



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CARCINOMA MUCINOSO DE MAMA. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO
Y SU RELACION CON EL GRADO HISTOLÓGICO.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. MARIO ALBERTO HERNÁNDEZ POZOS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS
DRA. JULIETA YASMÍN PERALTA SERNA**



ISSSTE

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
046.2017**

2018

CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT**
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO**
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

DRA. JULIETA YASMÍN PERALTA SERNA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
Y ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Se identificaron todos aquellos casos que durante el periodo enero 2012 - diciembre 2017 contaban con reporte histopatológico de carcinoma mucinoso de mama, así como perfil inmunohistoquímico, grado histológico y clase molecular reportados por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

Se realizó los análisis del perfil inmunohistoquímico de los casos reportados como carcinoma mucinoso de mama, identificando cuántos de ellos eran positivos y cuantos negativos para receptores de estrógenos, receptores de progesterona, así como también para la sobreexpresión del receptor Her 2 Neu. Una vez hecho esto también se identificó la clase molecular a la cual pertenecía cada caso, así como el grado histológico que le fue asignado a cada tumor en el reporte histopatológico original.

Para ello se realizó una revisión del archivo electrónico de reportes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Regional Adolfo López Mateos, donde se identificaron todos aquellos casos que cumplieron con los requisitos mencionados.

Después se procedió a realizar la relación del perfil inmunohistoquímico que a su vez se traduce en la clase molecular con el grado histológico reportado. Para ello se hizo uso de herramientas estadísticas y programas computacionales adecuados.

Los resultados obtenidos son bastante similares a los reportados en la literatura, resaltando que la mayoría de los casos pertenecen a un grado histológico bien o moderadamente diferenciado aunado a un perfil inmunohistoquímico compatible con la clase molecular luminal A; poniendo de manifiesto su comportamiento no tan agresivo comparado con otras variantes del carcinoma de mama.

ABSTRACT

We identified all those cases that during the period January 2012-December 2017 had a histopathological report of mucinous carcinoma of the breast, as well as immunohistochemical profile, histological grade and molecular class reported by the Department of Pathological Anatomy of the Regional Hospital Adolfo López Mateos.

The analysis of the immunohistochemical profile of the cases reported as mucinous carcinoma of the breast was performed, identifying how many of them are positive and how many negative for estrogen receptors, progesterone receptors, as well as for the overexpression of the Her 2 Neu receptor. Once this was done, the molecular class to which each case belongs was identified, as well as the histological grade that was assigned to each tumor in the original histopathological report.

To this end, a review of the electronic file of reports of the Department of Pathological Anatomy of the Adolfo López Mateos Regional Hospital was made, where all cases that met the aforementioned requirements were identified.

The correlation of the immunohistochemical profile was then carried out, which in turn translates into the molecular class with the histological grade reported. To do this, statistical tools and adequate computer programs were used.

The results obtained are quite similar to those reported in the literature, obtaining that the majority of cases belong to a histological degree well or moderately differentiated together with an immunohistochemical profile compatible with the luminal A molecular class; showing its not so aggressive behavior compared to other variants of breast carcinoma.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por siempre estar conmigo, cuidarme y permitir que cumpla todos mis sueños.

A mi madre, **mi mamá Estela**, que siempre ha dado todo por mí, desde pequeño me ha apoyado incondicionalmente, por creer en mí y por sacrificar incluso sueños propios para que yo pueda cumplir los míos, te amo mucho mamá.

A mi hermana **Daniela** que es mi mejor amiga en esta vida y también a mi sobrino **Bian**, ambos son un pilar muy importante y sin su apoyo y amor incondicional jamás habría logrado algo, los amo mucho.

A mi **Valentino**, que es un angelito que Dios mandó para hacerme compañía, apoyarme a su manera en los días difíciles, gracias por demostrarme un amor sincero.

A mis profesores titulares del curso, al **Dr. Fernando E. de la Torre y Rendón** quien a pesar de nuestras debilidades ha sabido enseñarnos con respeto y dignidad que la Patología es una rama de la medicina muy importante desde su inicio como ciencia; y a la **Dra. Julieta Y. Peralta Serna**, a quien le agradezco que desde el primer día me ha enseñado con paciencia, cariño y bondad, que no solo hace falta ser un buen medico sino un ser humano ejemplar.

También a los demás médicos especialistas del servicio de Anatomía Patológica del hospital, a los trabajadores administrativos, técnicos y demás porque a lo largo de estos 3 años, me han enseñado mil cosas que perduraran el resto de mi vida, con especial cariño a la **Dra. De la Sancha**, el **Dr. Pinito**, el **Dr. Carlos**, la **Dra. Mercedes**, y el **Dr. Memo**, muchas gracias a todos ellos.

A mis compañeros de la especialidad, mis compañeros residentes de mayor jerarquía, mis co-residentes y a aquellos que apenas van iniciando este viaje maravilloso en el mundo de la patología. Gracias **Claudia**, gracias **Liz**, gracias **Saraí**.

Y finalmente gracias a todas esas personas que desde hace años han contribuido a que pueda cumplir mis sueños y metas, llámense amigos, maestros, pacientes, etc. **Mil gracias**.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. OBJETIVOS	14
6. HIPÓTESIS	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS	16
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
9. RESULTADOS	18
10. DISCUSIÓN	22
11. CONCLUSIÓN	23
12. BIBLIOGRAFÍA	24

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se puede considerar como una enfermedad heterogénea, ya que los tumores poseen entre ellos diferentes peculiaridades biológicas que comportan una amplia variabilidad en la historia natural de esta neoplasia. Así, mientras algunas pacientes tienen una enfermedad autolimitada y poco agresiva, otras desarrollan una enfermedad sistémica de pronóstico fatal. De ahí la importancia de identificar factores pronósticos que contribuyan a delimitar subgrupos de pacientes que difieran en su evolución. En este sentido, y a pesar del énfasis reciente en la investigación de los nuevos marcadores del cáncer de mama derivados de la biología molecular, no debe olvidarse la importancia de la diferenciación de los carcinomas mamarios en tipos histológicos distintos.

