



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MORELIA  
"DR. MIGUEL SILVA"



REVISIÓN CLINICOPATOLÓGICA DEL CARCINOMA  
METAPLÁSICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN EL  
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"  
2008-2016

# TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. MÓNICA VILLA MÉNDEZ

ASESORES:

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA  
DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE  
DRA. MA. SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA, MICHOACÁN, MEXICO  
DICIEMBRE 2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

DR. RAUL LEAL CANTÚ  
4433763961 [raulcantu63@live.com](mailto:raulcantu63@live.com)  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ  
3172997 [c\\_arean@yahoo.com](mailto:c_arean@yahoo.com)  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL  
SILVA"

---

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN  
4432546564 [linau98@hotmail.com](mailto:linau98@hotmail.com)  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

---

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE  
3127617 [calidad\\_hgms@hotmail.com](mailto:calidad_hgms@hotmail.com)  
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

DRA. MA. SANDRA HUAPE ARREOLA  
4431704408 [tzutzu1@hotmail.com](mailto:tzutzu1@hotmail.com)  
ASESORA METODOLÓGICA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL  
SILVA"

---

DRA. LORENA VILLAGRAN MEJORADA  
4434107434 [lvillagran@hotmail.com](mailto:lvillagran@hotmail.com)  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PATOLOGIA

---

DRA. MÓNICA VILLA MÉNDEZ  
4434710595 [monica\\_vm7@hotmail.com](mailto:monica_vm7@hotmail.com)  
TESISTA

## DIRECTORIO

DR. RAUL LEAL CANTÚ  
Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ  
Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN  
Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE  
Profesor Titular de Curso de Especialidad de Anatomía Patológica y Médico Especialista Adscrito del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA  
Médico Especialista Adscrito en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DRA. MA. SANDRA HUAPE ARREOLA  
Maestría en ciencias, departamento de investigación en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

DRA. MÓNICA VILLA MÉNDEZ  
Medico Residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



**DEDICATORÍA:**

**A MI HIJA QUE ES LA ALEGRÍA MÁS  
BELLA DE MI VIDA.**

**A MIS PADRES Y A MI ESPOSO, QUE SIN  
ELLOS ESTO NO SERÍA POSIBLE.**



## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis asesores:

Dra. Lorena Villagrán Mejorada, Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe y Dra. Ma. Sandra Huape Arreola, por brindarme su apoyo y asesoría en la realización de este proyecto.

Agradezco a mis profesores:

Dra. Leilanie Arias Gonzáles, Dra. Jazmín Ramírez Muñoz, Dra. Lina U. Hernández Román, Dra. Ana Paola Rojas Villanueva, Dra. Graciela Velázquez Delgado y Q.F.B. Verónica Gómez Ruiz.



## CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| 1. RESUMEN.....  | 7  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....   | 8  |
| 3. MARCO TEÓRICO.....  | 9  |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....   | 21 |
| 5. JUSTIFICACIÓN.....  | 22 |
| 6. OBJETIVOS.....  | 23 |
| 7. MATERIALES Y MÉTODOS.....   | 24 |
| 8. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDAD.....                            | 25 |
| 9. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE<br>LA INFORMACIÓN..... | 27 |
| 10. ASPECTOS ÉTICOS.....   | 27 |
| 11. RESULTADOS.....  | 28 |
| 12. IMÁGENES .....   | 37 |
| 13. DISCUSIÓN.....   | 43 |
| 14. CONCLUSIÓN.....  | 48 |
| 15. REFERENCIAS.....   | 49 |

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO

**OBJETIVO:** Conocer el comportamiento clinicopatológico del carcinoma metaplásico en las pacientes del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia Michoacán, en el periodo de 1ro de enero del 2008 al el 31 de diciembre de 2016. **MÉTODO:** Es una investigación descriptiva, observacional, retrospectiva, longitudinal. Muestra constituida por 18 casos con diagnóstico de carcinoma metaplásico. **RESULTADOS:** Se analizaron 18 casos de carcinoma metaplásico de mama, con edades de 34 a 73 años de edad. La media de edad fue de  $47 \pm 10$  años de edad. El antecedente familiar de cáncer fue del 38.8%. La toma de anticonceptivos orales en 27.7% pacientes. La menarca en un rango de 10 a 15 años, con una media de  $13 \pm 1.4$  años de edad. Menopausia en un 72%. Gestas en un rango de 0 a 17, con una media de  $4.44 \pm 4.3$ , nulíparas en un 16.6%. Lactancia 87%. Habito tabáquico en 11%. La media del tamaño tumoral fue de  $4.79 \pm 2.1$ . El estadio clínico IIA fue el más frecuente (39%). Histológicamente el 61% fueron carcinoma de células escamosas, 17% carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal, 17% carcinoma metaplásico mixto (carcinoma epidermoide con carcinoma de células fusiformes), y 5% carcinoma metaplásico de células fusiformes puro (5%). La presencia de células fusiformes se encontró en 22% de los casos, correspondiente a un carcinoma fusiforme y 3 carcinomas metaplásicos mixtos. Más del 83% de los casos fueron triples negativos. El 28% fallecieron, 11% se encuentran vivas con enfermedad tumoral, 61% pacientes se encuentran vivas sin enfermedad tumoral.

**CONCLUSION:** Los factores de riesgo implicados en su patogénesis son los mismos que para cualquier carcinoma mamario. Son tumores de mayor tamaño, de alto grado histológicos, triples negativos; y ciertos subtipos histológicos pueden influir en el pronóstico de las pacientes (células fusiformes de alto grado), ya que posee un comportamiento más agresivo.

## 2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer poco frecuente, el cual es definido como un grupo heterólogo de neoplasias caracterizado por una mezcla de adenocarcinoma con áreas de células fusiformes, escamosas y/o diferenciación mesenquimal.

Molecularmente presentan mutaciones en el TP53. Clínicamente se presenta en pacientes de mayor edad, como un tumor palpable, grande, de crecimiento rápido.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como carcinoma metaplásico adenoescamoso de bajo grado, carcinoma parecido a la fibromatosis, carcinoma metaplasico escamoso, carcinoma de células fusiformes, carcinoma con diferenciación mesénquima y mixto, de acuerdo a sus componentes histológicos. Inmunohistoquímicamente más del 90% de los casos son triples negativos.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” y en el Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia Michoacán, no se ha realizado un análisis para evaluar el comportamiento clinicopatológico del carcinoma metaplásico de la glándula mamaria; la finalidad de este estudio, es aportar información útil acerca de la conducta biológica del carcinoma metaplásico, con estudios descriptivos, conocer su frecuencia en la población michoacana, factores de riesgo, sus características clinicopatológicas, y conocer si alguna variedad histológica influye en su pronóstico.

### 3. MARCO TEÓRICO

El cáncer de la glándula mamaria es el tumor más frecuente a nivel mundial, y es la causa de muerte más común en mujeres que mueren por neoplasia maligna. Anualmente se diagnostican 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama, de las cuales 522,000 mueren por esta enfermedad.

De acuerdo a la clasificación de la OMS, los tumores de mama se clasifican en Epiteliales, mesenquimales, tumores fibroepiteliales, linfomas y metastásicos. Dentro de los epiteliales se encuentra el carcinoma metaplásico, el cual es una variante de neoplasia maligna poco frecuente, corresponde a menos del 1% del total de los casos de cáncer de mama, por esta misma razón no existen suficientes estudios del mismo. <sup>1,2,3</sup>

| <b>OMS</b>   |
|--|
| <b>Tumores Epiteliales (Carcinoma invasor de mama)</b>     |
| Carcinoma invasor de tipo no específico                    |
| Carcinoma lobulillar                                       |
| Carcinoma tubular  |
| Carcinoma cribiforme                                       |
| Carcinoma mucinoso   |
| Carcinoma medular  |
| Carcinoma con diferenciación apocrina                      |
| Carcinoma con diferenciación en células en anillo de sello |
| Carcinoma micropapilar                                     |
| Carcinoma metaplásico                                      |
| Carcinoma neuroendocrino                                   |

| <b>OMS</b>   |
|--|
| <b>Tumores Epiteliales (Carcinoma invasor de mama)</b> |
| Carcinoma de células acinares                          |
| Carcinoma mucoepidermoide                              |
| Carcinoma polimorfo                                    |
| Carcinoma oncocítico                                   |
| Carcinoma rico en lípidos                              |
| Carcinoma sebáceo                                      |
| Carcinoma papilar                                      |

Fuente: OMS, Clasificación de los tumores de mama. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2012.

El término de carcinoma metaplásico fue introducido por primera vez por Huvos en 1973; se caracteriza por asociar un componente epitelial y un componente mesenquimal. Desde ese momento se han empleados diversos términos en la bibliografía para describir estos tumores, por ejemplo, Tumor mixto mamario, Pseudosarcoma, carcinoma sarcomatoide, carcinoma con metaplasia. En el 2000 la Organización Mundial de la Salud reconoce el carcinoma metaplásico de mama como una entidad patológica única, y lo define como un grupo heterólogo de neoplasias caracterizado por una mezcla de adenocarcinoma con áreas de células fusiformes, escamosas y/o diferenciación mesenquimal. <sup>1</sup>

El origen de las células sarcomatosas presentes en el carcinoma metaplásico, ha sido muy discutido, y la mayoría de las investigaciones, incluyendo estudios de microscopia electrónica, inmunohistoquímica y moleculares muestran características propias de las células epiteliales en las células sarcomatosas, esto sugiere una posible transformación de células carcinomatosas a sarcomatosas. <sup>2,3,4</sup>

Actualmente la incidencia parece incrementarse, lo que es de suma importancia pues este tipo de tumor tiene mayor grado de recurrencia y posee menor tiempo de supervivencia global, lo que le confiere un peor pronóstico.

