



170 años
1847 2017



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGIA ONCOLOGICA.

**“INCIDENCIA Y EVOLUCION CLINICA DE CANCER METAPLASICO DE MAMA, ATENDIDAS
EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EXPERIENCIA 10
AÑOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLINICA

PRESENTA
DR. ADAME CABALLERO JOSE EMMANUEL.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA GINECOLOGIA ONCOLOGICA.

ASESORES TEORICOS

DR. JIMENEZ VILLANUEVA XICOTENCATL.

DRA. HERNANDEZ RUBIO ANGELA.

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“INCIDENCIA Y EVOLUCION CLINICA DE CANCER METAPLASICO DE MAMA, ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EXPERIENCIA 10 AÑOS”

REGISTRO DE TESIS HJM

Vo. Bo.
Dr. Conde Mercado Jose Manuel.

Titular de la unidad de Enseñanza.

Vo. Bo.
Dr. Jiménez Villanueva Xicotécatl.

Titular del Curso de Subespecialización en
Ginecología Oncologica – Asesor teorico.

Vo. Bo.
Dr. Hernández Rubio Ángela.

Medico adscritos Servicio de Oncologia HJM – Asesor teorico.

Dr. Adame Caballero Jose Emmanuel.

**“INCIDENCIA Y EVOLUCION CLINICA DE CANCER METAPLASICO DE MAMA, ATENDIDAS
EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EXPERIENCIA 10
AÑOS”**

Dr. Adame Caballero Jose Emmanuel.

Vo. Bo.
Dr. Jimenez Villanueva Xicotencatl.

Director de tesis
Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital Juarez de Mexico”.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.

Le agradezco a dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencia y sobre todo felicidad.

A mis padres: Odilia Caballero y Sergio Adame por hacer lo posible para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento.

A mi esposa América Berenice Martínez Salinas, por su paciencia y apoyo brindado desde que estamos juntos, por ser siempre mi fortaleza.

A una persona muy especial que como mi madre siempre la vi y como su hijo siempre me miro, gracias a su sabiduría que influyo en mi madurez para lograr los objetivos en la vida, abuelita Ángela Vázquez y te lo dedico hasta el cielo que estoy seguro que siempre me observas.

A mi abuelito José Caballero, por continuar acompañando en este camino, y por ser mi compañía silenciosa pero siempre motivadora durante toda mi especialidad.

A mis hermanos por formar parte de una familia tan unida y por estar siempre a mi lado cuando los necesite.

Al Dr. Jiménez Villanueva Xicoténcatl, por ser parte de toda mi formación en este hospital, y brindar todo su apoyo para esta tesis.

A mis doctores que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos, en esta difícil y hermosa especialidad; Dra. Hernández, Dra. Alvarado, Dr. Otoniel, Dr. Sosa a todos y cada uno de ellos les dedico estas páginas de mi tesis.

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Material y métodos.	10
Resultados.	11
Discusión.	17
Conclusiones.	19
Glosario.	20.
Referencias bibliográficas.	21

RESUMEN

Objetivo:

Objetivo general: Determinar la incidencia de cáncer metaplasico de la mama, en el Hospital Juárez de México, periodo 2007 -2016. *Objetivo específico:* Reportar la evolución clínica del cáncer metaplasico de la mama, en el Hospital Juárez de México, periodo 2007 -2016.

Material y métodos:

Se censo pacientes atendidas por cáncer de mama del año 2007 – 2016 en HJM, diagnosticadas con cáncer metaplasico de la mama. Se obtuvieron las variables; edad, etapa clínica al momento del diagnóstico, tamaño del tumor, fenotipo molecular del tumor, tratamiento realizado, seguimiento, supervivencia y estado actual. Estudio clínico, observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Resultados:

De un total de 2,494 pacientes obtenido mediante la revision de reportes de histopatologia, del HJM, 2007 - 2016, se encontraron 20 pacientes con el diagnostico de CANCER METAPLASICO de mama, 0.8%, de la poblacion general. Una media de 60.2 años de edad, las etapas clinicas encontradas corresponden; IIa en una paciente (5%), IIb en 3 pacientes (15%), IIIa en 3 pacientes (15%) IIIb en 3 pacientes (15%) y IV en 10 pacientes (50%). El subtipo molecular mas frecuente fue triple negativos con 8 pacientes. Los tratamiento iniciales realizados fue manejo quirurgico en 2 pacientes (10 %), 18 pacientes neoadyuvante (90%). La mortalidad observada en la poblacion corresponde a 15 pacientes fallecidos (75%), 4 pacientes vivos sin enfermedad (20%), 1 vivo con enfermedad (5%). De los 4 pacientes vivos sin enfermedad presentan un periodo libre de enfermedad de un minimo de 2 y 3 meses (3 pacientes), un maximo de 108 meses (un paciente).

Conclusiones:

El cáncer de mama metaplasico representa una entidad baja en frecuencia, pero con una mortalidad elevada y pobre respuesta a tratamiento, no existe suficiente evidencia científica que justifique un manejo exclusivo de esta estirpe histológica, aun es necesario mas estudios multicentricos, controlados para definir con mayor precision conducta biologica, normar y estandarizar el manejo.

Palabras clave: *ca metaplasico de mama, Sobrevida global, Periodo libre de enfermedad.*

INTRODUCCIÓN.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.^{2,4}

En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%.²

Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama. Entre éstas destacan los factores reproductivos como la edad de la menarquía, de la menopausia y del primer parto, y el tiempo de lactancia; también son importantes la exposición a terapia hormonal sustitutiva, la obesidad posmenopáusica, la ingesta de alcohol y el acceso a DOC. Asimismo, la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad; sin embargo, su impacto en la población general es menor.

