

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**“Comparación del pronóstico de cáncer de mama
metaplásico contra las histologías más comunes con
características inmunohistológicas desfavorables”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz

Asesor de Tesis
Dra. Silvia Patricia Villarreal Colín



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.

Dedicatoria

A mi esposa Sofía Peregrina Ramírez por su tolerancia, paciencia y apoyo incondicional.

A mi hijo Abraham Barquet Muñoz por ser mi motivación.

A mis padres y mi hermano por su ejemplo y por darme las herramientas para llegar a ser un buen médico.

Agradecimiento

Agradezco a la Dra. Silvia Patricia Villarreal Colín y al Dr. David Cantú de León por que creyeron, asesoraron y apoyaron incondicionalmente este proyecto desde el inicio hasta el final del mismo.

ÍNDICE

Resumen	6
Introducción	7
Marco Teórico	9
Planteamiento del problema	18
Justificación	19
Hipótesis del escrito	20
Objetivos	21
Material y Métodos	22
Resultados	26
Discusión	36
Conclusiones	49
Referencias	50

Resumen

Introducción. El Cáncer de Mama Metaplásico (CM) es poco frecuente y poco estudiado.

Objetivo. Determinar si el CM confiere una peor supervivencia global (SG) y periodo libre de enfermedad (PLE) comparándolo con histologías más comunes con factores inmunohistoquímicos desfavorables. *Material y Métodos.* Se seleccionaron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología entre 2005 y 2013 con diagnóstico de CM, Carcinoma Canalicular Infiltrante (CCI) y Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI). Del grupo CCI se crearon dos subgrupos, uno definido como alto grado (CCIAG) y otro como triple negativo (CCITN). Del CLI, se seleccionaron pacientes triple negativo (CLITN). Se comparó terapia de inducción, respuesta patológica, cirugía realizada, adyuvancia, recurrencias, progresión y sobrevida. El PLE y la SG se analizaron por Kaplan-Meier y las curvas se compararon utilizando log-rank.

Resultados. La incidencia del CM fue de 0.6%. Las pacientes con CM tuvieron progresión en 25% y recurrencia del 12.5%. El PLE en CM a 5 años fue 52.1% (media: 48.52 meses; 95% IC: 35.32-61.72). No se encontró una diferencia en el PLE (CM vs CCIAG, $P=0.865$; CM vs CCITN, $P=0.966$; CM vs CLITN, $P=0.132$). La SG a 5 años del CM fue 72.2% (media: 59.77 meses; 95% IC: 48.55-71.00). SG también fue similar (CM vs CCIAG, $P=0.246$; CM vs CCITN, $P=0.255$; CM vs CLITN $P=0.387$). *Discusión.* Tanto la SG y el PLE del CM fueron similares en comparación con las histologías más comunes con factores inmunohistoquímicos desfavorables.

Conclusiones. En el futuro se debe establecer si las características moleculares contribuyen en el pronóstico del CM.

Introducción

Actualmente en México el cáncer de mama se ubica en el primer lugar en incidencia y mortalidad como causa por cáncer.^{1,2} Existen varios tipos histológicos de cáncer de mama, de los cuales aproximadamente la mayoría corresponden al carcinoma canalicular infiltrante (CCI) y al carcinoma lobulillar infiltrante (CLI); el resto conforman otros tipos de cáncer de mama con diferenciación específica;³ entre los que se incluye el carcinoma metaplásico (CM) de mama.

Este tipo de cáncer de mama se caracteriza por tener una mezcla heterogénea de dos o más estirpes histológicas,^{5,6} que incluye adenocarcinoma además de otros componentes epiteliales o mesenquimales.^{7,8} De entre los distintos tipos histológicos de cáncer de mama, el tipo metaplásico representa⁹ menos del 1%; siendo su prevalencia muy escasa.^{8,10-12}

No existe un patrón característico en los estudios de imagen, y clínicamente tiene un crecimiento rápido. Para su diagnóstico final se requiere estudios adicionales de inmunohistoquímica.^{5,8,11,12} En la mayoría de las veces, el CM es triple negativo haciendo que sea resistente a tratamiento hormonal o a terapias blanco, y otorgando un pronóstico desfavorable.^{12,13,20,22,26}

El manejo óptimo de una paciente con diagnóstico de cáncer de mama depende de las características clínicas de la paciente, la histología y la inmunohistoquímica del tumor.^{22,27} El tratamiento para el CM debe tener un abordaje multidisciplinario, similar que el del CCI.^{5,27,28}

Debido a lo poco frecuente de este tipo de tumores, las características clínicas y patológicas,

además de su pronóstico, en comparación con otras histologías más comunes, no están claros.^{7,8,24,29,30} Existen reportes en donde se compara el pronóstico del CM con otros tipos de cáncer de mama dándole un potencial biológico maligno mayor, con peor sobrevida global y peor periodo libre de enfermedad que a otras histologías más comunes^{7,22,24,29,31,32} como el CCI y el CLI.^{12,31,32} Sin embargo, existen otros reportes que indican que el CM tienen un pronóstico favorable con una supervivencia similar a otras histologías de adenocarcinoma.^{8,29}

Marco teórico

Generalidades del cáncer de mama

El cáncer de mama ocupa a nivel mundial el primer lugar en incidencia y mortalidad de todas las neoplasias malignas en mujeres.¹ Actualmente, en México se ubica en el primer lugar en incidencia y mortalidad como causa por cáncer; reportándose en el 2009 un total de 8,428 casos nuevos, con una tasa de incidencia nacional de 15 por cada 100,000 mujeres; y 4,908 muertes con una tasa de mortalidad de 31 casos por cada 100,000 mujeres entre los 50 y 69 años.² Existen varios tipos histológicos de cáncer de mama, de los cuales aproximadamente el 85% corresponden a carcinoma canalicular infiltrante (CCI) en primer lugar y carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) en segundo; el 15% restante lo conforman otros tipos de cáncer de mama con diferenciación específica,³ entre los que se incluye el carcinoma metaplásico (CM) de mama.

Definición de cáncer de mama metaplásico

El término CM fue introducido por primera vez por Huvos et al. en 1973.⁴ Este tipo de cáncer de mama se caracteriza por tener una mezcla heterogénea de dos o más estirpes histológicas,^{5,6} que incluye adenocarcinoma además de otros componentes epiteliales o mesenquimales.⁷ EL CM actualmente se considera como un carcinoma canalicular que sufre metaplasia con un patrón de crecimiento glandular. Aunque estas raras neoplasias muestran componentes patológicos de carcinoma y de sarcoma, el CM con componenete sarcomatoso debe considerarse una entidad diferente al sarcoma primario de mama.⁸

Clasificación patológica

Tratando de tener un pronóstico más exacto se han realizado varias clasificaciones para el cáncer de mama metaplásico; sin embargo, actualmente no existe una clasificación uniforme para el este tipo de cáncer.¹³ Originalmente Wargostz et al describió cinco variantes distintas: carcinoma productor de matriz, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes, carcinosarcoma y carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclasticas.¹⁵⁻¹⁹ Sin embargo, actualmente, la clasificación más aceptada es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud,¹⁴ que lo divide en:

- Puramente epitelial
 - Escamoso
 - Células grandes queratinizadas
 - Células huso
 - Acantolítico
 - Adenocarcinoma con diferenciación a células en huso
 - Adenoescamoso, incluido el mucoepidermoide
- Mezcla de epitelial y mesenquimatoso
 - Carcinoma con metaplasia condroide
 - Carcinosarcoma
 - Carcinoma con metaplasia ósea

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial varía entre cada uno de los distintos tipos de carcinoma metaplásico. El angiosarcoma puede ser confundido con la variante acantolítico del carcinoma de células escamosas. Una inmunoreacción negativa con marcadores vasculares endoteliales y reacciones positivas para citoqueratinas comprueban el diagnóstico de una neoplasia epitelial. La fibromatosis y la variante mesenquimatosa de tumores en huso puede ser confundida con el carcinoma de células escamosas en células en huso. El carcinoma mioepitelial es la lesión que más difícilmente se puede distinguir del carcinoma escamoso de células en huso. El primero tiene ductos con células mioepiteliales prominentes a hiperplásicas en su periferia, mientras que el segundo puede tener áreas focales de diferenciación escamosa. Sus reacciones inmunohistoquímicas pueden ser similares, con excepción que el carcinoma mioepitelial es positivo difusamente para S-100. Muchas veces es necesario la microscopía por electrones para poder diferenciar estas lesiones. El carcinoma escamoso y el adeoescamoso debe distinguirse del carcinoma pleomorfo, ya que pueden tener patrones mixtos con un gran número de células gigantes bizarras. El adenoma pleomorfo invariablemente tiene componente celular mioepitelial con crecimiento alrededor de espacios con células epiteliales benignas. Las células mioepiteliales no son evidentes en el adenocarcinoma con diferenciación condroide.

Epidemiología

De todos los tipos de cáncer de mama diagnosticados anualmente, el CM representa⁹ de 0.25% al

1 %; y su prevalencia es escasa llegando a reportarse del 1% al 5%. Su edad promedio de presentación es por arriba de los 50 años.⁸ El rango de edad varía desde los 22 años hasta los 91 años.¹⁰⁻¹²

Evaluación

Generalmente, los CM manifiestan un crecimiento rápido, con un tumor con alta densidad por estudios de mastografía, y que por ultrasonido puede ser microlobulado. La ecogenicidad compleja con componentes sólidos y quísticos se puede observar por ultrasonido y está relacionado con necrosis y degeneración quística encontrado de forma histopatológica.^{5,8} En la biopsia con aguja fina, sólo el 57% de los casos muestran la combinación de los componentes ductales y metaplásicos. Por lo tanto, en la mitad de los casos no es posible hacer el diagnóstico por biopsia por aspiración. El tamaño promedio de estas neoplasias es de 4 a 5 cm, y al parecer, el tamaño se relaciona con un alto potencial de metástasis a distancia, aunque en común que no tengan ganglios axilares positivos por clínica (de un 6% a un 30%). El diagnóstico del carcinoma de mama metaplásico requiere estudios de inmunohistoquímica adicionales con citoqueratinas, pues como se vio antes, es necesario hacer el diagnóstico diferencial con tumores mesenquimales como sarcomas primarios de mama, fibromatosis o inclusive tumor phylloides.^{11,12} En la mayoría de las veces, el CM tiene una inmunohistoquímica de tipo triple negativo (receptor de estrógeno, progesterona y Her2-neu negativos),²⁰⁻²⁵ y al igual que en otras histologías más comunes, son resistentes a tratamiento hormonal o a terapias blanco, otorgando un pronóstico menos favorable.^{12,13,20,22,26}

Estadificación

La determinación del estadio está basado en la estadificación de cáncer de mama epitelial propuesto por la AJCC ed. 2010 y esta basado en el sistema TNM. El conocimiento del estadio le permite al médico decidir cuál es el mejor tratamiento y predecir el pronóstico del paciente. TNM es la abreviatura en inglés de tumor (T), ganglio (node, N) y metástasis (M).

