuentes de buen pronóstico se reportó un mayor número de supervivientes, mayor mediana de SG y mejor SG a 5 años. Aunque estas variantes histológicas de cáncer de mama son raras, se requiere una evaluación clínica, revisión histopatológica adecuada y completa para identificar los subtipos y las características que cambian el pronóstico, recurrencia y supervivencia global.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer más frecuente entre las mujeres es el cáncer de mama, representado a nivel mundial aproximadamente 16% de los casos de cáncer en mujeres. En 2014, según el reporte estadístico de cáncer en Estados Unidos, la probabilidad durante toda la vida de desarrollar cáncer de mama es de 12.3% (1 de cada 8 mujeres), siendo el cáncer más común en mujeres (29% de los nuevos casos de cáncer), y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, después del cáncer de pulmón.¹ En 2011 en México, se reportó el cáncer de mama en 30 de cada 100 mujeres de ≥ 20 años con cáncer. En México, representa la principal causa de egreso hospitalario por cáncer; además, es la sexta causa de muerte en general (8.13 defunciones por cada 100 mil) y en 2012 fue la segunda causa de muerte por cáncer (15.38 defunciones por cada 100 mil) en mujeres de ≥ 20 años.^{2,3}

Clásicamente los carcinomas de mama se han clasificado en base a criterios morfológicos (arquitectural y citológico), siendo agrupados en subtipos histológicos. Estos criterios son los utilizados en la última clasificación de tumores de mama de la OMS.⁶ En la **tabla 1** se muestran las 16 variedades histológicas de cáncer de mama definidas por la OMS.^{6,7} La mayoría de los tumores de mama son derivados del epitelio ductal mamario, principalmente de la unidad terminal ductal-lobulillar. Aproximadamente 55-85% de los casos de cáncer de mama (CM) son carcinoma ductal infiltrante y 5-15% son carcinoma

lobulillar infiltrante.^{4,5} Las 14 variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama, representan de 10-25% del total de casos y tienen factores de riesgo, presentación clínica, características patológicas, comportamiento y pronóstico diferente.⁶ A través de la identificación de estos tipos especiales de cáncer de mama, es posible identificar a pacientes con buen pronóstico (carcinoma tubular y carcinoma cribiforme puro), con supervivencias similares a la población general.⁸

Tabla 1. Variedades histológicas de cáncer de mama^{6,7}

Carcinoma ductal	Carcinoma medular
Carcinoma lobulillar	Carcinoma secretor
Carcinoma tubular	Carcinoma adenoideo quístico
Carcinoma cribiforme invasor	Carcinoma acinar
Carcinoma mucinoso	Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma papilar sólido invasivo	Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma apocrino	Carcinoma metaplásico
Tumor neuroendocrino	Carcinoma rico en lípidos

Las características anatomopatológicas del cáncer de mama, estudiadas con técnicas convencionales (hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica) incluyen: tipo y grado histológico, tamaño tumoral, estado de ganglios linfáticos, grado de invasión vascular y perineural, estado de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y de la oncoproteína HER 2, y el índice de proliferación (ki-67). Estas características confieren cierto valor pronóstico y predictivo, y son los parámetros principalmente utilizados para

seleccionar las diferentes estrategias terapéuticas.^{4,5} Actualmente existe un mayor énfasis en la clasificación del tumor según el perfil de inmunohistoquímica y el molecular.⁹

Según la presencia o no de receptores hormonales, el cáncer de mama se divide en dos grupos: carcinoma de mama con receptores hormonales positivos (estrógeno o progesterona) y carcinoma de mama con receptores hormonales negativos.¹⁰⁻¹¹ Dentro del carcinoma de mama con receptores hormonales positivos por inmunohistoquímica, que generalmente corresponden al grupo de luminales según el perfil genético, se distinguen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los subtipos luminales frecuentemente son de bajo grado histológico y de buen pronóstico, son tratados con hormonoterapia y responden poco a la quimioterapia convencional.¹⁰⁻¹¹

El carcinoma de mama con receptores hormonales negativos por inmunohistoquímica, generalmente corresponde a dos subtipos genéticos: HER2/Neu y triple negativo (tipo basal). El subtipo HER2/Neu muestra sobreexpresión del receptor de membrana HER2/Neu en las células tumorales, lo que confiere mal pronóstico y alto grado histológico. Se conoce como triple negativo debido a que se caracteriza por la ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y HER2/Neu por inmunohistoquímica; según el perfil genético generalmente corresponde al subtipo basal, denominado así porque el patrón de expresión es similar al de las células mioepiteliales del tejido mamario. Este subtipo es más agresivo y generalmente de alto grado.¹¹⁻¹³ En la **tabla 2** se describe el perfil de inmunohistoquímica más frecuentemente encontrado en los cuatro subtipos genéticos de cáncer de mama.¹⁰⁻¹¹

Tabla 2. Perfil de inmunohistoquímica más frecuentemente reportado en los cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama

Subtipo molecular	Receptores			Ki-67	Otras características
	Estrógeno	Progesterona	Her2		
Luminal A	Positivo	Positivo / Negativo	Negativo	<14%	Grado 1 o 2
Luminal B	Positivo		Negativo	>14%	Grado 3
	Positivo		Positivo		Grado 1 a 3
Tipo basal	Negativo	Negativo	Negativo		Grado 1 a 3, CK5/6+, EGFR+
Her2neu+	Negativo	Negativo	Positivo		Grado 1 a 3

El subtipo luminal tiene un patrón similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria, y mediante la determinación de la expresión de 16 genes se puede diferenciar al subtipo luminal A del luminal B.¹⁴ Expresa receptores hormonales y citoqueratinas luminales 8/18; menos del 20% tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado I.^{15,16} El subtipo luminal A es el más frecuente (67% de los tumores) y tiene alta expresión de genes relacionados con receptor de estrógenos (genes *Rea*) y baja expresión de genes relacionados con proliferación celular comparado con el luminal B. El subtipo luminal B tiende a ser de mayor alto grado.^{17,18} Son de buen pronóstico, pero el luminal B tiene peor pronóstico que el luminal A. Se ha reportado que la mayoría corresponden inmunohistoquímicamente a tumores con receptores de estrógeno positivo, los cuales responden poco a la quimioterapia convencional, se ha descrito una respuesta patológica completa a la quimioterapia preoperatoria en 6-10%. Por otro lado, las pacientes

con receptores de estrógeno negativos (subtipo molecular basal y HER2+) son las que tienen más respuestas patológicas completas con la quimioterapia neoadyuvante (respuesta de hasta 45%).^{19,20}

Según el perfil genético el subtipo HER2, sobreexpresa HER2 y otros genes (ERBB2 y GRB7). No debe confundirse con el cáncer de mama HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia, porque no todos tienen cambios en la expresión del ARN. El subtipo HER2 por microarreglos comprende un gran grupo de tumores con receptores de estrógeno negativos (baja expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados) identificados por expresión genética. La mayoría de los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia pueden clasificarse dentro del subtipo HER2 por microarreglos; sin embargo, existen algunos tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia que expresan receptores hormonales y corresponden a subtipo luminal, tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40-80%) y generalmente son grado 3 ($p=0.0002$).^{18,22,23} La sobreexpresión de HER2 se asocia con mal pronóstico, debido al alto riesgo de recaída temprana.¹⁸ Al ser más sensible a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclenos y taxanos tiene mayor respuesta patológica completa que los luminales (45% versus 6%, $p<0.001$).²⁰ El uso de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal antiHER2, en conjunto con la quimioterapia ha reducido las recaídas. Recientemente, se ha asociado la mutación en gen PTEN y CXCR4 con resistencia al trastuzumab.^{24,25}

El subtipo basal, aproximadamente el 20% del cáncer de mama, tiene un patrón de expresión similar al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales

del tejido mamario. Esto se debe a la falta de expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados, baja expresión de HER2 e intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Mediante inmunohistoquímica este subtipo se denomina como triple negativo al no expresar receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2.^{14,15} Un panel de 5 anticuerpos, permite identificar este subgrupo; por inmunohistoquímica se identifica por receptores de estrógeno, progesterona y HER2 negativo, y citoqueratina 5/6 o HER1 positivo.²⁶ Se ha asociado con mutación de BRCA1, que normalmente regula la proliferación de las células luminales.^{27,28,29} Ribeiro et al demostraron que las células luminales normales expresan citoqueratinas 5/6 y actúan como células madre; en caso de transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. La baja regulación de BRCA1 estimula la expresión de p53 causando crecimiento anormal de las células con citoqueratina 5/6 positiva.²⁷ De los tumores triple negativo, 80-90% son del tipo basal por microarreglos. Es más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9% versus 21.2%, $p=0.0003$) y postmenopáusicas (30.3% versus 21.9%, $p=0.02$). Tienen comportamiento agresivo y se asocian a mutación en p53 y son de alto grado.¹⁸ Tiene menor afección de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral, se asocian con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal in situ, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide. A pesar de la mayor frecuencia de respuesta patológica completa a la neoadyuvancia, tienen peor pronóstico. No es susceptible a terapias blanco convencionales, pero tienen alta sensibilidad a la quimioterapia.^{16,17,29,30,31} Actualmente se investiga sobre la posible utilidad del uso de terapia blanco dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

La clasificación según el perfil inmunohistoquímico y el genético se estableció usando una cohorte de carcinoma ductal no especificado de otra forma, sin incluir las otras variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama.⁶ En consecuencia, no está bien definido si estas variantes histológicas infrecuentes son molecularmente diferentes y si esto tendría efecto en el pronóstico y tratamiento, de forma similar a lo que ocurre en el carcinoma ductal de mama.³² La clasificación genética parece ser más importante que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Debido a la correlación entre el perfil genético y el de inmunohistoquímica, así como la mayor disponibilidad y menor costo del perfil inmunohistoquímico, en la práctica diaria generalmente los cánceres de mama se catalogan según su perfil de inmunohistoquímica.¹²

En la **tabla 3**, se muestran los subtipos histológicos infrecuentes de cáncer de mama agrupados según su perfil inmunohistoquímico y pronóstico. Con esta nueva clasificación, las variedades histológicas infrecuentes como el carcinoma adenoideo quístico, acinar y metaplásico, se catalogan como carcinoma triple negativo y esto puede tener implicaciones en el pronóstico y afectar la decisión de tratamiento.⁶

Tabla 3. Subtipos histológicos de cáncer de mama según su perfil inmunohistoquímico

Subtipos histológicos		Perfil inmunohistoquímico
Buen pronóstico	Carcinoma tubular Carcinoma mucinoso puro Carcinoma cribiforme invasivo Carcinoma papilar sólido invasivo	RE+ RP+ Her2/Neu-

	Carcinoma apocrino Tumor neuroendocrino	
	Carcinoma medular Carcinoma secretor Carcinoma adenoideo quístico Carcinoma de células acinares	RE- RP- Her2/Neu-
Mal pronóstico	Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas Carcinoma micropapilar invasivo	RE+ RP+ Her2/Neu+/-
	Carcinoma metaplásico Carcinoma rico en lípidos Sarcoma	RE- RP- Her2/Neu-/+