Se ha asociado con Lesiones precursoras, como abscesos, quistes mamarios, enfermedad crónica relacionada con implantes que motiva la asociación con procesos inflamatorios crónicos.

## **CUADRO CLÍNICO**

Clínicamente la edad de presentación es en pacientes de mayor edad (55-60<sup>a</sup> media) como un tumor palpable, grande, con un tamaño medio de 5cm al momento del diagnóstico, la paciente lo describe de crecimiento rápido y de corta duración.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

## **MACROSCÓPICAMENTE:**

El carcinoma metaplasico de mama se presenta como un tumor de gran tamaño, que se caracterizan por ser sólido, firmes, bien delimitadas, que pueden presentar áreas de necrosis.

## **MICROSCÓPICAMENTE:**

El carcinoma metaplásico es un grupo heterogéneo de carcinomas, del cual podemos encontrar variantes o subtipos: <sup>1,2,3,4,5,6</sup>

- Carcinoma escamoso. <sup>1,2,3,12.</sup>
- Carcinoma adenoescamoso.

- Carcinoma de células fusiformes.
- Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis. <sup>1,2,3,13,14.</sup>
- Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal. <sup>12,13,14</sup>
- Carcinoma metaplásico con producción de matriz.
- Carcinoma mixto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica en:<sup>1</sup>

- ❖ Tipo epitelial.
- ❖ Tipo mixto.

#### CARCINOMA METAPLÁSICO EPITELIAL:

- Carcinoma de células escamosas. <sup>1,2,3,12</sup>
- Adenocarcinoma con diferenciación fusiforme. <sup>1,2,3,13,14.</sup>
- Carcinoma adenoescamoso.

#### CARCINOMA METAPLÁSICO TIPO MIXTO:

- Carcinoma con metaplasia condroide. <sup>1,2,3,16.</sup>
- Carcinoma con metaplasia ósea. <sup>1,2,3,17.</sup>
- Carcinosarcoma.

### **1. CARCINOMA ESCAMOSO.**

Suele localizarse en la zona central de la mama, adyacente a un quiste.

Las células neoplásicas infiltran a manera de nidos, cordones, sabanas, con reacción estromal. Usualmente el infiltrado inflamatorio es prominente.

Puede surgir en áreas que previamente tenían metaplasia epidermoide secundaria a inflamación. La diferenciación varia de bien, moderadamente y pobremente diferenciado, con o sin queratinización.

La Variante **acantolítica** se presenta como formación irregular de espacios con células escamosas atípicas con apariencia pseudoglandular o pseudoangiosarcomatosa; el cual es positivo para citoqueratinas de alto peso molecular, y negativo para marcadores endoteliales. Puede ser puro o mixto con otro tipo de carcinoma.

El pronóstico es similar al del carcinoma sin patrón específico.

## **2. CARCINOMA ADENOESCAMOSO.**

Compuesto por adenocarcinoma y carcinoma escamoso, esto quiere decir que forma estructuras glandulares redondas y nidos epidermoides sólidos o en forma de “coma”, donde ocasionalmente se observan perlas de queratina. El pleomorfismo es mínimo y pocas mitosis o ausentes. Asociado a fibroblastos reactivos.

Comparado a sus otras variedades, generalmente son de menor tamaño (<2cm).

Se parece al adenoma siringomatoso del pezón.

En general el carcinoma adenoescamoso es de buen pronóstico.

## **3. CARCINOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES.**

El carcinoma de células fusiformes se presenta como su nombre lo dice con la presencia de células fusiformes puras o con elementos epitelioides y heterólogos. Generalmente acompañado de infiltrado linfocítico.

Expresa marcadores mioepiteliales (p63, actina de músculo liso y actina de músculo específico). Puede clasificarse como carcinoma Sarcomatoide o carcinoma mioepitelial.

Las metástasis a ganglios linfáticos son infrecuentes, pero el pronóstico global es malo.

Se debe de hacer diagnóstico diferencial con fibrosarcoma, osteosarcoma, mioepitelioma, histiocitoma fibroso maligno y tumor phyllodes.

#### **4. CARCINOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES DE ESCASA MALIGNIDAD CON ESTROMA TIPO FIBROMATOSIS.**

Formado por células fusiformes de pequeños núcleos y muy anodinos, parecidos a los fibroblastos.

Pueden mostrar áreas pequeñas con células de aspecto epitelioides. Presentan escasa celularidad, y en ocasiones con colágeno estromal abundante.

Su pronóstico es favorable, ya que se consideran de bajo grado, pero se han descrito metástasis a distancia.

## **5. CARCINOMA METAPLÁSICO CON DIFERENCIACIÓN MESENQUIMAL.**

Este tipo de carcinoma metaplasico esta compuesto por: cartílago, hueso, músculo, diferenciación neuroglial con áreas carcinomatosas dispuestas en glándulas, túbulos, nidos solidos y/o focos escamosos.

## **6. CARCINOMA METAPLÁSICO CON PRODUCCIÓN DE MATRIZ.**

Es un subgrupo de carcinomas metaplásico con elementos mesenquimales con elementos epiteliales. La matriz consiste en material homogéneo extracelular, por lo general abundante, puede tener una apariencia cartilaginosa, mixoide o colagenosa y se caracterizan por tener un estroma abundante.

Inmunohistoquímicamente son CD99 positivos, a diferencia de los sarcomas primarios de mama o metastásicos, los cuales son CD99 negativos. P63 es positivo y negativo en sarcomas primarios.

## **7. CARCINOMA METAPLÁSICO MIXTO.**

Formado por más de un subtipo de carcinoma metaplásico.

Otras clasificaciones solo lo dividen en dos categorías, escamoso y heterólogo o pseudosarcomatoso. Aunque esta clasificación la mencionan algo arbitraria debido a que algunos tumores exhiben o muestran ambos tipos.

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

No hay hallazgos radiológicos específicos, en general tienden a ser más grandes, con una media de 2.5 a 4.5cm.

### **Mamografía:**

El carcinoma metaplásico en mamografía se muestra como un tumor lobulado o irregular, son parcialmente circunscritos y parcialmente mal definidos.

Las calcificaciones son ausentes o tenues, en caso de que el tumor produzca matriz extracelular, o bien osificación, las calcificaciones pueden ser prominentes.

### **Ecografía:**

Se manifiestan como nódulos mal delimitados, hipocogénicos y heterogéneos.

La presencia de microcalcificaciones puede utilizarse como criterio para diferenciar un carcinoma ductal in situ con un carcinoma metaplásico, por lo general en el ductal in situ son menores de 0.1mm, mientras que en el carcinoma metaplásico son mayores (0.7mm). <sup>2,4,5,6,19</sup>.

### **Resonancia Magnética:**

Algunos estudios informan que los carcinomas metaplásicos tienen contornos espiculados y una intensidad de señal variable en las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2.

## **INMUNOHISTOQUÍMICA**

Más del 90% de los casos son negativos a receptores de estrógenos, progesterona y HER2.

La expresión de citoqueratinas 5/6 y citoqueratina 14 y EGFR son positivos.

P63 es un homólogo del p53, es positivo en más del 90% de los carcinomas metaplásicos, y sirve como un marcador útil para identificar células mioepiteliales y epidermoides con reactividad nuclear; en raras ocasiones es positivo en células epiteliales glandulares.

P63 es negativo para fibroblastos, miofibroblastos y tumores phyllodes, por lo cual es muy útil para distinguir estas lesiones del carcinoma metaplásico.

Muchos carcinomas metaplásicos muestran positividad para más de un marcador mioepitelial (actina de musculo liso, CD10, miosina) son expresados también en los componentes sarcomatoides de muchos de estos tumores, pero con menor consistencia que el p63. <sup>1,2,3,4,5,20,21.</sup>

## **PERFIL GENÉTICO**

Mutaciones en el TP53 es lo que con mayor frecuencia presenta este tipo de cáncer. La pérdida de CDKN2A (p16) y PTEN son encontrados en un subgrupo. Otros son mutaciones en el PIK3CA, CTNNB1 (26% de los casos). <sup>1,2,3,4.</sup>

## **PRONÓSTICO Y METÁSTASIS**

Los datos sobre el pronóstico son limitados debido a la escasa frecuencia, pero existen reportes donde se menciona que son de peor pronóstico, probablemente a que se diagnostican en un estadio más avanzado, son triple negativo, por lo tanto no existe tratamiento hormonal dirigido, y por presentar resistencia al tratamiento con quimioterapia. <sup>22,23.</sup>

Estudios demuestran que algunos subtipos de carcinoma metaplásico tienen pronóstico favorable, aunque en si el pronóstico en general es incierto.

Las metástasis a ganglios linfáticos axilares son menos frecuentes comparado con el carcinoma ductal infiltrante, con una incidencia de 6-30%.

La vía metastásica es hematológica, donde los organos afectados más frecuentemente son hígado, pulmón y cerebro.

La supervivencia global descrita a 5 años del carcinoma metaplásico de mama es de 35-62% y se relaciona con el estadio y tamaño tumoral.

## **FACTORES PRONÓSTICO** <sup>23,25,26.</sup>

- Tipo histológico (carcinoma de células fusiformes, confiere peor pronóstico). Carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa tiene mejor sobrevida (65% a 5 años), comparado con carcinoma metaplásico con **componente sarcomatoso** (40% a 5 años).
- Estado de los receptores hormonales.
- Tamaño: mayor de 4cm de diámetro le confiere pronóstico desfavorable.
- Compromiso linfático.
- Presencia de metástasis.