Tumor (T)

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de cáncer en la mama.

Tis: Carcinoma (cáncer) in situ. El cáncer se limita a los conductos o los lobulillos del tejido mamario y no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. Hay tres tipos de carcinoma de mama in situ:

Tis (DCIS): El carcinoma ductal in situ (DCIS).

Tis (LCIS): El carcinoma lobular in situ (LCIS).

Tis (enfermedad de Paget)

T1: La parte invasiva del tumor en la mama mide 20 milímetros (mm) o menos en su dimensión más ancha.

T1a: el tumor mide más de 1 mm y hasta 5 mm o menos.

T1b: el tumor mide más de 5 mm y hasta 10 mm o menos.

T1c: el tumor mide más de 10 mm y hasta 20 mm o menos.

T2: La parte invasiva del tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm.

T3: La parte invasiva del tumor mide más de 50 mm.

T4: El tumor de cualquier tamaño que se ha extendido a la pared torácica o la piel o a ambos o tipo inflamatorio.

T4a: Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).

T4b: Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).

T4c: a + b

T4d: cáncer de mama inflamatorio

Ganglio linfático (N).

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.

N0: No se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos.

N0(i+): Cuando en un ganglio linfático se encuentran depósitos muy pequeños de células tumorales “aisladas” (menos de 0.2 mm o menos de 200 células), los ganglios siguen llamándose N0, pero se agrega una “i+” después de la denominación.

N1mic: El cáncer de los ganglios linfáticos mide más de 0.2 mm pero menos de 2 mm (microscópico).

N1: metástasis axilares homolaterales móviles palpables.

N2: metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares.

N2a: metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

N2b: metástasis en mamaria interna homolateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de ganglios metastásicos axilares.

N3: metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales o metástasis en ganglios de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de ganglios axilares o de mamaria interna.

N3a: metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales y ganglios axilares.

N3b: metástasis en ganglios homolaterales de mamaria interna y ganglios axilares.

N3c: metástasis en ganglios supraclaviculares.

Metástasis a distancia (M).

MX: No se puede evaluar la diseminación a distancia.

M0: Sin evidencia de metástasis.

M0 (i+): No hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero se encuentra evidencia microscópica de células tumorales en la sangre, la médula ósea u otros ganglios linfáticos de un tamaño de hasta 0.2 mm en un paciente sin otra evidencia de metástasis.

M1: Hay evidencia de metástasis en otra parte del cuerpo (las células del cáncer de mama

que crecen en otros órganos).

Agrupación de los estadios del cáncer

ESTADIOS EN CÁNCER DE MAMA (TNM)	
Estadio 0	$T_{is} N_0 M_0$
Estadio I	$T_1 N_0 M_0$
Estadio II A	$T_0 N_1 M_0$ $T_1 N_1 M_0$ $T_2 N_0 M_0$
Estadio II B	$T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$
Estadio III A	$T_0 N_2 M_0$ $T_1 N_2 M_0$ $T_2 N_2 M_0$ $T_3 N_1 M_0$ $T_3 N_2 M_0$
Estadio III B	$T_4 N_0 M_0$ $T_4 N_1 M_0$ $T_4 N_2 M_0$
Estadio III C	Cualquier T, $N_3 M_0$
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M_1

Tratamiento

El manejo óptimo de una paciente con diagnóstico de cáncer de mama depende de las

características clínicas de la paciente, la histología y la inmunohistoquímica del tumor.^{22,27} El tratamiento para el CM debe tener un abordaje multidisciplinario, similar que el del CCI,^{5,27} y que generalmente debe ser inicialmente quirúrgico.⁷ La radioterapia también tiene un papel crítico para el control local de la enfermedad.^{4,9,13} Se ha reportado el uso de quimioterapia sistémica en este tipo de cáncer con resultados no muy alentadores,^{28,16} con baja respuesta a la terapia neoadyuvante y menor beneficio a la quimioterapia adyuvante convencional.⁸

Pronóstico

La histogénesis y el pronóstico de los carcinomas metaplásicos es pobremente entendida, aunque algunos estudios sugieren que pueden tener un buen pronóstico en un periodo relativamente corto de tiempo, reportando que la duración de los síntomas, la etapa clínica, el tamaño del tumor y la afección ganglionar axilar se relaciona con su pronóstico de supervivencia.^{7,8} También la edad se ha relacionado con el pronóstico de la supervivencia, siendo esta peor en pacientes jóvenes.²⁴ Se ha reportando que la media para detectar enfermedad metastásica es de 8 meses usando tratamiento sistémico. Debido a lo poco frecuente de este tipo de tumores, las características clínicas y patológicas, además de su pronóstico en comparación con otras histologías más comunes, no están claros.^{29,30} Existen reportes en donde se compara el pronóstico del CM con otros tipos de cáncer de mama dándole un potencial biológico maligno mayor que a otras histologías más comunes^{7,22,24,29,31,32} como el CCI y el CLI.^{12,31,32} Así mismo, se piensa que el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en este tipo de cáncer es menor que en el CCI y el CLI.^{12,31,32} Sin embargo, existen otros reportes que indican que el CM tienen un pronóstico favorable con una supervivencia similar a otras histologías de adenocarcinoma.^{8,29}

Actualmente no hay un acuerdo general sobre el pronóstico en el CM.

Planteamiento del problema

El cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia y mortalidad en la mujer en México. Entre las múltiples histologías, existe el cáncer de mama metaplásico, el cual se clasifica como una estirpe agresiva. Aproximadamente, 1 de cada 100 mujeres que presenten cáncer de mama tendrá la variedad histológica de tipo metaplásico; haciéndolo un cáncer muy raro, y por lo tanto, poco entendido y estudiado. Según las guías de manejo, este tipo de cáncer debe estadificarse, evaluarse y tratarse como un cáncer de tipo epitelial. A pesar de esto, no se conoce cuál es el tratamiento ideal y la respuesta a éste en estas pacientes. Aunque existen reportes en la literatura sobre esta variedad histológica de cáncer de mama, no existen reportes que expliquen su comportamiento en comparación con otras histologías en la mujer mexicana. Por lo tanto, no se conoce con certeza su pronóstico en términos de supervivencia global y periodo libre de enfermedad; y si estos son comparables con las histologías más comunes pero con factores inmunohistoquímicos poco favorables, como los triples negativos o de alto grado en pacientes mexicanas que padezcan este tipo de cáncer.

Justificación

El cáncer de mama metaplásico es poco común, agresivo y no existe literatura que describa este tipo de cáncer en comparación con otras histologías en la población mexicana. Actualmente el cáncer de mama desplazó al cáncer de cérvix como principal tipo de cáncer ginecológico en México, por lo que el cáncer de mama metaplásico será diagnosticado más frecuentemente en la población que anteriormente. Con este estudio se podrá establecer cuáles son las características clínicas, el tratamiento y su respuesta en las pacientes mexicanas con este cáncer mamario. La finalidad es brindar una base para estudiar mejor la sobrevida de estas pacientes en comparación con otro tipo de cánceres más comunes. Las beneficiadas serán las pacientes y las instituciones ya que conocerán mejor su pronóstico en comparación con otras histologías con características agresivas.

Hipótesis del escrito

Hipótesis nula

El cáncer de mama metaplásico no tiene mejor sobrevida global, ni mejor periodo libre de enfermedad en comparación con el carcinoma cananicular infiltrante de alto grado, que el carcinoma canalicular infiltrante triple negativo, o que el carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo

Hipótesis alterna

El cáncer de mama metaplásico tiene mejor sobrevida global, ni mejor periodo libre de enfermedad en comparación con el carcinoma cananicular infiltrante de alto grado, que el carcinoma canalicular infiltrante triple negativo, o que el carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo

Objetivos

Objetivo principal

Determinar si el tener un diagnóstico de CM confiere un pronóstico desfavorable en la supervivencia global y en el periodo libre de enfermedad en comparación con otras histologías de consideradas como poco favorable (Carcinoma cananicular infiltrante de alto grado (CCIAG), carcinoma cananicular infiltrante triple negativo (CCITN) y carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo (CLITN)).

Objetivos secundarios

- Determinar el número de casos de cáncer de mama metaplásico en la población del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México (INCan).
- Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama metaplásico en la población del INCan.
- Describir el tratamiento y la respuesta en las pacientes con cáncer de mama metaplásico en la población del INCan.
- Determinar la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama metaplásico en la población del INCan.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se obtuvieron los expedientes de la base de datos electrónica del departamento de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología entre enero del 2005 y enero del 2013 que tuvieran el diagnóstico por patología de CM, CCI y CLI, y se crearon tres grupos de estudio. Del grupo de pacientes con CCI, se crearon dos subgrupos, uno definido como carcinoma canalicular infiltrante de alto grado (CCIAG) que correspondió aquellos que tuvieran una escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) de 8 y 9; y otro grupo que tuviera por reporte inmunohistoquímicos de triple negativo (receptores de estrógenos y progesterona con tinción nuclear $< 1\%$; y Her2-neu con inmunohistoquímica de 0 o 1, o FISH a razón Her2:CEP 17 < 1.8). Del grupo de las pacientes con CLI, se seleccionaron únicamente a las pacientes que tuvieran un reporte inmunohistoquímico de triple negativo con las mismas características inmunohistoquímicas previamente descritas. Se realizó pareamiento por edad y estadio clínico seleccionándose dos sujetos por cada uno de los casos de CM.

