



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“CARACTERIZACIÓN CON CLASIFICACIÓN  
MOLECULAR POR INMUNOHISTOQUÍMICA DE  
CARCINOMAS METAPLÁSICOS DE LA  
GLÁNDULA MAMARIA”.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA  
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ SAMUEL ALMEIDA NAVARRO**

**ASESOR:**

**DRA. MYRNA DORIS ARRECILLAS ZAMORA**

**MÉXICO**

**FEBRERO 2015**



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.

## ÍNDICE

<b>PORTADA</b> .....	1
<b>INDICE</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 CÁNCER DE MAMA .....	5
1.1.1 Generalidades del Cáncer de Mama .....	5
1.1.2 Cáncer de Mama en la población Mexicana .....	7
1.2 CARCINOMA METAPLÁSICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA .....	8
1.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR POR INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA .....	10
<b>CAPITULO 2. MATERIAL Y METODOS</b>	
2.1 Planteamiento del problema .....	13
2.2 Justificación .....	13
2.3 Objetivos .....	14
2.4 Diseño del estudio .....	14
2.5 Universo a estudiar .....	14
2.6 Tamaño de la muestra .....	14
2.7 Criterios de Inclusión .....	15
2.8 Criterios de exclusión .....	15
2.9 Descripción General del estudio .....	15

## **CAPITULO 3. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y**

### **RECOMENDACIONES.**

3.1 Resultados .....	17
3.2 Discusión .....	24
3.3 Conclusiones .....	28
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>28</b>

## **INTRODUCCIÓN**

El Cáncer de Mama representa un problema de salud pública, ya que representa la primera causa de incidencia y mortalidad por Cáncer en la mujer adulta en Latinoamérica y en el ámbito mundial. En la actualidad es un problema de gran magnitud cuyo impacto rebasa la salud de la mujer en lo individual.(1) En el año 2002 se registraron 1,151,298 casos nuevos a nivel mundial con más de 4.4 millones de mujeres vivas por la enfermedad ese mismo año. (2)

Cada paciente con el diagnóstico de Cáncer de Mama debe de ser valorado individualmente y el patólogo juega un papel elemental en el diagnóstico, el manejo quirúrgico y el correcto manejo médico y tratamiento de los pacientes con Cáncer de Mama. La elección del tratamiento de Cáncer de Mama es compleja y debe ser basada en las características clínico-patológicas de la enfermedad. (2)

Ya que la especialidad en Anatomía Patológica es la encargada de diagnosticar a éstas pacientes por primera vez, es elemental no sólo dominar el diagnóstico y sus subclasificaciones, si no también, el realizar más investigación sobre este tema que afecta a la población mundial.

## **CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 CÁNCER DE MAMA.**

#### **1.1.1 Generalidades del Cáncer de Mama.**

El Cáncer de Mama es reconocido por su grado de heterogeneidad, la cual se define por su variabilidad en el perfil genético y gracias al avance tecnológico en la biología molecular se ha logrado identificar la relación entre el genotipo del tumor y su comportamiento.

La gran mayoría de los carcinomas de la Mama se diagnostican durante los años reproductivos, donde la incidencia empieza a incrementarse en la pubertad, aumenta escalonadamente hasta la menopausa y después de ésta la incidencia disminuye. (3)

Una gran cantidad de factores de riesgo para la aparición del Cáncer de Mama se han propuesto, como lo son: países de nacimiento, historia familiar (5-10%), historia reproductiva y menstrual, enfermedad fibroquística, estrógenos exógenos, anticonceptivos, radiación ionizante y otros (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los carcinomas de la Mama invasores por sus características histológicas si son epiteliales, mesenquimales, fibroepiteliales, tumores del pezón, hematopoyéticos y metastásicos. (4)

En la actualidad todos los carcinomas invasores de la glándula Mamaria se gradúan de manera rutinaria por medio de la escala de Scarff-Bloom-Richardson, que evalúa la formación de túbulos o glándulas, atipia nuclear e índice mitótico, lo cual representa un factor pronóstico para la evolución de los pacientes. Posteriormente se gradúa cada uno de los parámetros antes mencionados del 1 al

3 para poder determinar el grado de diferenciación por medio de la suma de los tres criterios; la suma de 3-5 puntos representa un carcinoma bien diferenciado Grado I, suma de 6-7 puntos representa a un carcinoma moderadamente diferenciado grado 2 y 8-9 puntos pobre diferenciado.(TABLA 1A y 1B) (4,5,12)

<b>Tabla 1A. Escala de Scarff-Bloom-Richardson</b>	
<b>Formación de túbulos y glándulas.</b>	
<b>1 punto</b>	Más del 75% del tumor.
<b>2 puntos</b>	Entre el 10% - 75% del tumor.
<b>3 puntos</b>	Menos del 10% del tumor.
<b>Atipia nuclear.</b>	
<b>1 punto</b>	Pequeños con células uniformes regulares.
<b>2 puntos</b>	Aumento de tamaño e irregularidad nuclear moderada
<b>3 puntos</b>	Nucléolo evidente e irregularidad nuclear marcada.
<b>Índice mitótico (Diámetro de apertura de 0.60 mm)</b>	
<b>1 punto</b>	Menos de 10 mitosis en 10 CAP
<b>2 puntos</b>	Entre 10 - 20 mitosis en 10 CAP
<b>3 puntos</b>	Más de 20 mitosis en 10 CAP
<b>CAP:</b> Campos de alto poder.	

<b>Tabla 1B: Grado de diferenciación por medio de escala SBR</b>		
<b>Puntaje</b>	<b>Grado histológico</b>	<b>Diferenciación</b>
3-5	1	Bien diferenciado
6-7	2	Moderadamente diferenciado
8-9	3	Poco diferenciado

### **1.1.2 Cáncer de mama en México**

La población Mexicana se encuentra constituida por una mezcla de razas, culturas y orígenes, que origina un conjunto de individuos con características diferentes dentro del mismo contexto social; esto conlleva a una variabilidad en las formas de presentación de las enfermedades.