En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de DOC.^{1,3}

En México a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino.¹

Las últimas estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes.^{1,4}

Las actividades de prevención incluyen comunicación educativa a la población para que reconozca los factores de riesgo y promoción de estilos de vida sanos, ya que la actividad física, los componentes nutricionales y el índice de masa corporal modifican la posibilidad de desarrollar de forma esporádica cáncer de mama. La OMS recomienda también que la educación sobre el cáncer de mama se dirija a la sensibilizar a las mujeres acerca de la importancia de conocer las

características normales de sus mamas y demandar atención médica oportuna si descubren alguna anomalía.³

Dentro de los factores de riesgos conocidos para cancer de mama podemos enlistar los siguientes.²

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

Biológicos.	Antecedentes reproductivos / latrogénicos o ambientales.	Estilo de vida.
<ul style="list-style-type: none"> - Sexo femenino. - Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo. - Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas. - Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar <i>in situ</i> por biopsia. - Vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 12 años y 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (<i>in útero</i>, en la adolescencia). - Radioterapia en el tórax. - Nuligesta. - Primer embarazo a término después de los 30 años de edad. - Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentación rica en carbohidratos. - Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans. - Obesidad. - Sedentarismo. - Consumo de alcohol mayor de 15 g/día. - Tabaquismo.

<p>menopausia después de los 52 años).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Densidad mamaria. - Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2. 		
--	--	--

Dentro de los estudios de tamizaje se podemos referir las recomendaciones generales, Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación), Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años, Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años. El US mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria. Existen otros estudios complementarios en casos específicos como es RM Y PET.^{2,3}

El cáncer de mama se puede clasificar en varios subtipos histológicos de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, que se basa en características morfológicas de las células. (Ver imagen 1)

En la actualidad la clasificación molecular, no es suficiente para determinar el manejo y tratamiento, ya que no se puede explicar diversos comportamientos biológicos, respuesta y resistencia a tratamiento así como los pronósticos de cada paciente. La clasificación molecular es de vital importancia en la actualidad.

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2, **Ki67** son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.²

Presenta alteraciones moleculares, como sobre expresión de p53, mutaciones PI3KCA: 45%, Amplificación – polisomía: EGFR: 25%.

Los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama de acuerdo al Consenso Mexicano de Cáncer de Mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y *normal breast-like*) definidos inicialmente mediante genómica ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RP y HER-2. En población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%.²

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el basal-like no deben considerarse sinónimos ya que sólo 49% a 71% de los CMTN son basal-like y 77% de los basal-like son triples negativos. Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: a) HER-2 no enriquecido, basal-like y Claudin low 42, b) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), mesenquimal (M) y mesenquimal-like células madres, (MSL) inmunomodulador (IM) y tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).^{2,5}

La clasificación de los tumores triple negativos: a) Bajo grado histológico: Adenoide quístico, secretor, metaplásico, metaplásico bromatosis like, adenoescamoso. b) Grado intermedio histológico: Carcinoma medular. c) Alto grado histológico: **Metaplásico**, neuroendocrino, CDI SE.⁵

Uno de estos subtipos histológicos es el cáncer de mama Metaplásico (MBC), que es una patología rara que representa aproximadamente el 1% de los carcinomas de mama, con una preferencia de edad de aproximadamente 61 años. MBC ha sido diagnosticado con mayor frecuencia mediante estudio histopatológico, así como sus características histológicas que se observan.⁶

El carcinoma metaplásico de la mama (MCB) fue descrito por primera vez en 1973 por Huvos et al y se definió como un carcinoma de mama con mezcla epitelial y componente sarcomatoide.

Esta metaplasia pueden ser epiteliales, mesenquimales, o ambos. Pudiendo contener subunidades tanto epiteliales, mesenquimales y 3 componentes diferentes puede ser observado en el mismo tumor, al mismo tiempo.¹⁰

En general, MBC tiende a conferir un peor pronóstico y los resultados en comparación con el carcinoma ductal invasivo (IDC) o carcinoma lobular invasivo (CDI). Por lo tanto, muchos problemas

clínicos entran en el primer plano con respecto a su definición, patogenia, diagnóstico diferencial, evaluación del pronóstico y su manejo.^{6,7}

Existen factores; clínicos, inmunohistoquímicos que se evalúan para definir los regímenes de tratamiento que serán implementadas y los resultados esperados, en términos de supervivencia libre de enfermedad (SFD) y supervivencia global (OS).⁵

Epithelial tumours	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3
Mixed type carcinoma	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3
Carcinoma with choriocarcinomatous features	
Carcinoma with melanotic features	
Invasive lobular carcinoma	8520/3
Tubular carcinoma	8211/3
Invasive cribriform carcinoma	8201/3
Medullary carcinoma	8510/3
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin	
Mucinous carcinoma	8480/3
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3
Signet ring cell carcinoma	8490/3
Neuroendocrine tumours	
Solid neuroendocrine carcinoma	
Atypical carcinoid tumour	8249/3
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Invasive papillary carcinoma	8503/3
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3
Apocrine carcinoma	8401/3
Metaplastic carcinomas	8575/3
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3
Lipid-rich carcinoma	8314/3
Secretory carcinoma	8502/3
Oncocytic carcinoma	8290/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Acinic cell carcinoma	8550/3
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3
Sebaceous carcinoma	8410/3
Inflammatory carcinoma	8530/3
Lobular neoplasia	
Lobular carcinoma in situ	8520/2
Intraductal proliferative lesions	
Usual ductal hyperplasia	
Flat epithelial atypia	
Atypical ductal hyperplasia	
Ductal carcinoma in situ	8500/2
Microinvasive carcinoma	
Intraductal papillary neoplasms	
Central papilloma	8503/0
Peripheral papilloma	8503/0
Atypical papilloma	
Intraductal papillary carcinoma	8503/2
Intracystic papillary carcinoma	8504/2

Imagen. 1

A diferencia de otros tipos de carcinomas de la mama, los ganglios linfáticos axilares metástasis son bastante raros y se encontró en aproximadamente el 20%⁴. Por el contrario, tiende a extenderse a través de rutas hematológicas y tiene una alta tasa de metástasis sistémica. Suelen ser triple negativos, La NCCN recomienda que debe ser tratado como otros subtipos de cáncer de mama, ya que se cree que tienen el mismo pronóstico; Sin embargo, ha habido varios informes que sugieren que tiene presentaciones clínicas más agresiva y peor pronóstico⁵.