En la **tabla 4** se clasifican los subtipos histológicos según su perfil molecular, descrito en varios estudios. De la misma forma que en el cáncer de mama con histología ductal, el perfil de inmunohistoquímica no se correlaciona completamente con el perfil molecular.^{5,35,41-46}

Tabla 4. Subtipos histológicos según su perfil molecular

Perfil molecular	Subtipos histológicos
Luminal A/ B	Tumor neuroendocrino Carcinoma mucinoso Carcinoma tubular Carcinoma papilar

Her2/Neu+	Carcinoma micropapilar Carcinoma apocrino
Fenotipo basal	Carcinoma adenoideo quístico Carcinoma medular Carcinoma metaplásico

Algunas investigaciones han determinado que la identificación del tipo histológico y perfil inmunohistoquímico, relacionados con otros factores como la edad, estadio y otros, permiten determinar el pronóstico del paciente y predecir terapéuticas específicas.⁵ La información disponible sobre las terapias adyuvantes en las variantes infrecuentes de cáncer de mama es limitada, debido a la ausencia de criterios estandarizados y pobre reproducibilidad en el diagnóstico. La evaluación del patrón de recaída y la tasa de respuesta al tratamiento en estas subpoblaciones de cáncer de mama permitirá identificar su pronóstico y supervivencia.¹⁴

Una estrategia útil para conocer el pronóstico y potencialmente mejorar la selección del tratamiento en este subgrupo de pacientes con cáncer de mama, es mediante la identificación y clasificación según su perfil inmunohistoquímico. asociados a la respuesta al tratamiento y desenlace.^{8,33} Varios factores de riesgo asociados con mayor riesgo de recaída y mortalidad son estado ganglionar, invasión vascular peritumoral, sobreexpresión de HER2, alto grado histológico y/o índice de proliferación alto.^{33,34,35,36}

La tasa de supervivencia a 5 años para cáncer de mama entre 2003 y 2009 es de 90%.¹ En la **tabla 5** se muestra la supervivencia global (SG) en las histologías infrecuentes

de cáncer de mama.^{4,5,6,7,47} En varios estudios retrospectivos se ha reportado mejor supervivencia comparado con el carcinoma ductal de mama en pacientes con carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso, carcinoma medular, carcinoma adenoideo quístico. Por otro lado, se ha documentado menor supervivencia en pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, carcinoma micropapilar, carcinoma metaplásico y carcinoma rico en lípidos.⁴

Tabla 5. Supervivencia global según el subtipo histológico^{4, 5, 6, 7, 47}

Subtipo histológico	Supervivencia global
Carcinoma ductal	40-75% a 10 años
Carcinoma lobulillar	35-50% a 10 años
Carcinoma tubular	90-100% a 10 años
Carcinoma cribiforme	100% a 5 y 10 años
Carcinoma mucinoso	94%, 89%, 85% y 81% a 5, 10, 15 y 20 años 80-100% a 10 años
Carcinoma papilar	No reportado
Carcinoma apocrino	40-70% a 10 años
Carcinoma medular	85% (50-90%) a 10 años
Carcinoma adenoideo quístico	85-88%, 75% y 60% a 5, 10 y 15 años 90-100% a 10 años
Carcinoma acinar	No reportado
Carcinoma micropapilar	48% a 10 años
Carcinoma metaplásico	Mediana de SG: 37 meses

Carcinoma rico en lípidos	64.6% y 33.2% a 2 y 5 años
----------------------------------	----------------------------

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, en literatura internacional se conoce que las variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama son inmunohistoquímica y molecularmente diferentes, sin embargo no existen estudios en la población mexicana. Además se desconoce si esto tendría efecto en el pronóstico, recaída y supervivencia. Una evaluación patológica detallada y adecuada con identificación del perfil inmunohistoquímico ayudará a determinar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en las pacientes según la variante histológica infrecuente de cáncer de mama, según el perfil inmunohistoquímico y según el grupo pronóstico. Se utilizó el perfil inmunohistoquímico por su mayor disponibilidad debido al menor costo y mayor accesibilidad en los servicios de patología, además en el cáncer ductal existe evidencia de cierta correlación entre ambos perfiles. La rareza de la mayoría de estos tumores no permite realizar estudios grandes o aleatorizados para definir el mejor tratamiento; y las descripciones son principalmente de reportes de casos y series pequeñas.

HIPÓTESIS

H0: Los pacientes con variedades histológicas infrecuentes catalogados según su perfil de inmunohistoquímica tienen supervivencia libre de recaída y supervivencia global similar.

H1: Los pacientes con variedades histológicas infrecuentes catalogados según su perfil de inmunohistoquímica tienen supervivencia libre de recaída y supervivencia global diferente.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar el pronóstico y la supervivencia de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama en la población mexicana.

Objetivos secundarios

Describir la frecuencia de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama.

Describir las características clínicas, patológicas, tratamiento y recaída de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama.

Determinar el pronóstico y la supervivencia de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según su perfil de inmunohistoquímica.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la evolución, recurrencia y mortalidad en pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama según el perfil de inmunohistoquímica en la población mexicana. El estudio buscará relacionar las variedades histológicas infrecuentes con el desarrollo de recurrencia y mortalidad. Se agruparán los subtipos infrecuentes de cáncer de mama según su perfil de inmunohistoquímica, y se determinará la recurrencia y supervivencia. La posibilidad de encontrar esta relación permitirá conocer el pronóstico y potencialmente dirigir el tratamiento. Existe información sobre la relación entre algunos subtipos histológicos específicos del cáncer de mama, su perfil inmunohistoquímico y la supervivencia; sin embargo, no se ha realizado un estudio similar en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio analítico, observacional, retrospectivo y comparativo de cohorte.
- Se realizó análisis de características clínicas, patológicas y supervivencia de pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama.

Criterios de inclusión

- Pacientes del género femenino mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con confirmación histopatológica, por el departamento de patología del INCMNSZ, de cáncer de mama con alguna de las variedades histológicas infrecuentes definidas según la OMS.
- Pacientes con tratamiento y seguimiento del cáncer de mama en el INCMNSZ.

Criterios de exclusión

- Pacientes con carcinoma ductal o lobulillar
- Pacientes con carcinoma de mama mixto: variedad histológica infrecuente combinada con carcinoma ductal o lobulillar in situ o infiltrante
- Pacientes con neoplasias sincrónicas diferentes del cáncer basocelular

Población estudiada

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con reporte histológico de cáncer de mama usando la base de datos del archivo clínico del INCMNSZ y los libros del departamento de patología del INCMNSZ. Se seleccionaron para la revisión de expedientes a los pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama diagnosticado entre el período de 1990-2013 en el INCMNSZ. Se seleccionaron para el análisis final sólo a los pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama diagnosticado entre el período de 1990-2013 en el INCMNSZ. Para el análisis del subgrupo según el perfil de inmunohistoquímica, se seleccionaron las pacientes que contaran con el reporte de inmunohistoquímica completo (receptores de estrógeno, receptores de progesterona, expresión de Her2/Neu) para su clasificación en uno de los grupos del perfil de inmunohistoquímica.

Se obtuvieron los datos a partir de los expedientes y se analizaron las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas, así como etapa clínica, tratamiento, recurrencia y supervivencia de las pacientes con variantes infrecuentes de cáncer de mama. Se reportó la SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) según la variante histológica infrecuente infrecuente y según el perfil de inmunohistoquímica.

Variables

- Variables calculadas mediante estadística descriptiva: edad; estadio clínico y patológico; histología; grado de diferenciación, grado histológico según la escala de

Scarf-Bloom-Richardson (1, 2, 3); estado de receptores de estrógeno y progesterona, y sobreexpresión de Her2/Neu; bordes quirúrgicos, invasión linfovascular o perineural; tipo de tratamiento inicial; tiempo a la recurrencia; tiempo de seguimiento; desenlace; mortalidad; sobrevida.

- Medidas de tendencia central: medias y mediana.

Estadística

Se analizó la frecuencia de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama. El tiempo de seguimiento expresado en meses, se calculó como el tiempo desde el diagnóstico de la variedad histológica infrecuente hasta la muerte o fecha de último seguimiento. El tiempo hasta la recurrencia, se calculó como el intervalo entre el tratamiento curativo y la recurrencia. Se calculó la SG y SLE para el grupo completo y dividido según la clasificación inmunohistoquímica y la variedad histológica. La SG se definió como el tiempo desde el diagnóstico de la variedad histológica infrecuente hasta la muerte (evento) o fecha de último seguimiento. La SLE se definió como el tiempo hasta la progresión, calculado como el intervalo entre el tratamiento curativo y la recurrencia.

Las variables continuas se expresaron como medianas y desviación estándar; las variables categóricas se presentaron como porcentaje y con intervalo de confianza del 95%. La SG y SLE se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el análisis de supervivencia se evaluó con la prueba de log-rang. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo (prueba de dos colas).

La prueba de asociación estadística de las variables cualitativas (variedad histológica infrecuente ó clasificación inmunohistoquímica asociado con recurrencia o muerte) se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrada. Se realizó análisis univariado, para obtener la relación entre las variedades histológicas infrecuentes y la clasificación inmunohistoquímica; entre la recurrencia, supervivencia libre de enfermedad, supervivientes y la supervivencia global con las pacientes agrupadas según el subtipo histológico, según el perfil de inmunohistoquímica y según el grupo pronóstico.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico computacional SPSS Statistics Version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de cáncer de mama desde el 1 enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2013. Se identificaron los pacientes con reporte histopatológico de histología diferente a carcinoma ductal o lobulillar de mama. Se revisaron 1,285 expedientes de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama. Se encontraron 96 casos de pacientes con una de las variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama. En la **tabla 6** se muestran la distribución según la clasificación histológica de las variantes infrecuentes de cáncer de mama.

Tabla 6. Variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Variedad histológica infrecuentes	Número de casos	% del total de histologías infrecuentes (n=96)	% de total de cáncer de mama (n=1,285)
Total	96	100%	
Carcinoma mucinoso	38	39.6%	2.96%
Carcinoma tubular	15	15.6%	1.17%
Carcinoma metaplásico	11	11.5%	0.86%
Carcinoma papilar sólido invasivo	10	10.4%	0.78%
Carcinoma medular	7	7.3%	0.54%
Sarcoma	6	6.3%	0.47%
Carcinoma apocrino	4	4.2%	0.31%
Tumor neuroendocrino	2	2.1%	0.16%

Carcinoma de células pequeñas	2	2.1%	0.16%
Carcinoma acinar	1	1%	0.08%
Ningún caso de carcinoma secretor, adenoideo quístico, micropapilar invasivo, cribiforme invasor ni carcinoma rico en lípidos			

En la revisión del reporte de patología, se identificaron 66 pacientes con una de las variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama con perfil de inmunohistoquímica disponible (**tabla 7**).