En la última década, el Cáncer de Mama constituye una prioridad en la salud y hoy por hoy es uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta. (6) México ha registrado cambios sustanciales en su estructura poblacional, situación que ha provocado un incremento en la esperanza de vida y por lo tanto la necesidad de atender enfermedades asociadas con el envejecimiento de su población.(7)

Solamente en el 2012, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que la tercera causa de mortalidad en mujeres es por Tumores Malignos con un total de 37,113 defunciones justo por debajo de Enfermedades del corazón y Diabetes Mellitus; el Cáncer de Mama represento la neoplasia maligna mas frecuente con un total de 5,613 defunciones, representado el 15.12%. (8)

Dado que en México solo entre el 5-10% se diagnostican en fases tempranas de la enfermedad.(1) El estudio del Cáncer de Mama en todas las ramas médicas es primordial para la correcta comprensión y manejo integral de ésta enfermedad en nuestra población y posteriormente crear nuevos programas para reducir el número impactante de mortalidad que ésta enfermedad causa en nuestra población.



## **1.2 CARCINOMA METAPLÁSICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los Carcinomas Metaplásicos de la Glándula Mamaria (CMGM) como un grupo de neoplasias caracterizadas por la diferenciación del epitelio neoplásico a células escamosas y/o elementos semejantes a mesénquima, incluyendo pero no restringe a células fusiformes, condroides, óseas o células rabdomioides. Estas neoplasias pueden estar compuestas enteramente de elementos metaplásicos, o una mezcla compleja de áreas de carcinoma y metaplásicos. (4)

Los CMGM presentan una incidencia del 0.2 al 5% de todos los carcinomas invasores según la literatura y representa el 0.24% del total de los carcinomas de la glándula Mamaria en los Estados Unidos. (4,9) Aunque el origen celular y patogénesis de los CMGM no ha sido comprobado, algunos autores aseguran que estas neoplasias provienen de un origen mioepitelial. (10)

Representan un grupo heterogéneo de tumores con características distintas en cada variante descrita por la OMS, la cual subdivide a estas neoplasias en carcinoma adenoescamoso de bajo grado, carcinoma metaplásico fibromatosis-like, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes y carcinoma con diferenciación mesenquimal (condroide, ósea y otros); además de ubicar al carcinoma mioepitelial dentro de este tipo de neoplasias de la glándula Mamaria. (TABLA 2) (4)

Macroscópicamente son neoplasias con apariencia bien circunscrita, con un rango de tamaño de lesión de 2 a 12 cm. con una mediana de 4 cm. (10,19)

El comportamiento clínico de los CMGM es similar a las neoplasias basal-like

que usualmente se presentan como neoplasias más grandes con mayor grado, estadio más avanzado con menos involucro de los ganglios linfáticos y nula expresión de receptores hormonales. (11)

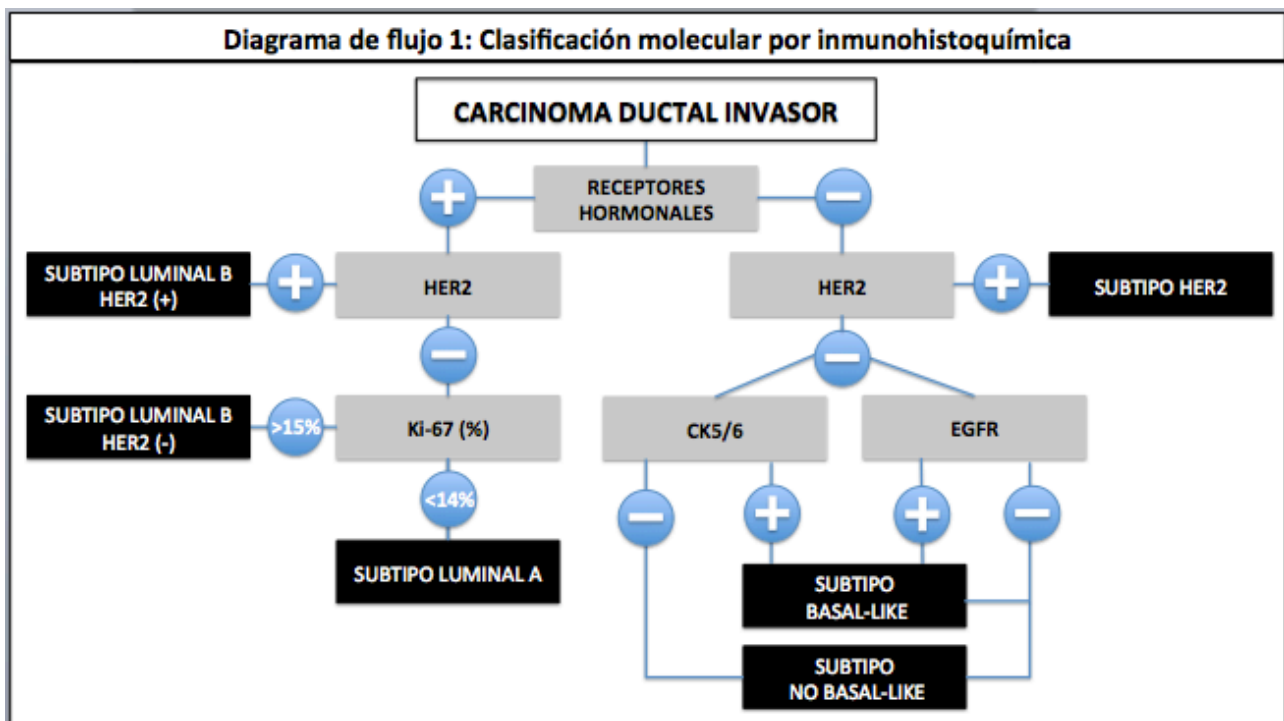
**TABLA 2. Clasificación de carcinomas metaplásicos de la organización mundial de la salud (OMS)**