Población del estudio

Pacientes

Las pacientes fueron seleccionadas de la base de datos electrónica del departamento de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología entre enero del 2005 y enero del 2013.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama metaplásico
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma canalicular infiltrante con SBR de 8 y 9
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma canalicular infiltrante con receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 negativos (triples negativos).
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante con receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 negativos (triples negativos).

Criterios de exclusión

- Histologías mixtas o distintas a las analizadas
- Carcinoma ductal o lobulillar *in situ*
- Pacientes que no tuvieran completo su expediente
- Pacientes con tumores sincrónicos en otro órgano

Diseño estadístico del estudio

Descripción de variables

- Edad: Variable continua
- Antecedente familiar de cáncer de mama: Variable nominal (si lo presentaba o no)
- Tamaño de tumor: Variable nominal (T1, T2, T3, T4)
- Presencia de ganglios axilares: Variable nominal (N0, N1, N2, N3)
- Presencia de metástasis a distancia: Variable nominal (M0, M1)
- Estado clínico: Variable nominal (I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, IV)

- Presencia de receptores de estrógenos: Variable nominal (si lo presentaba o no)
- Presencia de receptores de progesterona: Variable nominal (si lo presentaba o no)
- Presencia de Her2-neu: Variable nominal (si lo presentaba o no)
- Uso de terapia de inducción: Variable nominal (si la recibió o no)
- Tipo de respuesta patológica: Variable nominal (Respuesta patológica parcial, completa, estable, progresión)
- Tipo de cirugía realizada: Variable nominal (Cirugía conservadora, mastectomía radical modificada, ninguna)
- Uso de terapia adyuvante: Variable nominal (si recibió o no)
- Tipo de adyuvancia: Variable nominal (quimioterapia o radioterapia)
- Presencia de recurrencia: Variable nominal (si presentó o no)
- Presencia de progresión: Variable nominal (si presentó o no)
- Sobrevida global: Variable continua en meses.
- Periodo libre de enfermedad: Variable continua en meses.

Análisis estadístico del estudio

Se realizó estadística descriptiva para las variables demográficas reportándose medidas de tendencia central. Se realizó un análisis univariado mediante la prueba de t-student para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher según el caso para las variables ordinales. Se calculó el seguimiento de cada paciente. Se definió supervivencia global (SG) como el periodo entre la fecha que finalizó el tratamiento multimodal (quirúrgico, radioterapéutico y/o sistémico) inicial y la fecha de la última cita o muerte. Se definió periodo

libre de enfermedad (PLE) al periodo entre al fecha en que finalizó el tratamiento multimodal inicial y la fecha de la recurrencia o la última cita. Se definió recurrencia cuando se encontraron datos de enfermedad posterior a los 6 meses de haber finalizado su tratamiento multimodal. Se definió como progresión si había presencia de enfermedad antes de haber cumplido los 6 meses de haber finalizado el tratamiento multimodal. El periodo libre de enfermedad (PLE) y la sobrevida global (SG) se analizaron por el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon utilizando log-rank. Se realizó un análisis multivariable para ver cuales variables eran las que influían en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad utilizando el modelo de Cox de riesgo proporcional. La significancia estadística se definió con valor $P < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS® 2012 para Windows (Austin, Texas, EUA).

Resultados

De la base de datos electrónica se obtuvieron un total de 32 (0.6%) expedientes con diagnóstico de CM de entre 5,440 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre enero del 2005 y enero del 2013. De estos 32, se descartaron 8 por tener expedientes incompletos o ser histologías mixtas, quedando un total de 24 pacientes para el análisis final. De un total de 487 pacientes con diagnóstico de CLI, se obtuvieron 37 (7.6%) pacientes con CLITN. Las 24 pacientes con CM fueron pareadas por edad y etapa clínica a razón de 1:2 con pacientes que tuvieran diagnóstico de CCIAG y CCITN obteniendo 48 pacientes para cada uno de los grupos pareados. En la tabla 1 se describen las características clínico-patológicas generales de todas las pacientes. Se analizaron un total de 157 pacientes con un seguimiento promedio de 40 meses (rango 2.3-97.5 meses), con una edad promedio de 50.4 años, 15 (10%) pacientes tuvieron antecedentes familiares de cáncer de mama. Entre las etapas clínicas iniciales, 19 (12.1%) fueron IIA, 31 (19.7%) IIB, 43 (27.4%) IIIA, 37 (23.6%) IIIB, 11 (7%) IIIC y 16 (10.2%) etapa IV. La estadificación por tamaño de tumor que fue más común fue T4 con 96 (61.1%) seguida de T3 con 56 (35.7%) y T2 con 5 (3.2%) pacientes; mientras que la estadificación ganglionar más común fue N2 con 59 (37.6%) casos, seguido de N1 con 59 (37.6%) y 14 (9%) con N3; 29 (18.5%) pacientes no tuvieron afección ganglionar; un total de 19 (12.1%) pacientes tuvieron metástasis a distancia. En la tabla 2 se encuentran las características generales del tratamiento y su respuesta. A 109 (69.4%) pacientes se les dio quimioterapia neoadyuvante o de inducción, de los cuales 67 (42.7%) tuvieron una respuesta patológica parcial, 28 (17.8%) una respuesta patológica completa, 4 (2.5%) una enfermedad estable y 12 (7.6%) progresión durante el tratamiento de inducción. A 10 (6.4%) pacientes se les realizó cirugía conservadora de mama, a 121 (77%) se les hizo

mastectomía radical modificada y a 26 (16.6%) no se les realizó cirugía. Un total de 106 (67.5%) pacientes recibieron adyuvancia, de las cuales 88 (56.1%) recibieron quimioterapia y 86 (54.8%) radioterapia. El porcentaje de recurrencia fue de 31.2% y de progresión de la enfermedad de 14.6%.

En la tabla 1 se describen las características particulares de las pacientes con CM, CLITN, CCIAG y CCITN y en la tabla 2 el tratamiento y su respuesta. Las 24 pacientes con diagnóstico de CM tuvieron un seguimiento promedio de 32.8 meses (rango: 4.1-73.4 meses). La edad media fue de 49.58 años (rango: 33-86 años). Solo 3 pacientes (12.5%) tuvieron antecedentes familiares de cáncer de mama. En cuanto a las etapas clínicas, 3 pacientes (12.5%) correspondieron a IIA, 6 (25%) a IIB, 6 a IIIA, 6 a IIIB, 1 (4.2%) a IIIC y 2 (8.3%) a etapa IV. Todas las pacientes fueron tumores mayores de 2 cm. Sólo 7 pacientes (29%) no tuvieron afección ganglionar axilar en la visita inicial, y 2 pacientes (8.3%) tuvieron metástasis a distancia. En cuanto a la presencia de receptores hormonales, 2 (8.3%) pacientes fueron positivos para estrógeno y 3 (12.5%) para progesterona. Sólo 1 (4.2%) paciente tuvo receptores Her2-neu positivos. Un total de 12 (50%) pacientes recibieron terapia de inducción, de los cuales 3 (25%) tuvieron una respuesta patológica completa y 16.7% una respuesta patológica parcial. A 22 (91.7%) pacientes se les realizó una mastectomía radical modificada, al resto no se les hizo cirugía, y no hubo cirugías conservadoras. De las pacientes que recibieron adyuvancia, 11 (45.8%) recibieron algún esquema de quimioterapia, y 14 (58.3%) recibieron radioterapia como complemento. Tres (12.5%) pacientes tuvieron recurrencia y 6 (25%) progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Características clinicopatológicas generales de las pacientes.

		CM	CLI TN	CCI AG	CCI TN	Total	Valor P
		No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	
Cantidad		24	37	48	48	157	
Edad	Media	49.58	53.49	49.25	49.52	50.38	P = 0.478
AHF	Ca mama	3 (12.5)	5 (13.5)	3 (6.3)	4 (8.3)	15 (10)	P = 0.659
EC	I	0	0	0	0	0	P = 0.364
	IIA	3 (12.5)	4 (10.8)	6 (12.5)	6 (12.5)	19(12.1)	
	IIB	6 (25.0)	1 (2.7)	12 (25.0)	12 (25.0)	31 (19.7)	
	IIIA	6 (25.0)	13 (35.1)	12 (25.0)	12 (25.0)	43 (27.4)	
	IIIB	6 (25.0)	7 (18.9)	12 (25.0)	12 (25.0)	37 (23.6)	
	IIIC	1 (4.2)	6 (16.2)	2 (4.2)	2 (4.2)	11 (7.0)	
	IV	2 (8.3)	6 (16.2)	4 (8.3)	4 (8.3)	16 (10.2)	
T	T1	0	0	0	0	0	P = 0.114
	T2	0	3 (8.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	5 (3.2)	
	T3	9 (37.5)	11 (29.7)	17 (35.4)	19 (39.6)	56 (35.7)	
	T4	15 (62.5)	23 (62.2)	30 (62.5)	28 (58.3)	96 (61.1)	
N	N0	7 (29.2)	5 (13.5)	9 (18.8)	8 (16.7)	29 (18.5)	P = 0.748
	N1	8 (33.3)	10 (27.0)	19 (39.6)	18 (37.5)	55 (35.0)	
	N2	7 (29.2)	16 (43.2)	17 (35.4)	19 (39.6)	59 (37.6)	
	N3	2 (8.3)	6 (16.2)	3 (6.3)	3 (6.3)	14 (9.0)	
M	M0	22 (91.7)	28 (75.7)	44 (91.7)	44 (91.7)	138 (87.9)	P = 0.323
	M1	2 (8.3)	9 (24.3)	4 (8.3)	4 (8.3)	19 (12.1)	
RH	Estrógeno	2 (8.3)	---	29 (60.4)	---	31 (19.7)	P < 0.001
	Progesterona	3 (12.5)	---	26 (54.2)	---	29 (18.5)	P < 0.001
Her2NEU	Positivo	1 (4.2)	---	14 (29.2)	---	15 (9.6)	P < 0.001

CM: carcinoma metaplásico, CLI TN: Carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo, CCI AG: carcinoma cananicular infiltrante de alto grado, CCI TN: carcinoma cananicular infiltrante triple negativo, AHF: antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama, EC: etapa clínica, T: tamaño de tumor, N: ganglios linfáticos, M: metástasis a distancia, RH: receptores hormonales, QT neo: quimioterapia neoadyuvante.