## **TRATAMIENTO**

Las opciones terapéuticas son limitadas, debido a que la mayoría de los carcinomas metaplásicos de mama son receptores hormonales negativos y HER2 negativo, no se cuenta con terapia específica dirigida; actualmente se están

realizando estudios moleculares para utilizar posibles dianas terapéuticas.  
24,25,26,27,28.

El tratamiento quirúrgico es el manejo adecuado, empleándose la mastectomía radical por el gran tamaño tumoral al diagnóstico.

Se debe realizar linfadenectomía o técnica del ganglio centinela con las mismas indicaciones que en carcinomas no metaplásicos.

### **Radioterapia**

Algunos estudios han demostrado que el empleo de radioterapia reduce el riesgo de recaída local y mejora la supervivencia.<sup>27.</sup>

### **Quimioterapia**

El empleo de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, no parece proporcionar un beneficio en comparación con los otros subtipos histológicos de cáncer de mama.  
28.

Sin embargo, algunas series de casos reportan que pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante tenían mejor sobrevida global en comparación con los que no recibieron.<sup>28.</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- **CARCINOMA BASOCELULAR DE PIEL:**  
Se origina de la piel o de los apéndices cutáneos, donde en ocasiones puede involucrar el parénquima mamario subyacente.

- TUMOR PHYLLODES:

El tumor Phyllodes con sobrecrecimiento estromal prominente, se puede parecer al Carcinoma Metaplásico con células fusiformes. La asociación de con rabdomyosarcoma o liposarcoma es más frecuente en tumor phyllodes.

En este caso es útil el empleo de inmunohistoquímica ya que el componente estromal maligno en el tumor phyllodes es negativo para citoqueratinas, y positivo para CD34.

- SARCOMA PRIMARIO O METASTASICO

El sarcoma primario más frecuente en mama es el ANGIOSARCOMA, algunas veces puede ser secundario a irradiación previa o linfedema crónico.

Los sarcomas primarios de mama, que carecen del componente epitelial, por lo que la inmunohistoquímica es indispensable. El componente epitelial del carcinoma metaplásico es positivo para citoqueratinas de bajo peso molecular, proteína S-100, antígenos de membrana, mientras que los sarcomas son negativos.

Cuando se trata de una metástasis de un sarcoma, por lo general es conocido el sitio primario del sarcoma.

La importancia de hacer la diferenciación en un sarcoma primario de un carcinoma metaplásico es que los primarios tienen un índice de recidiva local alto, no así con los carcinomas metaplásicos. En los sarcomas primarios está indicado el tratamiento adyuvante, y en el carcinoma metaplásico no, ya que no se cuenta con evidencia de que sea eficaz esta terapia.

- TUMORES EPITELIALES-MIOEPITELIALES:  
Neoplasias infrecuentes en mama, las cuales esta compuestas por dos poblaciones de células con características luminales y mioepiteliales.

El componente mioepitelial puede tener un aspecto fusiforme, con producción de matriz. Es importante su diferenciación debido a que en algunas muestran mejor pronóstico comparado con el carcinoma metaplásico, como el caso de un carcinoma adenoideo quístico.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El carcinoma metaplásico de mama, es un subtipo de cáncer de mama poco frecuente, que merece interés debido a que se describe que son neoplasias de mal pronóstico, por poseer un potencial biológico maligno mayor comparado con el carcinoma ductal y lobulillar infiltrante (neoplasias más comunes de la glándula mamaria).

Estos tumores se asocian a baja frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales, pero en discordancia mayor frecuencia de metástasis a órganos distantes como cerebro y pulmón.

En la actualidad se cuenta con pocos estudios sobre el carcinoma metaplásico de mama, posiblemente por su baja frecuencia y cierta dificultad diagnóstica asociada a sus peculiaridades histopatológicas, por tal razón justifica una revisión y discusión de la literatura médica.

En este hospital no se ha realizado un análisis cuidadoso del carcinoma metaplásico, ya que es importante conocer la evolución clínica de las pacientes, la frecuencia, el comportamiento biológico, las características histopatológicas y los factores asociados.

## 5. JUSTIFICACIÓN.

De acuerdo a registros epidemiológicos, el cáncer de mama en México representa una de las principales causas de muerte en mujeres, con una incidencia del 21.2% y una mortalidad anual de 5,217 casos. El carcinoma metaplásico representa el 0.25 al 1% de todos los cánceres de mama diagnosticados anualmente, por lo cual es un subtipo de cáncer de mama de importancia diagnóstica, ya que se considera que tiene un potencial biológico maligno mayor que el carcinoma ductal y lobulillar infiltrantes.

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se reciben biopsias y/o mastectomías de pacientes de la misma institución y del Centro Estatal de Atención Oncológica de Michoacán, por ser Hospitales de referencia del estado; y son analizados macroscópicamente y microscópicamente, para dar así un diagnóstico certero. El carcinoma metaplásico requiere un estudio anatomopatológico, pues no existen hallazgos clínicos o de imagen específicos.

El laboratorio cuenta con el equipo y personal especializado para el procesamiento de los especímenes e interpretación diagnóstica (Químicos farmacobiólogos, histotecnólogos y médicos anatomopatólogos con subespecialidad en patología oncológica).

La finalidad de este estudio, fué aportar información útil acerca de la conducta biológica del carcinoma metaplásico de mama, con estudios descriptivos de los casos, para conocer los casos por año, factores de riesgo, sus características clinicopatológicas, y conocer si alguna variedad histológica influye en su pronóstico.

El laboratorio cuenta con un registro de 18 casos de carcinoma metaplásico de mama desde el 2008 al 2016, lo cual es un numero considerable para ser revisados y evaluar su comportamiento clinicopatológico.

## 6. OBJETIVOS:

### **Objetivo general:**

- Conocer el comportamiento clinicopatológico del carcinoma metaplásico en las pacientes del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia Michoacán, en el periodo de 1ro de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2016.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer la frecuencia de los casos de carcinoma metaplásico de mama diagnosticados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.
- Identificar los factores de riesgo asociados y el Comportamiento clínico del carcinoma metaplásico.
- Conocer las variantes morfológicas más frecuentes del carcinoma metaplásico de mama.
- Identificar los factores histo-pronósticos presentes.
- Conocer la concordancia diagnóstica interobservador.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

- **Tipo y clasificación del estudio:**

Es una investigación descriptiva, observacional, retrospectiva, longitudinal.

- **Universo o población:**

-Todos los reportes histopatológicos con diagnóstico de carcinoma metaplásico de mama del departamento de anatomía patológica (laminillas).

-Pacientes diagnosticadas con carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” y el Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia Michoacán, durante el periodo del 1ro de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2016.

- **Muestra.**

Muestra no probabilística a conveniencia por intervalo de 2008 a 2016.

- **Definición de las unidades de observación:**

-Expedientes clínicos.

-Reportes con diagnóstico histopatológico.

-Laminillas.

- **Criterios de inclusión:**

Todos expedientes de las pacientes con diagnósticos de carcinoma metaplásico de mama que cuenten con expediente clínico completo, reporte histopatológico confirmado, con bloques de parafina y laminillas.

- **Criterios de exclusión:**

Falta del expediente clínico o incompleto. Ausencia de bloques y/o laminillas.

- **Criterios de eliminación:**

Expediente clínico que no se localiza, o reporte histológico o laminillas ausentes.

## 8. Definición de variables y unidades de medida:

| Objetivo específico  | Variable  | Clasificación de variable | Unidad de medida        |
|--|---|---------------------------|-------------------------|
| <b>Conocer los casos por año de carcinoma metaplásico de mama diagnosticados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”</b> | Casos por año   | Cuantitativa              | Número de casos por año |
| <b>Identificar los factores de riesgo asociados</b>  | Edad  | Cuantitativa              | Años cumplidos          |
|  | Antecedente de cáncer   | Cualitativa dicotómica    | Si / no                 |
|  | Anticonceptivos   | Cualitativa dicotómica    | Si/ no                  |
|  | Menarca   | Cuantitativa              | Edad en años            |
|  | Menopausia  | Cualitativa nominal       | Marcar con una X        |
|  | Gestas  | Cuantitativa              | Numero                  |
|  | Lactancia   | Cualitativa nominal       | Marcar con una X        |
|  | Tabaquismo  | Cualitativa nominal       | Marcar con una X        |
| <b>Comportamiento clínico del carcinoma metaplásico</b>  | Localización del tumor  | Cualitativa               | Cuadrante               |
|  | Tamaño del tumor  | Cuantitativa              | Centimetro              |
|  | Estadio (TNM): I,II,III,IV.   | Cualitativa nominal       | Marcar con una X        |
|  | Metastasis  | Cualitativa dicotómica    | Si / no                 |
|  | Seguimiento:<br>-Muerta con enfermedad tumoral.<br>-Viva con enfermedad tumoral.<br>-Viva sin enfermedad tumoral. | Cualitativa nominal       | Marcar con una X        |

| Objetivo específico  | Variable   | Clasificación           | Unidad de medida     |
|--|--|-------------------------|----------------------|
| <b>Conocer las variantes morfológicas más frecuentes del carcinoma metaplasico de mama</b> | Clasificación:<br>-Carcinoma adenoescamoso de bajo grado.<br>-Carcinoma metaplásico parecido a la fibromatosis.<br>-Carcinoma de células escamosas.<br>-Carcinoma de células fusiformes.<br>-Carcinoma con diferenciación mesenquimal.<br>-Carcinoma mioepitelial. | Cuantitativa            | Marcar con una X     |
| <b>Identificar los factores histopronósticos presentes.</b>                                | Tipo histológico   | Cualitativa nominal     | Marcar con una X     |
|  | Grado histológico: I,II,III.   | Cuantitativa nominal    | Marcar con una X     |
|  | Células fusiformes   | Cualitativa dicotómica  | Si /no               |
|  | Receptores hormonales:<br>-Estrógenos<br>-Progesterona<br>-HER2/NEU  | Cualitativa dicotómica. | Positivo o negativo. |
| <b>Conocer la concordancia diagnostica interobservador</b>                                 | Concordancia interobservador   | Cualitativa dicotómica  | Si / No              |

## **9. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Se conformó una base de datos electrónica donde se vaciaron los formatos elaborados, las variables del estudio, y así se realizó el análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, proporciones y porcentajes, se procesó la información en el programa estadístico SSPS, y se presentó la información en tablas y gráficos.