Carcinoma metaplásico
Carcinoma adenoescamoso de bajo grado
Carcinoma metaplásico fibromatosis-like
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma con diferenciación mesenquimal
Diferenciación condroide
Diferenciación ósea
Otros tipos de diferenciación mesenquimal
Carcinoma mioepitelial

Debido a que el Cáncer de Mama es una enfermedad heterogénea, se ha propuesto recientemente clasificarla dentro de diferentes subtipos de acuerdo a los resultados de la expresión de genes por medio microensayos de DNA, perfil de expresión de mRNA y perfil de expresión de proteínas por inmunohistoquímica (IHQ); (12) el método más ampliamente utilizado para la su subclasificación molecular es el perfil de expresión por IHQ, tanto por su costo y pronta interpretación. Los subtipos descritos en la literatura por esta técnica son: Luminal A, Luminal B Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Tipo 2 (HER2) (+), LUMINAL B HER2 (-), HER2 (+) y basal-like. (Diagrama de flujo 1) (12,13,14)

### 1.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR POR INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA.

La clasificación molecular puede ayudar a distinguir diferentes grupos pronósticos entre pacientes con hallazgos histopatológicos similares, con el fin de predecir la respuesta a diferentes tratamientos como lo son la terapia endocrina, quimioterapia y tratamientos biológicos dirigidos (HER2); con la finalidad de dar un manejo óptimo en éste tipo de pacientes. (12)



El subtipo Luminal A representa aproximadamente el 55% de los carcinomas de la Mama comúnmente son carcinomas Grado 1 y 2 con buen pronóstico y las pacientes suelen ser de mayor edad, detectados por monitoreo y es un carcinoma asociado a terapia de remplazo hormonal. Histológicamente presentan invasión linfo-vascular en un 40% e involucro ganglionar de 45%, existen algunos subtipos histológicos asociados a éste como lo son el carcinoma tubular, cribiforme, papilar,

mucinoso, etc. Inmunofenotípicamente son fuertemente positivos para RE, usualmente positivos RP, negativos para HER2, positivas para citoqueratinas luminales (CKL) (CK7,8/18, 19), citoqueratinas basales (CKB) negativas e índice de proliferación bajo. Las pacientes de éste subtipo molecular pueden presentar recurrencia después de 10 años y suelen beneficiarse con tratamiento hormonal. (4,12)

El subtipo Luminal B tanto HER2 (+) Y HER 2 (-) son neoplasias grado 2 – 3 y representan el 15% de los diagnósticos de carcinoma de la Mama. Clínicamente las pacientes son de menor edad y con pronóstico menos favorable que el subtipo Luminal A. Este subtipo suele presentar invasión linfovascular (50-60%) y metástasis ganglionares en la mitad de las pacientes. Inmunofenotípicamente son positivos a RE aunque este puede ser bajo, RP positivo o negativo, CKL positivas, CKB negativas e índice de proliferación de moderado a alto. El tratamiento comúnmente se basa en el uso de terapia hormonal y quimioterapia. (4,12)

El subtipo HER2 como su nombre lo indica es inmunofenotípicamente positivo a HER2, negativo para receptores de estrógeno (RE y RP), CKL negativas, CKB por lo regular son negativas y presentan un índice de proliferación alto. Representa el 15-20% de las pacientes con este diagnóstico y es más frecuente en mujeres asiáticas. Suelen ser histológicamente de alto grado con recurrencia menor a los 10 años, se encuentra asociada a un peor pronóstico aunque en la actualidad existe terapia blanco. (12)

El subtipo asociado a un curso clínico más desfavorable es el basal-like

comparado con los tipos Luminales representando el 10% de los carcinomas Mamarios, y se caracteriza por la expresión de citoqueratinas basales o mioepiteliales (CK5/6, CK14, CK17, actina de musculo liso, p63 y CD10), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR) con ausencia de expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2, por lo que frecuentemente se le había otorgado el término de Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN). Clínicamente es más frecuente en mujeres jóvenes, hispanas, afroamericanas y en carcinomas asociados a la mutación BRCA1 (12,15,16). Actualmente el subtipo basal-like no se considera un sinónimo de CMTN, sino como un factor pronóstico de este tumor, ya que en la literatura se ha mostrado que entre el 80% y 90% de los CMTN expresan marcadores de basal-like.(17,18)

## **CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma metaplásico de la glándula Mamaria en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”?
2. ¿Cuál es la edad de presentación del carcinoma metaplásico de la glándula Mamaria y si es similar a la descrita en la literatura?
3. ¿Cuáles son los subtipos histológicos del carcinoma metaplásico de la glándula Mamaria en nuestra población?
4. Según la clasificación molecular del Cáncer de Mama, ¿Qué subtipo molecular presentan los carcinomas metaplásicos de la glándula Mamaria?
5. ¿Cuáles son las características histo-patológicas de éste tipo de neoplasias en la población Mexicana?

### **2.2 JUSTIFICACIÓN**

El Cáncer de Mama es la primera causa de muerte oncológica en mujeres en edad reproductiva en México, por lo que cada variante de ésta enfermedad debe ser estudiada minuciosamente . El carcinoma metaplásico de la glándula Mamaria es una variante muy heterogénea que representa un reto tanto para el clínico como para el patólogo por su grado de complejidad, lo que hace de suma importancia poder comprender y subclasificar a esta patología en nuestra población de la misma manera que se realiza de manera rutinaria al Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS de la Glándula Mamaria.

## **2.3 OBJETIVOS**

2.3.1 OBJETIVO GENERAL: Describir las características clínico patológicas del Carcinoma Metaplásico de la glándula Mamaria estudiados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre abril del 2004 a abril del 2014.

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS: Caracterizar a los Carcinomas Metaplásicos de la glándula Mamaria dentro del subtipo molecular por inmunohistoquímica.