El carcinoma metaplásico de mama a menudo se presenta como una masa palpable en la mama en mujeres mayores de 50 años. En los estudios de imagen por mastografía, USG de mama, y la resonancia magnética, puede ser similar al carcinoma ductal infiltrante y lesiones benignas. Estas imágenes pueden mostrar una masa palpable irregular o circunscrito con la porción especulada en la mamografía y la masa irregular sólido o masa quística mixta en la ecografía.^{5,6}

La literatura previa sugiere que MCB puede aparecer como masas benignas circunscritas, redondos, ovalados o masas en mastografía, circunscrita, masa sólida hipoeocogénica con refuerzo acústico posterior en la ecografía, o con hiperintensidad en la resonancia magnética.⁶

El carcinoma metaplasico de la mama se caracterizan por tamaño grande del tumor y el crecimiento rápido, y el receptor por lo general son el estrógeno, receptor de progesterona y HER2 / neu negativo. La implicación de los ganglios linfáticos axilares varía en el rango de alrededor de 8% a 40% de casos. Hay un alto potencial de propagación metastásica en el tejido pulmonar y el hueso a través de la vía hematógica.⁵

En la actualidad, no existe un enfoque terapéutico estándar está disponible para este subtipo histológico. Para la enfermedad localizada, la cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento y puede ser seguido por RT local y / o quimioterapia, terapia hormonal, trastuzumab, y otros tipos de terapias dirigidas. Para la enfermedad metastásica, las terapias sistémicas se pueden combinar con el cuidado y el apoyo paliativos, que sigue siendo de máxima importancia para aliviar los síntomas de los pacientes y mejorar su calidad de vida.^{7,8}

Tradicionalmente, se trata de igual forma que los otros tipos de cáncer de mama debido a que no hay un consenso establecido para su tratamiento específico. Tanto la cirugía como la radioterapia desempeñan un papel crítico para el control local de la enfermedad. Se ha reportado el uso de quimioterapia sistémica con resultados no muy alentadores, tanto en la terapia neo adyuvante como en la adyuvancia de forma convencional.^{7,9} Según Okada, et al., el carcinoma metaplásico de mama tiene un potencial biológico maligno mayor que el carcinoma ductal invasor y que el carcinoma lobulillar invasor. Existen diversas series de casos los cuales enlistamos enseguida.

Autor	N	Edad	EC (%)	QT/RT (%)	PLE	SG	Seguimiento
Chao (1999) ²⁶	14	50.5	II: 71% III-IV: 28.6%	71/21%	NA	64% a 5 años	4.3 años
Rayson (1999) ²⁷	27	59	NA	48/19%	40% a 3 años	71% a 3 años	1.7 años 52% VSAT
Gibson (2005) ⁴	21	54	I: 14% II: 57% III: 29%	81/57%	42% a 5 años	71% a 5 años	35 meses 44% VSAT
Pezzi (2006) ¹¹	892	61.1	I: 22.3% II: 53% III: 10.5% IV: 4.6% Des: 7.5%	53.4/42.5%	NA	NA	NA
Sayed (2006) ²³	19	48	I: 42% II: 47% III: 11%	47/42%	15% a 3 años	48% a 3 años	≥ 6 meses 47% VSAT 53% MCAT
Dave (2006) ¹²	43	53.6	NA	65/24%	64% a 5 años	72% a 5 años	44.2 meses
Beatty (2006) ⁹	24	54.7	NA	75/92%	84% a 5 años	83% a 5 años	88% VSAT
Lim (2010) ²⁸	51	45.8	I: 15.7% II: 60.7% III: 19.6% IV: 3.9%	76/51%	75.5% a 3 años	86.3% a 3 años	40.8 meses
Okada (2010) ²¹	46	53	I: 24% II: 48% III: 24%	39%/NA	NA	NA	153 meses 33% VCAT 24% MCAT
Jung (2010) ²⁰	35	48.3	I: 17.1% II: 60.0% III: 8.6% IV: 8.6% Des: 5.7%	88.6/71.4%	41.8% a 5 años	62.8% a 5 años	47.2 meses
Barquet (2011)	20	49.5	II: 30% III: 65% IV: 5%	35/30%*	27.3% a 3 años	52.1% a 3 años	18.9 meses 50% VSAT 40% VCAT 10% MCAT

La falta de regímenes de fármacos a tumores específicos y eficaces ha dado como resultado principalmente de la heterogeneidad del tumor y características especiales. Esto constituye el principal problema, teniendo en cuenta la etapa avanzada en la que por lo general presenta MBC y hace que la terapia sistémica de importancia real en su gestión.⁷

Hasta el momento no existe un estandar especial para el manejo del cancer de mama metaplasico, por lo que se maneja de acuerdo al tratamiento estandar por etapa clinica, sin se tiene que tener en cuenta tanto el pronostico como la evolucion y pobre respuesta a tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales. - Se realizó censo de las pacientes atendidas por cáncer de mama del año 2007 – 2016 localizadas mediante revisión de resultados histopatológicos, en la unidad de anatomopatología del Hospital Juárez de México.

Se confirmaron las pacientes, con diagnóstico por histopatología de cáncer metaplasico de la mama.