Las 37 pacientes con diagnóstico de CLITN tuvieron un seguimiento promedio de 34 meses (Rango: 2.3-82.2 meses), con una edad promedio de 53.49 años (rango: 29-86 años). El 13.5% de las pacientes tenían un antecedente familiar de cáncer de mama. En cuanto a la estadificación clínica inicial, 4 (10.8%) fueron IIA, 1 (2.7%) IIB, 13 (35.1%) IIIA, 7 (18.9%) IIIB, 6 (16.2%) IIIC y 6 etapa IV. La estadificación por tamaño de tumor más común fue T4 con 23 (62.2%) casos, seguido de la T3 con 11 (29.7%) casos. En cuanto a la afección ganglionar axilar, 10

(27%) y 16 (43.2%) fueron N1 y N2 respectivamente; 9 (24.3%) pacientes tuvieron metástasis a distancia. Un total de 20 (54.1%) de pacientes recibieron neoadyuvancia o de inducción, de las cuales 15 (75%) tuvieron una respuesta patológica parcial y 2 (10%) una respuesta patológica completa. A ninguna paciente se le realizó cirugía conservadora, a 24 (64.9%) se les realizó mastectomía radical modificada y a 13 (35.1%) no se les realizó cirugía. De las pacientes que recibieron algún tipo de adyuvancia, 22 (59.5%) recibieron quimioterapia y 22 (59.5%) recibieron radioterapia. Las pacientes que recurrieron fueron 12 (32.4%), y el mismo número tuvo progresión de la enfermedad.

Tabla 2. Características del tratamiento recibido por histologías.

		CM	CLI TN	CCI AG	CCI TN	Total	Valor P
		No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No(%)	
Cantidad		24	37	48	48	157	
QT neo RP	Recibió	12 (50)	20 (54.1)	38 (79.2)	39 (81.3)	109 (69.4)	P < 0.003
	Parcial	2 (16.7)	15 (75)	26 (65)	24 (61.5)	67 (42.7)	P < 0.001
	Completa	3 (25.0)	2 (10.0)	12 (30)	11 (28.2)	28 (17.8)	
	Estable	1 (8.3)	1 (5)	0	2 (5.1)	4 (2.5)	
Cirugía	Progresión	6 (50)	2 (10)	2 (5)	2 (5.1)	12 (7.6)	
	CC	0	0	3 (6.3)	7 (14.6)	10 (6.4)	P = 0.011
	MRM	22 (91.7)	24 (64.9)	38 (79.2)	37 (77.1)	121 (77.0)	
Adyuvancia	No	2 (8.3)	13 (35.1)	7 (14.6)	4 (8.3)	26 (16.6)	
	Recibió	14 (58.3)	26 (70.3)	37 (77.1)	29 (60.4)	106 (67.5)	P = 0.245
	QT	11 (45.8)	22 (59.5)	19 (39.6)	36 (75.0)	88 (56.1)	P = 0.009
Recurrencia	RT	14 (58.3)	22 (59.5)	23 (47.9)	27 (56.3)	86 (54.8)	P = 0.705
	No	15 (62.5)	13 (35.1)	28 (58.3)	29 (60.4)	85 (54.1)	P = 0.094
	Recurrencia	3 (12.5)	12 (32.4)	18 (37.5)	16 (33.3)	49 (31.2)	
	Progresión	6 (25)	12 (32.4)	2 (4.2)	3 (6.3)	23 (14.6)	

CM: carcinoma metaplásico, CLI TN: Carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo, CCI AG: carcinoma cananicular infiltrante de alto grado, CCI TN: carcinoma cananicular infiltrante triple negativo, QT neo: quimioterapia neoadyuvante, RP: respuesta patológica, CC: cirugía conservadora, MRM: mastectomía radical modificada, QT: quimioterapia adyuvante, RT: radioterapia.

Se obtuvieron 48 pacientes con CCIAG las cuales tuvieron un seguimiento promedio de 48.3 meses (Rango: 10.5-93.8 meses) y 48 pacientes CCITN con un seguimiento promedio de 45.2 meses (Rango: 5.0-97.5 meses). De las pacientes con CCIAG, la media de edad fue de 49.25 años

(Rango: 33-86 años), las cuales todas tuvieron tumores mayores de 2 cm, 9 (18.8%) no tuvo afección ganglionar axilar, y la mayoría tuvo estadificación axilar de N1 (39.6%); 4 (8.3%) tuvo metástasis a distancia. Un total de 29 (60.4%) pacientes tuvieron receptores estrógenos positivos, 26 (54.2%) receptores de progesterona positivos y 14 (29.2%) tuvo receptores Her2-neu positivos. Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o de inducción fueron 38 (79.2%), de las cuales 26 (65%) tuvieron una respuesta patológica parcial y 12 (30%) una respuesta patológica total. A 3 (6.3%) pacientes se les realizó cirugía conservadora, a 38 (79.2%) mastectomía radical modificada y al resto no se les hizo cirugía. De las pacientes que recibieron adyuvancia, 19 (39.6%) recibieron quimioterapia y 23 (47.9%) recibieron radioterapia complementaria. Dieciocho (37.5%) pacientes tuvieron recurrencia y 2 (4.2%) progresión de la enfermedad. De las pacientes con CCITN, la edad promedio fue de 49.52 años (rango: 29-86 años), de las cuales, 4 (8.3%) tuvieron antecedente familiares de cáncer de mama, todas tuvieron tamaño de tumor mayores de 2 cm, el 37.5% y 39.6% tuvieron estadificación ganglionar clínica N1 y N2 respectivamente, y 4 (6.3%) metástasis a distancia. Un total de 39 (81.3%) pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvancia o de inducción, de las cuales 24 (61.5%) tuvieron una respuesta patológica parcial y 11 (28.2%) una respuesta patológica completa. Al 14.6 % se les realizó cirugía conservadora, y al 77.1% mastectomía radical modificada. De las pacientes que recibieron adyuvancia, 36 (75%) recibieron algún tipo de quimioterapia y 27 (56.3%) radioterapia complementaria, con un 33.3% de recurrencia y un 6.3% de progresión de enfermedad.

En la tabla 1 y 2 se observa el análisis comparativo entre las 4 histologías encontrando que las variables que tuvieron una diferencia estadísticamente significativa fueron la presencia de

receptores hormonales, presencia de receptores Her2-neu, el haber recibido terapia de inducción, el tipo de respuesta patológica, el tipo de cirugía realizada y el haber recibido quimioterapia adyuvante. Para la presencia de receptores de estrógeno fueron más comunes en la histología CCIAG en comparación con CM (60.4% vs 8.3%; $P < 0.0001$). Así mismo, la presencia de receptores de progesterona fue más común en CCIAG en comparación con CM (54.2% vs 12.5%; $P < 0.001$). En cuanto a la presencia de receptores para Her2-neu, esta fue más común en CCIAG en comparación con CM (29.2% vs 4.2%; $P < 0.001$). Las pacientes que recibieron quimioterapia de inducción más frecuentemente fueron las que tenían la histología de CCITN y CCIAG en comparación con CLITN y CM (81.3%, 79.2%, 54.1% y 50% respectivamente; $P = 0.003$). En cuanto al tipo de respuesta patológica, la respuesta patológica parcial fue de 75%, 65%, 61.5% y 16.7% para CLITN, CCIAG, CCTN y CM respectivamente ($P = <0.001$); así mismo, la respuesta completa fue menos común en las pacientes con histologías con CLITN (10%) en comparación con CCIAG (30%), CCITN (28.2%) y CM (25%); las pacientes con CM tuvieron más progresión en comparación con CLITN, CCITN y CCIAG (50%, 10%, 5.1%, 5% respectivamente; $P < 0.001$). Las pacientes con CLITN fueron el grupo que más frecuentemente no se les realizó algún tipo de intervención quirúrgica (35.1%) en comparación con las otras histologías. La mastectomía radical modificada fue el procedimiento quirúrgico más común realizado, siendo para CM de 91.7%, para CCIAG de 79.2%, para CCITN de 77.1% y para CLITN 64.9% ($P = 0.011$). Además, en las pacientes con CCITN se hicieron más cirugías conservadoras (14.6%), las cuales no se realizaron en CM y CLITN. Por último, las pacientes con CCITN recibieron más quimioterapia adyuvante en comparación con CLITN, CM y CCIAG (75%, 59.5%, 45.8% y 39.6% respectivamente; $P = 0.009$).