## **2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Retrospectivo, abierto, transversal y descriptivo.

## **2.5 UNIVERSO A ESTUDIAR**

Se analizaron todos los casos diagnosticados como Carcinoma Metaplásico de la glándula Mamaria (CMGM) dentro del servicio de patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, dentro del periodo comprendido entre abril del 2004 y Abril del 2014.

## **2.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Dentro del periodo comprendido se diagnosticaron un total de 7,303 pacientes con carcinoma de la glándula Mamaria, de las cuales 27 presentaban el diagnóstico de CMGM; únicamente 12 pacientes contaban con material disponible en el archivo.

## **2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todas las piezas anatomopatológicas, tanto propias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” así como material de revisión, con el diagnóstico de CMGM y que se contaran con disponibilidad de tejido dentro del archivo del Servicio de Patología.

## **2.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Se excluyeron a todas las pacientes con escaso material disponible o que el material haya sido solicitado por el paciente.

## **2.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

- Se recabo información básica de los pacientes, material enviado, sexo, edad, lado de afección, datos clínicos de importancia al envió y biopsias previas; además se obtuvo información macroscópica de éstas lesiones como son, lado o bilateralidad y tamaño de lesión.
- Histológicamente se valoró si el carcinoma era de componente metaplásico puro o componentes metaplásicos mixtos (más de 2 componentes ya sean mesenquimales y/o epiteliales), subtipo histológico según la clasificación de la OMS (TABLA 2), porcentaje de componente y escala de Scaff-Bloom-Richarson (SBR) de Carcinoma Canalicular Infiltrante sin otra especificación (NOS), involucro ganglionar, necrosis, ruptura capsular, permeación vascular linfática y afección histológica en piel.



- A todos los casos incluibles en el estudio se les realizaron nueve reacciones de inmunohistoquímica RE, RP, HER2, ki67, EGFR, p63, Actina de musculo liso (AML), S-100 y CK5/6 para su categorización molecular por inmunohistoquímica, donde a todas se les realizó recuperación antigénica térmica con EDTA/TRIS pH 8. (TABLA 3)

<b>Tabla 3. Fuente y dilución de las reacciones de inmunohistoquímica utilizadas.</b>		
<b>Marcador</b>	<b>Dilución</b>	<b>Fuente</b>
<b>RE</b>	1:75	DakoCytomation
<b>RP</b>	1:100	DakoCytomation
<b>HER2-NEU</b>	1:400	DakoCytomation
<b>Ki67</b>	1:400	DakoCytomation
<b>EGFR</b>	1:50	DBS
<b>p63</b>	1:50	DakoCytomation
<b>AML</b>	1:400	DakoCytomation
<b>S-100</b>	1:3,200	DakoCytomation
<b>CK5/6</b>	1:50	DakoCytomation
<b>RE:</b> Receptores de Estrógeno, <b>RP:</b> Receptores de Progesterona, <b>EGFR:</b> Receptor de Crecimiento Epidérmico Tipo 1. <b>AML:</b> Actina de musculo liso.		

- Se le denominó de inmunofenotipo basal-like a aquellas neoplasias con negatividad a RE, RP y HER2, con expresión de los reactantes EGFR, p63, AML, PS-100 y/o CK5/6; y de inmunofenotipo indeterminado no basal-like a aquellas neoplasias con ausencia de reactividad a RE, RP, HER2, EGFR, p63, AML, S-100 y/o CK5/6. El índice de proliferación celular se obtuvo en porcentaje de acuerdo a la positividad al inmunoreactante Ki-67.

### 3.1 RESULTADOS

Dentro del periodo comprendido se diagnosticaron un total de 7,303 pacientes con carcinoma de la glándula Mamaria, de las cuales 27 presentaban el diagnóstico de CMGM; únicamente 12 pacientes contaban con criterios de inclusión para el estudio.

El CMGM representó una incidencia el 0.36% de los carcinomas de la glándula Mamaria en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, todos los pacientes incluidos en el estudio eran del sexo femenino con una mediana de 53 años (rango de edad de 34 – 83 años), la paciente más joven (34 años) además cursaba con un embarazo de 15 semanas de gestación. Afectaban principalmente el lado derecho en siete pacientes (58.3%) y cinco casos (41.6%) el lado izquierdo.

El diagnóstico se realizó principalmente en mastectomía radical en siete casos (58.3%) y biopsia incisional en tres casos (25%); dos casos (16.6%) por ser material de revisión no fue posible evaluar tipo de muestra.

De los doce casos evaluados, cinco de ellos (41.6%) presentaban biopsia previa antes de la realización de la mastectomía radical, de todos éstos sólo un caso (8.3%) presentaba el diagnóstico de CMGM, dos casos (16.6%) diagnosticados como Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS, un caso (8.3%) diagnosticados como carcinoma epidermoide y uno (8.3%) diagnosticado como compatible con hamartoma Mamario.

La mediana del tamaño de la neoplasia fue de 4 cm (rango de 1.5 a 15 cm). Cinco casos (41.6%) presentaban necrosis, tres casos (25%) presentaban permeación vascular linfática y sólo un caso (8.33%) presentó ruptura capsular.