Se diseñó formato de recolección de datos.

Mediante revisión de expedientes clínicos se obtuvieron las variables; edad, etapa clínica al momento del diagnóstico, tamaño del tumor, fenotipo molecular del tumor, tratamiento realizado, seguimiento, supervivencia en meses y estado actual.

Método. - Revisión y análisis de las variables mencionadas de las pacientes que fueron manejadas en el Hospital Juárez de México del 1 enero de 2007 al 31 diciembre 2016.

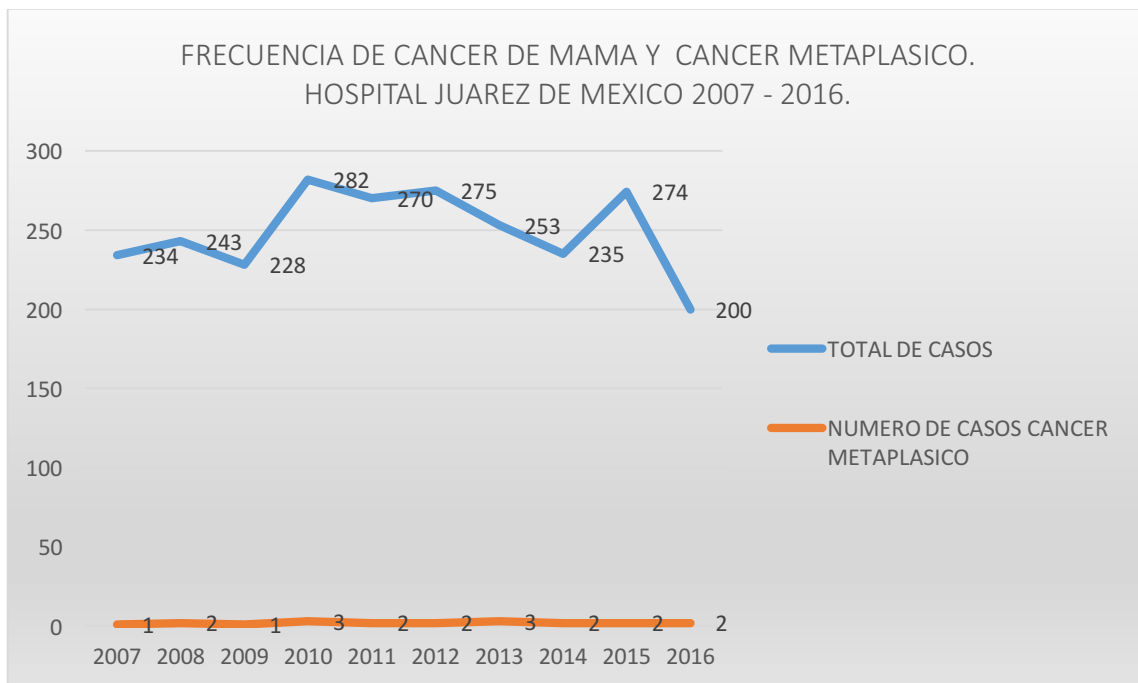
Estudio clínico, observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se obtuvieron valores como media, desviaciones estándar, máximos y mínimos de variables como edad, tamaño de tumor y supervivencia en meses.

Así como análisis de variables cualitativas; tratamientos realizados, seguimiento y estado actual.

RESULTADOS.

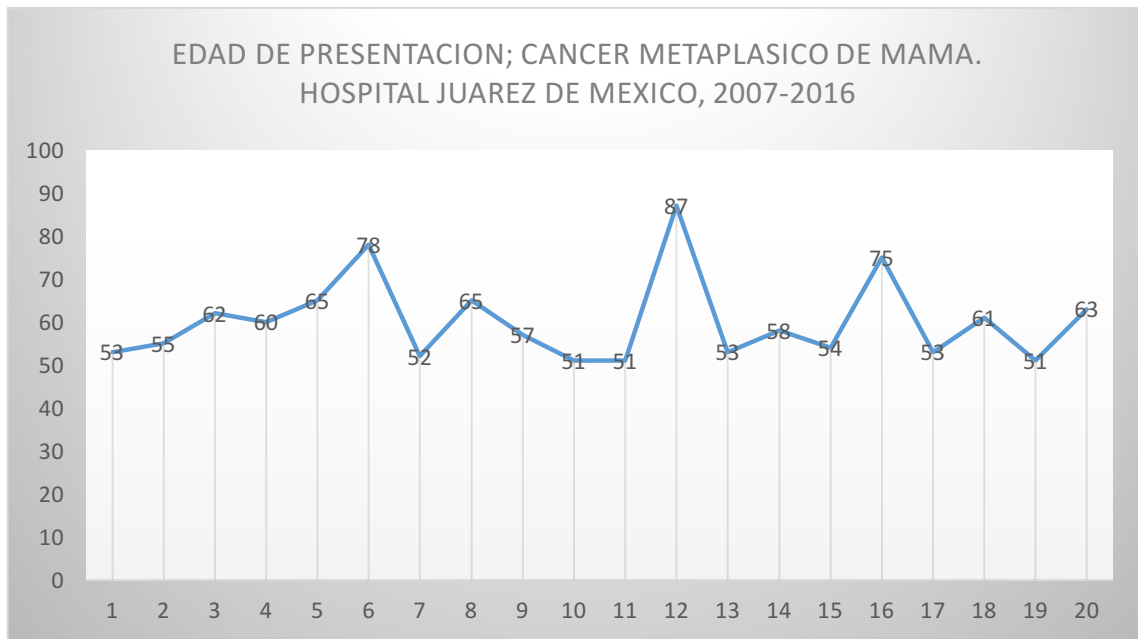
De un total de 2,494 paciente obtenido mediante la revision de reportes de histopatologia, del Hospital Juarez de Mexico, del año 2007 al 2016, se encontraron 20 pacientes con el diagnostico confirmatorio por histopatologia (Ver Grafica 1) , de CANCER METAPLASICO de mama, los cuales cumplian con los criterios para ser evaluados, asi como expediente en la unidad, correspondiendo al 0.8%, de la poblacion general.