Así, el carcinoma mucinoso puro de mama o de tipo coloide, que representa en torno al 2-3% de todos los carcinomas invasivos de mama, se ha asociado con un pronóstico más favorable que el de tipo ductal infiltrante de tipo clásico. Ello se ha atribuido a que este tipo histológico especial se presenta en pacientes de más edad, se asocia con una menor afectación ganglionar, y los parámetros biológicos son, en general, más favorables. Incluso, recientemente se ha señalado que la supervivencia de las pacientes afectadas de este tipo específico de tumor no se diferencia de la de las mujeres similares de la población general. Ello, sin duda, puede tener implicaciones terapéuticas evidentes, ya que actualmente este tipo de tumores se suelen tratar de forma similar que los ductales infiltrantes de tipo clásico.

Histológicamente, como se define en la clasificación de la OMS, el carcinoma mucinoso contiene una gran cantidad de moco extracelular, suficiente para ser visible fácilmente y, además, reconocible microscópicamente alrededor y dentro de las células tumorales. Se reconocen dos tipos principales de carcinoma mucinoso: el puro y el mixto. Este último consiste en la combinación del de tipo coloide con el de tipo ductal infiltrante clásico, y su pronóstico parece depender más bien del de este último tipo.

Sin embargo, a pesar de todas esas evidencias que señalan al carcinoma coloide como un tipo especial de carcinoma mamario con pronóstico muy favorable, existen todavía escasos estudios dirigidos a confirmar este aspecto.

2. MARCO TEÓRICO

Cáncer de mama.

El cáncer de mama afecta a un importante número de mujeres a partir de la segunda década de la vida y constituye una de las principales causas de morbimortalidad en la población mundial; diez millones de casos nuevos son detectados cada año y seis millones de personas mueren por la enfermedad. (1)

En países desarrollados, una de cada nueve mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida y la tercera parte de ellas muere debido a esta neoplasia. (2)

En los Estados Unidos de Norteamérica, 12.5% de las mujeres tiene cáncer de mama, y el 3.5% fallece anualmente. En México, la incidencia de cáncer mamario en pacientes femeninos de 60 años y más es de 46 por 100 mil habitantes, con edad promedio de presentación de 48 años anualmente. (3)

Factores pronósticos.

Entre los factores pronósticos importantes en el cáncer de mama se encuentran la edad de la paciente, el tamaño del tumor, el grado histológico, el subtipo histológico, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos y la presencia de receptores hormonales estrógenos y progestágenos, que junto a algunos marcadores tumorales tipo erb2, P53 se tornan importante como factores pronósticos y predictivos en los pacientes con cáncer de mama. (4)

Estos últimos han cobrado gran relevancia en los últimos años, siendo objeto de investigaciones debido a que influyen de manera significativa en el pronóstico de la paciente y en la conducta médica que se debe seguir. (5)

Marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales tienen un papel fundamental en la evaluación predictiva del cáncer de mama. Su uso ha crecido mucho en los últimos años. Algunos marcadores tumorales, según la literatura, son importantes como factores predictivos del cáncer de mama: receptores hormonales (receptores de estrógeno y receptores de progesterona), c-erb-2 y p53. Los receptores hormonales (RH) son los menos polémicos, y los tumores positivos para estos marcadores generalmente presentan menor tamaño, menor grado histológico y nuclear, una mejor respuesta a la terapia hormonal y un mejor pronóstico. (6)

Receptores Hormonales.

Los receptores hormonales (RH) son proteínas que se ligan a las hormonas circulantes, mediando sus efectos celulares. Son los más estudiados en carcinomas de mama. Desde que fue demostrado que el crecimiento de los carcinomas de mama es regulado por estrógenos, la presencia de receptores específicos para estrógenos en tumores mamarios y la terapia supresora de esta hormona ha producido remisión clínica en pacientes con carcinoma de mama. Los tumores que responden a la terapia hormonal expresan altos niveles de receptores de estrógeno, en cuanto que los tumores que no responden tienen niveles bajos o indetectables. (7)

La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes antes del comienzo de las medidas terapéuticas se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. La utilidad clínica de los receptores hormonales se inició en la década de los ochenta; años después se confirmó su correlación con el grado tumoral. La mayoría de los autores muestra que existe una asociación positiva entre la presencia de RH y un pronóstico más favorable. (8)

HER-2 Neu.

El oncogén HER2 fue descrito por primera vez en 1984 en tumores cerebrales inducidos por carcinógeno en ratas. Este oncogén se llamó neu y tenía la característica de presentar una

mutación en la zona que correspondía al dominio de transmembrana de la proteína. En 1985 se identificó el mismo gen en células de cáncer humanas. El gen se llamó erbB-2 y pronto se hizo evidente que la alteración genética predominante en tumores humanos era la amplificación del gen (y no mutaciones puntuales). (9)

El oncogén HER2 se encuentra amplificado (y sobreexpresado a niveles muy altos) en aproximadamente el 20 % de los carcinomas de mama. También está amplificado en un porcentaje similar de otros adenocarcinomas humanos, como los cánceres de ovario, páncreas, vejiga o pulmón. La amplificación del oncogén HER2 puede analizarse mediante Southern blot o FISH. La sobreexpresión de la oncoproteína HER2 puede determinarse utilizando técnicas de inmunohistoquímica, Western blot o ELISA. Además, el dominio extracelular de HER2 puede hallarse en el suero de los pacientes con metástasis mediante ELISA. (10)

El Herceptin (Trastuzumab) fue aprobado por la FDA norteamericana en septiembre de 1998. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el dominio extracelular de la oncoproteína HER2 (HER2). El Trastuzumab es una IgG1, que contiene las regiones de determinación antigénica del anticuerpo murino 4D5, que son las que se unen a HER2, y el resto es componente humano. (11)

El Herceptin (Trastuzumab) fue aprobado por la FDA norteamericana en septiembre de 1998. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el dominio extracelular de la oncoproteína HER2 (HER2). El Trastuzumab es una IgG1, que contiene las regiones de determinación antigénica del anticuerpo murino 4D5, que son las que se unen a HER2, y el resto es componente humano. (12)

Carcinoma mucinoso de mama.