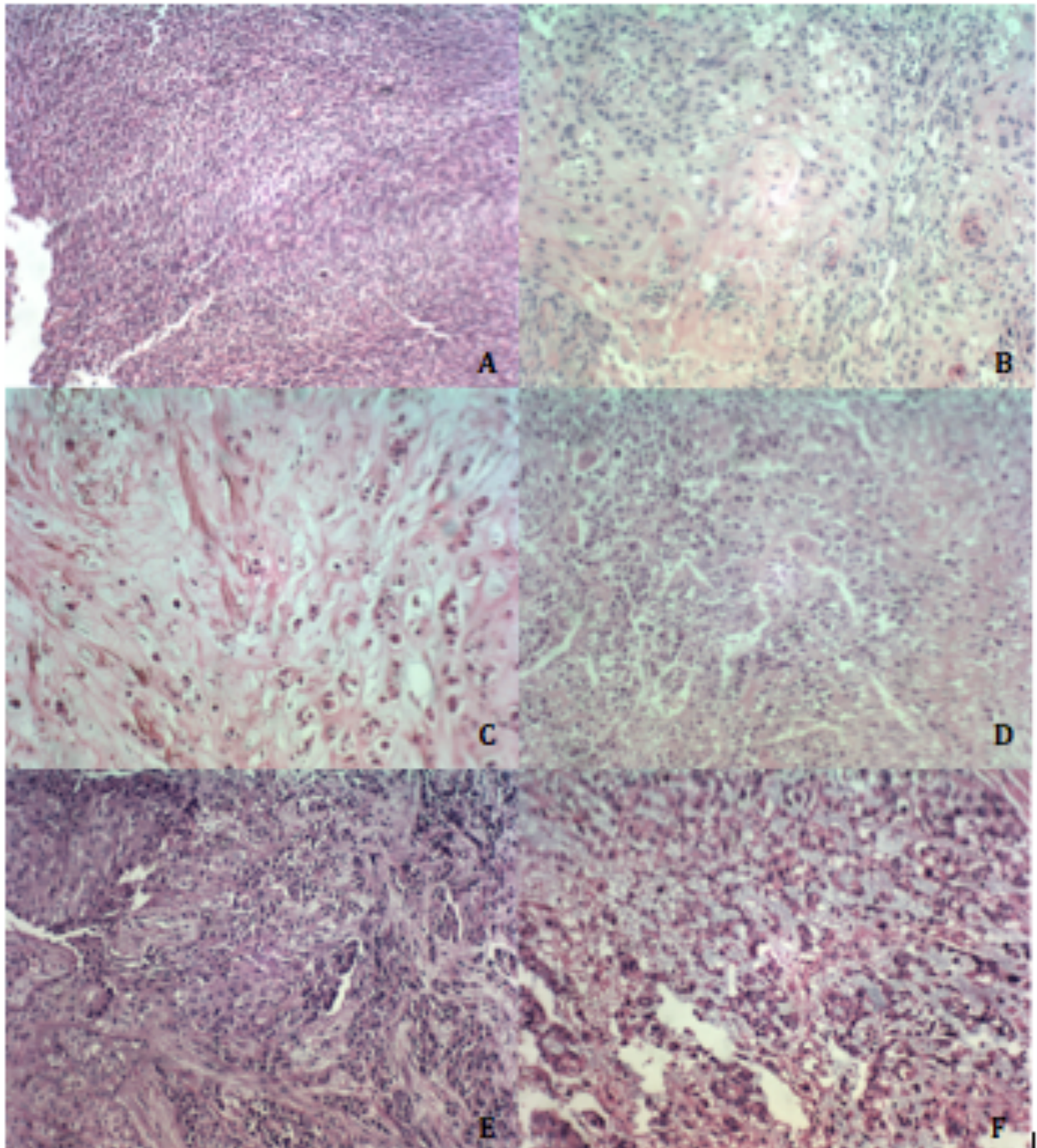
El involucro ganglionar se observó en dos de nueve pacientes (22.2%) con disección axilar ipsilateral, de los cuales, el primer caso presentó metástasis tres de veinticinco ganglios linfáticos y el segundo caso uno de doce ganglios linfáticos.

<b>TABLA 4. Características de pacientes y de la neoplasia.</b>		
No. De pacientes	12	
Mediana de edad, años (rango)	53	(34-83)
Mediana de tamaño del tumor, cm. (rango)	4	(1.5-15)
<b>Lado</b>		
Derecho (%)	7	(58.3)
Izquierdo (%)	5	(41.6)
No. Pacientes con disección ganglionar.	9	
involucro ganglionar (%)	2	(22.2)
<b>Permeación vascular linfática</b>		
Presente (%)	3	(25)
Ausente (%)	9	(75)
<b>Necrosis</b>		
Presente (%)	5	(41.6)
Ausente (%)	7	(58.3)
<b>Afección cutánea</b>		
Presente (%)	5	(41.6)
Ausente (%)	7	(58.3)
<b>Componente de Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS</b>		
Presente (%)	6	(50)
Ausente (%)	6	(50)
<b>NOS: Sin otra especificación.</b>		

La mitad de los casos estudiados (50%) presentaban componente de Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS con una mediana de 15% de la neoplasia (rango 5-70%) y todos ellos contaban con SBR de 9. (TABLA 4)