Grafica 1.



Dentro de las edad observadas, se presentaron una media de 60.2 años, con una minima de 51 años, y una maxima de 87 años. Todas posmenopausicas. No se encontraron pacientes menores de 40 años en esta revision (Ver grafica 2).

Grafica 2.

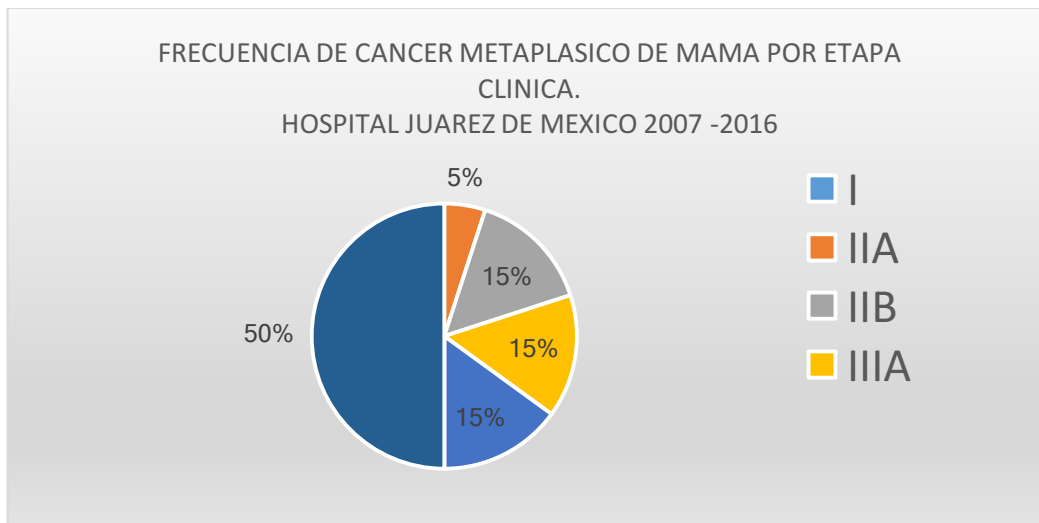


En cuanto al tamaño de tumor según la *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) (2010), al momento del diagnóstico, ninguno correspondía a T1, T2 encontrado en 3 pacientes (15%), T3 identificado en 7 pacientes (35%) y T4 en 10 pacientes (50%). Con respecto al estadio ganglionar no se identificaron paciente sin evidencia de actividad ganglionar clínica, N1 en 14 pacientes (70%), N2 en 6 pacientes (20%), no se encontraron pacientes con N3.

Con respecto al número de metástasis identificadas al inicio del diagnóstico, en 10 pacientes (50%), dentro de los sitios principales de metástasis encontradas fueron a nivel pulmonar en todos los pacientes, seguida de metástasis hepáticas en 3 pacientes concomitantes a las pulmonares.

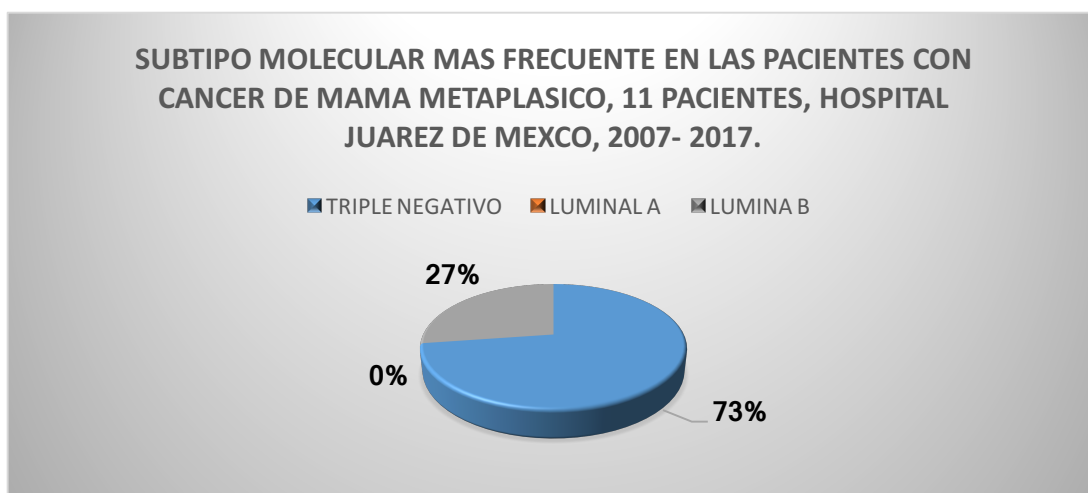
De acuerdo a la etapa clínica, ningún paciente se diagnósticos en etapa clínica I, Ila en un paciente (5%), IIb en 3 pacientes (15%), IIIa en 3 pacientes (15%) IIIb en 3 pacientes (15%), IIIc ningún paciente, IV encontrado en 10 pacientes (50%) (Ver grafica 3).

Grafica 3.



Referente a los receptores hormonales y estado de HER-2, solo se obtuvieron resultados de IHQ en 11 pacientes (55%), no se obtuvieron en 9 por falta del recurso en algunos años al diagnóstico. Encontrando en estos pacientes una prevalencia en el grupo de triple negativos con 8 pacientes (73%), y solo en 3 pacientes clasificados como Luminal B, con porcentajes de receptores estrógenos menores 27% (Ver Grafica 4), y progéstágenos menores 10 %, con respecto al HER-2 no se observó sobreexpresión del mismo. El valor de KI- 67 se encontraron valores mayores del 50%, con una máxima de 80% en los 11 pacientes que contaban con IHQ.