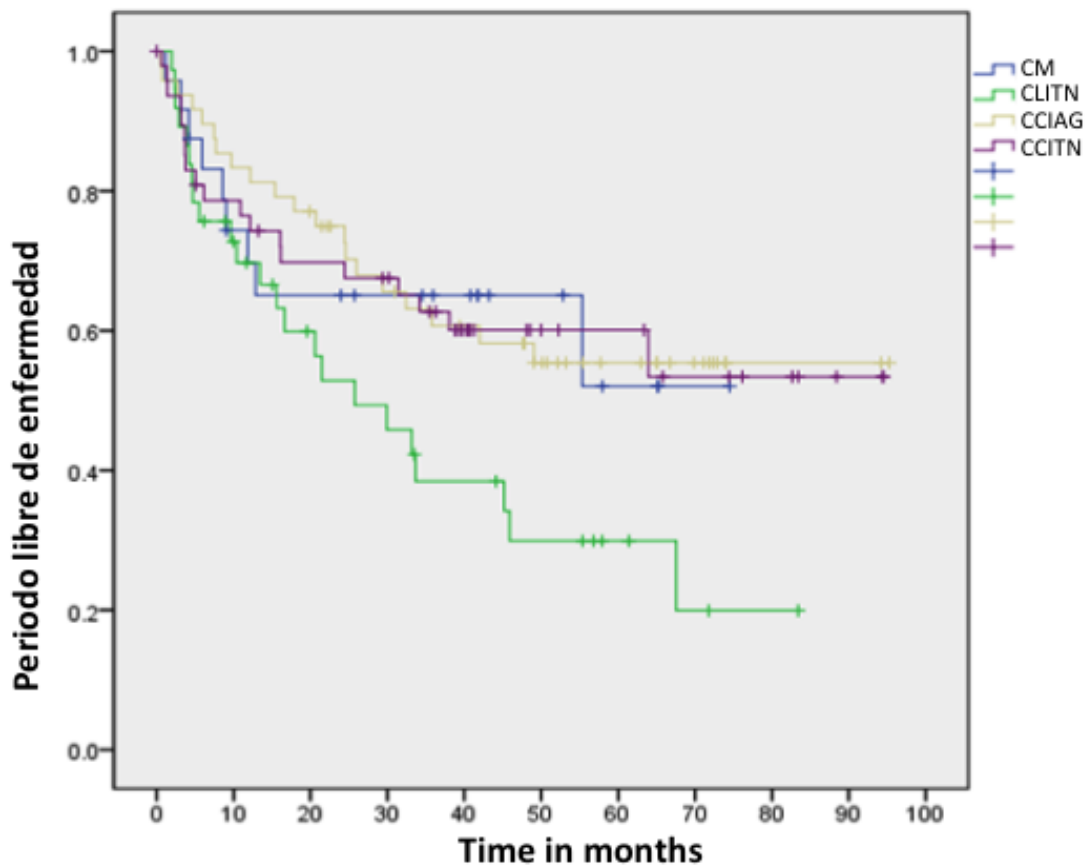
La media del PLE en general fue de 55.56 meses (95% IC: 48.86-62.26). En las pacientes con CM el PLE a 5 años fue de 52.1% (media: 48.52 meses; 95% IC: 35.32-61.72), para el CCIAG fue de 55.4% (media: 61.52 meses; 95% IC: 50.2-72.85), para el CCITN fue de 60.1% (media: 59.81 meses; 95% IC: 47.78-72.85), y para las pacientes con CLITN fue de 29.9% (media: 36.13 meses; IC: 25.33-46.93) (Tabla 3). Al realizar la comparación del PLE entre todas las histologías, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.071$; Tabla 3). Así mismo, al hacer la comparación del PLE entre el CM y cada una de las histologías por separado, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para cada comparación (CM vs CCIAG, $P = 0.865$; CM vs CCITN, $P = 0.966$; CM vs CLITN, $P = 0.132$; Fig 1). La media de la SG en general fue de 78.66 meses (95% IC: 72.64-84.68). La SG a 5 años para las pacientes con CM fue de 72.2 % (media: 59.77 meses; 95% IC: 48.55-71.00), para el CCIAG fue de 73.7% (media: 81.68 meses; 95% IC: 73.38-89.98), para el CCITN de 84.8 % (media: 85.87 meses; 95% IC: 77.10-94.64), y para las pacientes con CLITN fue de 44.3% (media: 56.68 meses; 95% IC: 45.63-67.74) (Tabla 3). Al comparar la SG de todas las histologías, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.027$; Tabla 3). Sin embargo, al comparar la SG del CM con cada una de las histologías, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las comparaciones (CM vs CCIAG, $P = 0.246$; CM vs CCITN, $P = 0.255$; CM vs CLITN $P = 0.387$; Fig. 2).

Tabla 3. Análisis univariable de medias de supervivencia global y de periodo libre de enfermedad por histología.

	CM	CLI TN	CCI AG	CCI TN	Global	Valor P
SG en meses (IC 95%)	59.77 (48.55-71.00)	56.68 (45.63-67.74)	81.68 (73.38-89.98)	85.87 (77.10-94.64)	78.66 (72.64-84.68)	P= 0.027
PLE en meses (IC 95%)	48.52 (35.32-61.72)	36.13 (25.33-46.93)	61.52 (50.20-72.85)	59.81 (47.78-71.84)	55.56 (48.86-62.26)	P = 0.071

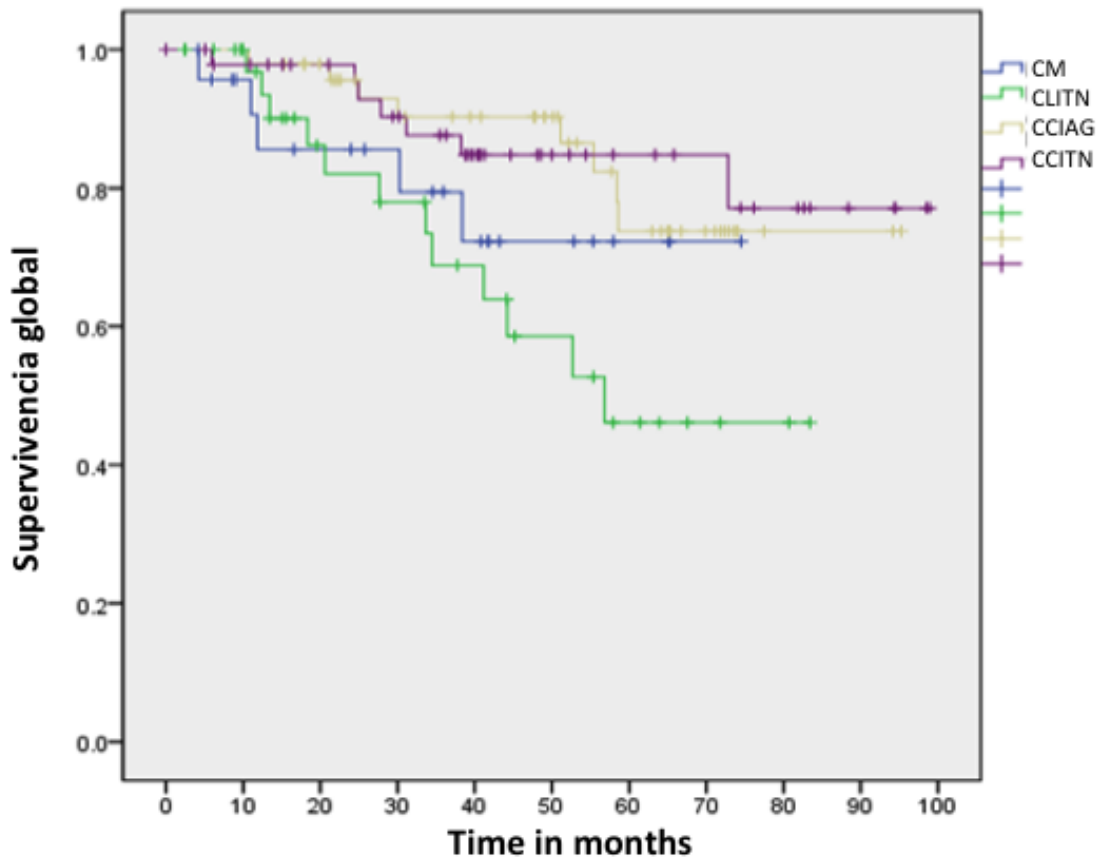
PLE: periodo libre de enfermedad, SG: supervivencia global, IC: intervalo de confianza, CM: carcinoma metaplásico, CLI TN: Carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo, CCI AG: carcinoma canalicular infiltrante de alto grado, CCI TN: carcinoma canalicular infiltrante triple negativo.

Se realizó un análisis multivariado con modelo de Cox de las variables que en el análisis comparativo tuvieran una diferencia estadísticamente significativa con $P < 0.05$, sin encontrar que alguna de ellas influyera de forma independientemente tanto en la supervivencia global como en el periodo libre de enfermedad.



CM	24	18	16	16	16	16	15	15	15	15	15
CLITN	37	27	23	19	17	15	15	14	14	14	14
CCIAG	48	40	37	37	32	30	28	28	28	28	28
CCITN	48	38	34	33	30	30	30	29	29	29	29

Figura 1. Periodo libre de enfermedad por histología individual. Metaplásico vs carcinoma cananicular infiltrante de alto grado $P = 0.865$. Metaplásico vs carcinoma cananicular infiltrante triple negativo $P = 0.966$. Metaplásico vs carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo $P = 0.132$.



CM	24	23	21	21	19	19	19	19	19	19	19
CLITN	37	37	33	31	29	27	25	25	25	25	25
CCIAG	49	47	45	44	44	40	40	40	40	40	40
CCITN	48	47	47	44	42	42	42	42	41	41	41

Figura 2. Supervivencia global por histología individual. Metaplásico vs carcinoma canalicular infiltrante de alto grado $P = 0.246$. Metaplásico vs carcinoma canalicular infiltrante triple negativo $P = 0.255$. Metaplásico vs carcinoma lobulillar infiltrante triple negativo $P = 0.387$. CM: carcinoma metaplásico, CLITN: carcinoma lobulillar triple negativo, CCIAG: carcinoma canalicular alto grado, CCITN: carcinoma canalicular infiltrante triple negativo.