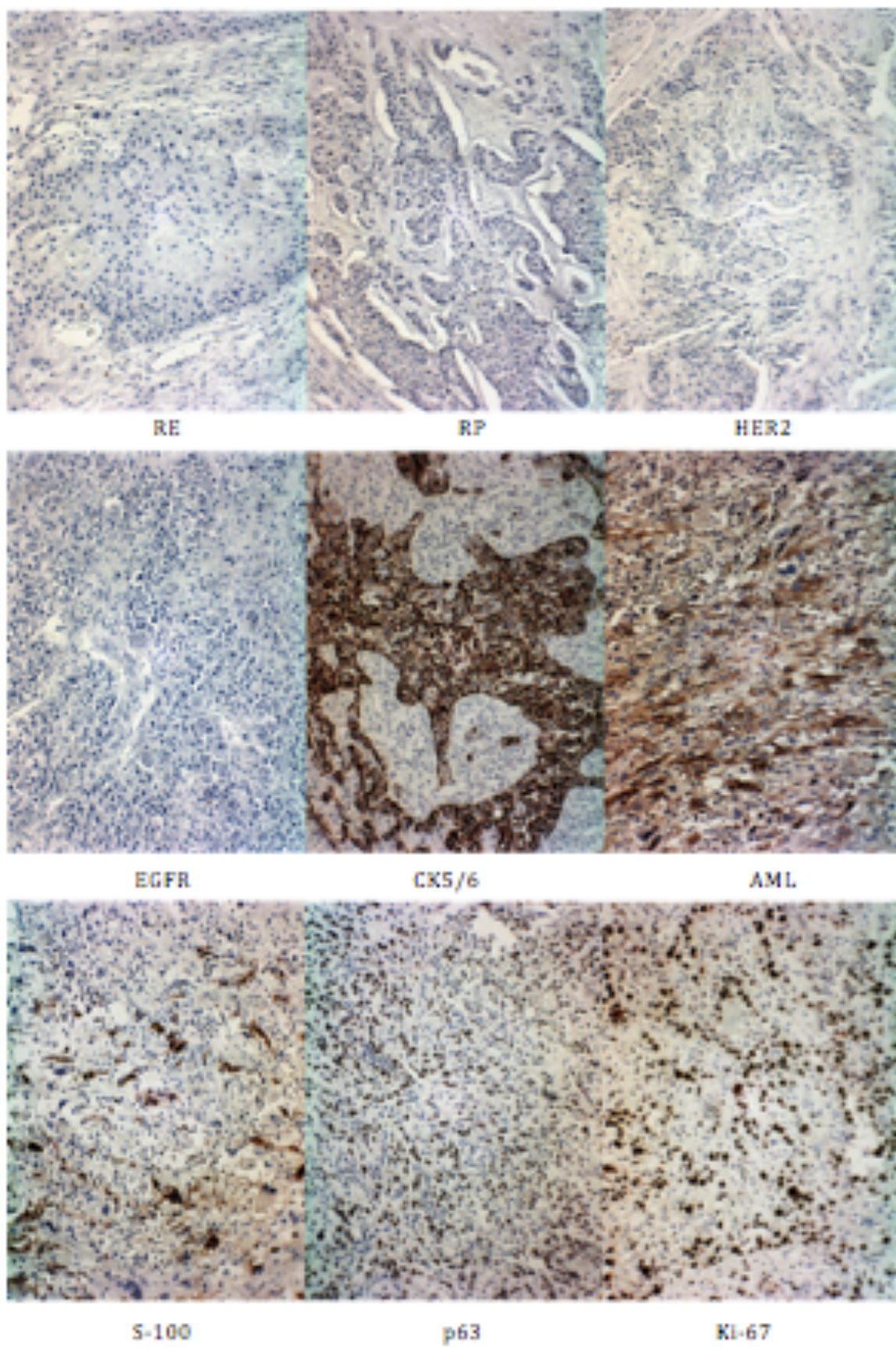
<b>TABLA 5. VARIEDADES HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA METAPLÁSICO.</b>		
	No	%
<b>COMPONENTE METAPLÁSICO PURO</b>	9	75
Carcinoma metaplásico de células fusiformes	3	25
Carcinoma metaplásico de células escamosas	2	16.6
Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal ósea.	2	16.6
Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal condroide.	1	8.3
Carcinoma metaplásico adenoescamoso de bajo grado	1	8.3
<b>COMPONENTE METAPLÁSICO MIXTO</b>	3	25
Carcinoma metaplásico de células fusiformes + células escamosas + células mioepiteliales	1	8.3
Carcinoma metaplásico de células escamosas + células fusiformes	1	8.3
Carcinoma de células mioepiteliales + carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal condroide.	1	8.3

Histológicamente, nueve casos (75%) presentaba componente metaplásico puro y tres de estos (25%) presentaban componente metaplásico mixto; del componente metaplásico puro, tres casos (25%) presentan carcinoma metaplásico de células fusiformes, dos casos (16.6%) con carcinoma metaplásico de células escamosas, dos casos (16.6%) con carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal ósea (16.6%), un caso (8.3%) con carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal condroide y un caso (8.3%) con Carcinoma adenoescamoso de bajo grado. Los tres casos (25%) con componente metaplásico mixto presentaban diferentes combinaciones, otro caso (8.3%) con combinación de células fusiformes + células escamosas + células mioepiteliales, un caso (8.3%) con combinación de células escamosas + células fusiformes y el ultimo caso (8.3%) con carcinoma de células mioepiteliales con componente de carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal condroide. (TABLA 5). (IMÁGENES 1)



**IMAGEN 1:** A) Carcinoma metaplásico de células fusiformes (HE 200x), B) Carcinoma metaplásico de células escamosas (HE 200x), C) carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal condroide (HE 200x), D) Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal ósea (HE 200x), E) Carcinoma adenoescamoso de bajo grado y F) Carcinoma mioepitelial (HE 200x).

IMAGEN 2: Reacciones de inmunohistoquímica



En cuanto a la inmunoreactividad, los doce casos fueron negativos a RE, RP y HER2-NEU (100%), cinco casos (41.7%) presentaron inmunoreactividad para CK5/6, cinco casos (41.7%) presentaron inmunoreactividad para p63, tres casos (25%) presentaron inmunoreactividad para PS-100, dos casos (16.7%) presentaron inmunoreactividad para AML y ninguno (0%) de los casos fue positivo para EGFR. La proliferación celular determinada por positividad a Ki67 presentó una mediana de 70 % (rango 5 – 90%). (TABLA 5) (IMAGEN 2)

Por lo anterior, estas neoplasias se subclasificaron molecularmente por inmunohistoquímica en fenotipo basal-like a ocho casos (66.6%) y fenotipo indeterminado no basal-like en cuatro casos (33.3%). (Grafico 1)