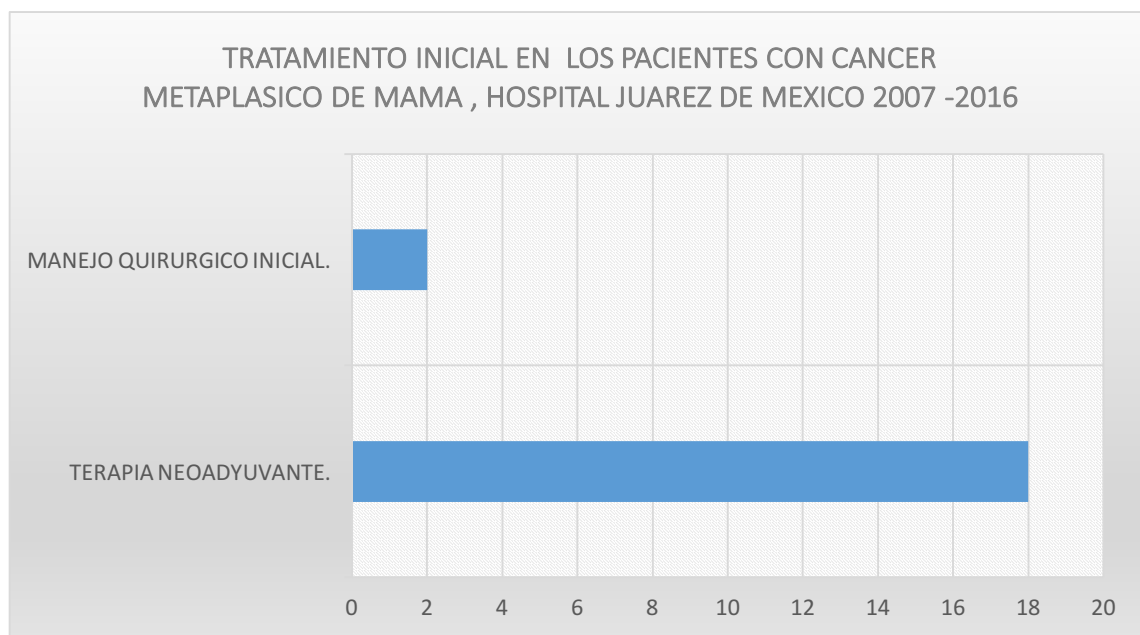
Grafica 4.



El índice de proliferación (ki-67) obtenido en nuestra población pudiera inferir una mayor agresividad de esta estirpe histológico, así mismo un pronóstico desfavorable.

El tratamiento inicial que se realizo fue quimioterapia neoadyuvante y cirugía, de los cuales 18 pacientes (90%) recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclinas y taxanos, así como en algunos pacientes docetaxel y doxorubicina. Solo 2 (10%) pacientes fueron candidatas a cirugía de inicio Mastectomía radical modificada Patey (Ver grafica 5).

Grafica 5.



Las respuesta observadas a quimioterapia fueron pobres, presentes solo en 3 pacientes con respuesta parciales las cuales fueron llevadas a cirugía; Mastectomia radical modificada tipo Patey, con residual en reporte de histopatología en todas las pacientes.

Se realizaron en 4 de las pacientes mastectomia de limpieza por presentar infeccion, sangrado, asi como progresion de tamaño tumoral, durante la administracion de la neoadyuvancia.

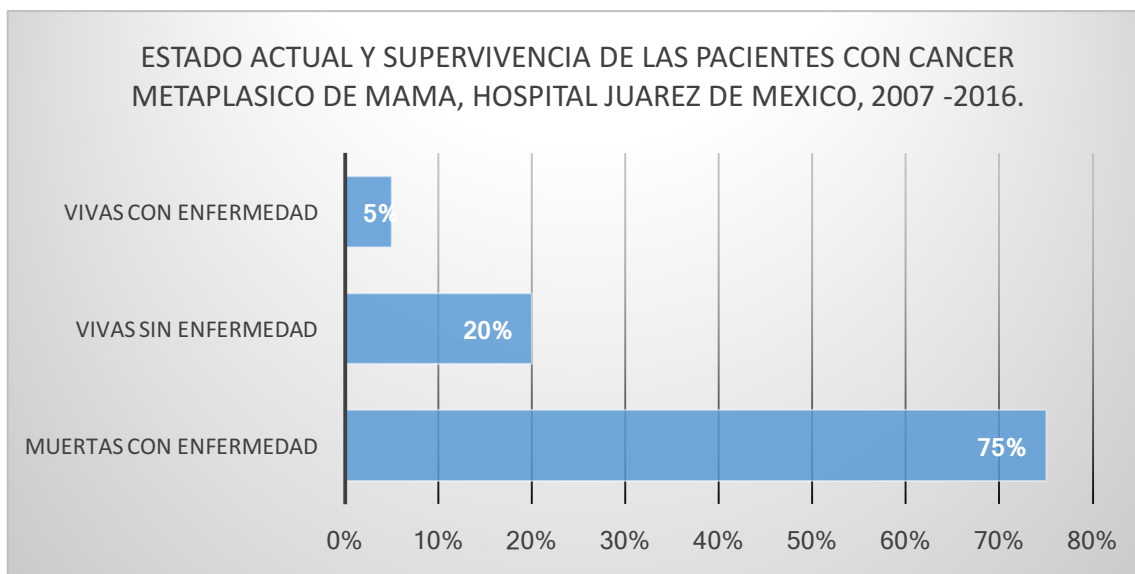
11 pacientes presentaron respuesta estable, por lo que se les administro RT; ciclo mamario completo, 25 fracciones promedio 45 Gy, solo se obtiene respues parcial en 4 pacientes que se

llevaron a manejo quirurgico, Mastectomia radical modificada Patey. 4 pacientes con respuesta estable, por lo que se realiza Mastectomia de limpieza, en 3 pacientes presentaron progresion durante la aplicación de RT falleciendo posteriormente sin concluir tratamiento.