Discusión

Actualmente, el cáncer de mama es la principal neoplasia diagnosticada en México, desplazando al cáncer de cérvix,² por lo que cada vez será más común encontrar tipos histológicos de cáncer de mama menos frecuentes. Entre estos tipos histológicos se encuentra el tipo metaplásico, que al ser menos común se conoce poco sobre su biología y características clínicas. Este es el primer estudio en una población mexicana que compara este tipo histológico de cáncer de mama con otras histologías que presentan factores inmunohistoquímicos de mal pronóstico. En este estudio la incidencia del CM fue de 0.6%, similar a la reportada en otros estudios, siendo entre 0.24% hasta 1.35% del resto de los otros tipos de cáncer de mama.^{5,7,10,11,22,33}

En la tabla 4 se muestra un comparativo entre algunas de las series más representativas que comparan el CM con otras histologías. En general, el CM es diagnosticado en pacientes mayores de los 40 años.^{7,8,10,11,12,17,22,24,29,30,34} En nuestra serie, la edad promedio fue de 49.6 años. Según Oakman, los tumores triples negativos tienden a ser diagnosticados en pacientes menores de 50 años³³ en nuestra serie, la edad promedio de CCITN fue de 49.5 años y para los CLITN fue de 53.5, pero esta diferencia con la literatura puede ser explicado por la naturaleza del estudio. Al momento de comparar el CM con otras histologías como CCI y CLI, existe controversia si la edad es un factor que influye en la SG o en el PLE^{31,33} Chao et al. encontró que la SG no se modifica al comparar pacientes diagnosticadas con CM en mayores de 50 años en comparación con las menores de 50 años ($P = 0.1633$); sin embargo, Ragson et al. encontró que las pacientes de 60 años o más tenían un mayor PLE ($P = 0.011$), sin ser significativo para la SG.^{29,30}

En estudios previos, se ha encontrado que el CM tiende a diagnosticarse con tumores más grandes en comparación con las histologías más comunes. Jung et al. describió que al comparar el tamaño del tumor entre CM y CCI, encontró una diferencia significativa ($\geq T2$, 74.3% vs 38.8%, $P > 0.001$); de la misma forma cuando se compararon los CCITN en donde el 74.3% de los CM vs el 43.7% de los CCITN fueron mayores o 2.0 cm ($P < 0.001$)²². Song et al. reportaron una mediana de tamaño de tumor de 5.0 cm (rango 1.5-20.0cm), mayores que en CCI (mediana de 2.3 cm) e incluso que en CCITN (mediana de 2.1cm) siendo estadísticamente significativo para ambas comparaciones ($P < 0.001$)³³. Bae et al. describió que los CM se presentaban significativamente como tumores más grandes en comparación con los CCI ($\geq T2$, 66% vs 44.3%, $P = 0.023$); sin embargo, al comparar los CCITN, no se encontró una diferencia significativa ($P = 0.144$).³⁴ Luini et al. no encontró una diferencia significativa en la media del tamaño del tumor al momento de diagnóstico entre CM (media 3.4) y CCI (media de 2.7) ($P = 0.17$)¹². H.W. Lai et al. describió que la media del tamaño del tumor fue mayor para los CM (4.80 ± 3.89 cm) que en los CCI (2.41 ± 1.56 cm, $P = 0.0018$), pero no fue estadísticamente mayor que en los CLI (3.31 ± 1.98 cm, $P = 0.0546$)³¹. Esta diferencia en el tamaño de tumor la explica Pezzi et al. al reportar tumores mayores en CM en la presentación clínica resultado de una tasa de crecimiento más rápida⁷. En nuestra serie, todos los CM fueron mayores de 5 cm, y en las otras histologías, la mayoría fueron también mayores de 5 cm ($P = 0.114$). Esto se puede deber a que se compararon histologías con características inmunohistoquímicas poco favorables, las características del estudio, y a que en México se diagnostica tumores más frecuentemente en etapa avanzada.

Se ha descrito que en este tipo particular de cáncer de mama la afección ganglionar es menos frecuente en comparación con otras histologías más comunes, pero no todos los estudios han

confirmado esta aseveración. H.W. Lai et al. reportó una afección ganglionar para los CM de 24%, para CCI de 45% y para CLI de 50% siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.04$).³¹ Así mismo, Song et al. encontró que el CM tiende a tener una menor afección ganglionar en comparación con los CCI (N0 de 64% vs 41%, $P = 0.001$), así como en comparación con los CCITN (N0 de 38.1%, $P = 0.001$)³³. En el estudio realizado por Bae et al. en Corea, se describió que los CM tenían menos afección ganglionar en comparación con los CCI (26.7% vs 44.4%, $P = 0.023$), y en su mayoría N1; sin embargo, no encontró diferencia en comparación con los CCITN (37.6%, $P = 0.163$), que en su mayoría fueron N1³⁴. Según Park, en su publicación del 2010, el CM tiene menos afección ganglionar axilar en comparación con los CCI sin haber una diferencia significativa (31.0% vs 46.6%, $P = 0.13$),³⁵ confirmando lo descrito por Luini et al, quien en su estudio retrospectivo de Milan, no encontró una diferencia en la afección ganglionar entre los CMs y su grupo control (27% vs 27.8%, $P = 0.94$)¹² Jung et al. también estableció que en las pacientes con CM y CCI no tenían diferencia en la afección ganglionar (28.6% vs 40%, $P = 0.57$) ni así para los CCITN (34%, $P = 0.93$). En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes se les detectó N1 y N2, sin embargo, no hubo una diferencia al momento de comparar la afección ganglionar, siendo de un 70.8% en los CMs, 81% para los CCIAG, 83.3% para los CCITN y 86.5% en los CLITN. Esto se ve explicado por la naturaleza del estudio, así como que las pacientes mexicanas llegar con un estadio más avanzado. Hay que tomar en cuenta que se hay descrito afección ganglionar en CLITN hasta de un 41%.³⁶

En nuestro estudio, se puede ver que no hubo diferencia al momento de comparar la presencia de metástasis, aunque hubo una tendencia a encontrar mayor metástasis a distancia en los CLITN (CM 8.3%, CLITN 24.3%, CCIAG 8.3% y CCITN 8.3%, $P = 0.323$), esta semejanza entre las

pacientes con CM y las pacientes con CCI se explica por el pareo de las pacientes. Sin embargo, esta afección en los CM corresponde con la literatura, describiendo metástasis a distancia entre un 8.6% a 26.1%, encontrando en algunos estudios diferencia entre los CCITN.^{22,31,35} En general, los tumores triples negativos tienden a dar metástasis más frecuentemente a sistema nervioso central y viscerales, con menor proporción a hueso.³³

El CM muestra una menor expresión para receptores para estrógeno y progesterona con un rango de 0 a 17%.^{15,16,22,34} Además, la sobreexpresión de HER2-neu se ha descrito en un 4 a un 16%.^{31,34,36} Rosen³⁷ describió que la ausencia de receptores hormonales en los carcinomas metaplásicos puede deberse a la ausencia del componente glandular extenso en estos tumores. En nuestro estudio, al momento de comparar la presencia de receptores hormonales, el 8.3% tuvo receptores de estrógeno y 12.5% de progesterona para los CM, en comparación con el 60.4% y 54.2% para los CCIAG, con una diferencia estadísticamente significativo para ambas comparaciones ($P < 0.001$). Así mismo, el 4.2% de las pacientes con CM presentaron sobreexpresión para Her2-neu en comparación con el 29.2% de los CCIAG, siendo también estadísticamente significativo ($P < 0.001$). Esta descripción concuerda con la de otros estudios. Luini et al. describió en su estudio que ninguno de sus pacientes tuvo presencia de receptores positivos.¹² Según H.W. Lai et al. el MC se asoció significativamente con menor presencia de receptores de estrógeno y progesterona en comparación con los CCI y los CLI. La sobreexpresión de Her2-neu no difirió entre los CM (25.64%) y los CCI (26.94%, $P = 0.8564$), sin embargo, los CLI la sobreexpresión solo se presentó en un 4%³¹. Jung et al. encontró que de 35 pacientes con CM, 5.7% tuvieron receptores de estrógeno positivos, 8.6% fueron positivos para receptores de estrógeno y 8.6% para Her2-neu, en comparación con los CCI, los cuales el 65% fueron positivos

para estrógenos, el 55.8% para progesterona y el 19 para Her2-neu, siendo estadísticamente significativamente ($P < 0.001$, $P < 0.001$ y $P = 0.03$ respectivamente), Así mismo describió que los un 80% de los CM fueron triple negativo en comparación con el 16% de los CCI ($P < 0.001$)²² Song et al. demostró que su grupo de 55 pacientes con CM tenían más significativamente receptores hormonales o sobreexpresión de HER2-neu comparados con el grupo de 767 pacientes con CCI (ER-, 85% vs 45%, $P < 0.001$; PR-, 82% vs 36%, $P < 0.001$; HER2-neu, 84% vs 65%, $P = 0.005$). Además, demostró que hubo significativamente más casos de triples negativos en CM comparado con el grupo de los CCI (67% vs 17%, $P < 0.001$).³³ Park et al. describió que las pacientes con CM tenían 3.7% de receptores de estrógeno positivos, 7.4% de receptores de progesterona y un 8% de sobreexpresión de HER2-neu, en comparación con los CCI en donde el 64% tuvieron receptores de estrógeno el 58% de progesterona y el 25% sobreexpresión de Her2-neu, de tal forma que el 84% de los CM fueron triples negativos y el 20.1% de los CCI lo fueron ($P < 0.001$).³⁵ En un estudio realizado por Pezzi et al. en donde se comparó las características del cáncer de mama metaplásico vs cáncer de mama canalicular infiltrante, se encontró que los receptores para estrógenos positivos y los receptores de progesterona positivos fueron menos comunes en el cáncer de mama metaplásico en comparación con el intraductal invasor en 11.3% vs 74.1% y 10.4 % vs 67.4% respectivamente.⁷

Debido a la poca frecuencia del CM, existen pocos estudios que evalúen la respuesta de la terapia sistémica de inducción y su respuesta en pacientes con cáncer de mama metaplásico. Según el estudio de Luini et al. sólo 3 pacientes con diagnóstico de CM recibieron quimioterapia neoadyuvante.¹² Según Chen et al. en una serie reportada como poster en donde a 39 pacientes en donde a 9 se les dio quimioterapia neoadyuvante, 8 tuvieron progresión de la enfermedad, y todos

murieron por la enfermedad.²⁸ En nuestro estudio, el 69% recibió algún tipo de tratamiento de inducción, de los cuales el 60% tuvo algún tipo de respuesta patológica, principalmente parcial. Entre las pacientes que más frecuentemente recibieron terapia neoadyuvante o de inducción, fueron los grupos de CCIAG (79%) y CCITN (81%) en comparación con las pacientes con CM (50%) y los CLITN (54.1%), siendo estadísticamente significativa ($P = 0.003$). De las pacientes que tuvieron una respuesta, las pacientes con CCLTN tuvieron una mayor respuesta patológica parcial (75%); sin embargo, las pacientes con CCIAG y CCITN tuvieron una mayor cantidad de respuesta patológica completa (30% y 28.2% respectivamente). Las pacientes que tuvieron una menor cantidad de respuesta completa fueron las CLITN (10%). Hay que tomar en cuenta que las pacientes con CM aunque tuvieron un buen porcentaje de respuesta patológica completa (25%); sin embargo, una cantidad importante (50%) tuvo una progresión de la enfermedad ($P < 0.001$). Esto puede asociarse a las características intrínsecas del CM. Según Weigelt, en su revisión sobre las características moleculares de las distintas histologías, los CM tienen componentes moleculares que los clasifican en tipos Claudin-Low y Basal-Like,³⁸ los cuales tienden a ser un predictor fuerte de recurrencia ($P = 0.0093$).³⁹