Tabla 7. Variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama con perfil de inmunohistoquímica disponible

Variedad histológica infrecuente	Número de casos (%)
Carcinoma mucinoso	25 (37.9%)
Carcinoma tubular	12 (18.2%)
Carcinoma metaplásico	9 (13.6%)
Carcinoma papilar sólido invasivo	8 (12.1%)
Carcinoma medular	4 (6.1%)
Carcinoma apocrino	3 (4.5%)
Sarcoma	2 (3%)
Tumor neuroendocrino	2 (3%)
Carcinoma acinar	1 (1.5%)

CARACTERÍSTICAS DE TODO EL GRUPO

Estas 96 pacientes, todas del género femenino, con reporte histopatológico de una de las variedades histológicas infrecuentes se incluyeron para el análisis estadístico. La mediana de edad al diagnóstico de cáncer de mama fue de 63 años (rango de 24 a 92 años), la mayoría (81.3%) de las pacientes se diagnosticó en la postmenopausia. Solo 10 pacientes (10.4%) tuvieron antecedente personal de cáncer de mama y 25 pacientes (26%) reportaron antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en familiares de primer o segundo grado. La mayoría (62.5%) presentaba sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$) al diagnóstico: 34 pacientes (35.4%) sobrepeso según la OMS, 23 pacientes (24%) obesidad grado I, 2 pacientes (2.1%) grado II y 1 paciente (1%) grado III. El método de detección fue principalmente mediante autoexploración en 66 pacientes (68.8%), mastografía en 19 (19.8%) y exploración clínica en 7 (7.3%). La mediana de tiempo desde el momento de la detección hasta la confirmación histológica fue de 3 meses (rango de 0 a 100 meses).

El estadio clínico inicial fue I en 22 pacientes (22.9%), IIA en 37 (38.5%), IIB en 17 (17.7%), IIIA en 9 (9.4%), IIIB en 4 (4.2%) y IV en 7 (7.3%). El tratamiento inicial fue cirugía en 72 pacientes (75%), quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en 16 (16.7%), cuidados paliativos en 4 (4.2%), quimioterapia o radioterapia paliativa en 3 (3.1%) y hormonoterapia en 1 (1%). El tratamiento quirúrgico correspondió a cirugía conservadora de mama en 49 pacientes (51%), cirugía radical en 39 (40.6%) y ninguna cirugía en 8 (8.3%). La quimioterapia adyuvante en 16 pacientes (16.7%) fue basada en antraciclenos, en 7 (7.3%) basada en taxanos, en 4 (4.2%) basada en taxanos y

antraciclénos, en 7 (7.3%) basada en otros agentes, y en 62 (64.6%) no se utilizó ningún esquema de quimioterapia adyuvante. Se administró radioterapia adyuvante en 53 pacientes (55.2%) y hormonoterapia adyuvante en 52 pacientes (54.2%).

El grado histológico según el sistema de Scarff-Bloom-Richardson fue reportado en 45 pacientes (46.9%). 20 pacientes (44.4%) se catalogaron como bajo grado, 10 (22.2%) como grado intermedio y 15 (33.3%) como alto grado. Los ganglios se encontraron negativos en 70 pacientes (72.9%) y positivos en 26 pacientes (27.1%) y los bordes quirúrgicos se reportaron positivos en 11 pacientes (12.8%). El estadio patológico fue I en 25 pacientes (26%), IIA en 30 pacientes (31.3%), IIB en 11 pacientes (11.5%), IIIA en 17 pacientes (17.7%), IIIB en 5 pacientes (5.2%) y IV en 8 pacientes (8.3%). Se reportó invasión linfovascular positiva en 9 pacientes (9.4%), negativa en 36 (37.5%), y no se reportó en 24 (53.1%); e invasión perineural positiva en 2 (2.1%), negativa en 28 (31.3%) y no se reportó en 36 (66.7%).

De los 66 pacientes con perfil de inmunohistoquímica completo para el análisis, el reporte del estado de los receptores de estrógeno fue positivo en 37 pacientes (56.1%) y negativo en 29 pacientes (43.9%); los receptores de progesterona resultaron positivo en 31 pacientes (47%) y negativo en 35 pacientes (53%). El Her2/Neu fue positivo en 16 pacientes (24.2%) y negativo para 50 pacientes (75.8%). Según el perfil de inmunohistoquímica se catalogaron en 4 grupos: 31 pacientes (47%) con receptores de hormonales positivos y Her2/Neu negativo (luminal A), 9 (13.6%) con receptores hormonales y Her2/Neu positivos (luminal B), 6 (9.1%) con receptores hormonales negativos y Her2/Neu positivo (Her2/Neu+), 20 (30.3%) con receptores hormonales y

Her2/Neu negativo (tipo basal).

CARACTERÍSTICAS GENERALES SEGÚN LA HISTOLOGÍA

Las características generales de los pacientes con variedad histológica infrecuente de cáncer de mama se muestran en la **tabla 8**. La mediana de edad al diagnóstico fue menor en pacientes con carcinoma medular (49 años) y carcinoma apocrino (51.5 años) mayor en pacientes con carcinoma metaplásico (70 años) y carcinoma de células pequeñas (70 años). En el grupo completo y en los subtipos histológicos se diagnosticó principalmente en mujeres postmenopáusicas.

Tabla 8. Características generales de los pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Histología infrecuente	N	Edad al diagnóstico	IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$	Post-menopausia	Meses de detección a confirmación
Mucinoso	38	61 (24-92)	7 (18.4%)	31 (81.6%)	5 (0-100)
Tubular	15	57 (38-77)	6 (40%)	10 (66.7%)	2 (0-24)
Metaplásico	11	70 (38-90)	3 (27.3%)	9 (81.8%)	2 (1-35)
Papilar invasivo	10	67 (45-79)	5 (50%)	9 (90%)	2.5 (1-12)
Medular	7	49 (43-68)	2 (28.6%)	6 (85.7%)	7 (0-13)
Sarcoma	6	64 (27-78)	0	5 (83.3%)	1.5 (0-33)
Apocrino	4	51.5 (46-66)	2 (50%)	3 (75%)	2 (1-2)
Neuroendocrino	2	55.5 (48-63)	0	2 (100%)	1.5 (1-2)
Células pequeñas	2	70 (66-74)	0	2 (100%)	16 (0-32)
Células acinares	1	54	1 (100%)	1 (100%)	9

<i>p</i>			0.243	0.914	
----------	--	--	-------	-------	--

En cuanto a las características histopatológicas de los subtipos histológicos infrecuentes de cáncer de mama (**tabla 9**), se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el subtipo histológico y el grado de diferenciación. Por un lado, se encontró un grado histológico de diferenciación bajo con mayor frecuencia en pacientes con histología de carcinoma tubular y carcinoma papilar invasivo ($p=0.008$). Por otro lado, en pacientes con carcinoma metaplásico, carcinoma medular y sarcoma se reportó con mayor frecuencia un grado histológico de diferenciación alto ($p<0.001$). El carcinoma papilar invasivo, carcinoma apocrino, carcinoma neuroendocrino y carcinoma de células pequeñas presentó con mayor frecuencia metástasis ganglionares ($p=0.153$). En las otras histologías infrecuentes, no se observó una diferencia significativa en involucro de ganglios axilares, bordes quirúrgicos, ni invasión perineural.

Tabla 9. Características del reporte histopatológico de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Histología infrecuente	SBR grado: Bajo / Intermedio / Alto	Ganglios (-) / (+)	Bordes (-) / (+)	IVL (-) / (+)	IP (-) / (+)
Mucinoso	6 (15.8%) 6 (15.8%) 1 (2.6%)	31 (81.6%) 7 (18.4%)	30 (78.9%) 3 (7.9%)	12 (31.6%) 2 (5.3%)	6 (15.8%) 1 (2.6%)
Tubular	7 (46.7%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)	12 (80%) 3 (20%)	13 (86.7%) 2 (13.3%)	9 (60%) 1 (6.7%)	9 (60%) 0
Metaplásico	1 (9.1%) 0 5 (45.5%)	7 (63.6%) 4 (36.4%)	9 (81.8%) 1 (9.1%)	4 (36.4%) 3 (27.3%)	5 (45.5%) 0

Papilar invasivo	5 (50%) 0 0	5 (50%) 5 (50%)	9 (90%) 1 (10%)	4 (40%) 0	2 (20%) 1 (10%)
Medular	0 0 3 (42.9%)	6 (85.7%) 1 (14.3%)	6 (85.7%) 0	3 (42.9%) 0	2 (28.6%) 0
Sarcoma	1 (16.7%) 0 3 (50%)	5 (83.3%) 1 (16.7%)	3 (50%) 3 (50%)	2 (33.3%) 0	2 (33.3%) 0
Apocrino	0 3 (75%) 1 (25%)	2 (50%) 2 (50%)	0 0	0 3 (75%)	2 (50%) 0
Neuroendo- crino	0 0 1 (50%)	1 (50%) 1 (50%)	0 1 (50%)	1 (50%) 0	1 (50%) 0
Células pequeñas	-	0 2 (100%)	-	-	-
Células acinares	-	1 (100%) 0	1 (100%) 0	1 (100%) 0	1 (100%) 0
<i>p</i>	<0.001	0.153	0.209	0.022	0.648

La mayoría de los pacientes con carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma metaplásico, carcinoma papilar y carcinoma medular se presentaron como enfermedad temprana. Los pacientes que con mayor frecuencia se presentaron con enfermedad localmente avanzada o metastásica (a partir de estadio IIIA) son carcinoma apocrino, tumor neuroendocrino y carcinoma de células acinares. En la **tabla 10** se muestra el estadio patológico de los pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama.

Tabla 10. Estadio patológico en las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Histología infrecuente	Estadio I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
Mucinoso	12 (31.6%)	14 (36.8%)	4 (10.5%)	4 (10.5%)	1 (2.6%)	0	3 (7.9%)
Tubular	7 (46.7%)	3 (20%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0	0
Metaplásico	0	5 (45.5%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Papilar invasivo	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)	1 (10%)	0	0	0
Medular	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0
Sarcoma	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)
Apocrino	0	1 (25%)	0	3 (75%)	0	0	0
Neuroendocrino	1 (50%)	0	0	0	0	0	1 (50%)
Células pequeñas	0	1 (50%)	0	0	0	0	1 (50%)
Acinares	0	0	0	1 (100%)	0	0	0
<i>p</i>	<i>0.116</i>	<i>0.847</i>	<i>0.092</i>	<i>0.024</i>	<i>0.858</i>	-	<i>0.043</i>

En la **tabla 11** se catalogan las 66 pacientes con variedades histológicas infrecuentes del cáncer de mama con reporte de inmunohistoquímica completa, según el estado de los receptores de estrógeno, progesterona y Her2/Neu. El reporte de inmunohistoquímica positiva para receptores de estrógeno y/o progesterona se observó en la mayoría de los pacientes con carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilar y neuroendocrino; para receptores de estrógeno y/o progesterona negativa fueron carcinoma metaplásico, carcinoma medular, carcinoma apocrino, sarcoma y tumor neuroendocrino. La inmunohistoquímica resultó principalmente negativa para Her2/Neu (66-100%) en la

mayoría de las pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama.