## **10. ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación médica respetó el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las pacientes de este estudio.

Este estudio no presenta riesgo para el paciente, ninguna información será utilizada con fines de lucro.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité local de investigación y de ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de Morelia Michoacan.

## 11. RESULTADOS

Del archivo del departamento de anatomía patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se detectaron 18 casos de carcinoma metaplásico de mama, en el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2016. (Tabla 1).

El año 2016 fue el que presentó mayor cantidad de casos diagnosticados de carcinoma metaplásico mamario, con 4 casos correspondiente al 22.22%, y en el año 2009 no se registró ningún caso.

| <b>Casos por año</b> |            |
|----------------------|------------|
| <b>2008</b>          | 1 (5.55%)  |
| <b>2009</b>          | 0          |
| <b>2010</b>          | 1 (5.55%)  |
| <b>2011</b>          | 2 (11.11%) |
| <b>2012</b>          | 1 (5.56%)  |
| <b>2013</b>          | 3 (16.67%) |
| <b>2014</b>          | 3 (16.67%) |
| <b>2015</b>          | 3 (16.67%) |
| <b>2016</b>          | 4 (22.22%) |
| <b>TOTAL</b>         | 18         |

Tabla 1. Casos por año de carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Las edades de las pacientes al momento del diagnóstico tuvieron un rango de 34 a 73 años de edad. La media de edad fue de  $47 \pm 10$  años de edad.

En cuanto al antecedente familiar de cáncer 38.8% de los casos (7 /18) tenían el antecedente, y 61.2% (11/18) no presentaban antecedente del mismo.

La toma de anticonceptivos orales se presentó en el 27.7% (5/18), y el 72.3% (13/18) no utilizaban este método.

La menarca en las 18 pacientes fue la de menor edad de 10 años y la de mayor edad a 15 años, con una media de  $13 \pm 1.4$  años de edad.

La mayoría de las pacientes están en menopausia 72% (13/18). El resto correspondiente a 28% (5/18) continuaban con sus ciclos menstruales, 4 eran menores de 40 años y 1 paciente contaba con 41 años.

El 16.66% (3/18) de los casos eran pacientes nulíparas, correspondiente a las edades de 35, 49 y 54 años respectivamente.

Las gestas de las 18 pacientes, fue un rango de 0 a 17, con una media de  $4.44 \pm 4.3$ .

De las 18 pacientes, el 83.33% de los casos tuvieron gestas, de las cuales el 13% (2/15) no dieron lactancia, y el 87% (13/15) dieron lactancia.

El 11% (2/18) de los casos refirieron hábito tabáquico positivo, y el 89% hábito tabáquico negativo (16/18).

En cuanto a la mama afectada, la mitad de los casos (50%) fueron en mama derecha y la otra mitad (50%) en mama izquierda.

La localización del cuadrante afectado, no se pudo valorar específicamente en los 18 casos, pero de los registrados la mayoría se localizan en cuadrante superior externo y retroareolar. (Figura 9, 10 y 11).

El rango del tamaño tumoral fue de 2 a 9cm, con una media de  $4.79 \pm 2.1$ . (Imagen 1, 2 y 3).

El estadio clínico IIA fue el más frecuente con 39% de los casos (7/18), seguido del estadio clínico IIB con un 28% de los casos (5/18), después el estadio clínico IIIB con 22% de los casos (4/18), y por último el estadio clínico IIIC con 11% de los casos (2/18). (Figura 1).

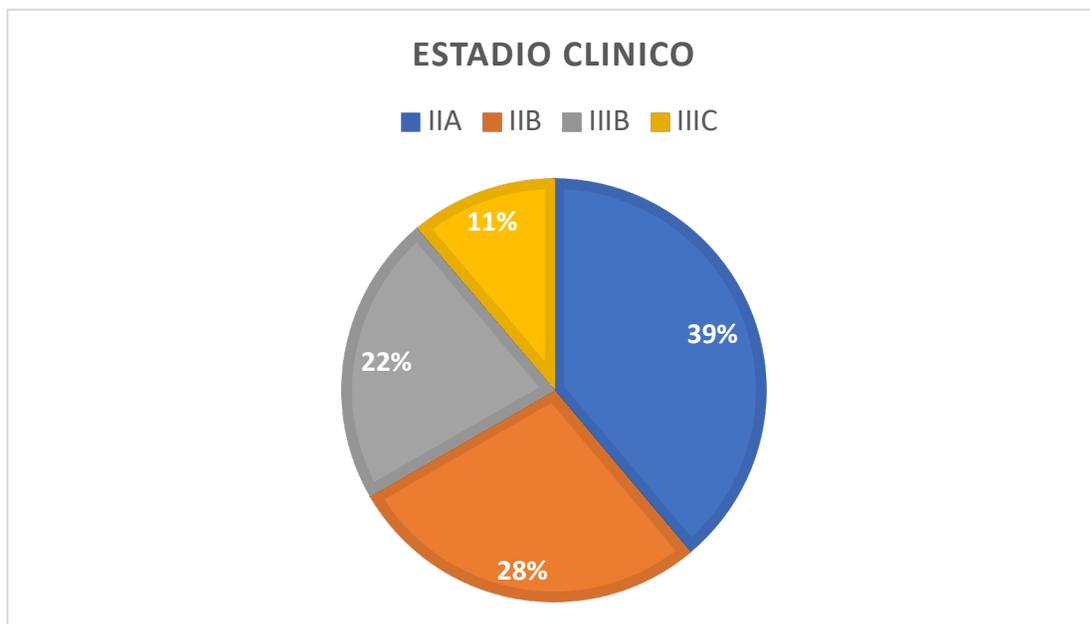


Figura 1. Estadio clínico de carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Archivo clínico del Centro Estatal de Oncología.

Las metástasis se presentaron en 5 pacientes correspondientes al 28% de los casos, de las cuales los órganos afectados fueron pulmón, hueso y sistema nervioso central. (Figura 2).

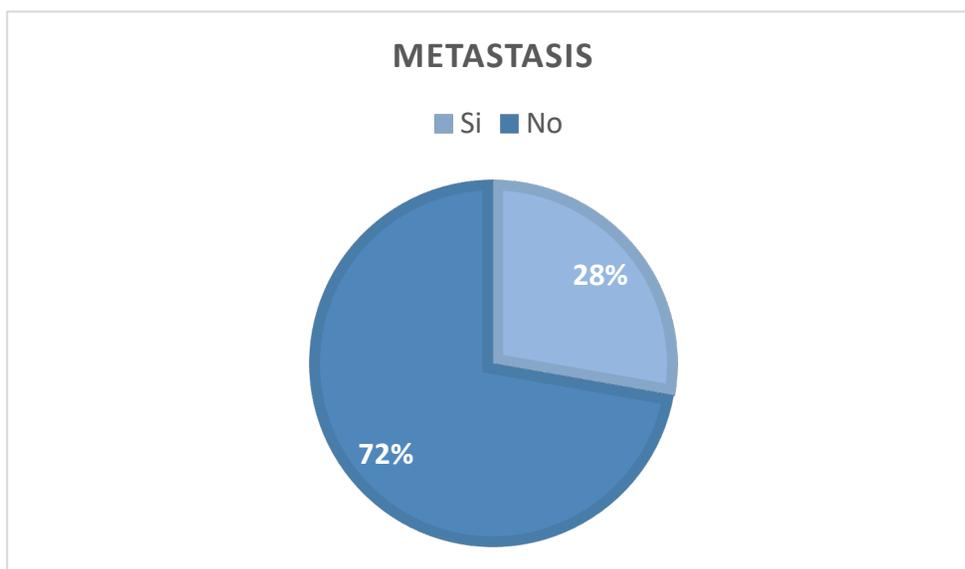


Figura 2. Metástasis de carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Archivo clínico del Centro Estatal de Oncología.

El estado actual de las pacientes, 5 (28%) pacientes fallecieron, 2 (11%) pacientes se encuentran vivas con enfermedad tumoral, 11 (61%) pacientes se encuentran vivas sin enfermedad tumoral. (Figura 3).