De acuerdo con la supervivencia observada en estos pacientes, el estado actual es: 15 pacientes fallecidos (75%), 4 pacientes vivos sin enfermedad (20%), 1 vivo con enfermedad (5%) (Ver grafica 6); recaída a pulmon actualmente en tratamiento, cabe mencionar que 5 de los pacientes fallecidos no presentaron periodo libre de enfermedad, en 10 de ellos se observo una sobrevida promedio de 3 meses, actualmente se encuentran en vigilancia 4 pacientes con un minimo de 2 meses, un maximo de 108 meses.

Solo se presento una recaída a 6 meses a nivel pulmonar actualmente en tratamiento con quimioterapia.

Grafica 6.



CARACTERISTICAS DE LOS 20 PACIENTES CON CANCER METAPLASICO DE MAMA HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO 2007 -2010.		N	%
EDAD.			
MENOR 40		0	0
MAYOR 40		20	100%
TUMOR.			
TX-T1		0	0
T2		3	15%
T3		7	35%
T4		10	50%
NODULO			
NX-N0		0	0
N1		14	70%
N2		6	30%
N3		0	0
METASTASIS.			
MX		0	0
MO		10	50%
M1		10	50%
ESTADIO CLINICO			
I		0	0
II		4	20%
III		6	30%
IV		10	50%
SUBTIPOMOLECULAR.			
SE DESCONOCE		9	45%
TRIPLE NEGATIVO		8	40%
LUMINAL A		0	0
LUMINA B		3	15%
TERAPIA NEOADYUVANTE.		18	90%
MANEJO QUIRURGICO INICIAL		2	10%
TERAPIA ADYUVANTE		20	100%
ESTATUS ACTUAL			
MUERTO CON ENFERMEDAD		15	75%
VIVO SIN EFERMEDAD		4	20%
VIVO CON ENFERMEDAD		1	5%

DISCUSIÓN

La neoplasia mas frecuente a nivel mundial y en mexico es el cancer de mama, dentro de esta entidad existe el cancer metaplasico de mama, la cual es poco frecuente y poco estudiada, existe multiples series de casos, sin embargo no se a definido un cambio en la pauta en el tratamiento de esta entidad en especifico.

Las 20 pacientes presentadas en nuestro estudio representan el 0.8% de la población general con cáncer de mama, que coincide con lo reportado a nivel mundial del 1%, así mismo muy similar en el estudio de S.A. Barquet Muñoz, et al.: Cáncer Metaplásico, del INCAN, en el cual reportaron una incidencia de 0.24%- 1.35% del total de casos de cáncer de mama en su unidad hospitalaria.¹¹

La edad promedio en nuestra población fue de 60.2 años, en contraste con la población observada en estudios como S.A. Barquet Muñoz, et al y Chao, et al. donde presentaron una edad promedio de 40 años.^{11,13}

Con respecto a la etapa clínica al momento del diagnóstico 50% fueron diagnosticados en etapas clínicas IV, en contraste con lo reportado por otras series. Gibson et al. Encontraron que es más común etapa T2 o mayor (70.5%), y que es más común encontrar estadios II. Tseng, et al, encontraron T2 mayores o iguales, Chao, et al, el estadio al momento del diagnóstico más común fue el II en un 71.4%. con respecto al estudio del INCAN donde sus principales etapas al diagnóstico fueron T3 Y T4 así como N1 y N2, estadios clínicos III o más, siendo estos datos los que se presentan con mayor similitud a nuestra población,^{7,11,13} cabe mencionar que el resto de los que no coinciden con nuestros resultados, no se aplicaron a población hispana, así como fueron realizados en países desarrollados, lo que explicaría el nivel mayor de educación en salud de la población, presentando un mayor porcentaje de paciente diagnosticadas en etapas tempranas y un menor porcentaje de pacientes en etapas clínicas avanzadas.

El 73 % de los 11 pacientes que se pudieron recabar los receptores y el estado del HER-2, fueron negativos, hallazgo similar reportados en el estudio antes comentado del INCAN así como otros estudios como Beatty, et al, Lim, et al. Donde la población reportada represento más del 80% triples

negativos, otras series represento el 100% de su población (Okada, et al. Vela- Chávez, et al. y Gilbert, et al).^{11,15,16}

De acuerdo con la terapia neoadyuvante se administró en 18 (90%) de nuestros pacientes, solo 2 (10%) de estos aún continúan en vigilancia sin evidencia de enfermedad, uno de ellos presento recaída a nivel pulmonar, actualmente en manejo con quimioterapia, el resto se enlistan en los decesos. Lo que coincide con lo reportado en el estudio publicado en el INCAN, que refiere que la neoadyuvancia no es un factor que mejore la sobrevida global, ni el periodo libre de enfermedad, de igual manera se observan los mismos resultados en los estudios de Chen, et al. con la mortalidad presente en el 100% de todos sus pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.^{11, 17}

Dentro del rubro de las pacientes que se manejaron quirúrgicamente de manera inicial, y recibieron posterior manejo adyuvante a base de quimioterapia y radioterapia; 2 (10%) pacientes que actualmente se encuentran en vigilancia sin evidencia de enfermedad, 108 meses y 24 meses respectivamente. Mismos resultados reportados en relación a la adyuvancia fueron presentados por Gibson, et al. con un seguimiento a 35 meses, presentando en el 43% sin datos de enfermedad local o sistémica, en el subgrupo de paciente que recibieron adyuvancia. De lo contrario también existen estudios que muestran que no existe una diferencia significativa en SG (Chao, et al.). Okada; encontró que el cáncer Metaplasico tiene peor pronóstico independiente si recibe terapia adyuvante.^{15,16,17}

El cáncer de mama Metaplasico representa una entidad baja en frecuencia, pero con una mortalidad elevada, no existe suficiente evidencia científica que justifique un cambio en el manejo de esta estirpe histológica, aun es necesario ampliar el campo de investigación con respecto a esta patología.