Tabla 11. Estado de receptores de estrógeno, progesterona y Her2/Neu según las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Histología infrecuente	N	Receptores de estrógeno		Receptores de progesterona		Her2/Neu	
		+	-	+	-	+	-
Mucinoso	25	18 (72%)	7 (28%)	14 (56%)	11 (44%)	8 (32%)	17 (68%)
Tubular	12	12 (100%)	0	10 (83.3%)	2 (16.7%)	3 (25%)	9 (75%)
Metaplásico	9	0	9 (100%)	0	9 (100%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)
Papilar invasivo	8	6 (75%)	2 (25%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)
Medular	4	0	4 (100%)	0	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)
Apocrino	3	0	3 (100%)	0	3 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
Sarcoma	2	0	2 (100%)	0	2 (100%)	0	2 (100%)
Neuroendocrino	2	1 (50%)	1 (50%)	0	2 (100%)	0	2 (100%)
Acinar	1	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)

Se agrupan los pacientes con variantes histológicas infrecuentes según el perfil molecular correspondiente a la inmunohistoquímica (**tabla 12**): luminal A, luminal B, Her2/Neu+ o tipo basal. El perfil de inmunohistoquímica con receptores hormonales (RH) positivos y Her2/Neu negativo (luminal A) se observó con mayor frecuencia en pacientes con histología de carcinoma mucinoso, carcinoma tubular y carcinoma papilar ($p=0.002$). El perfil con RH y Her2/Neu positivo (luminal B) no se presentó con mayor frecuencia en ningún subtipo histológico. El perfil con RH negativos y Her2/Neu positivo (Her2/Neu+) se presentó principalmente en pacientes con carcinoma apocrino ($p=0.629$). El perfil con RH y

Her2/Neu negativos (tipo basal) se reportó con más frecuencia en pacientes con carcinoma metaplásico, carcinoma medular, sarcoma y carcinoma acinar ($p < 0.0001$).

Tabla 12. Variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el perfil de inmunohistoquímica

Histología infrecuente	RH+ / Her2/Neu-	RH+ / Her2/Neu+	RH- / Her2/Neu+	RH- / Her2/Neu-
Mucinoso	15 (60%)	5 (20%)	3 (12%)	2 (8%)
Tubular	9 (75%)	3 (25%)	0	0
Metaplásico	0	0	1 (11.1%)	8 (88.9%)
Papilar invasivo	6 (75%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Medular	0	0	1 (25%)	3 (75%)
Apocrino	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)
Sarcoma	0	0	0	2 (100%)
Neuroendocrino	1 (50%)	0	0	1 (50%)
Acinar	0	0	0	1 (100%)
Total	31	9	6	20
<i>p</i>	0.002	0.703	0.629	<0.0001

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES SEGÚN EL PERFIL DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Las características generales de las pacientes con variedades histológicas infrecuentes, agrupados según el perfil de inmunohistoquímica se muestran en la **tabla 13**.

Entre los diferentes grupos no hubo diferencias en las características de los pacientes, estadio, tratamiento y características patológicas. Las únicas características con diferencias estadísticamente significativas fueron la mayor frecuencia de estadio IV al diagnóstico en pacientes con RH+ y Her2/Neu+ ($p=0.041$), el mayor uso de cirugía como tratamiento inicial en pacientes con RH+ y Her2/Neu- ($p=0.036$). Además se ha observado la presencia de grado histológico bajo con más frecuencia en pacientes con RH+ y Her2Neu-, seguido de RH+ y Her2Neu+ ($p=0.001$); y la presencia de grado histológico alto con más frecuencia en pacientes con RH- y Her2/Neu- ó con RH- y Her2/Neu+ ($p=0.001$).

Tabla 13. Comparación de características generales de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama según el perfil de inmunohistoquímica disponible

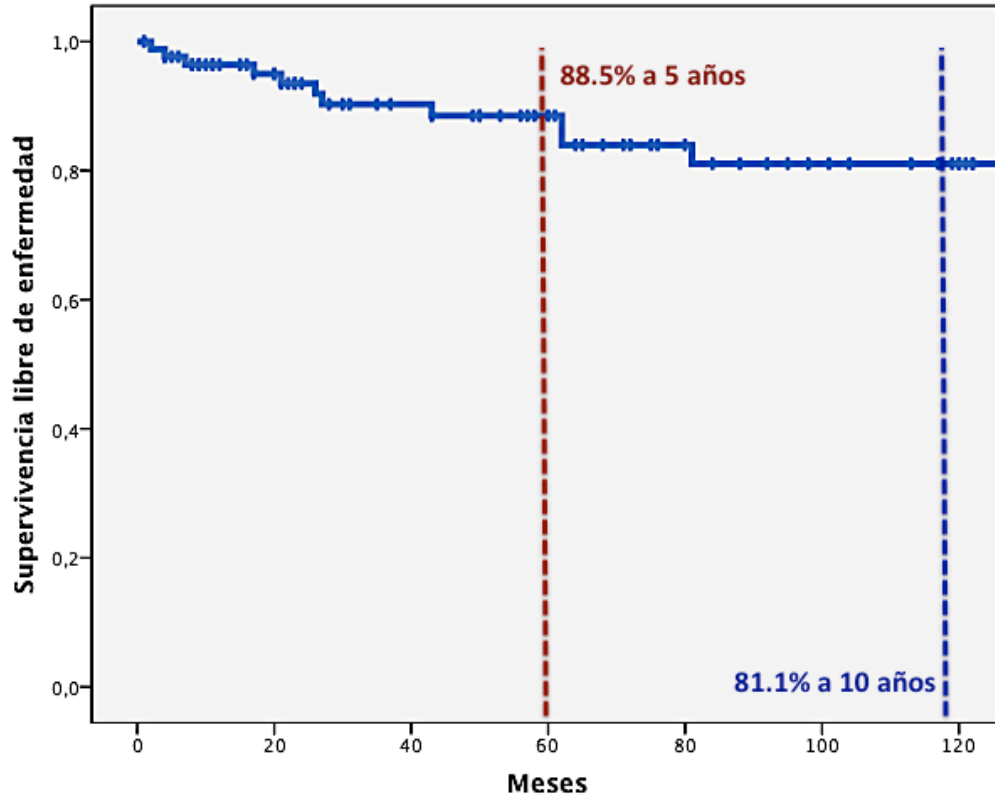
	Todo el grupo	RH+ / Her2/Neu-	RH+ / Her2/Neu+	RH- / Her2/Neu+	RH- / Her2/Neu-	<i>p</i>
N	66	31	9	6	20	
Género femenino	66 (100%)	31 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	20 (100%)	<i>1</i>
Edad (años)	60 (24-90)	57 (24-83)	63 (38-76)	54 (43-74)	64 (27-90)	
Postmenopausia	52 (78.8%)	23 (74.2%)	9 (100%)	4 (66.7%)	16 (80%)	<i>0.339</i>
Obesidad \geq GI	37 (56.1%)	11 (35.5%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	9 (45%)	<i>0.271</i>
Meses detección a confirmación	2 (0-100)	2 (0-100)	2 (0-24)	4 (0-32)	3 (0-35)	
Estadio	I	16 (24.2%)	12 (38.7%)	2 (22.2%)	1 (5%)	<i>0.051</i>
	IIA	23 (34.8%)	11 (35.5%)	0	4 (66.7%)	<i>0.052</i>
	IIB	7 (10.6%)	5 (16.1%)	1 (11.1%)	0	<i>0.498</i>
	IIIA	15 (22.7%)	3 (9.7%)	4 (44.4%)	1 (16.7%)	<i>0.064</i>
	IIIB	2 (3%)	0	0	0	<i>0.192</i>
	IV	3 (4.5%)	0	2 (22.2%)	0	<i>0.041</i>
Mane	Cirugía	49 (74.2%)	28 (90.3%)	5 (55.6%)	3 (50%)	<i>0.036</i>
	QT neoady.	14 (21.2%)	3 (9.7%)	2 (22.2%)	3 (50%)	<i>0.095</i>

	QT paliativa	2 (3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (5%)	<i>0.331</i>
	Paliativa	1 (1.5%)	0	1 (11.1%)	0	0	<i>0.092</i>
Adyuvancia	QT	11 (16.7%)	11 (35.5%)	4 (44.4%)	2 (33%)	10 (50%)	<i>0.741</i>
	RT	37 (56.1%)	17 (54.8%)	2 (22.2%)	5 (83.3%)	13 (65%)	<i>0.084</i>
	HT	34 (51.5%)	23 (74.2%)	8 (88.8%)	2 (33.3%)	2 (10 %)	<0.001
SBR	Bajo grado	16 (43.2%)	13 (41.9%)	2 (22.2%)	0	1 (5%)	0.001
	Intermedio	9 (24.3%)	4 (12.9%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	3 (15%)	<i>0.979</i>
	Alto grado	12 (32.5%)	0	2 (22.2%)	2 (33.3%)	8 (40%)	0.001
pN0		48 (73.8%)	23 (74.2%)	4 (44.4%)	6 (100%)	15 (75%)	<i>0.093</i>
Bordes positivos		7 (10.6%)	4 (12.9%)	0 (0%)	2 (33.3%)	1 (5%)	<i>0.399</i>
Invasión linfo-vascular	+	9 (13.6%)	2 (6.5%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	4 (20%)	<i>0.350</i>
	-	33 (59%)	18 (58.1%)	3 (33.3%)	3 (50%)	9 (45%)	
Invasión perineural	+	2 (3%)	1 (3.2%)	2 (22.2%)	-	-	<i>0.239</i>
	-	28 (42.4%)	15 (48.4%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	10 (50%)	

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Se documentó recaída en 11 (12.6%) de los 87 pacientes con variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama estadio I-III (8 pacientes tenían enfermedad metastásica). En 4 pacientes se documentó recaída local, en 3 a distancia y en otros 4 local y a distancia. La mediana de SLE fue de 46 meses en todo el grupo (rango de 0-289 meses). La SLE a 5 años fue de 88.5% (**gráfica 1**).

Gráfica 1. Curva de supervivencia libre enfermedad de Kaplan Meyer en el todo el grupo de pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama



El número de recaídas y la SLE de las pacientes catalogados según el subtipo histológico infrecuente de cáncer de mama, mostró una diferencia con tendencia a la significancia (**tabla 14**). Se observó mayor SLE en pacientes con carcinoma medular y carcinoma tubular; y menor SLE sarcoma, carcinoma apocrino y tumor neuroendocrino, sin diferencia estadísticamente significativa. La recaída se presentó principalmente en pacientes con carcinoma de células pequeñas, carcinoma apocrino y sarcoma, con un resultado solo con tendencia significativa.