El carcinoma mucinoso de mama es una variante histológica rara de las neoplasias mamarias, se clasifica como un subtipo del carcinoma ductal infiltrante. Éste representa un 1-7% de las neoplasias mamarias y tiene una edad promedio de diagnóstico a los 62 años. Se clasifica en carcinoma mucinoso puro y carcinoma mucinoso micropapilar. Se lo conoce también como carcinoma coloide, carcinoma gelatinoso o carcinoma mucoide. (13)

Presentación clínica del carcinoma mucinoso.

Numerosos estudios han reportado que la edad promedio de las mujeres con carcinoma mucinoso es una edad mayor que las de las pacientes con carcinomas no mucinoso, Jury y col., señalan que la edad promedio para esta variedad histológica se encuentra entre los 62 y 68 años. (14)

La mayoría de los pacientes con carcinoma mucinoso el síntoma inicial es una tumoración palpable, son raras las secreciones por el pezón y el dolor, la fijación a la piel y a la pared ocurre con lesiones grandes, a la palpación se encuentra una lesión suave moderadamente firme, encontrándose con mayor frecuencia en el cuadrante súpero externo de la mama. (15)

Mamografía.

La apariencia mamográfica más común del carcinoma mucinoso es un tumor de baja densidad de bordes relativamente bien definidos, y lobulados, la presencia de microcalcificaciones no es un hallazgo típico de este tumor, sin embargo, puede presentarse en un pequeño porcentaje en asociación a un tumor. En ecografía se presentan como lesiones homogéneas o heterogéneamente isoecoicas, generalmente con refuerzo acústico posterior. (16)

Anatomía patológica.

Histopatológicamente el carcinoma mucinoso se clasifica en 2 formas, puro y mixto, los tipos puros se definen como aquellos tumores donde el componente mucinoso alcanzan el 90 %, si el componente mucinoso se encuentra entre el 10 % y el 90 % del tumor se clasificará como

mixto y si el componente mucinoso representa menos del 10 % se llamará al tumor según el componente dominante. (17)

El carcinoma mucinoso puro se caracteriza por tener una menor tasa de crecimiento, mejor pronóstico, baja frecuencia de nódulos linfáticos axilares metastásicos, típicamente con receptores de estrógenos y progesterona positivos, receptores Her 2 negativos, mayor intervalo libre de enfermedad y menor incidencia de oncogenes. (18)

El carcinoma mucinoso micropapilar por su parte se caracteriza por presentar metástasis nodulares invasivas y recurrencia en la piel del tórax, además presenta mayor grado histológico, más aberraciones del p53, más metástasis nodulares y mayor expresión del Her 2. (19)

Los carcinomas mucinosos micropapilares representan apenas el 1% de las neoplasias mamarias. Se ha asociado el pronóstico favorable del carcinoma mucinoso de mama con una teoría de que la mucina funciona como una barrera entre las células neoplásicas y el estroma; por lo tanto cuando el componente de mucina es mayor del 90% el pronóstico es más favorable. (20)

El carcinoma mucinoso de mama es un subtipo histológico con características clínicas y pronóstico poco claros debido a su rareza. Histológicamente se divide en carcinoma mucinoso puro y carcinoma mucinoso mixto, el pronóstico no solamente depende de la histología sino también del estadio TNM y el nivel de receptores de estrógenos y progesterona. El carcinoma mucinoso de mama tiende a tener un mejor pronóstico si se compara con otros tipos de cáncer de mama invasivos, usualmente se asocia a la alta tasa de receptores hormonales presentes y la edad avanzada de la presentación. Otras posibles causas del mejor pronóstico es la menor invasión nodular axilar, la negatividad de los receptores HER 2 y el menor tamaño del tumor. (21)

Perfil inmunohistoquímico.

En el estudio de Taylor H. B. y Norris H. J. se realizó un análisis de la inmunohistoquímica en 11 de 17 pacientes encontrando que el diagnóstico molecular de luminal A se presentó en 54%, seguida del triple negativo en 27%, no pudiendo correlacionar estos resultados con otros estudios. (22)

Tratamiento.

El tratamiento para los pacientes con carcinoma mucinoso de la mama no difiere al tratamiento estandarizado para las otras variedades histológicas, encontrando así la mastectomía radical modificada, mastectomía parcial oncológica, y los tratamientos neoadyuvantes (quimioterapia) y adyuvantes (quimioterapia y/o radioterapia) a los pacientes según su estadios clínicos y patológicos. (23)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama en los países en desarrollo ocurre en mujeres postmenopáusicas y en edad temprana. La mortalidad por esta patología ha mostrado una tendencia ascendente en los últimos años. El cáncer de mama en México, en cuanto a los grupos de edad que impacta, el grupo de 60 años y más concentra las mayores tasas de defunciones por esta enfermedad, seguido por el grupo de 50 a 59 y el de 40 a 49 años, motivo por el cual resulta de gran importancia la investigación sobre esta patología y sobre los tipos morfológicos menos conocidos.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama es el ductal seguido del lobulillar, y también existen subtipos del carcinoma ductal como el mucinoso, que corresponde a menos del 5% de todas las neoplasias malignas de la mama.