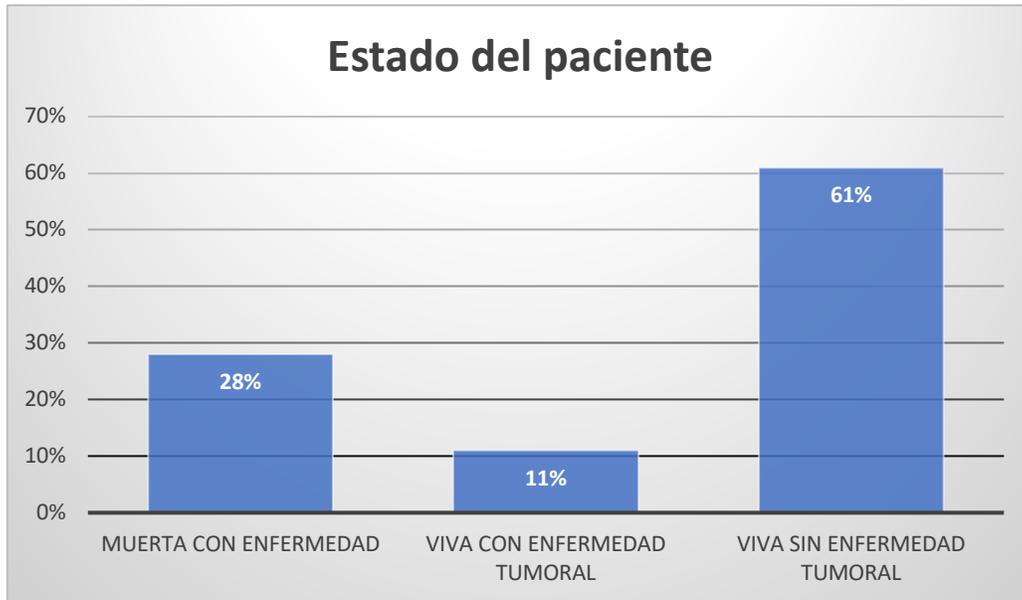


Figura 3. Estado del paciente con carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016..

Fuente: Archivo clínico del Centro Estatal de Oncología.

La revisión de laminillas con Hematoxilina-eosina, se llevó a cabo por medio de 2 médicos anatómo-patólogos, por microscópica óptica, y se clasificaron los casos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 61% correspondió a carcinoma metaplásico de células escamosas (11/18) (imagen 4 y 5); 17% a carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal (3/18) (Imagen 6, 7 y 8), 17% a carcinoma metaplásico mixto (3/18), y 5% a carcinoma metaplásico de células fusiformes puro (1/18). (figura 4).

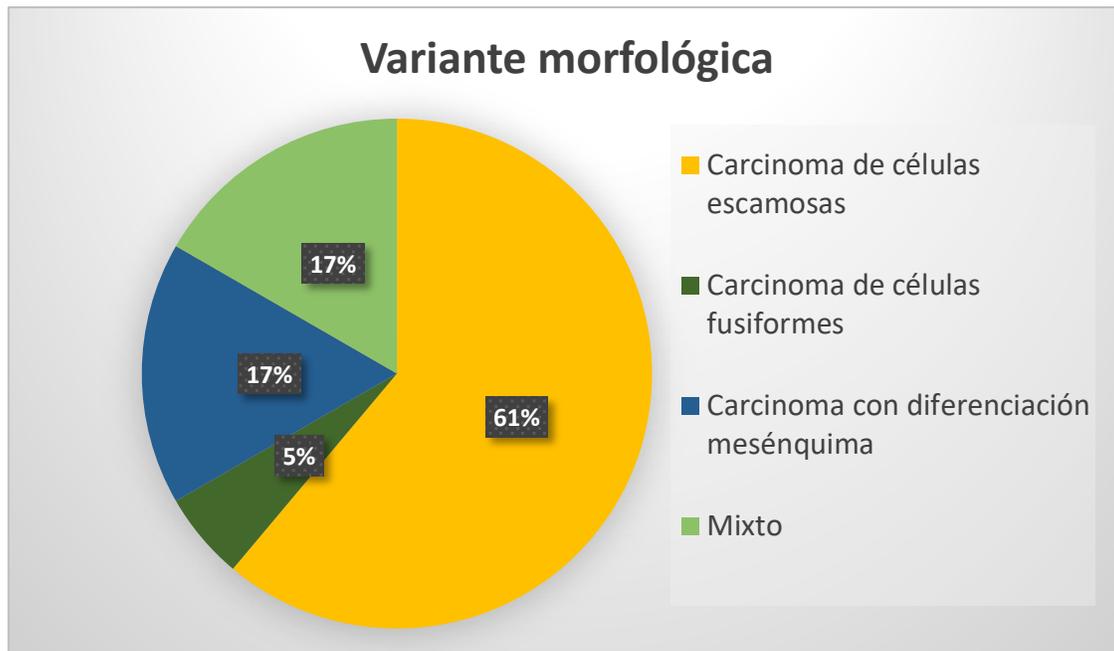


Figura 4. Variantes morfológicas del carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

No se presentó ningún caso de carcinoma adenoescamoso de bajo grado, carcinoma metaplásico parecido a fibromatosis ni carcinoma metaplásico mioepitelial.

De los 3 carcinomas metaplásicos mixtos, los 3 (100%) correspondían a la variedad de carcinoma epidermoide con carcinoma de células fusiformes.

Posteriormente se valoró histológicamente la presencia de células fusiformes de alto grado (Imagen 6, 7 y 8), refiriéndonos a esta como hiper celularidad, atipia nuclear y presencia de mitosis (10mitosis en 10 campos de alto poder).

De acuerdo a esto, los resultados fueron que 22% (4/18) presento células fusiformes, de los cuales uno fué carcinoma fusiforme y 3 carcinomas metaplásicos mixtos (células fusiformes con carcinoma escamoso). (Figura 5; Imagen 9, 10 y 11).

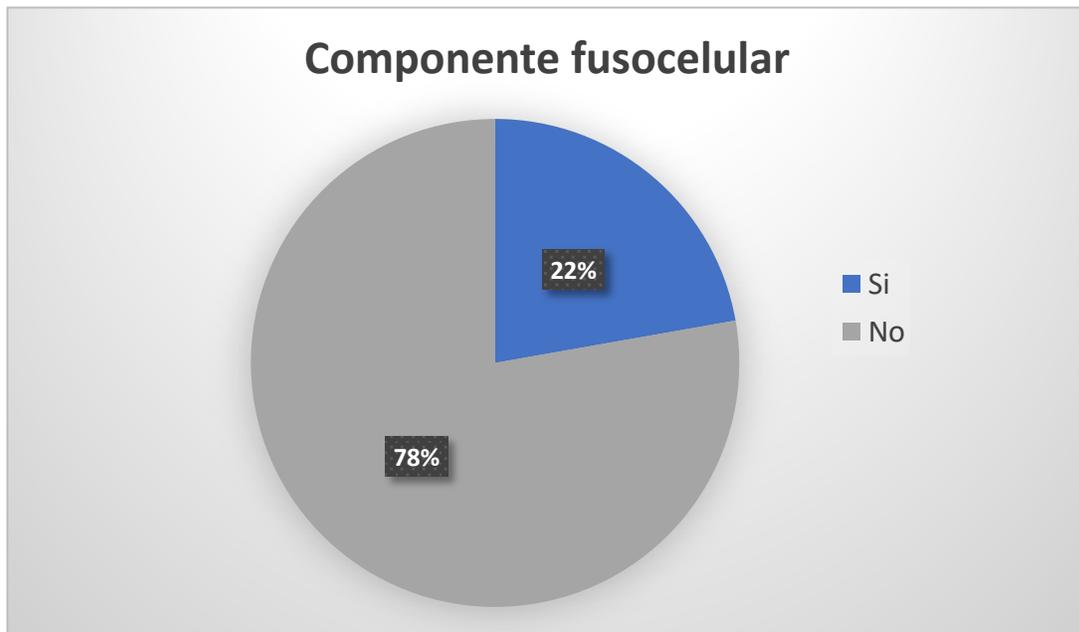


Figura 5. Componente fusocelular del carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

El estudio de inmunohistoquímica se realizó en los 18 casos (Receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2/NEU), donde la mayoría de los casos fueron triples negativos (83%). Específicamente receptores de estrógenos y progesterona fueron negativos en el 94% y Her2/Neu negativo en un 83%. (Figura 6,7,8).