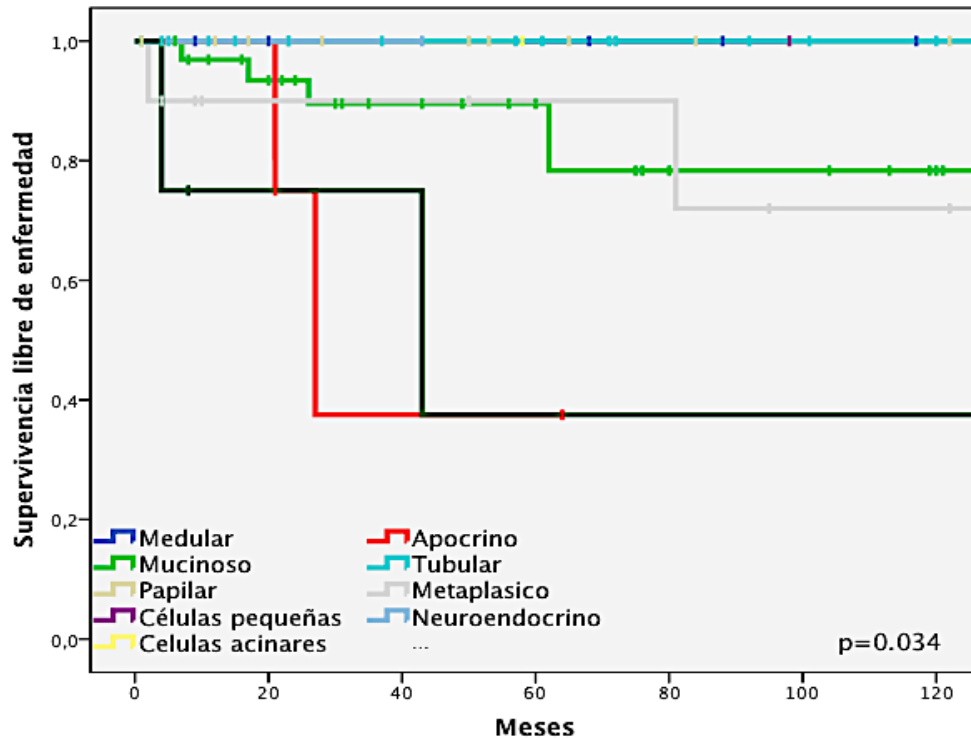
Tabla 14. Recaída y SLE según la variedad histológica infrecuente de cáncer de mama

	Recaída	Mediana de SLE en meses
Todo el grupo (n=87)	11 (12.6%)	46 (0-289)

Mucinoso	5 (13.2%)	46 (0-202)
Tubular	0	57 (4-128)
Metaplásico	2 (18.2%)	50 (1-151)
Papilar invasivo	0	51.5 (1-128)
Medular	0	88 (9-289)
Sarcoma	2 (33.3%)	6 (1-145)
Apocrino	2 (50%)	24 (21-64)
Neuroendocrino	0	35.5 (28-43)
Células pequeñas	1 (50%)	49.5 (1-98)
Células acinares	0	1
<i>p</i>	<i>0.056</i>	<i>0.747</i>

La SLE a 5 años fue estadísticamente significativa entre los subtipos histológicos infrecuentes de cáncer de mama ($p=0.034$, **gráfica 2**). La SLE a 5 años del carcinoma mucinoso fue de 89.5%, la del carcinoma tubular fue de 100%, la del carcinoma metaplásico fue de 90%, la del carcinoma papilar fue de 100%, la del carcinoma medular fue del 100%, la del sarcoma fue de 37.5% y la del carcinoma apocrino fue de 37.5%.

Gráfico 2. Curva de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan Meyer según la histología infrecuente de cáncer de mama



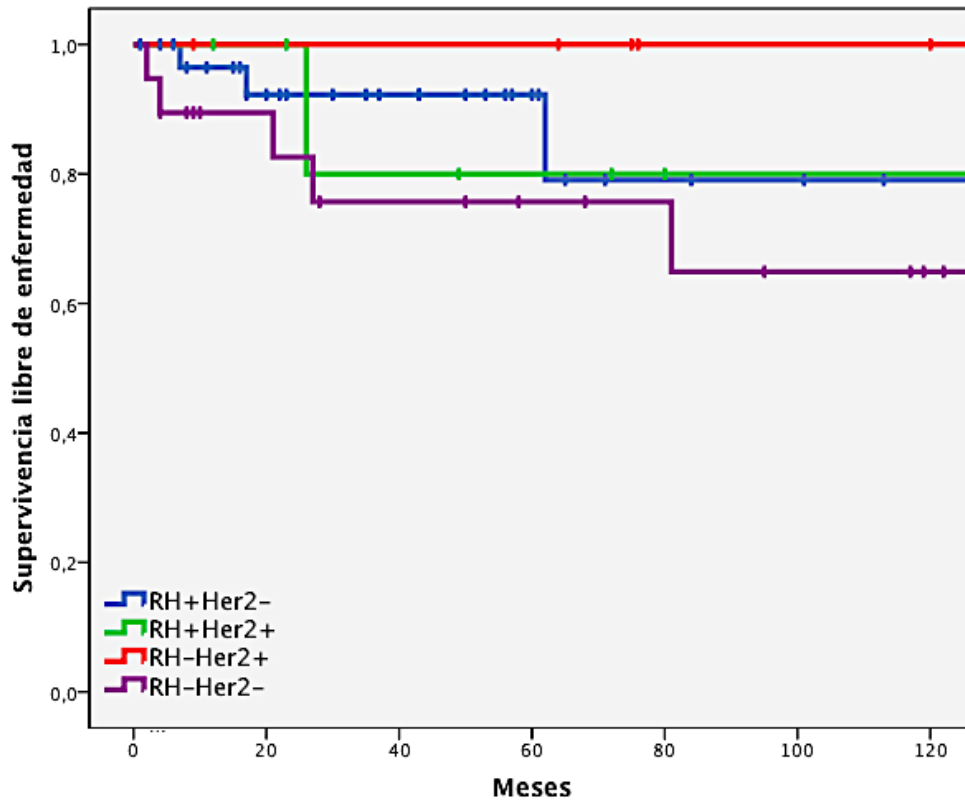
Se analizó la distribución de la recaída según el perfil de inmunohistoquímica de las 66 pacientes con información disponible (**tabla 15**). La recaída fue más frecuente en pacientes con inmunohistoquímica negativa para receptores hormonales y Her2Neu (tipo basal), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.286$).

Tabla 15. Recaída y SLE según el perfil de inmunohistoquímica de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

	Todo el grupo	RH+ / Her2/Neu- (luminal A)	RH+ / Her2/Neu+ (luminal B)	RH- / Her2/Neu+ (Her2/Neu+)	RH- / Her2/Neu- (tipo basal)	<i>p</i>
N	66	31	9	6	20	
Recaída	9 (13.6%)	3 (9.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)	5 (26.3%)	0.286
Mediana de SLE en meses	43 (0-289)	37 (1-128)	28 (0-128)	75.5 (9-289)	39 (2-163)	0.317

La SLE a 5 años de las variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama según la agrupación por el perfil inmunohistoquímico (**gráfica 3**), no resultó estadísticamente significativa ($p=0.411$). La SLE a 5 años en las pacientes con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo (luminal A) fue de 92.2%, con receptores hormonales y Her2/Neu positivo (luminal B) fue de 80%, con receptores hormonales negativos y Her2/Neu positivo (Her2/Neu+) fue de 100%, y con receptores hormonales y Her2/Neu negativo (tipo basal) fue de 75.7%.

Gráfico 3. Curva de supervivencia libre de enfermedad de las histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el perfil de inmunohistoquímica



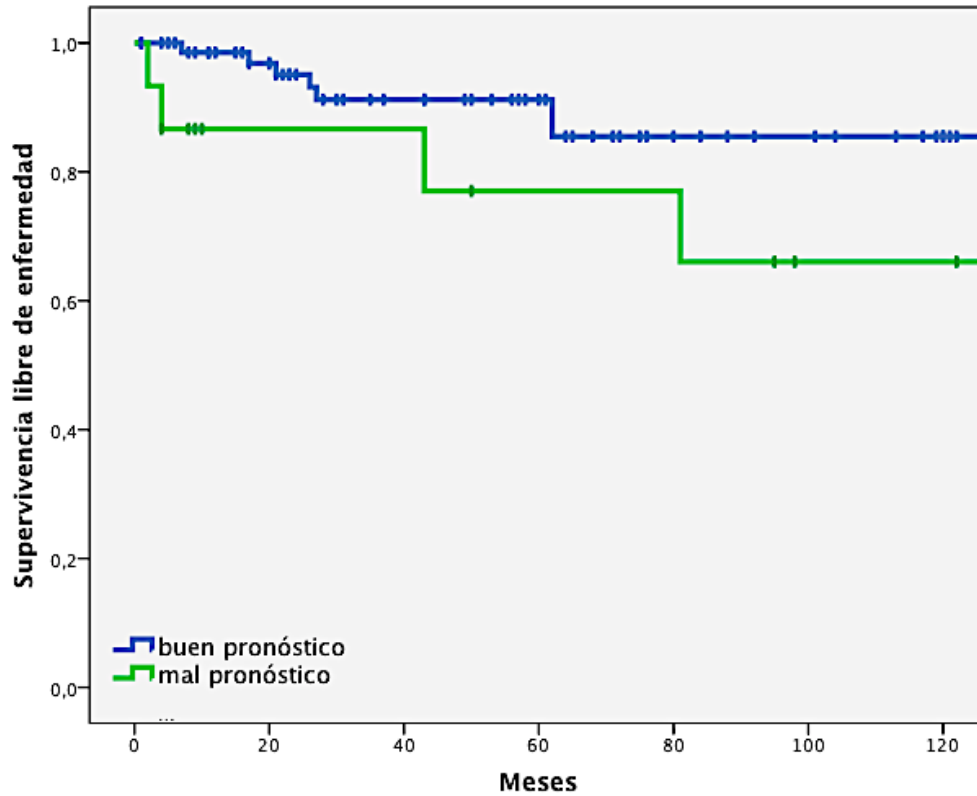
Se clasificaron las pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama según el pronóstico descrito en estudios previos (**tabla 16**). Se encontró una diferencia con tendencia significativa entre el porcentaje de recaída y el grupo pronóstico de la histología ($p=0.72$). Los pacientes con histologías de buen pronóstico presentaron menor número de recaídas (9.1%) y mayor mediana de SLE (50 meses). Los pacientes con histologías catalogadas como de mal pronóstico presentaron mayor número de recaídas (21.1%) y menor mediana de SLE (10 meses).

Tabla 16. Recaída y SLE según el pronóstico de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

	Todo el grupo	Histologías de buen pronóstico	Histologías de mal pronóstico	<i>p</i>
N	87	72	15	
Recaída	11 (12.6%)	7 (9.1%)	4 (21.1%)	0.72
Mediana de SLE en meses	46 (0-289)	50 (0-289)	10 (1-151)	0.130

La SLE a 5 años según el pronóstico de las histologías infrecuentes de cáncer de mama (**gráfico 4**) se reportó con una tendencia a la diferencia estadística ($p=0.60$). La SLE a 5 años en pacientes con histologías catalogadas como de buen pronóstico fue de 91.2% y con histologías agrupadas como de mal pronóstico fue de 77%.