El interés de éste trabajo es estudiar el inmunofenotipo del carcinoma mucinoso de mama y establecer su relación con el grado histológico reportado.

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama se puede considerar como una enfermedad heterogénea, ya que los tumores poseen entre ellos diferentes peculiaridades biológicas que componen una amplia variabilidad en la historia natural de esta neoplasia. Así, mientras algunas pacientes tienen una enfermedad autolimitada y poco agresiva, otras desarrollan una enfermedad sistémica de pronóstico fatal. De ahí la importancia de identificar factores pronósticos y predictivos que contribuyan a delimitar subgrupos de pacientes que difieran en su evolución.

En este sentido, y a pesar del énfasis reciente en la investigación de los nuevos marcadores del cáncer de mama derivados de la biología molecular, no debe olvidarse la importancia de la diferenciación de los carcinomas mamarios en grados histológicos distintos.

A pesar de todas las evidencias que señalan al carcinoma coloide como un tipo especial de carcinoma mamario con pronóstico muy favorable, existen todavía escasos estudios a nivel mundial dirigidos a confirmar este aspecto; y más aún a establecer una relación directa entre los resultados obtenidos de su perfil inmunohistoquímico y el grado histológico de estas neoplasias.

Aunado al hecho de que en nuestro medio tanto nacional como local e institucional son pocos o nulos los trabajos encaminados a esclarecer esta problemática con respecto al carcinoma mucinoso de mama, motivo que nos impulsa a realizar la presente investigación.

Por ello, en este trabajo nos hemos planteado analizar dicha relación con el fin de conocer el estado actual de esta neoplasia específicamente en nuestro hospital para de esta manera sentar las bases para futuras investigaciones dentro de ésta institución y a su vez conocer la situación de ésta neoplasia a nivel nacional y/o internacional.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Se conoció el perfil inmunohistoquímico y el grado histológico del carcinoma mucinoso de mama en casos del servicio de patología del Hospital Regional Adolfo López Mateos durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Se identificaron los casos de carcinoma de mama mucinoso que fueron positivos y negativos para receptores de estrógenos.
- b) Se conoció cuántos de ellos eran positivos y negativos para receptores de progesterona.
- c) Se conoció cuántos de ellos eran positivos y negativos para Her 2 Neu.
- d) Se conoció la clase molecular reportada.
- e) Se conoció el grado histológico reportado.
- f) Se analizó la relación entre el perfil inmunohistoquímico y el grado histológico.

6. HIPÓTESIS

Se esperó que el análisis de la inmunohistoquímica reportara un diagnóstico molecular de luminal A asociado a un grado histológico moderadamente diferenciado en más del 50% de los casos estudiados; resultados similares a los reportados por la literatura.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

El tamaño de la muestra fue a conveniencia, se incluyeron todos aquellos casos que durante el periodo enero 2012-diciembre 2017 contaron con reporte histopatológico de carcinoma mucinoso de mama, así como perfil inmunohistoquímico.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- Casos que contaron con reporte histopatológico de carcinoma mucinoso de mama en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2017.
- 2.- Casos de carcinoma mucinoso de mama que contaron con perfil inmunohistoquímico (receptor de estrógenos, receptor de progesterona y Her 2 Neu) en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2017.
- 3.- Casos de carcinoma mucinoso de mama que contaron con reporte de grado histológico.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1.- Casos que contaron con reporte histopatológico diferente a carcinoma mucinoso de mama en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2017.
- 2.- Casos de carcinoma mucinoso de mama que no contaron con perfil inmunohistoquímico (receptor de estrógenos, receptor de progesterona y Her 2 Neu) en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2017.
- 3.- Casos de carcinoma mucinoso de mama que no contaron con reporte de grado histológico.

Los criterios de eliminación fueron:

- 1.- Casos que presentaron laminillas rotas.
- 2.- Casos que presentaron laminillas incompletas.
- 3.- Laminillas de inmunohistoquímica que no presentaron control externo.

Las variables unidades de medida fueron:

Variable	Medición
Receptor de estrógenos (nominal, cuantitativa)	Positivo / Negativo (y en porcentaje)
Receptor de progesterona (nominal, cuantitativa)	Positivo / Negativo (y en porcentaje)
Her-2 Neu (nominal, cuantitativa)	Positivo / Negativo O / Negativo 1+
Clase Molecular (ordinal, cualitativa)	Luminal A / Luminal B / HER 2 Enriched/ Basal Like / Triple Negative.
Grado histológico (ordinal, cualitativa)	1: Bien diferenciado / 2: Moderadamente diferenciado / 3: Poco diferenciado
Edad (nominal, cuantitativa)	Años

La información se recopiló del archivo de reportes histopatológicos y de estudios inmunohistoquímicos (con controles internos y externos adecuados) emitidos por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital regional Adolfo López Mateos.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los casos identificados como carcinoma mucinoso de mama se agruparon por año, y para presentar su frecuencia se utilizó un diagrama de barras simples, se calculó la media, desviación estándar y rango de la edad general y se presenta en diagrama de barras con frecuencia por intervalo de edad de 10 años y el último intervalo de 80 años y más. Para observar la distribución de los receptores de estrógenos y de progesterona se calculó el porcentaje, identificando si eran positivos y negativos, en ambos casos. Para el receptor Her-2Neu, se identificó en positivo y negativo, el gráfico de barras se presenta en porcentajes. Para la clase molecular y grado histológico se utilizaron como ayuda visual dos gráficos circulares con porcentaje. Para relacionar la clase molecular de acuerdo al grado histológico se construyó un gráfico de barras comparativo con porcentajes.