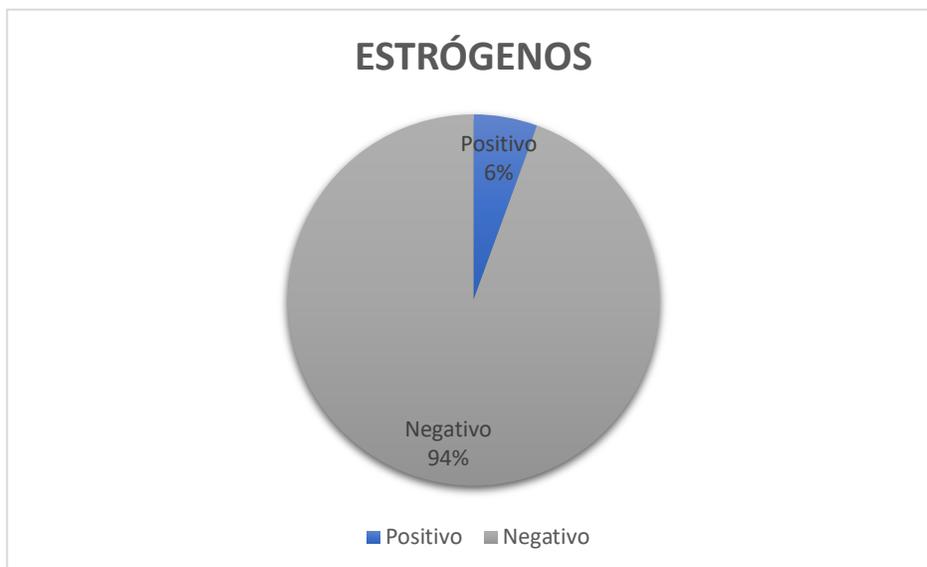


Figura 6. Receptores de estrógenos en carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

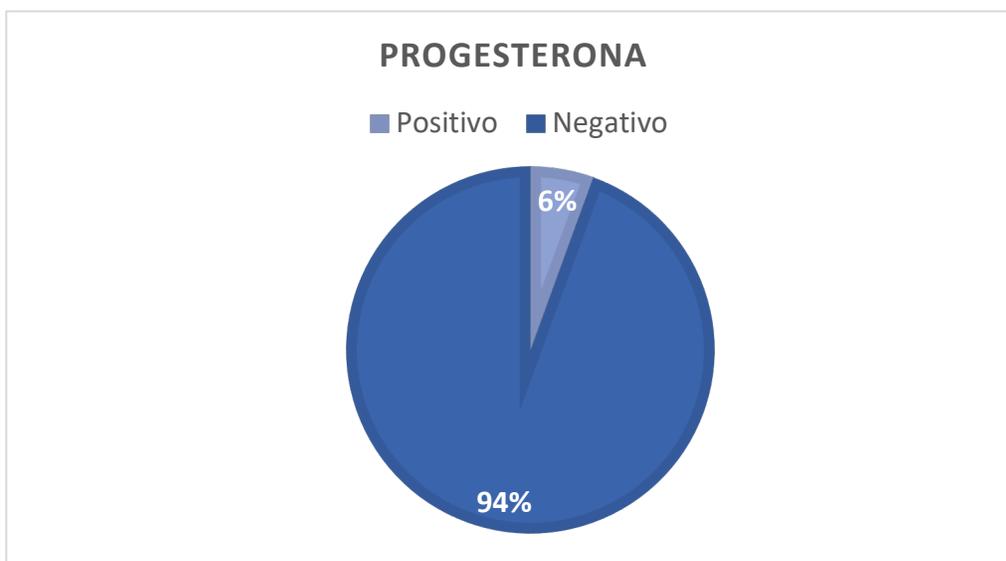


Figura 7. Receptores de progesterona en carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

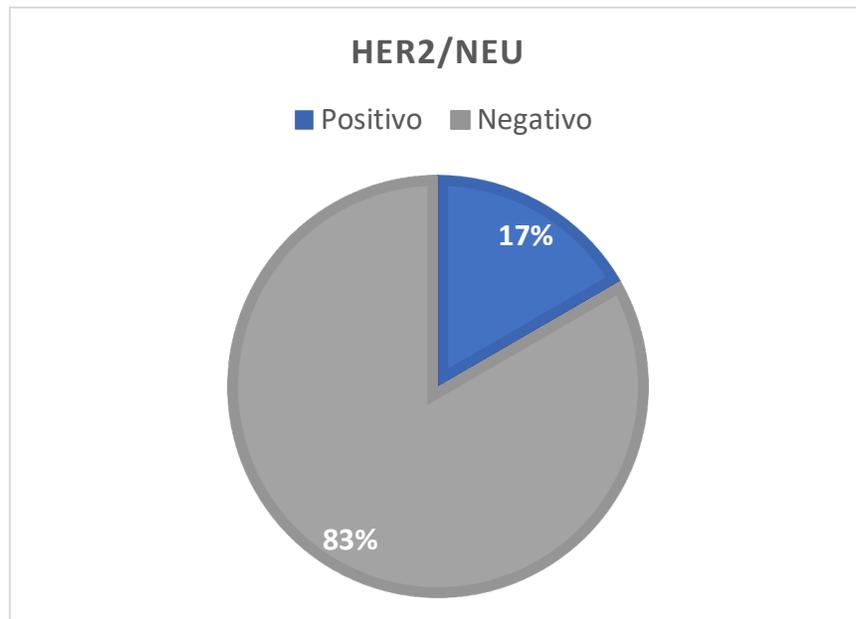


Figura 8. Receptores de Her2/NEU en carcinoma metaplásico de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, 2008 – 2016.

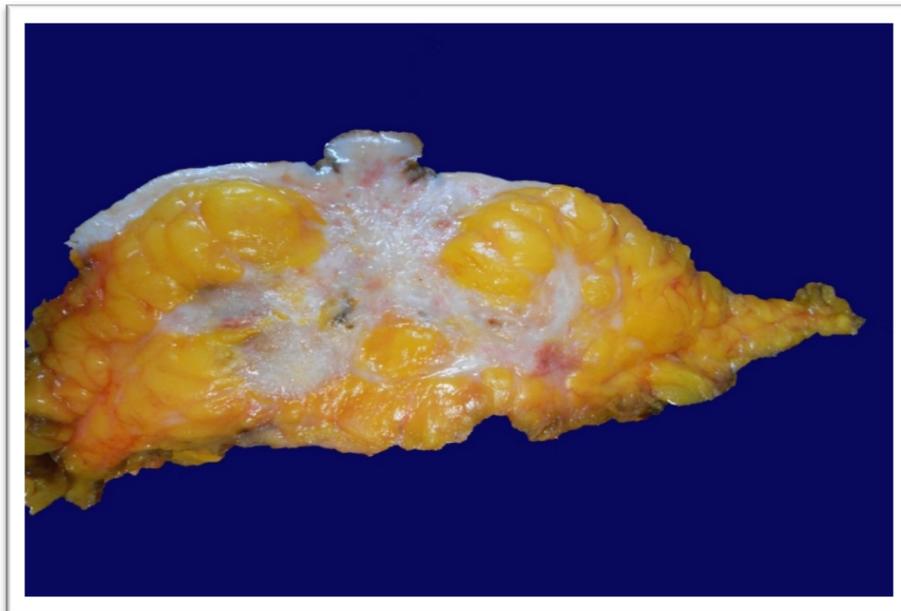
Fuente: Base de datos del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

La evaluación de la concordancia interobservador, 2 médicos anatómo-patólogos analizaron de manera independiente a manera de doble ciego las laminillas teñidas con Hematoxilina – Eosina, que fueron recuperadas del archivo del departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, donde la concordancia interobservador en el reporte histopatológico fue del 100%.

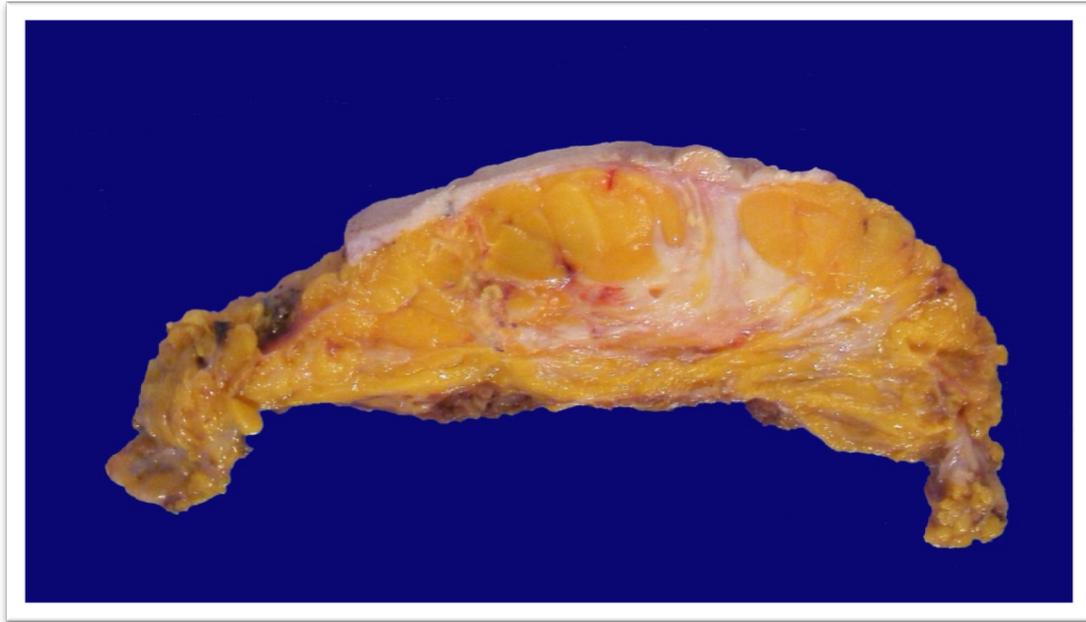
## 12. IMÁGENES.