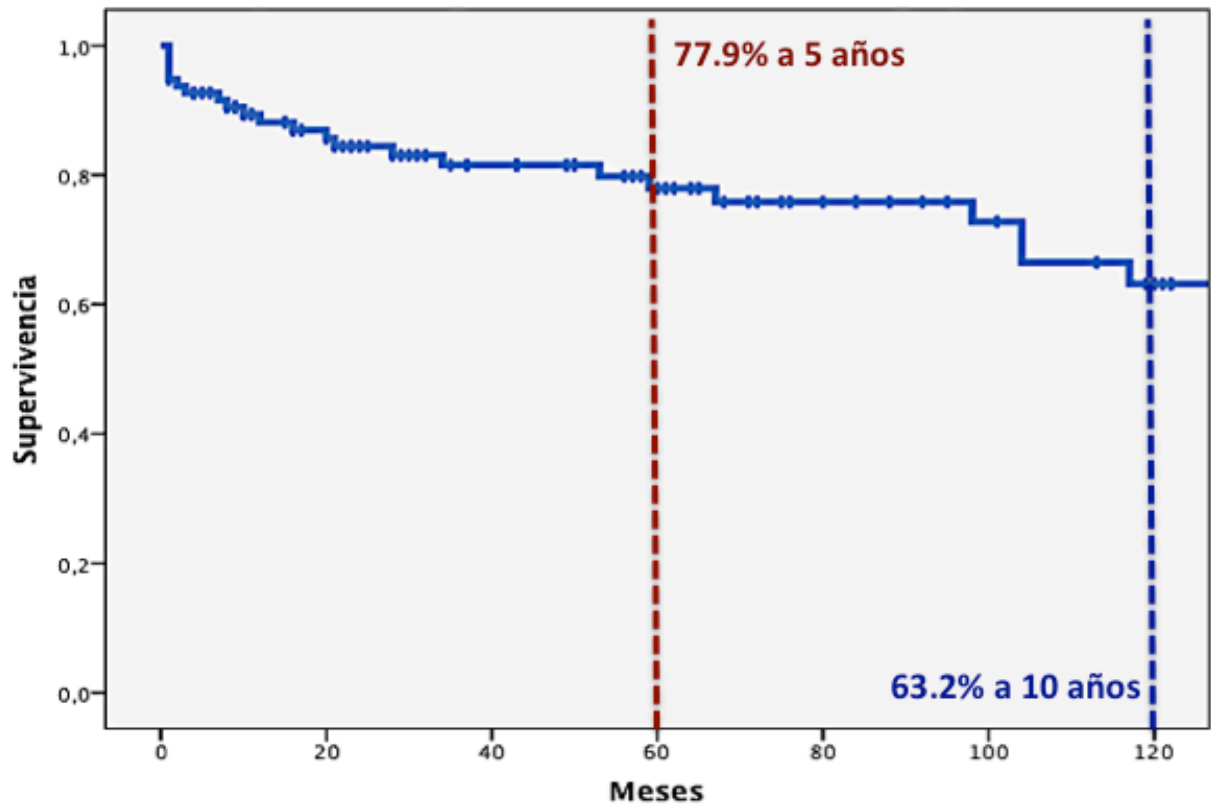
Gráfica 4. Curva de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan Meyer de las histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el pronóstico



SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se reportaron 24 muertes (25%), de los cuales 14 (58.3%) fallecieron con cáncer de mama y 10 (58.3%) sin cáncer de mama. Las 72 pacientes (75%) restantes se encontraban vivas, 68 pacientes (94.4%) sin evidencia de actividad del cáncer de mama y 4 pacientes (5.6%) con cáncer de mama activo. La mediana de SG fue de 46 meses (rango de 1 a 289 meses). La SG a 5 años fue de 77.9% (**gráfica 5** muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier en todo el grupo).

Gráfica 5. Curva de supervivencia global de Kaplan Meyer en el todo el grupo de pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama



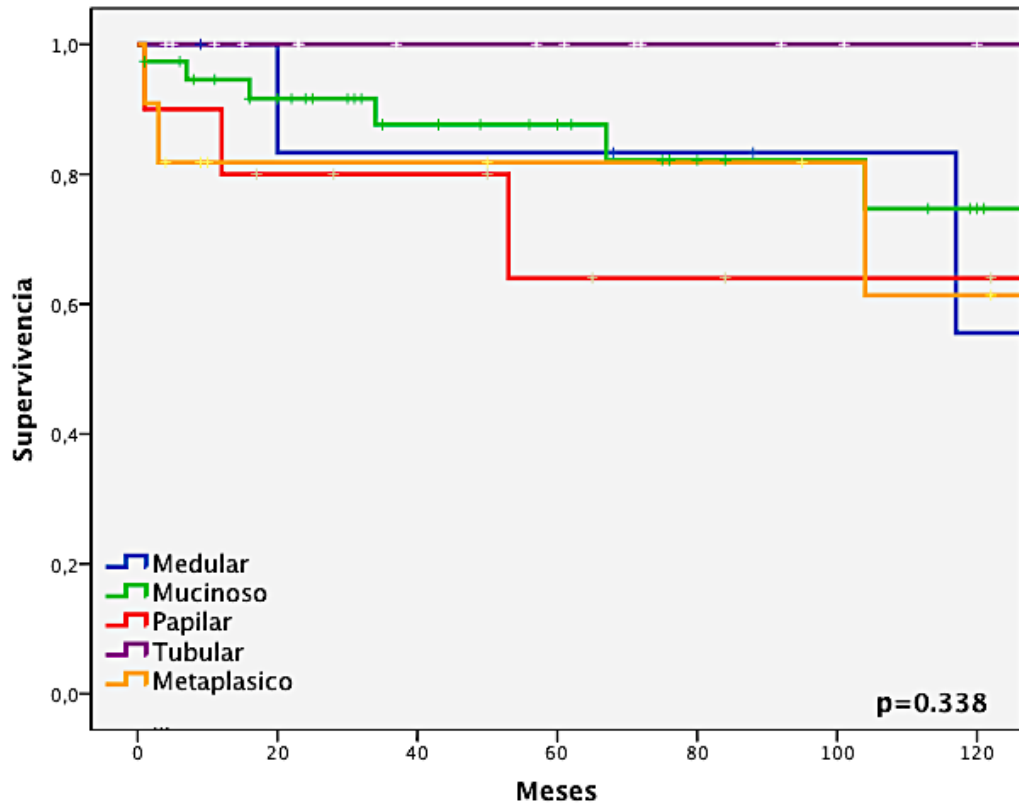
Al final del estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.038$) entre el subtipo histológico y el número de supervivientes y la SG (**tabla 17**). Se reportó un mayor número de pacientes vivos con carcinoma tubular (100%), carcinoma mucinoso (84.2%), apocrino (75%) y carcinoma metaplásico (72.7%). Por el contrario, se observó menor número de supervivientes con sarcoma (16.7%), tumor neuroendocrino (50%) y carcinoma medular (57.1%). La SG fue mayor en pacientes con carcinoma medular, carcinoma tubular, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar; y menor en pacientes con sarcoma y carcinoma apocrino.

Tabla 17. Vivos y SG según la variedad histológica infrecuente de cáncer de mama

	Vivos	Mediana de SG en meses	Vivo sin cáncer	Vivo con cáncer	Muerto sin cáncer	Muerto con cáncer
<i>Todo el grupo</i>	72 (75%)	50 (1-289)	68 (70.8%)	4 (4.2%)	10 (10.4%)	14 (14.6%)
Mucinoso	32 (84.2%)	52.5 (1-202)	29 (76.3%)	3 (7.9%)	2 (5.3%)	4 (10.5%)
Tubular	15 (100%)	57 (4-128)	15 (100%)	0	0	0
Metaplásico	8 (72.7%)	50 (1-151)	8 (72.7%)	0	1 (9.1%)	2 (18.2%)
Papilar	7 (70%)	51.5 (1-128)	7 (70%)	0	3 (30%)	0
Medular	4 (57.1%)	88 (9-289)	4 (57.1%)	0	2(28.6%)	1 (14.3%)
Sarcoma	1 (16.7%)	9 (1-145)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)
Apocrino	3 (75%)	25 (21-64)	2 (50%)	1 (25%)	0	1 (25%)
Neuroendocrino	1 (50%)	28-43	1 (50%)	0	0	1 (50%)
Cél. pequeñas	0	1-98	0	0	1 (50%)	1 (50%)
Cél. acinares	1 (100%)	58	1 (100%)	0	0	0
<i>p</i>	0.038	0.747	0.046	0.412	0.062	0.118

La SG a 5 años no fue estadísticamente significativa para las diferentes histologías infrecuentes de cáncer de mama (**gráfico 6**). La SG a 5 años del carcinoma tubular fue del 100%, del carcinoma mucinoso fue del 87.6%, del carcinoma medular fue del 83.3%, del carcinoma metaplásico fue del 81.8% y del papilar fue del 64%.

Gráfico 6. Curva de supervivencia global de Kaplan Meyer según la histología infrecuente de cáncer de mama



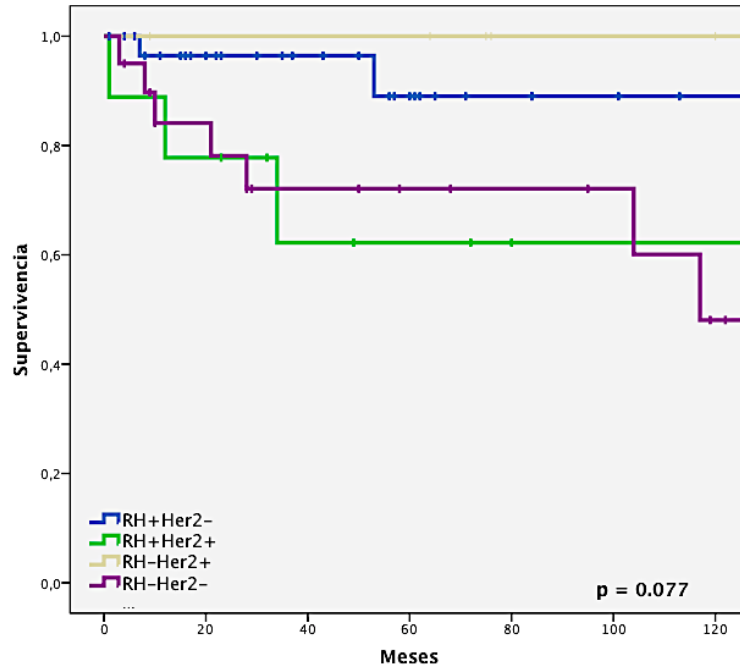
Al analizar el número de pacientes vivos y la SG de las 66 variedades histológicas infrecuentes según el perfil de inmunohistoquímica (**tabla 18**), se observó mayor número de pacientes vivos con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo (correspondiente al perfil molecular luminal A) y receptores hormonales negativos y Her2/Neu positivo (Her2/Neu+). Por otro lado, se observó menor número de supervivientes y menor SG en pacientes tanto con receptores hormonales positivos y Her2Neu positivo (luminal B), y en pacientes con receptores hormonales negativos y Her2/Neu negativo (tipo basal). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, solo con tendencia a la significancia.