9. RESULTADOS

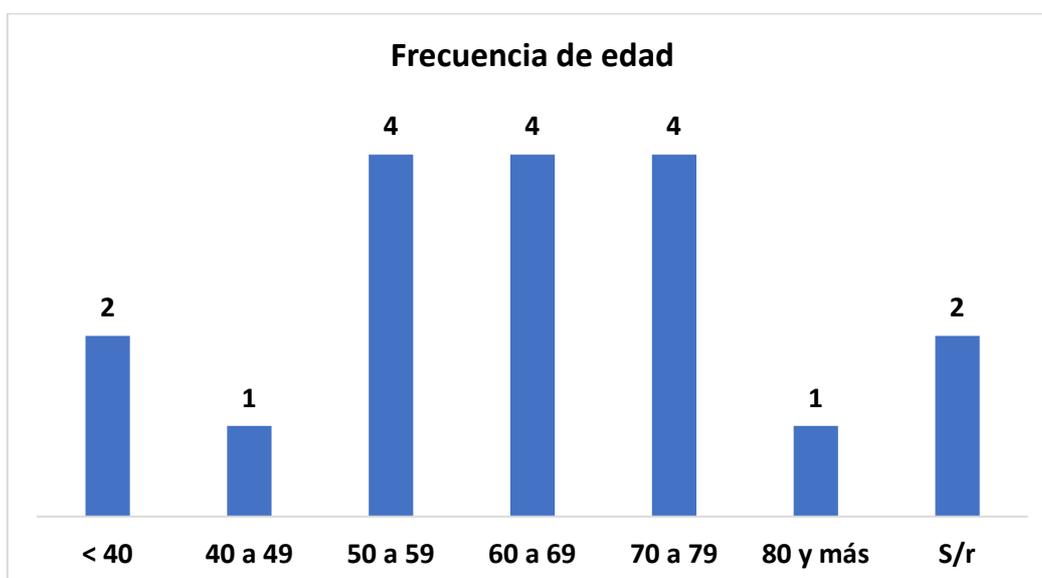
Se realizó la identificación de casos de pacientes femeninas en el periodo enero 2012-diciembre 2017 que contaran con reporte histopatológico de carcinoma mucinoso de mama, perfil inmunohistoquímico y reporte de grado histopatológico registrados por el Servicio de Patología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Zona Sur.

El total de casos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos fueron 18, el año de mayor frecuencia fue 2012, en 2016 no se encontraron casos que cumplieran los requisitos para el presente estudio.

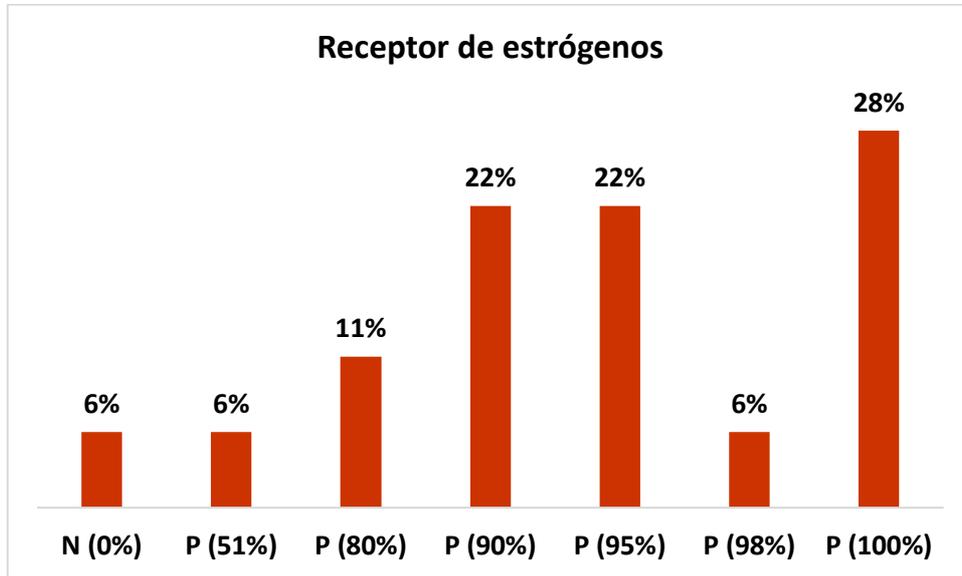
Se identificó que de los 18 casos, 4 correspondían a la variante mixta del carcinoma mucinoso de mama y el resto correspondía a la variante pura.



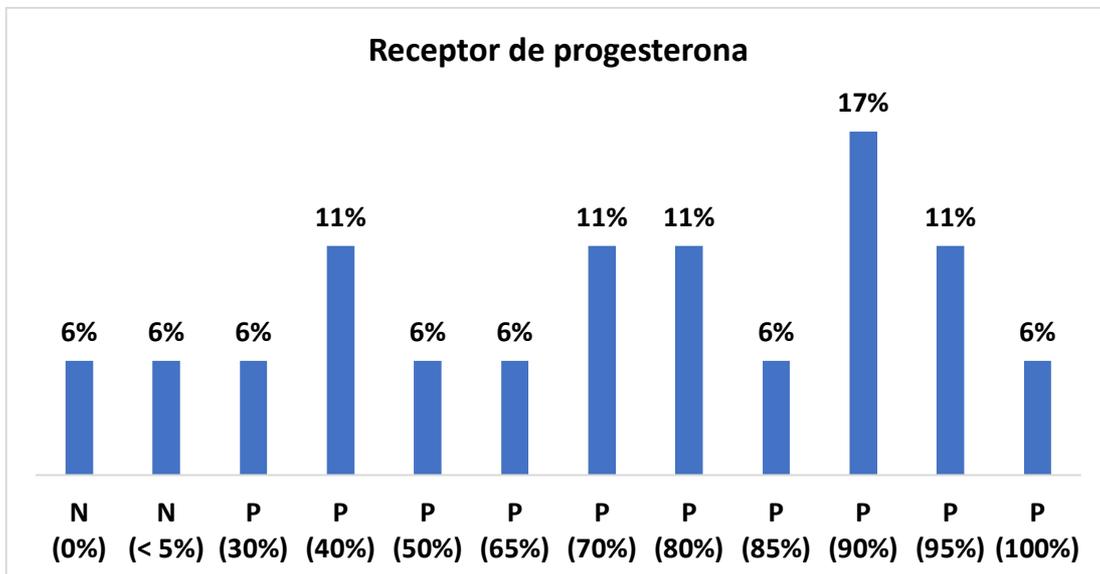
El rango de edad fue de 37 a 90 años, con promedio de 62.68 años y desviación estándar 15.06 años, 2 pacientes no reportaron este dato, en el siguiente gráfico se muestra el número de pacientes en cada intervalo de edad, se observa una mayoría de 50 a 79 años.