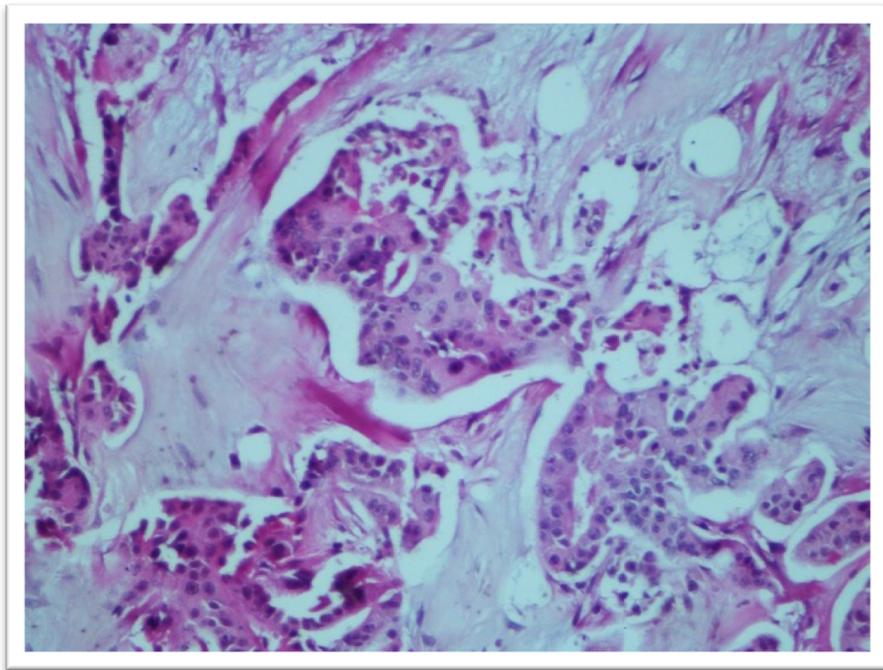
**Imagen 1.** Carcinoma metaplásico. Tumor que ulcera la piel, de grandes dimensiones.  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



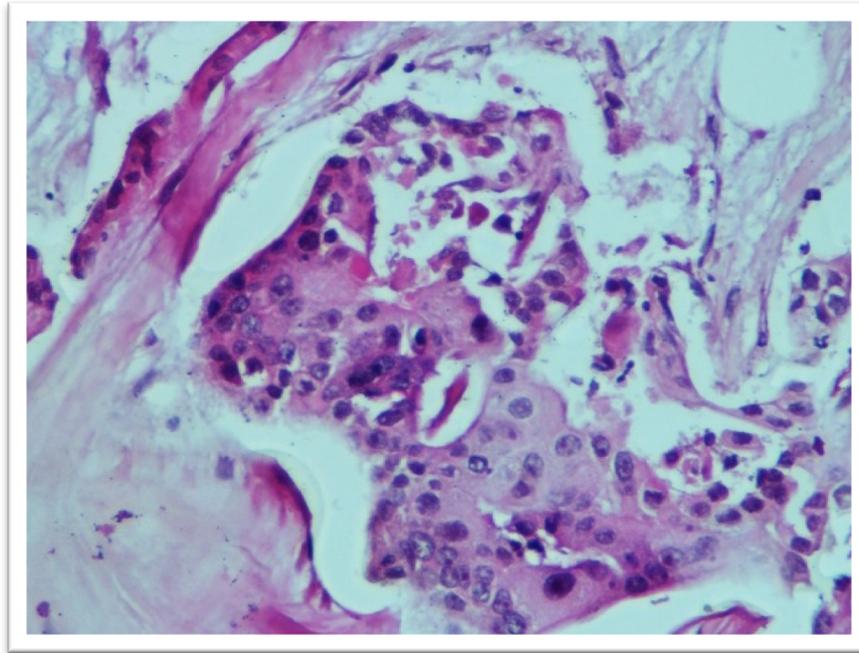
**Imagen 2.** Carcinoma metaplásico. Tumor retroareolar de más de 5cm, de bordes infiltrantes.  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



**Imagen 3.** Carcinoma metaplásico. Tumor retroareolar.  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

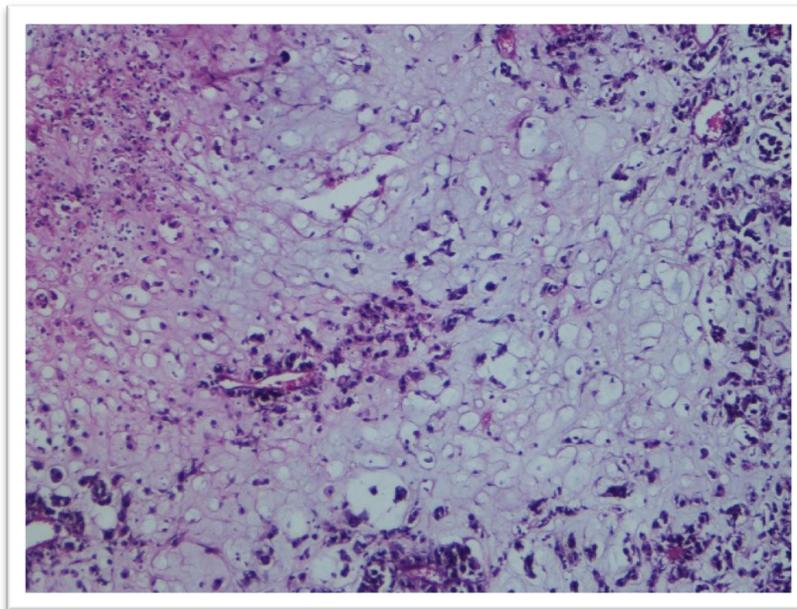


**Imagen 4.** Carcinoma metaplásico de tipo células escamosas. (Tinción Hematoxilina-Eosina).  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



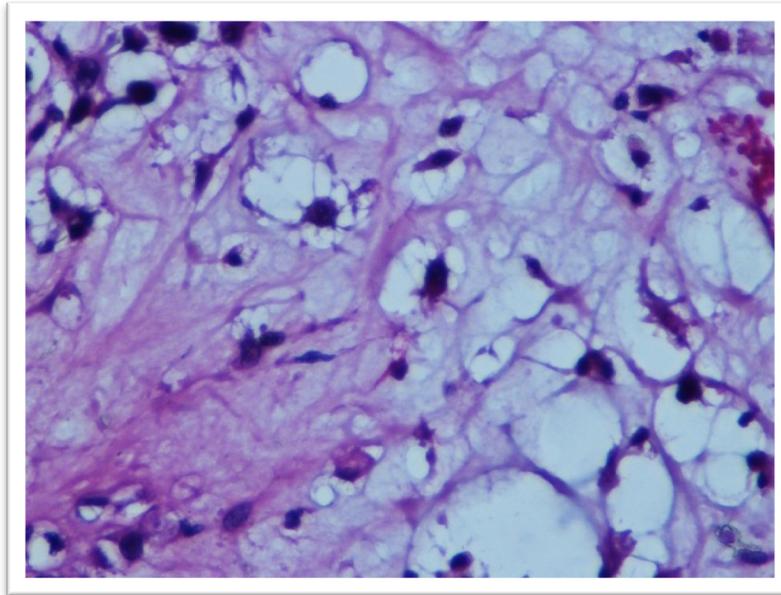
**Imagen 5.** Carcinoma metaplásico de células escamosas. Se observa queratinización individual. (Tinción Hematoxilina- Eosina).

Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

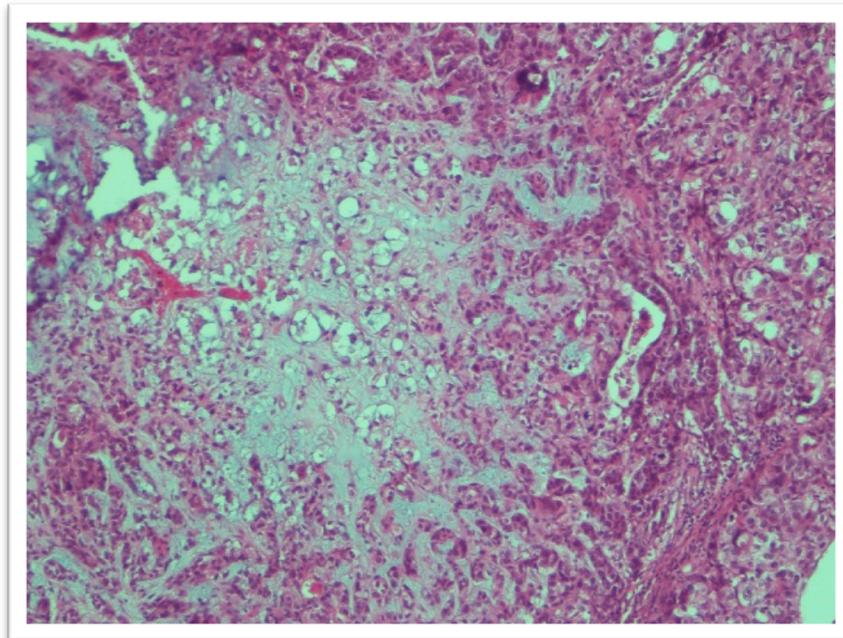


**Imagen 6.** Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal. Presencia de matriz condroide. (Tinción Hematoxilina- Eosina).