Tabla 18. Supervivientes y SG según el perfil de inmunohistoquímica de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

	Todo el grupo	RH+ / Her2/Neu- (luminal A)	RH+ / Her2/Neu+ (luminal B)	RH- / Her2/Neu+ (Her2/Neu+)	RH- / Her2/Neu- (tipo basal)	<i>p</i>
N	66	31	9	6	20	
Vivos	53 (80.3%)	29 (93.5%)	6 (66.6%)	5 (83.3%)	13 (65%)	<i>0.058</i>
Mediana de SG en meses	46 (1-289)	43 (1-128)	34 (1-128)	75.5 (9-289)	39.5 (3-163)	<i>0.381</i>
Vivo s/enf	50 (75.8%)	27 (87.1%)	6 (66.6%)	5 (83.3%)	12 (60%)	<i>0.141</i>
Vivo c/enf	3 (4.5%)	2 (6.5%)	-	-	1 (5%)	<i>0.805</i>
Muerto s/enf	7 (10.6%)	1 (3.2%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (15%)	<i>0.296</i>
Muerto c/enf	6 (9.1%)	1 (3.2%)	1 (11.1%)	-	4 (20%)	<i>0.186</i>

La SG a 5 años en las pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el perfil de inmunohistoquímica (**gráfica 7**), no resultaron con una diferencia estadísticamente significativa pero mostraron una tendencia a la diferencia estadística ($p=0.077$). En los pacientes con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo (luminal A) la SG a 5 años fue de 89%, con receptores hormonales y Her2/Neu positivo (luminal B) fue de 62.2%, con receptores hormonales negativos y Her2/Neu positivo (Her2/Neu+) fue de 100%, y con receptores hormonales y Her2/Neu negativo (tipo basal) fue de 72.1%.

Gráfico 7. Curva de supervivencia global de Kaplan Meyer de las histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el perfil de inmunohistoquímica



Al agruparse las pacientes con histología infrecuente de cáncer de mama en las categorías de buen y mal pronóstico (previamente descritas en otros estudios) se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia (**tabla 19**). Se observó mayor número de supervivientes ($p=0.002$), mayor número de pacientes vivos sin cáncer de mama ($p=0.012$) y menor número de pacientes muertos por cáncer de mama ($p=0.002$) en la categoría de histologías de buen pronóstico, comparado con la categoría de histologías de mal pronóstico.

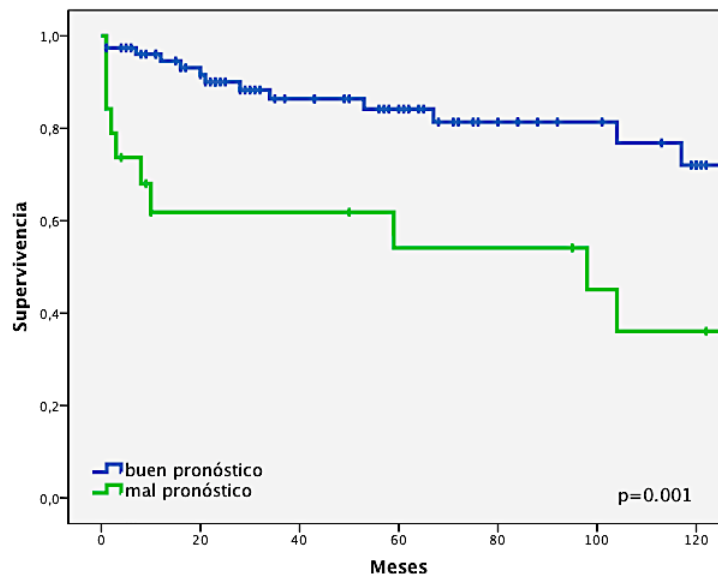
Tabla 19. Supervivientes y SG según el pronóstico de las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

	Todo el grupo	Histologías de buen pronóstico	Histologías de mal pronóstico	<i>p</i>
N	96	77	19	

Vivos	72 (75%)	63 (81.8%)	9 (47.4%)	0.002
Mediana de SG en meses	50 (1-289)	53 (1-289)	10 (1-151)	0.165
Vivo s/enf	68 (70.8%)	59 (76.6%)	9 (47.4%)	0.012
Vivo c/enf	4 (4.2%)	4 (5.2%)	0	0.310
Muerto s/enf	10 (10.4%)	7 (9.1%)	3 (15.8%)	0.392
Muerto c/enf	14 (14.6%)	7 (9.1%)	7 (36.8%)	0.002

La SG a 5 años de las pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el pronóstico descrito en estudios previos, resultó con una diferencia estadísticamente significativa (**gráfica 8**). La SG a 5 y 10 años en los pacientes con histologías infrecuentes de buen pronóstico fue de 84.2% y 72%; en la de pacientes con histologías infrecuentes de mal pronóstico fue de 54.1% y 36.1% ($p=0.001$).

Gráfica 8. Curva de supervivencia global de Kaplan Meyer de las histologías infrecuentes de cáncer de mama agrupadas según el pronóstico



DISCUSIÓN

En el estudio actual se reportaron 96 pacientes con variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama, que corresponde al 7.47% del total de casos de cáncer de mama, en el límite inferior a lo reportado en la literatura (10-25%).⁶ El porcentaje de cada variedad histológica infrecuente de cáncer de mama reportada en este estudio, es similar a lo reportado en varias series internacionales (**tabla 20**).^{7,37,38,39,40} En esta revisión no se encontraron pacientes con carcinoma secretor, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma micropapilar invasor, carcinoma cribiforme invasor ni carcinoma rico en lípidos. No existen reportes previos de prevalencia de las variedades histológicas infrecuentes en población mexicana ni latinoamericana.

Tabla 20. Prevalencia de variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama
7,37,38,39,40

	Casos (%) del estudio	OMS 2003⁷	Rosen 2001³⁷	Rahka 38,39	Louwman 2007⁴⁰
Total					
C. mucinoso	38 (2.96%)	2-5%	<2%	1.4%	2.2%
C. tubular	15 (1.17%)	1-6%	<2%	4.4%	2.2%
C. metaplásico	11 (0.86%)	<1-5%	<5%	--	0.2%
C. papilar	10 (0.78%)	1-2%	1-2%	0.4%	0.7%
C. medular	7 (0.54%)	1-7%	<5-7%	2.6%	1.1%
Sarcoma	6 (0.47%)	<1%	--	--	--

C. apocrino	4 (0.31%)	0.3-4%	<1-4%	--	--
Neuroendocrino	2 (0.16%)	2-5%	--	--	0%
C. células pequeñas	2 (0.16%)	1-3%	<1-3%	--	--
C. acinares	1 (0.08%)	Pocos	--	--	--
C. secretor	0	<0.15%	Pocos	--	--
C. adenoideo quístico	0	0.1%	Pocos	--	0.1%
C. micropapilar invasor	0	<2-3%	<2.7%	--	--
C. cribiforme invasor	0	0.8-3.5%	<4%	0.6%	0.3%
C. rico en lípidos	0	<1-6%	<1%	--	--

Entre las características clínico-patológicas encontradas y que tienen mayor importancia, por no haber sido descrita previamente, se encuentra la edad al diagnóstico, el grado histológico de diferenciación y la invasión linfocascular. La edad al diagnóstico en el carcinoma medular y apocrino fue en pacientes más jóvenes; y en pacientes con carcinoma metaplásico y de células pequeñas se presentó en pacientes con mayor edad.

En varios estudios, entre ellos el de Yerushalmi⁴ se confirma que además de la asociación del carcinoma tubular y carcinoma papilar con un grado histológico bajo, como fue descrito en este estudio, también se presenta con frecuencia en el carcinoma cribiforme. El grado histológico alto observado en el carcinoma metaplásico, carcinoma medular y sarcoma en este estudio y en la literatura, también se ha reportado previamente en el carcinoma micropapilar. La presencia de invasión linfocascular se observó principalmente en el carcinoma metaplásico (33.3%) y carcinoma apocrino (100%), siendo

estadísticamente significativa. No se ha reportado previamente la asociación entre histología y presencia de invasión linfovascular o perineural.^{4,9,12,35}

En varios reportes previos se documentó menor involucro ganglionar en carcinoma papilar (0%),⁵⁴ carcinoma apocrino ($\leq 4\%$),⁵⁵ carcinoma adenoideo quístico (0-4.6%),^{59,60} carcinoma mucinoso ($\leq 5\%$),^{52,53} carcinoma cribiforme (14.3%),^{50,51} carcinoma secretor (15%),⁵⁸ carcinoma metaplásico (20%),^{65,66} carcinoma tubular (13-25%).^{48,49} Por otro lado, se encontró mayor involucro ganglionar en pacientes con carcinoma medular (27%),⁵⁷ carcinoma acinar (17-37.5%),⁶¹ tumor neuroendocrino (40%),⁵⁶ carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (59%),⁶² carcinoma micropapilar (70%)^{63,64} y carcinoma rico en lípidos (80%).⁶⁷ En este estudio se observó mayor involucro ganglionar en carcinoma papilar (62.5%) y tumor neuroendocrino (50%).

En la evidencia previa no hay asociación entre el estadio clínico-patológico y el subtipo histológico. En este estudio se describen, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, etapas más tempranas en pacientes con carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma metaplásico, carcinoma papilar y carcinoma medular. La etapa avanzada se encontró principalmente en carcinoma apocrino, sarcoma, tumor neuroendocrino y carcinoma de células acinares.

El estado de los receptores de estrógeno, receptores de progesterona o expresión de Her2/Neu de las variedades histológicas infrecuentes reportados en este estudio son comparables a los resultados previamente reportados en la literatura (**tabla 21**). Se observó inmunohistoquímica para receptores de estrógeno y/o progesterona predominantemente

positiva en la mayoría de los pacientes con carcinoma mucinoso, carcinoma tubular y carcinoma papilar, también se ha reportado en el carcinoma cribiforme aunque no fue confirmado en este estudio. Por otro lado, la expresión de Her2/Neu se observa en la mayoría de los pacientes con carcinoma micropapilar y carcinoma rico en lípidos, y como se confirmó en el estudio también en el carcinoma apocrino.

Tabla 21. Inmunohistoquímica según las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama

Estudio	RE +		RP +		Her2/Neu +	
	Actual	Previos	Actual	Previos	Actual	Previos
C. mucinoso	72%	>90%	56%	81.5%	32%	<20%
C. tubular	100%	>90%	83.3%	>90%	25%	<20%
C. metaplásico	0%	0-8%	0%	0-8%	22.2%	0-8%
C. papilar	75%	100%	87.5%	80-100%	12.5%	0%
C. medular	0%	0%	0%	0%	25%	0%
Sarcoma	0%	0%	0%	0%	0%	0%
C. apocrino	0%	3.8-60%	0%	4.8-40%	33.3%	50%
Neuroendocrino	0%	0%	0%	0%	0%	0%
C. acinar	0%	0%	0%	0%	0%	0%
C. células pequeñas	-	0-50%	-	0-50%	-	0%
C. secretor	-	0%	-	0%	-	0%
C. adenoideo quístico	-	46%	-	36%	-	0%
C. micropapilar invasor	-	66%	-	68%	-	33-50%

C. cribiforme invasor	-	100%	-	69%	-	0%
C. rico en lípidos	-	0%	-	10%	-	71.4%

En el estudio se agruparon a los pacientes con variedades histológicas infrecuentes según el perfil de inmunohistoquímica (RH positivos y Her2/Neu negativo; RH y Her2/Neu positivos; RH negativos y Her2/Neu positivos; RH y Her2/Neu negativos). No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en edad, estadio, tratamiento, supervivencia global y libre de enfermedad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico y el perfil de inmunohistoquímica. El reporte por orden ascendente de grado histológico (por frecuencia de bajo grado a alto grado) fue: RH+ y Her2/Neu-; RH+ y Her2/Neu+; RH- y Her2/Neu-; RH- y Her2/Neu+. Con una diferencia estadísticamente significativa el carcinoma mucinoso, tubular y papilar se asoció con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo; el carcinoma apocrino se relacionó con receptores hormonales negativos y Her2/Neu positivo; y el carcinoma metaplásico, medular, acinar y sarcoma se asoció con receptores hormonales y Her2/Neu negativo.