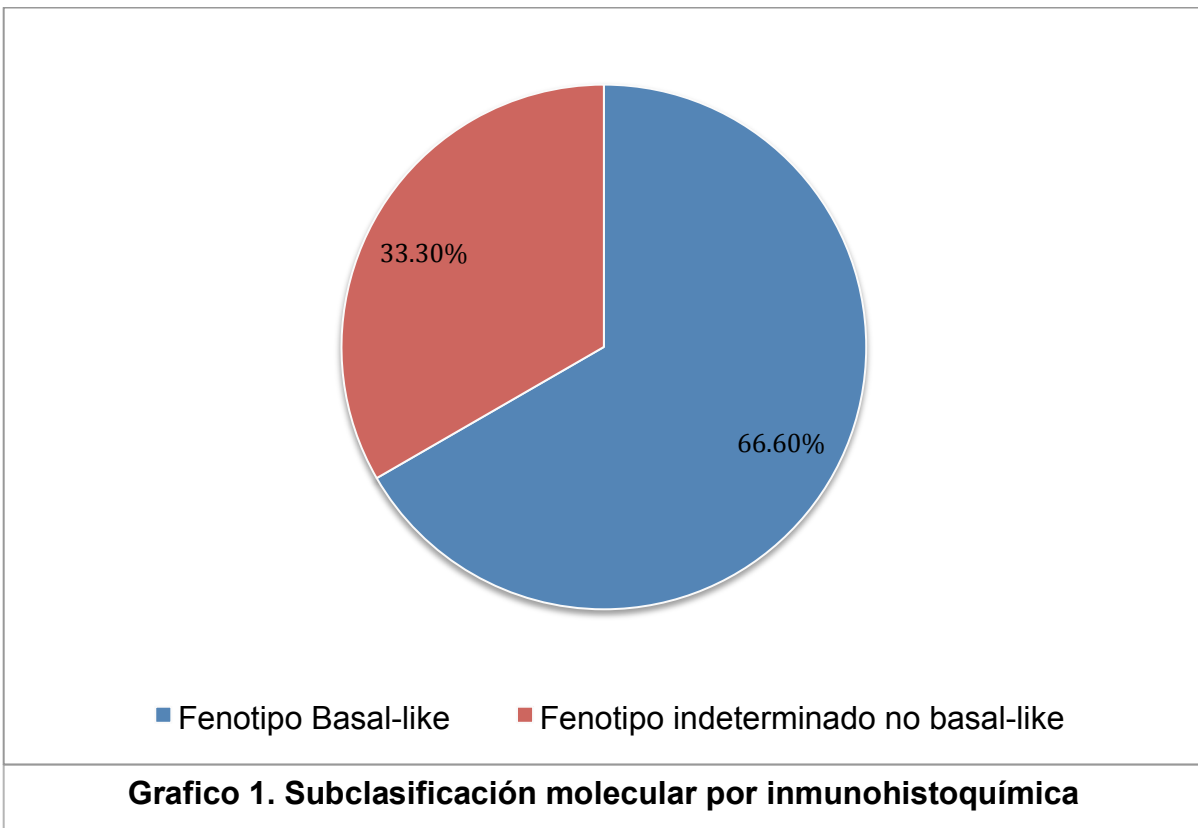


TABLA 6. Variedad histológica con inmunoreactividad.											
NO. EDAD	Variedad histológica	RE	RP	Her2-Neu	Ki67	CK5/6	EGFR	PS100	P63	AMME	
1 58	Carcinoma de Células fusiformes	Negativo	Negativo	Negativo	80%	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	
2 44	carcinoma de Células Escamosas	Negativo	Negativo	Negativo	30%	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	
3 40	carcinoma de Células fusiformes	Negativo	Negativo	Negativo	70%	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
4 34	Celulas escamosas + Células fusiformes	Negativo	Negativo	Negativo	70%	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
5 41	Difereciación mesenquimal condroide	Negativo	Negativo	Negativo	50%	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
6 54	Difereciación mesenquimal Ósea	Negativo	Negativo	Negativo	80%	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
7 50	Carcinoma Adenoescamoso de bajo grado	Negativo	Negativo	Negativo	70%	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	
8 82	carcinoma de Células fusiformes	Negativo	Negativo	Negativo	70%	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	
9 52	Células Escamosas + Células fusiformes	Negativo	Negativo	Negativo	20%	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	
10 83	Difereciación mesenquimal condroide + mioepitelial	Negativo	Negativo	Negativo	70%	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	
11 53	carcinoma de células Escamosas	Negativo	Negativo	Negativo	90%	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	
12 55	Difereciación mesenquimal Ósea	Negativo	Negativo	Negativo	5%	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	

**NOS:** Sin otra especificación. RE: Receptores de estrogeno, RP: Receptores de progesterona.



### **3.2 DISCUSIÓN**

Los CMGM representan un grupo heterogéneo de neoplasias con diferentes características clínico-patológicas y comúnmente se han asociado a un comportamiento más agresivo.

En la actualidad las nuevas clasificaciones tienden a enfocarse en el origen molecular, en el 2012 la OMS separó el volumen de tumores mamarios de los tumores ginecológicos, realizando una clasificación novedosa donde ubicó a los carcinomas mioepiteliales dentro de los tumores metaplásicos;(4) el análisis de esto demuestra la importancia de la biología molecular en la clasificación de los tumores para así poder unir a diferentes subtipos histológicos dentro de una misma familia de neoplasias.

La incidencia del carcinoma metaplásico en nuestra población correlaciona con la mencionada en la literatura, ya que representa el 0.36% en el Servicio de Patología. Aunque se han reportado casos en personas del sexo masculino, en 10 años de experiencia del servicio no hay ningún caso reportado de CMGM en este sexo. A pesar de que en la literatura se refiere que la edad de presentación es menor en este subtipo de carcinoma en nuestras pacientes la edad de presentación no varía entre la reportada para el Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS.

Nuestra población presenta un ligero predominio de afección de la glándula mamaria derecha (58.3%) aunque al representar una muestra tan pequeña puede no ser representativo de la enfermedad.

A pesar de que nuestra Institución es un centro de referencia para estas pacientes, y el número de casos de Carcinoma Canalicular Infiltrante diagnosticados es elevado y debe ser equiparable a la experiencia de los patólogos;

solamente un caso de cinco que tenía biopsia previa, presentaba el diagnóstico de CMGM. Esto refleja la dificultad diagnóstica y/o la presencia de diagnósticos diferenciales que puede mostrar esta neoplasia, sin mencionar que existen combinaciones donde la parte del Carcinoma Canalicular Infiltrante infiltrante NOS puede dificultar aún más el diagnóstico.