CONCLUSIONES.

El cancer metaplasico de mama representa una entidad poco frecuente a nivel mundial, misma que se ve reflejada en nuestra unidad hospitalaria, la evolucion clinica presentada en nuestra poblacion presenta una mortalidad elevado, con pobre respuesta a los tratamientos realizados. Con respecto a la etapa clinica al momento del diagnosticos, nuestra poblacion mostro una tendencia en etapas clinica metastasicas y localmente evanzadas, representando un pronostico desfavorable para la sobrevividad de nuestra poblacion.

En la literatura mundial se cuenta con series de casos, sin embargo no se tiene un manejo estandarizado y especifico para esta patologia, continuando el mismo manejo para el resto de las paciente con cancer de mama invasor, cabe mencionar que es de vital importancia individualizar cada paciente de acuerdo a subtipo histologico, subtipo molecular, asi como el resto de los factores pronosticos. El cancer metaplasico de la mama, representan tumores con alta mortalidad, frecuente en poblacion mayor de 50 años, triples negativos, indice de proliferacion (k67) elevados mayores de 50%, diagnosticados con mayor frecuencia en etapas IV.

El presente estudio es de vital importancia al ser el 3ro en poblacion mexicana, presentando diferencias importantes de estudios americanos, europeos y asiaticos. Se deberan tomar en cuenta la realizacion estudios multicentricos para obtener mayor poblacion para determinar con mayor claridad la conducta biologica asi como el tratamiento, en nuestra poblacion. Obteniendo con estos manejos mas especificos, y vigilancia mas estrecha de esta patologia.

GLOSARIO.

Cancer de mama: Es el resultado de mutaciones, o cambios anómalos, en los genes que regulan el crecimiento de las células mamarias, haciéndolo descontrolado.

Cancer de mama metaplasico: Tipo histológico de cáncer de mama que se caracteriza por tener una mezcla heterogénea de adenocarcinoma con componentes fusocelulares, mesenquimatoso u otros componentes epiteliales como carcinoma epidermoide.

Quimioterapia neoadyuvante. Quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico. La quimioterapia neoadyuvante puede administrarse para intentar reducir el tamaño del cáncer, de manera que el procedimiento quirúrgico no tenga que ser tan extenso.

Quimioterapia adyuvante. Quimioterapia administrada posterior a un tratamiento inicial encaminada a destruir micrometastasis, tener mayor control sistémico y reducir recaída.

Mastectomía radical modificada tipo Patey. Tipo de mastectomía donde se incluye la resección del músculo pectoral menor, la grasa interpectoral y los ganglios de Rotter, además de la grasa del hueco axilar.

Periodo libre de enfermedad. el tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.

Sobrevida global: Corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.

Ki67: Proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar células nuevas. Cuantas más células positivas hay, mayor es la velocidad con que se dividen para formar nuevas células.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Consejo Nacional de Población, Proyecciones de la Población de México 2000-2050, <http://www.conapo.gob.mx/>
- 2.- Cárdenas J, Bargalló J-E. Et al. CONSENSO MEXICANO SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO. Séptima Revisión. 2017. Editorial Elsevier.
- 3.- NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial, 17 septiembre 2003
- 4.- Globocan 2012. <http://globocan.iarc.fr/>.
- 5.- Adnan Aydiner, MD et al. Metaplastic Breast Carcinoma Versus Triple-Negative Breast Cancer. *Medicine* Volume 94, Number 52, December 2015.
- 6.- Elizabeth McKinnon, MD; Philip Xiao, MD, Metaplastic Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 139, June 2015.
- 7.- Ioannis-Georgios Tzanninis, et al. Management and Outcomes in Metaplastic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 4, No. 3, 2016 Elsevier Inc.
- 8.- Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana- Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pub Mex* 2016;58:118-131.
- 9.- Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base, *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 166-173.
- 10.- Huvos AG. Lucas JC jr, Foote FW Jr Metaplastic Breast Cancer Rare Form of mammary cancer, *N Y State J med*. 1973; 73: 1078 – 1082.
- 11.- S.A. Barquet Muñoz, et al. Cáncer de mama metaplásico: descripción de factores clínicos, *Gaceta Médica de México*. 2012;148:339-48
- 12.- Al Sayed AD, El Weshi AN, Tulbah AM , et al. Metaplastic carcinoma of the breast clinical presentation, treatment results and prognostic factors. *Acta Oncol*. 2006: 188-195.
- 13.- Chacon RD, Constanzo MV, Triple Negative breast cancer. *Breast cancer Res*, 2010; 12 :S3..

- 14.- Lamy Hamad et. Al. A case metaplastic Breast cancer with prolonged response to simple agent Liposomal Doxorubicin. *Cureus* 8(1)6.
- 15.- Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2010;41:960-70.
16. Vela-Chávez TA, Ruvalcaba-Limón E, Pérez-Sánchez VM, Geist B, Naehrig J, Fend F. EGFR analysis in metaplastic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2008;6:86.
- 17.- Chen IC, Lu YS, Lin CH, Huang CS, Cheng AL. Poor response to systemic chemotherapy in metaplastic carcinoma of breast. *EJC.* 2009;7:289.