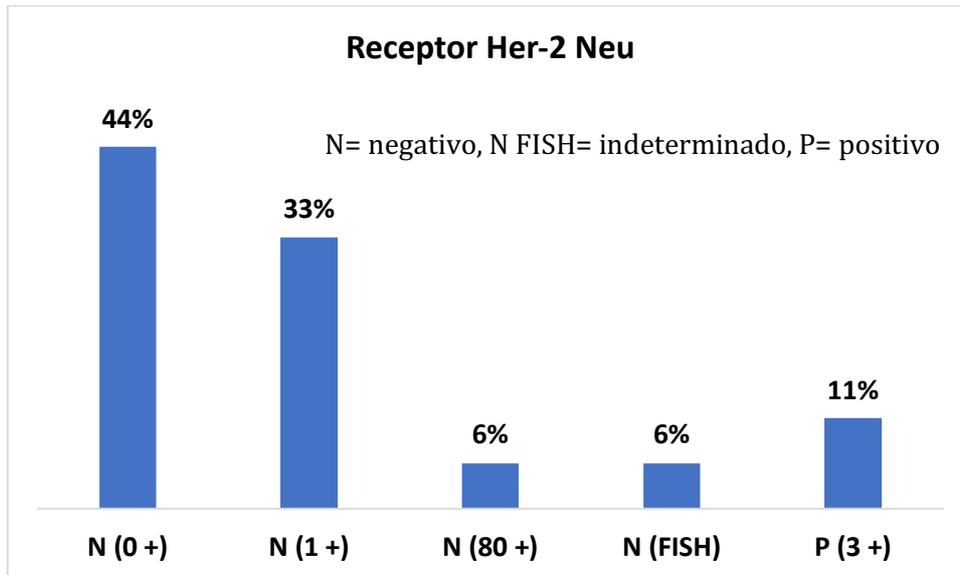
Del grupo de receptores celulares que son activados por la hormona 17β-estradiol o estrógeno, el tipo ER, arrojó los siguientes resultados, en los cuales se identifican los casos de carcinoma de mama mucinoso que son positivos y negativos para receptores de estrógenos y su porcentaje correspondiente. 94% fueron Positivos, de este grupo la mayoría presenta porcentajes mayores a 90%. Solo una paciente presenta valor negativo con 0%.



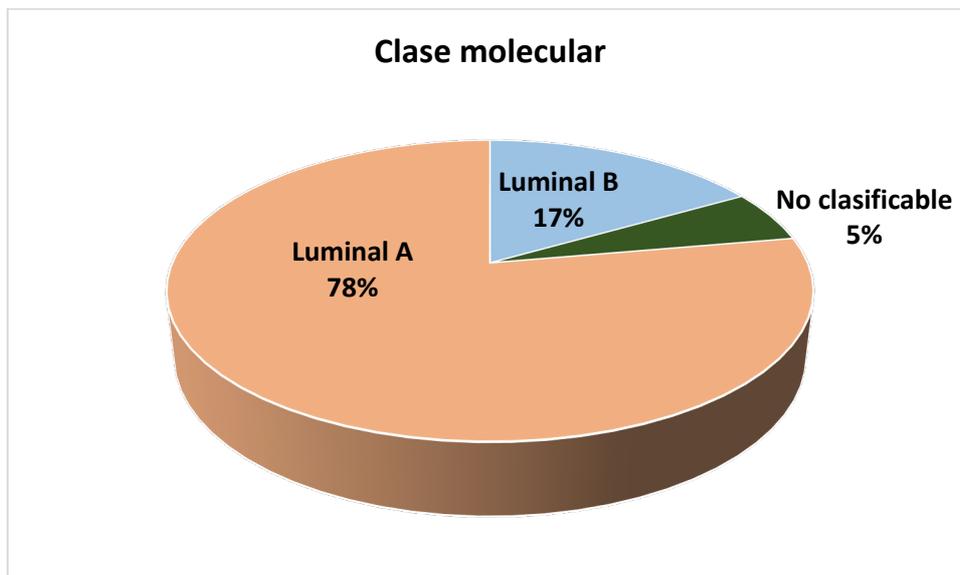
Para receptores de progesterona se encontraron 88% Positivos con porcentajes de 30% a 100%, los dos casos negativos, uno presentó 0% y el otro con menos de 5%.