El tipo de cirugía más frecuentemente realizada en nuestro grupo de pacientes fue la mastectomía radical modificada. El grupo en que más cirugías conservadoras se les realizó fueron las pacientes con CCITN (14.6%) seguidas de las CCIAG (6.3%); es importante recalcar que a ninguna de las CM y CLITN se les hizo cirugía conservadora, probablemente debido a las pacientes se diagnosticaban con un tumor más grande y a la pobre respuesta que presentaban a la quimioterapia de inducción. A las pacientes que menos se operaron fueron a las pacientes con CLITN (35.1%), siendo estadísticamente significativo ($P = 0.011$). Esto puede ser explicado por

la cantidad de pacientes diagnosticadas con metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Esto concuerda con otros reportes. Jung et al. reportaron que las pacientes con CM fueron a menor cantidad de cirugías conservadoras en comparación con los CCI (51.4% vs 74.8%, $P = 0.002$)²². Así mismo, H.W. Lai et al. reportaron que la cantidad de mastectomías realizadas fue mayor en pacientes con CLI (70.8%) y CM (69.77%), pero estadísticamente no difirieron de las pacientes con CCI (60.36%)³¹. En el estudio de Song et al. también se practicaron más mastectomías con una tendencia mayor en las pacientes con CM en comparación con las pacientes con CCITN (92.7% vs 80.92) sin ser estadísticamente significativa ($P = 0.054$)³³. Sin embargo, Bae et al, no encontraron una diferencia significativa en la modalidad quirúrgica al momento de comparar los CM con los CCITN (cirugía conservadora de 78.7% vs 66.1%, $P = 0.09$), siendo también una opción la cirugía conservadora.³⁴

De las pacientes que recibieron algún tipo de adyuvancia, las CCITN fueron las que recibieron quimioterapia más comúnmente (75%). Las pacientes con CM, sólo un 46% recibieron quimioterapia adyuvante. Sin embargo, no se ha encontrado una diferencia al momento de comparar las histologías triples negativos. Bae et al. no encontró una diferencia al comparar las pacientes con CM que recibieron quimioterapia contra las que tenía CCITN (90.9% vs 89.4%, $P = 0.684$).³⁴ Así mismo, Song et al. no encontró una diferencia al comparar los CM y los CCITN que recibieron quimioterapia (87.28 vs 80.91%, $P = 0.295$).³³ De igual manera, en el estudio de Jung et al. en donde 88.6% de las pacientes con CM recibieron quimioterapia, sin haber diferencia significativa ($P = 0.71$) en comparación con el 90.5% de las pacientes con CCITN²². Esta diferencia puede ser explicada por las mismas características clínicopatológicas de los tumores triples negativos, a que hubo pacientes que solamente recibieron quimioterapia de

inducción, así como porque en este estudio hubo más pacientes que recurrieron y por lo tanto que necesitaron quimioterapia de segunda línea (tabla 2).

Un total de 58.3% recibieron tratamiento con radioterapia complementaria. En general, el porcentaje que recibió radioterapia en cada uno de los grupos fue similar, con tendencia a ser ligeramente mayor en los CM (58.3%) y CLITN (59.5%) en comparación con los CCIAG (47.9%) y CCITN (56.3%), sin ser estadísticamente significativa ($P = 0.705$). Esta tendencia se puede explicar a que hubo menor cantidad de cirugía conservadora entre las pacientes con CM y CLITN. Sin embargo, aún en la literatura hay controversia en cuanto a que si las pacientes con CM tienden a recibir más radioterapia en comparación con otras histologías. Jung et al. reportó una tendencia a un porcentaje mayor de pacientes a recibir radioterapia en pacientes con CM en comparación con las que tenía CCITN (71.4% vs 84.1%, $P = 0.06$).²² Así mismo, Song et al. encontró una diferencia en el porcentaje de pacientes que recibió radioterapia al comparar las pacientes con CM contra CCI y CCITN (49% vs 23% y 22%, $P = 0.001$). Sin embargo, H.W. Lai et al. no encontró una diferencia al momento de comparar las pacientes con CLI (40.5% vs 50.9%, $P = 0.3096$).³¹ Por último, Bae et al. tampoco encontró una diferencia en el porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia y que tenían CM (80.9%) en comparación las pacientes con CCITN (73.9%) ($P = 0.314$).

Tanto las pacientes con CM como las que tuvieron CLITN tuvieron un alto porcentaje de progresión, siendo de 25% y 27% respectivamente, en comparación con las pacientes con CCIAG y CCITN (4.2% y 6.3%), hay que tomar en cuenta que las pacientes con CM (12.5%) tuvieron menor porcentaje de recurrencia locoregional y a distancia en comparación con los CCIAG

(37.5%) y CCITN (33.3%). En general, a las pacientes con CLITN tuvieron un alto porcentaje de recurrencia (32.4%) y de progresión (27%), que al ser comparada con los otros grupos, esta no fue estadísticamente significativa ($P=0.094$).

La media del PLE del CM fue de 48.52 meses, con un PLE a 5 años de 52.1%. No hubo una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.071$) en el PLE entre los cuatro grupos analizados, y ni al comparar el CM con cada una de las otras histologías analizadas (CM vs CCIAG, $P = 0.865$; CM vs CCITN, $P = 0.966$; y CM vs CLITN, $P = 0.132$) (Figura 2). La SG media de las pacientes con CM fue de 59.77 meses, siendo la SG a 5 años de 72.2%. Al comparar la SG entre los grupos estudiados, se observó que hubo una diferencia en la SG estadísticamente significativa entre los 4 grupos ($P=0.027$). Sin embargo, al comparar al CM con cada una de las histologías más comunes con las características inmunohistoquímicas de mal pronóstico, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre CM vs CCIAG ($P=0.246$), CM vs CCITN ($P = 0.966$) y CM vs CLITN (0.387). La diferencia encontrada al comparar todos los grupos se puede explicar en que tanto la SG de los pacientes con CM como la de los CLITN va descendiendo hasta el mes 40 (72.2% y 73% respectivamente), sin embargo, a partir de ahí, las pacientes con CM dejan de perecer, mientras que las pacientes con CLITN continúan haciéndolo (SG a 80 meses de 72.2% vs 44.3% respectivamente)(Figura 1). Existe aún mucha controversia en cuanto a que si la histología modifica o no la SG y el PLE. Luini et al. encontró que la SG fue significativamente peor en el CM (long rank $P < 0.0001$), pero en las curvas de PLE no hubo una diferencia estadísticamente significativa (long rank $P = 0.053$) al comprar con CCI¹². En el estudio de Bae et al. el PLE a 3 años en las pacientes con CM fue de 78.1% vs el 91.9% en los CCI ($P < 0.001$); pero, al comparar los CCITN (84.9%), no se encontró una diferencia en el PLE

a 3 años ($P = 0.114$)³⁴. En el estudio de Park et al. el PLE a 5 años de los CM y de los CCI fue de 81.5% y 84.1%, y la SG fue de 93.3% y 89.1%, respectivamente; sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.5$)³⁵. En el estudio de H.W. Lai et al. al comparar con la histología de CCI, los CM no mostraron una diferencia en la PLE a 5 años ($P = 0.0709$), pero si una peor SG a 5 años ($P = 0.031$); por otro lado, el CM no difirió estadísticamente con el CLI tanto en el PLE a 5 años como en la SG a 5 años ($P = 0.289$ y 0.132 , respectivamente).³¹ Beatty et al. compararon 24 CM con 72 casos control con CCI pareados por tamaño del tumor y afección ganglionar encontrando que las pacientes con CM tenían peor pronóstico.⁵ En el estudio de Song et al. el pronóstico de los CM fue peor en comparación con los CCI y los CCITN, con una SG a 5 años de 54.5% para los CM contra 85.1% en los CCI y 73.3% en los CCITN ($P < 0.001$); y el PLE a 5 años fue de 45.5% en los CM contra 71.2% en los CCI y 60.3% en los CCITN ($P < 0.001$).³³ En el estudio de Jung et al. la DG a 5 años fue de 62.8% para el grupo de los CM y 90.2% en el grupo de CCI ($P < 0.001$).²²

En nuestro estudio, no se encontró que alguna variable influyera de manera independiente tanto en la SG como en el PLE. Sin embargo hay estudios que si han encontrado diferencias. Jung et al. al compara los CM con los CCITN encontró que las variables que influyeron en el PLE fueron afección ganglionar (HR: 2.57% IC: 1.49-4.41, $P = 0.001$), alto grado (HR: 1.79, 95% IC: 1.02-3.17, $P = 0.04$), y la sobreexpresión de p53 (HR: 1.88, 95% IC: 1.11-3.19, $P = 0.02$); así mismo, las variables que influyeron en la SG de manera independiente fueron la afección ganglionar (HR: 2.54, 95% IC: 1.40-4.62, $P = 0.002$), la presencia de metástasis a distancia (HR: 8.22, 95% IC: 2.53-26.71, $P < 0.001$), la histología de CM (HR: 3.14, 95% IC: 1.19-8.29, $P = 0.02$) y la sobreexpresión de p53 (2.09, 95% IC: 1.18-3.70, $P = 0.01$)²². En el análisis que realizó Song et al.

se encontró que las variables que influyeron en la SG a 5 años y en el PLE a 5 años fueron tumores mayores de 5 cm (SG: HR 3.22 95% IC 1.32 a 7.89, P = 0.010; PLE: HR 2.96, 95% IC 1.19 a 7.39, P = 0.020) y la afección ganglionar (SG: HR 3.17 95% IC 1.31 a 7.67, P = 0.010; PLE: HR 1.59, 95% IC 1.08 a 2.35, P = 0.018); y la presencia de Ki-67 > 13% (SG: HR 2.93, 95% IC 1.08 a 7.96, P = 0.035; PLE: HR 2.72, 95% IC 1.00 a 7.41, P = 0.049).³³

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en latinoamerica y particularmente en población mexicana, en donde se comparan los CM con las histologías más comunes con características inmunohistológicas poco favorables con un diseño como el presentado, así mismo, es el primer estudio en donde se compara el CM con el CLITN. Es importante mencionar que nuestra evaluación presenta algunos puntos débiles como las características retrospectivas del estudio, lo limitado en el número casos de pacientes con carcinoma metaplásico (24 pacientes) y que únicamente se analizaron las características inmunohistológicas, por lo que en un futuro será necesario considerar las características moleculares de cada uno de los tumores.