Las variedades histológicas infrecuentes se agruparon de la misma forma que en otros estudios,^{4,12} considerando el grupo pronóstico. Se reportó una frecuencia predominante de los pacientes con histologías infrecuentes de buen pronóstico. Aunque esto no ha sido descrito en otros estudios, existe evidencia que los subtipos histológicos pertenecientes a este grupo son más frecuentes respecto a los subtipos histológicos que corresponden al grupo de mal pronóstico. Según Rosen,³⁷ el conjunto de subtipos histológicos que corresponden a buen pronóstico son 15-21% del total de casos de cáncer de mama y los de mal pronóstico son 8.7% del total. Según Ellis,^{7,32} los subtipos del grupo

de buen pronóstico son 13-25.75% del total de casos de cáncer de mama y los del grupo de mal pronóstico son 4-8%. Según Rahka,^{38,39} los pacientes del grupo con buen pronóstico son 9.4% del total y los del grupo de mal pronóstico son <2%. En este reporte los subtipos histológicos del grupo con buen pronóstico fueron 6% y los del grupo de mal pronóstico fueron 1.49%. El porcentaje que representan las variedades histológicas infrecuentes del total de cáncer de mama, es menor en este estudio. Es posible identificar claramente una mayor frecuencia de pacientes que se catalogan como grupo de buen pronóstico, respecto a los pacientes catalogados como de mal pronóstico.

Estudios previos sobre recaída no existen en la literatura. Con una tendencia a la diferencia significativa en este estudio se reportó, una recaída con mayor frecuencia en pacientes con subtipo histológico de sarcoma, carcinoma de células pequeñas y carcinoma apocrino, y menor recaída en carcinoma medular y tubular. La SLE a 5 años mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las variantes histológicas infrecuentes; se observó mayor SLE en carcinoma mucinoso, tubular, metaplásico y medular; y menor SLE en pacientes con sarcoma y carcinoma apocrino. Al agrupar a los pacientes según el perfil de inmunohistoquímica o según el grupo pronóstico de la histología infrecuente, y compararlos con la recaída, mediana de SLE y SLE a 5 años, no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

Existen estudios que reportan la mediana de SG y la SG a 2, 5 y 10 años, de gran parte de las histologías infrecuentes de cáncer de mama. Con una diferencia estadísticamente significativa, el estudio confirmó un mayor número de supervivientes con carcinoma tubular, mucinoso y metaplásico, y menor número de supervivientes en

pacientes con sarcoma, tumor neuroendocrino y carcinoma medular. No se observó relación entre la mediana de SG ni la SG a 5 años al agrupar a las pacientes con histologías infrecuentes según el subtipo histológico ni según el perfil de inmunohistoquímica. Cabe destacar que al agrupar a los pacientes según el grupo pronóstico previamente descrito en la literatura internacional, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de la población mexicana con histologías infrecuentes. Se observó mayor número de supervivientes, mayor número de supervivientes sin cáncer y menor número de mortalidad por cáncer de mama, en pacientes con histologías infrecuentes de cáncer de mama catalogadas como de buen pronóstico. De la misma forma la SG a 5 y 10 años fue mayor en pacientes con histologías infrecuentes de buen pronóstico, comparado con pacientes con mal pronóstico.

CONCLUSIONES

Es la primera descripción de las características clínico-patológicas, recaída y supervivencia global en pacientes con variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama en población mexicana. La prevalencia de las variedades histológicas infrecuentes en la población mexicana es similar a la descrita de forma global. Las variedades histológicas infrecuentes de cáncer de mama son un grupo heterogéneo con diferente edad al diagnóstico, grado histológico, presencia de invasión linfovascular, expresión de Her2/Neu, estado de receptores de estrógeno y progesterona. En esta serie de casos no se reportó diferencia entre los subtipos histológicos respecto al estado hormonal de la paciente, presencia de sobrepeso u obesidad, retraso en el diagnóstico, estadio clínico-patológico, estado ganglionar, estado de los bordes quirúrgicos, presencia de invasión perineural, manejo inicial o adyuvante.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico de las variedades histológicas infrecuentes agrupados según el subtipo histológico o el perfil inmunohistoquímico o el grupo pronóstico. Se reportó inmunohistoquímica positiva para receptores de estrógeno con mayor frecuencia en carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilar y tumor neuroendocrino. Estas histologías correspondieron principalmente al perfil de inmunohistoquímica con receptores hormonales positivos y Her2/Neu negativo (luminal A) y al grupo de buen pronóstico. Además constituyeron la mayoría de los pacientes con variantes histológicas infrecuentes de cáncer de mama y a su vez presentaron con mayor frecuencia un grado histológico bajo.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la recaída. La SLE a 5 años mostró una diferencia estadísticamente significativa según la variedad histológica infrecuente. La recaída y SLE no mostró una diferencia significativa al catalogar a los pacientes según el perfil de inmunohistoquímica ni el grupo pronóstico.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de supervivientes entre los pacientes según el subtipo histológico infrecuente. Sin diferencia estadísticamente significativa en la mediana de SG y la SG a 5 años según la variante histológica infrecuente y según el perfil de inmunohistoquímica. En pacientes catalogados con histologías infrecuentes de buen pronóstico se reportó, con una diferencia estadísticamente significativa, un mayor número de supervivientes, mayor mediana de SG y mejor SG a 5 años.

Aunque estas variantes histológicas de cáncer de mama son raras, se requiere una evaluación clínica, revisión histopatológica adecuada y completa para determinar la necesidad y tipo de tratamiento, y posibles diferencias en recurrencia y supervivencia. El estudio está limitado por el bajo número de pacientes identificados con subtipos histológicos infrecuentes, esto dificulta realizar un análisis y una comparación, especialmente porque la mayoría de los pacientes se agrupan en la categoría de pacientes con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). “Estadísticas propósito del día internacional contra el cáncer de mama” publicado el 10 de octubre de 2013. Aguascalientes, Aguascalientes. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.pdf>
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). “Estadísticas a propósito de... Día mundial contra el cáncer (4 de febrero)” publicado el 31 de enero de 2014. Aguascalientes, Aguascalientes. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>
4. Yerushalmi R. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. *Annals of Oncology* 2009;20:1763-1770
5. Weigelt B. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008;216:141-150
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Volume 4, Fourth edition. IARC WHO Classification of Tumors series. Lyon, France: IARC Press 2012.
7. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X. Invasive breast carcinoma. En: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Volume 4. Editor

- Tavassoli FA & Devil. Second Edition. IARC WHO Classification of Tumours series. Lyon, France: IARC Press 2003:13-48.
8. Colleoni M, Russo L, Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *The Breast* 2011;20:S153-S157
 9. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:718–730.
 10. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *The Oncologist* 2006;11:868-877
 11. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013;8:149-154
 12. Schiaffino OR, Ibarra PA, González AR. Correlación entre los distintos tipos histológicos de cáncer de mama y receptores estrogénicos. *Revista chilena de Obstetricia y Ginecología* 2002;67(5):377-380
 13. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al: Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer—Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747
 14. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Christian A. Rees CA, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
 15. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-10398

16. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
17. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
18. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004(Suppl):abstr 9510.
19. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012-2017
20. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685
21. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826
22. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
23. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15901-15905.

24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
25. Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-127.
26. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492–2502.
27. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374.
28. Tripathy D, Hassan S, Verma U, Gurnani P, Nandi A, Rosenblatt K. Phenotypic and proteomic alterations of acquired trastuzumab resistance. *J Clin Oncol* 2005;(Suppl):abstr 3121
29. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bejin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin Ehigh/p27low/ p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830-835.
30. Goffin JR, Straume O, Chappuis PO, Brunet JS, Begin LR, Hamel N, et al. Glomeruloid microvascular proliferation is associated with p53 expression, germline BRCA1 mutations and an adverse outcome following breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1031-1034.

31. Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud S, Zucoloto S. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005;47:458-466.
32. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479–89.
33. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1160–67.
34. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003;27:832–35.
35. Weigelt B, Geyer GC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010;4(3):192–208.
36. Alvarenga CS, Itagyba Paravidino P, Alvarenga M, Gomes M, Dufloth R, Zeferino LZ, Vassallo J, Schmitt FC. Reappraisal of immunohistochemical profiling of special histological types of breast carcinomas: a study of 121 cases of eight different subtypes. *J Clin Pathol* 2012;65:1066–1071.
37. Rosen P. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
38. Rakha EA et al. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res. Treat* 2008;111;121-127.
39. Rakha EA et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006;208:495-506.

40. Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int. J Cancer* 2007;121:127-135.
41. Livasy CA, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.* 2006;19:264–271.
42. Bertucci F, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006;66:4636-4644.
43. Jacquemier J, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J. Pathol* 2005;207;260-268
44. Vincent-Salomon A, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007;9:R24
45. Azoulay S, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basallike carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 18 1623-1631
46. Reis-Filho JS, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006;49:10–21
47. Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. En: *Diseases of the Breast* (2da edición). Editores Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2004; 541-584
48. Kader HA, Jackson J, Mates D et al. Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001;7(1):8-13

49. Leikola J, Heikkila P, von Smitten K et al. The prevalence of axillary lymph-node metastases in patients with pure tubular carcinoma of the breast and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(5):488-491
50. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983;7(4):525-536
51. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990;21(3):333-338
52. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(9): 1046-1052.
53. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(3):541-547.
54. Otsuki Y, Yamada M, Shimizu S et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int* 2007;57(7):421-429
55. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008;52(1):3-10
56. Lopez-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G et al. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep* 2008;20(6):1369-1374
57. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1040-1047
58. Vieni S, Cabibi D, Cipolla C et al. Secretory breast carcinoma with metastatic sentinel lymph node. *World J Surg Oncol* 2006;4:88

59. Page DL. Adenoid cystic carcinoma of breast, a special histopathologic type with excellent prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(3): 189–190.
60. Millar BA, Kerba M, Youngson B et al. The potential role of breast conservation surgery and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 87(3): 225–232.
61. Reis-Filho JS, Natrajan R, Vatcheva R et al. Is acinic cell carcinoma a variant of secretory carcinoma? A FISH study using ETV6 “split apart” probes. *Histopathology* 2008; 52(7): 840–846.
62. Sadanaga N, Okada S, Shiotani S et al. Clinical characteristics of small cell carcinoma of the breast. *Oncol Rep* 2008;19(4):981-985
63. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004;44(1):18-23
64. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001;32(6):583-589
65. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):166-173
66. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20(8):732-740
67. Shi P, Wang M, Zhang Q, Sun J. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathological study of 49 cases. *Tumori* 2008;94(3):342-346

Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al: A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320-327.