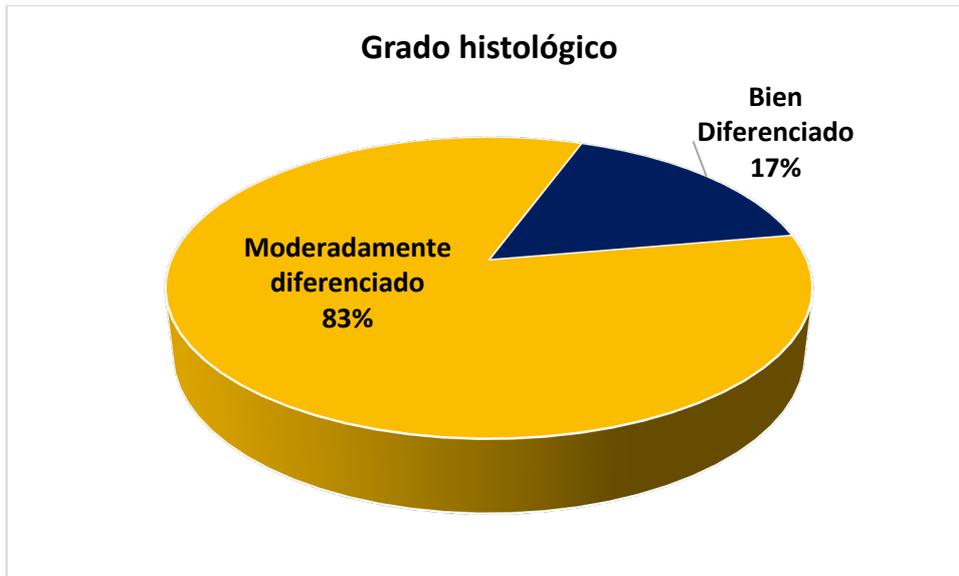
Para Her-2 Neu se encontraron 2 Positivos (11%).



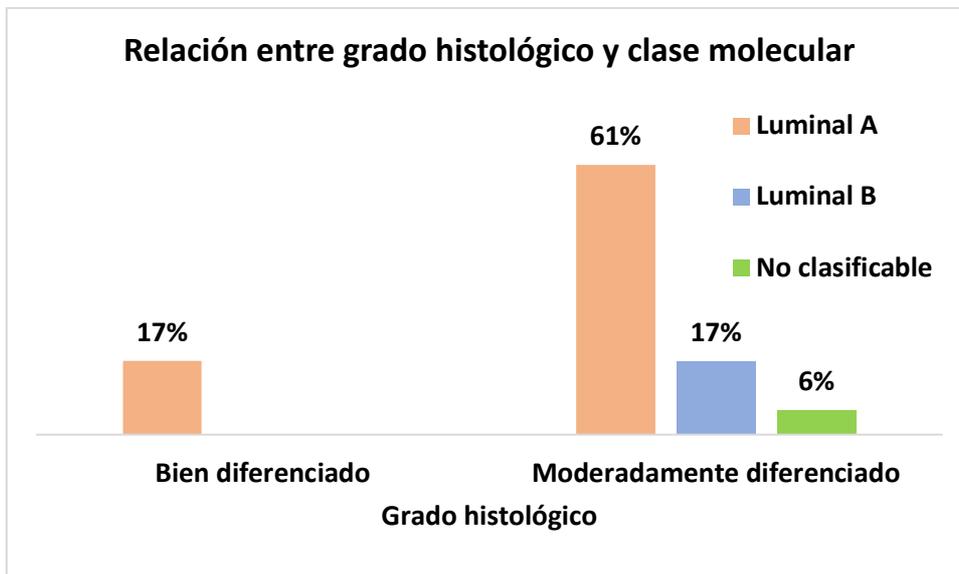
En cuanto a la clase molecular, la mayoría (78%) se clasificó como Luminal A, 1 caso no fue posible clasificar.



Con referencia al grado histológico reportado, se observa que solo 17% se clasificaron como bien diferenciado.



Se observa que de los tres casos clasificados como bien diferenciados, los tres (17%) fueron Luminal A, de los 15 casos moderadamente diferenciados 61% fueron Luminal A, 3 casos (17%) Luminal B y un caso no clasificable.



10. DISCUSIÓN

Al analizar los datos obtenidos en nuestra investigación, respecto a las características del carcinoma de mama de tipo mucinoso, nos hemos podido dar cuenta que los resultados obtenidos son muy similares a los reportados en la literatura internacional, en trabajos como los de Elorz M. y cols. (2001) o Hsin-Shun T. y cols. (2013).

Como era esperado, el carcinoma de mama de tipo mucinoso representó una pequeña cantidad de todos los casos reportados en el servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, ya que en el periodo de 5 años que estudiamos, logramos identificar 18 casos, lo que demuestra que este subtipo de carcinoma mamario representa un pequeño porcentaje de todas las neoplasias malignas de mama; presentarse en un rango de edad amplio (de los 37 a 90 años), el 100% de los casos fueron pacientes del sexo femenino.

Se identificó que la gran mayoría de estos casos fueron clasificados como Luminal A, lo que a su vez se traduce en un resultado favorable para las pacientes, ya que, aunque no son candidatas para el tratamiento con terapia biológica, si lo pueden ser para el uso de terapia hormonal; coincidiendo con trabajos publicados alrededor del mundo.

En nuestro trabajo, encontramos 3 casos clasificados como Luminal B (receptor de progesterona y HER2 negativo con receptor de estrógenos positivo); y 1 caso no clasificable en cuanto a su clase molecular (receptor de estrógenos y HER2 negativo con receptor de progesterona positivo 100%); sin embargo en conjunto los 4 casos representan un pequeño porcentaje del total.

Cabe resaltar también que solo en 2 casos, que representa el 11% del total se encontró positividad (3+) para HER2-neu en inmunohistoquímica, lo que como se comentó previamente brinda a las pacientes la posibilidad de ser candidatas a la terapia biológica.

Ahora bien, con respecto al grado histológico, es importante recordar que este tipo de carcinoma mamario se caracteriza por poseer un grado histológico que se traduce en un moderadamente diferenciado a un bien diferenciado, justo como pudimos observar en este estudio a igual que otros de la literatura como Núñez G. y cols. (2013).