"Comparación del pronóstico de cáncer de mama metaplásico contra las histologías más comunes con características inmunohistológicas desfavorables"

Tabla 4. Comparativo de estudios relacionados

Autor	Histología	Edad	EC %	TN %	QX %	QT %	RT %	SG 5 años	PLE 5 años
Beatty et al. (2006)	CM N = 24	55	NA	NA	MRM 25 CC 73	75	92	83	84
	CCI N = 72	55	NA	NA	MRM 37 CC 63	75	71	90	93
Jung et al. (2010)	CM N = 35	47.4	I 17.1 II 60.0 III 8.6 IV 8.6 x 1.0	80.0	MRM 48.6 CC 51.4 No 0.0	88.6	71.4	62.8	41.8
	CCI N = 2,839	48.3	I 41.7 II 42.6 III 13.7 IV 2.0 x 0.0	16.7	MRM 24.3 CC 74.8 No 1.0	80.6	82.1	92	87.3
	CCITN N = 473	48.1	I 40.4 II 46.5 III 11.2 IV 2.1 x 0.0	NA	MRM 31.7 CC 67.7 No 0.6	90.5	84.1	83.6	81.8
Bae et al. (2011)	CM N = 47	47.0	I 23.4 II 70.2 III 6.4	93.6	MRM 21.3 CC 78.7	89.4	80.9	NA	3 años 78.1
	CCI N = 1,346	48.6	I 37.8 II 47.2 III 15.0	16.2	MRM 41.0 CC 59.0	81	67.4	NA	3 años 91.9
	CCITN N = 218	47.9	I 32.6 II 54.6 III 12.8	NA	MRM 33.9 CC 66.1	90.9	73.9	NA	3 años 84.9
Song et al. (2013)	CM N = 55	≤ 50 = 49.1% > 50 = 50.1%	I 7.3 II 54.6 III 29.1 X 9.1	67.3	MRM 92.7 CC 7.7	48	49.1	54.5	45.5
	CCI N = 767	≤ 50 = 52.8% > 50 = 47.2%	I 14.0 II 54.6 III 29.1 X 6.7	18.4	MRM 82.5 CC 17.5	81.7	23.1	85.1	71.2
	CCITN N = 131	≤ 50 = 58.0% > 50 = 42.0%	I 16.0 II 70.2 III 6.11 X 7.6	NA	MRM 80.9 CC 19.1	80.9	27.1	73.3	60.3
Barquet et al. (2014)	CM N = 24	49.6	II 37.5 III 54.2 IV 8.3	83.6	MRM 91.7 CC 0.0 No 8.3	QT neo 50 QT ady 45.8	58.3	59.8	48.5
	CCIAG N = 37	49.3	II 37.5 III 54.2 IV 8.3	40.0	MRM 79.2 CC 6.3 No 14.6	QT neo 79.2 QT ady 39.6	47.9	81.68	61.5
	CCITN N = 48	49.5	II 37.5 III 54.2 IV 8.3	NA	MRM 77.1 CC 14.6 No 8.3	QT neo 81.3 QT ady 75	56.3	85.9	59.8
	CLITN N = 48	53.5	II 13.5 III 70.2 IV 16.2	NA	MRM 64.9 CC 0.0 No 35.1	QT neo 54.1 QT ady 59.5	59.5	56.7	36.1

“Comparación del pronóstico de cáncer de mama metaplásico contra las histologías más comunes con características inmunohistológicas desfavorables”

EC: etapa clínica, TN: triple negativo, QX: tipo de cirugía, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, SG: supervivencia global, PLE: periodo libre de enfermedad, CM: carcinoma metaplásico, CCI: carcinoma cananicular infiltrante, CCITN: carcinoma cananicular infiltrante triple negativo, CLI: carcinoma lobulillar, CCIAG: carcinoma cananicular de alto grado, CCITN: carcinoma cananicular triple negativo, CLITN: carcinoma lobulillar triple negativo, X: no conocido, NA: no aplica, MRM: mastectomía radical modificada, CC: cirugía conservadora, QT neo: quimioterapia de inducción, QT ady: quimioterapia adyuvant

Conclusiones

El cáncer de mama metaplásico es una entidad poco frecuente y poco estudiada. Ese tipo específico de histología tiende a tener receptores de estrógeno, progesterona y Her2-neu negativos, tienden a que se les realice menos cirugía conservadora probablemente por la etapa en que se diagnóstica y por tener mayor progresión de la enfermedad. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que tanto la SG y el PLE en las pacientes con CM no es diferente en comparación con las pacientes que tienen cáncer de mama con las histologías más comunes pero con factores inmunohistoquímicos poco favorables. En un futuro de debe establecer si las características moleculares contribuyen en el pronóstico del cáncer de mama metaplásico.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 03/11/2013.
2. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. *Oncologist*. 2013;18(12):1298-306.
3. Harvey JA. Unusual Breast Cancers: Useful Clues to Expanding the Differential Diagnosis. *Radiology* 2007; 242 (3)683-894
4. Catroppo JF, Lara JF. Metastatic metaplastic carcinoma of the breast (MCB): an uncharacteristic pattern of presentation with clinicopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 2001 Nov;25(5):285-91.
5. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg*. 2006 May; 191(5):657-64.
6. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006 Oct;59 (10):1079-83.
7. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan; 14 (1):166-73.

8. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg*. 2005 Sep; 71 (9):725-30.
9. Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan; 18 (1):94-103. Epub 2010 Jun 29.
10. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T, et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol*. 2010 May; 41 (5):679-85. Epub 2010 Feb 12.
11. Park JM, Han BK, Moon WK, Choe YH, Ahn SH, Gong G. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2000 May; 28 (4):179-86.
12. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Mar; 101 (3):349-53. Epub 2006 Sep 29.
13. Dave G, Cosmatos H, Do T, Lodin K, Varshney D. Metaplastic carcinoma of the breast: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1; 64 (3):771-5.
14. The WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital Organs)
15. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *HUM PATHOL* 1989; 20:628-35.
16. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *HUM PATHOL* 1989; 20: 732-40.

17. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer* 1989; 64: 1490-9.
18. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; 65: 272-6.
19. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *HUM PATHOL* 1990; 21: 1142-50.
20. Rakha EA, Ellis IO: Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009, 41:40–47
21. Gilbert JA, Goetz MP, Reynolds CA, Ingle JN, Giordano KF, Suman VJ, et al. Molecular analysis of metaplastic breast carcinoma: high EGFR copy number via aneusomy. *Mol Cancer Ther.* 2008 Apr;7(4):944-51.
22. Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Apr;120(3):627-37.
23. Vela-Chavez TA, Ruvalcaba-Limon E, Perez-Sanchez VM, Geist B, Naehrig J, Fend F. EGFR analysis in metaplastic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2008; 6(7): 86
24. Al Sayed AD, El Weshi AN, Tulbah AM, Rahal MM, Ezzat AA. Metaplastic carcinoma of the breast clinical presentation, treatment results and prognostic factors. *Acta Oncol.* 2006;45(2):188-95.
25. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Canello G, Iorfida M, Balduzzi A, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome. *Clin Breast Cancer.* 2013 Feb;13(1):31-9.

26. Lee H, Jung SY, Ro JY, Kwon Y, Sohn JH, Park IH, et al. Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. *J Clin Pathol*. 2012 May; 65 (5):441-6.
27. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Apr;12(4):542-90.
28. Chen IC, Lu YS, Lin CH, Huang CS, Cheng AL. Poor response to systemic chemotherapy in metaplastic carcinoma of breast. *EJC*. 2009 Sept;7(2):289
29. Chao TC, Wang CS, Chen SC, Chen MF. Metaplastic carcinomas of the breast. *J Surg Oncol*. 1999 Aug;71(4):220-5.
30. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol*. 1999 Apr;10(4):413-9.
31. Lai HW, Tseng LM, Chang TW, Kuo YL, Hsieh CM, Chen ST, Kuo SJ, Su CC, Chen DR. The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the breast (MCB)--a case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. *Breast*. 2013 Oct;22(5):968-73. doi: 10.1016/j.breast.2013.05.010. Epub 2013 Jun 17.
32. Song Y, Liu X, Zhang G, Song H, Ren Y, He X, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol*. 2013 Jun 6;11:129.
33. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *The Breast* 19 (2010) 312e321
34. Bae SY, Lee SK, Koo MY, Hur SM, Choi MY, Cho DH, et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(2):471-8.

35. Park HS, Park S, Kim JH, Lee JH, Choi SY, Park BW, et al. Clinicopathologic features and outcomes of metaplastic breast carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma of the breast. *Yonsei Med J.* 2010 Nov;51(6):864-9.
36. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, et al. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* (2012) 133:713–723
37. Mourad WA: Book review: Rosen's breast pathology. *Ann Saudi Med* 1998, 18:278
38. Weigelta B, Geyerb FC, Reis-Filhob JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Molecular Oncology* 4 (2010) 192-208
39. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB, et al. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Modern Pathology* (2013) 26, 485–495.