El tamaño tumoral (mediana de 4 cm) y la necrosis (41.6%) presentada en nuestra población es similar a la reportada en la literatura. Aunque en la literatura consultada no se reporta incidencia en mujeres embarazadas, en nuestros casos analizados la mujer más joven se encontraba embarazada al momento del diagnóstico.

Huvos et al introdujo por primera vez en 1973 el término de carcinoma metaplásico como una neoplasia heterogénea poco diferenciada que contiene áreas de Carcinoma Canalicular Infiltrante con áreas de elementos de células fusiformes, escamosas, condroides y óseas(21); aunque esta definición ha variado conforme a los años continua siendo una descripción bastante acertada de esta neoplasia. En nuestra serie el 50% de los casos presentaban un componente de Carcinoma Canalicular Infiltrante de alto grado con SBR de 9, lo que podría reflejar que esta neoplasia es una desdiferenciación del Carcinoma Canalicular Infiltrante hacia componentes heterólogos.

El comportamiento de este tumor comparado con el Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS suele presentarse con neoplasias más grandes e involucro ganglionar inferior (11,19) en nuestra serie la media era similar a la reportada (4 cm) pero el rango es más amplio con lesiones de hasta 15 cm de eje mayor. Sólo 2 casos (22.2%) presentaron involucro ganglionar que se correlaciona con lo

reportado en la literatura en comparación con el Carcinoma Canalicular Infiltrante NOS.

La incidencia de cada subtipo histológico varía dependiendo de la literatura, siendo el carcinoma metaplásico de células fusiformes el que se ha reportado como el de mayor incidencia (20); esto se correlaciona con nuestra serie de casos ya que represento hasta el 25% de los casos de componente metaplásico puro. El componente metaplásico puro fue el más frecuente en nuestra serie (75%) comparado con el componente metaplásico mixto (25%). Aunque la serie es pequeña y la mayoría de las variedades histológicas solo representa un caso, puede que estas incidencias no correlacionen con la población en general, por lo que es necesario crear series más grandes para crear una frecuencia fidedigna en la población Mexicana.

Efectivamente como se ha mencionado, los carcinomas metaplásicos suelen ser negativos para receptores hormonales y HER2, nuestra serie correlacionó con los datos reportados; aunque frecuentemente los CMGM han sido clasificados dentro del subgrupo molecular Basal-like (4), sólo el 66% de nuestra serie presenta este subtipo. El 33% restante entra en el actual subtipo No Basal-like, aunque en la actualidad este subtipo molecular no se encuentra definido del todo y es llamado “todo negativo”, es necesario buscar nuevos marcadores moleculares para continuar desarrollando esta clasificación y así entender más el comportamiento de estas neoplasias.

### **3.3 CONCLUSIONES**

El CMGM es una entidad rara que consiste en características heterogéneas tanto histológicas como moleculares. Aunque representa menos el 1% de los Carcinomas de la Glándula Mamaria, dado el comportamiento agresivo y distintivo de este grupo de neoplasias es de suma importancia conocer sus características, para evaluar las diferentes cualidades tanto histológicas como moleculares para en el futuro crear nuevos regímenes terapéuticos blancos para el tratamiento de los pacientes.

Desde que el diagnóstico de CMGM se hace por histología es necesario realizar todos los marcadores de inmunohistoquímica para subclasificar a esta neoplasia dentro del subgrupo molecular adecuado.

En el futuro, estudios sobre las características moleculares y la creación de nuevos marcadores permitirán la realización de ensayos clínicos y el desarrollo de nuevos factores pronósticos para estas pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R. Cancer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de Salud. *Salud Publica Mex* 2009; 51 supl 2:S138-S140.
2. Zeichener I, Candelaria M. Cáncer de Mama un problema de Salud. *Cancerología* 1 (2006):143-145.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Decima Edición. Editorial Elsevier; China, 2011. Pp. 1704-1706.
4. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Breast. 2011 Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. Pp 48-52.
5. Wedner, Ioté, Suster, Weiss. *Modern Surgical Pathology*. 2da Edición, Editorial Elsevier, 2009. USA Vol. 1 pp.547-620
6. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex* 2009; 51 supl 2:S335-S344.
7. Maza-Fernández ME, Vecchi-Martini E. El cáncer de mama en México: evolución, panorama actual y retos para la sociedad civil. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S329-S334.
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [www.inegi.org](http://www.inegi.org)
9. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland KMD: And the Breast Disease Site Team. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:166–173

10. Tavassoli. Pathology of the Breast. Segunda Edición. Editorial McGraw-Hill. Hong Kong 1992. Pp. 481-503.
11. Gultekin M, Eren G, Babacan T. Metaplastic breast carcinoma: a heterogeneous disease. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (6), 2851-2856
12. Hicks, Lester. Diagnostico en patología. Mama. Primera edición. Editorial Marbán. España 2012- pp. 210-230.
13. Miyashita M, Ishida T, Ishida K, Histopathological subclassification of triple negative breast cancer using prognostic scoring system: five variables as candidates. *Virchows Arch*. 2011 Jan;458(1):65-72.
14. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2010 Jan;23(1):123-33.
15. Rakha E, Elsheikh S, Aleskandarany M, Triple-Negative Breast Cancer: Distinguishing between Basal and Nonbasal Subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15(7) April 1, 2009
16. F. Bertucci, P. Finetti and D. Birnbaum. Basal Breast Cancer: A Complex and Deadly Molecular Subtype. *Current Molecular Medicine*, 2012, Vol. 12, No. 1
17. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):25-32.
18. Lerma E, Peiro G, Ramón T, Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol*. 2007 Nov;20(11):1200-7)

19. Esbah, Turkoz, Turkey, et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. *Asian Pacific J of Cancer Prev*, 13 (9), 4645-4649.
20. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Experimental hematology & Oncology* 2013,2:31.
21. Huvos AG, Lucas JC jr, Foote FW Jr. Metaplastic breast carcinomas: rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 1973, 73:1078-1082.