Por ultimo respecto a objetivo principal de nuestra investigación, el cual fue establecer una relación entre el grado histológico y el perfil inmunohistoquímico, evidentemente podemos darnos cuenta que la gran mayoría de nuestros casos son carcinomas moderadamente y bien diferenciados, los cuales a su vez se clasificaron como clase molecular Luminal A; una vez analizando esto podemos evidenciar que se tratan de casos con un comportamiento benévolo y que dejan una gran variedad de opciones terapéuticas para su tratamiento, con lo cual la evolución de nuestras pacientes es más favorable que si se tratara de otro de tipo de carcinoma.

11. CONCLUSIONES

El cáncer de mama se puede considerar como una enfermedad heterogénea, ya que los tumores poseen entre ellos diferentes peculiaridades biológicas que comportan una amplia variabilidad en la historia natural de esta neoplasia. Así, mientras algunas pacientes tienen una enfermedad autolimitada y poco agresiva, otras desarrollan una enfermedad sistémica de pronóstico fatal. En este sentido, y a pesar del énfasis reciente en la investigación de los nuevos marcadores del cáncer de mama derivados de la biología molecular, no debe olvidarse la importancia de la diferenciación de los carcinomas mamarios en tipos histológicos distintos.

El carcinoma mucinoso de mama tiene baja incidencia, tamaño tumoral pequeño, lesiones con características benignas, baja incidencia de metástasis axilares nodulares, alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona, baja expresión de receptores de HER 2, bajo grado histológico, baja tasa de recurrencia y alta tasa de supervivencia.

En definitiva, el presente estudio confirma lo demostrado por otros autores en otros países, que los carcinomas mucinosos de mama en su mayoría presentan un grado histológico de moderada a bien diferenciado con un perfil inmunohistoquímico que encaja en la clase molecular luminal A.

Finalmente consideramos que futuras investigaciones sobre la biología molecular de este tipo especial de tumores pueden ayudar a comprender mejor la heterogénea historia natural del cáncer de mama.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Castro MA, Piñeros M, Martínez T. Mortalidad en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 20-31.
- 2.- Piñeres Petersen M, Pardo C, Cantor Molano LF, Hernández G, Martínez Palomino T, Pérez Almanza N, Serrano A, Posso H. Registro Institucional de Cáncer del INC. 2001. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2002; 6(29): 19-30.
- 3.- Pardo C, Murillo P, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7 (3): 4-19.
- 4.- Jaramillo C, Bravo LE, Carrascal E, Tamayo O. Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama. *Colombia Médica* 2002; 33: 156-161.
- 5.- Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. The Nottingham prognosis index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 1991; 4: 11^a.
- 6.- Cotran R. Cáncer de mama. En *Patología Estructural y Funcional de Robbins*, 6^a ed. New York: McGraw-Hill, 2000, pp. 1137-1164.
- 7.- Jasen P. P. Breast Pathology. In. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp. 48-60.
- 8.- Denley H, Pinder S E, Elston CW, Lee AHS, Ellis IO. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J Clin Pathol* 2001; 54: 20-24.
- 9.- The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Oncologist* 1998; 3(4): 237-52.
- 10.- Colomer R, Lupu R, Bacus S, Gelmann EP. erbB-2 antisense oligonucleotides inhibit the proliferation of breast carcinoma cell lines with erbB-2 oncogene amplification. *Br J Cancer*, 70 (1994), pp. 819-25.
- 11.- Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith P, Rubens RD, Miles DW. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 79 (1999), pp. 1220-6.
- 12.- Colomer R, Montero S, Lluch A, Ojeda B, Barnadas B, Casado A, Massutí B, Cortés-Funes H, Lloveras B. Circulating HER2 extracellular domain and chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Research*, 6 (2000), pp. 2356-62.
- 13.- Caldarella, C. B. (2013). Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. *Journal Cancer Res Clinical Oncology*, 617-623.
- 14.- Melamed MR, Robbins GF. Prognostic significance of gelatinous mammary carcinoma. *Cancer*. 1961;14:699- 704.
- 15.- Ortega R, Gomez I, Morenos R. Carcinoma of the breast. *Clin Invest Gin Obst*. 2003;30(4):133-136.
- 16.- Jury O, Pizarro Z, Díaz A. Presentación mamográfica y compromiso axilar en cáncer de mama específico. *Rev Chil Cirug*. 2005;57(5):389-392.
- 17.- Elorz M, Pina L, Bastarrika G, Bergaz F. Presentación atípica de un tumor mucinoso de mama como micro calcificaciones agrupadas. *Radiología*, 2001;43(10):491-492.
- 18.- Hsin-Shun Tseng, C. L.-E.-J.- T.-W.-R. (2013). Pure mucinous carcinoma of the breast: clinicopathologic characteristics and long-term outcome among Taiwanese women. *World Journal of Surgical Oncology*, 01-08.

- 19.- Gustavo Nunes Medina Coeli, H. F. (2013). Mucinous carcinoma of the breast: iconographic essay with histopathological correlation. *Radiol Bras*, 242-246.
- 20.- Haiquan Liu, H. T. (2011). Imaging findings in mucinous carcinoma and correlating factors. *European Journal of Radiology*, 706-712.
- 21.- Ling Zhang, N. J. (2015). Comparative Analysis of Imaging and Pathology Features of Mucinous Carcinoma of the Breast. *Clinical Breast Cancer*, 147-154.
- 22.- Taylor HB, Norris HJ. Prognosis of mucinous carcinoma of the breast. *Cancer*. 1965;18:879-885.
- 23.- Bland KEM, Copeland E. En: Bland KEM, Copeland E, editores. *La Mama*. 2a edición. Colombia; Editorial Panamericana; 2007.
- 24.- Mainero RFE, Aguilar GUI, Bernechea MA, Vargas SJM, Burgos PI. Edad, etapa clínica y tipo histológico del carcinoma mamario en la Gineco 4. *IMSS. Rev Mex Mastol* 2008; 3: 57-60.