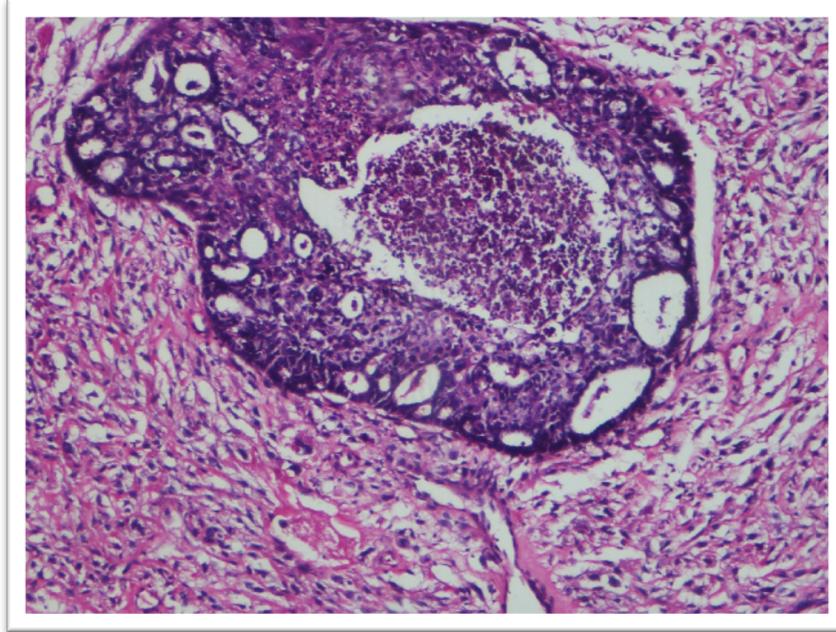
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



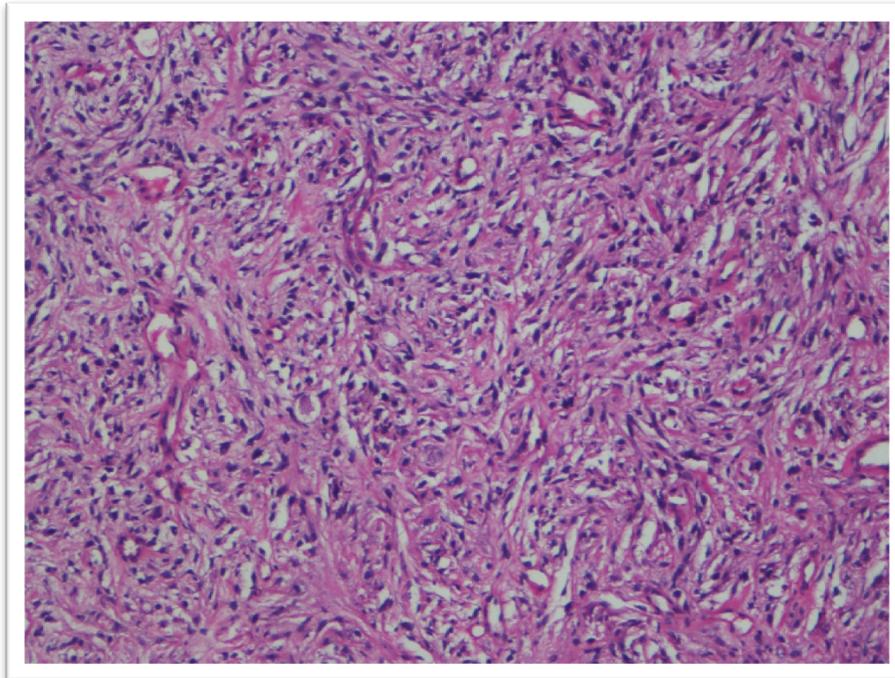
**Imagen 7.** Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal (cartilaginosa). Mayor aumento donde se observan condrocitos. (Tinción Hematoxilina- Eosina). Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



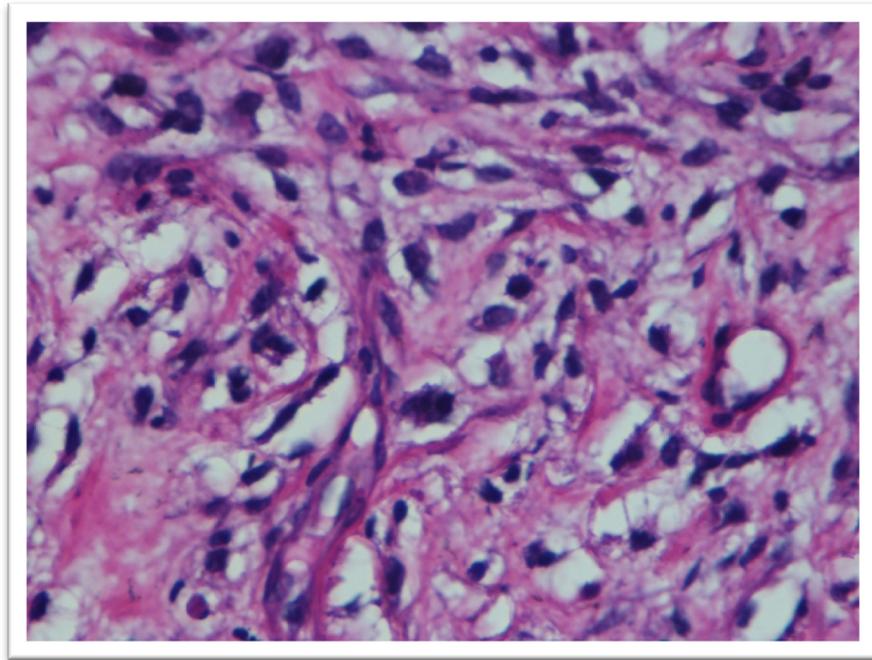
**Imagen 8.** Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal. Se observa la matriz condroide. (Tinción Hematoxilina- Eosina). Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



**Imagen 9.** Carcinoma metaplásico de tipo fusiforme. Área de carcinoma ductal in situ (centro), rodeado de células neoplásicas fusiformes. (Tinción Hematoxilina- Eosina).  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



**Imagen 10.** Carcinoma metaplásico de tipo fusiforme. Se observa población de células de aspecto sarcomatoide. (Tinción Hematoxilina- Eosina).  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.



**Imagen 11.** Carcinoma metaplásico de tipo fusiforme. Muestra células atípicas de núcleo hipercromático. (Tinción Hematoxilina- Eosina).  
Fuente Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

## 13. DISCUSIÓN

El carcinoma metaplásico de la glándula mamaria es un subtipo de cáncer de mama de importancia diagnóstica, ya que se considera que tiene un potencial biológico maligno mayor que el carcinoma ductal y lobulillar infiltrante. Son tumores de alto grado histológico, caracterizados por la presencia de adenocarcinoma con áreas de células fusiformes, escamosas y/o diferenciación mesenquimal.

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en un periodo de 9 años (2008-2016) se registraron 18 casos de carcinoma metaplásico de la glándula mamaria. El año 2016 fue el que presentó mayor cantidad de casos diagnosticados de carcinoma metaplásico mamario, con 4 casos correspondiente al 22%.

En cuanto a los factores de riesgo asociados podemos observar que la edad de presentación al momento del diagnóstico tuvo un rango de 34 a 73 años de edad. La media de edad fue de  $47 \pm 10$  años. Lo reportado en la literatura menciona que específicamente el carcinoma metaplásico el rango de edad oscila en 40-65 años, con una media de 51 años.

El antecedente familiar de cáncer se registró en el 38.8%, de estos el 42.8% correspondían a cáncer de mama específicamente.

La toma de anticonceptivos orales se presentó en el 27.7%, algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales aumentan levemente el riesgo de padecer cáncer de mama.

La menarca en las 18 pacientes fué, la de menor edad de 10 años y la de mayor edad de 15 años, con una media de  $13 \pm 1.4$  años de edad. El 72% de los casos estában en menopausia (13/18). El 83.33% de los casos tuvieron gestas, de las cuales el 13% no dieron lactancia, y el 87% si dieron lactancia.

El habito tabáquico positivo fué en 11% de los casos, lo cual es un factor de riesgo, que implica un leve aumento en el riesgo de cáncer de mama.

Clínicamente se manifestó como un tumor que afectaba por igual a la mama derecha o izquierda. La localización del cuadrante afectado, no se pudo valorar específicamente en los 18 casos, pero de los registrados, la mayoría se localizan en cuadrante superior externo y retroareolar. Lo cual concuerda con la literatura.<sup>1,2,3,4,5.</sup>

El rango del tamaño tumoral fue de 2 a 9cm, con una media de  $4.79 \pm 2.1$  cm. Estos datos coinciden con la registrado ya que el carcinoma metaplásico se caracteriza por ser tumores palpables, grandes al momento del diagnóstico, con un tamaño medio de 5cm; Recordar que el tamaño tumoral es un factor predictor de supervivencia, ya que si es menor de 4cm es indicador de mejor pronóstico.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9.</sup>

Munoz et al, analizaron los hallazgos clínicos patológicos del carcinoma metaplásico de mama en un período de 15 años, donde 9 casos se diagnosticaron como tal, las edades oscilaron entre 32 y 68 años, con una media de 53,1 años. El tumor era único con un tamaño de 3-6cm. El 66% se ubicaba en mama izquierda. La supervivencia global en su estudio fue de 22.68%.<sup>8</sup>

En el presente estudio las metástasis se presentaron en el 28%, donde los sitios de metástasis fueron pulmón, hueso y sistema nervioso central, concordamos con

la literatura ya que el carcinoma metaplásico tiende a metastatizar de forma hematogena en lugar de vía linfática, por lo tanto la invasión de los ganglios linfáticos axilares es rara. <sup>25</sup>

El estado actual de las pacientes, 28% fallecieron, 11% se encuentran vivas con enfermedad tumoral, 61% pacientes se encuentran vivas sin enfermedad tumoral. Del 28% de las pacientes fallecidas, 40% corresponden a los casos diagnosticados como carcinoma metaplásico mixto (escamoso y células fusiformes).

El et al, en su estudio compararon el carcinoma metaplásico de mama con carcinoma ductal infiltrante triple negativo. Observaron que el carcinoma metaplásico presentaba una etapa clínica más avanzada que el triple negativo y tenían más probabilidades de recurrencia (34% vs 15%), además que fué peor la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global en carcinoma metaplásico. Concluyen que clínicamente es más agresivo el carcinoma metaplásico. <sup>20</sup>

Las variantes morfológicas más frecuentes en nuestros casos basada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), corresponde en primer lugar con un 61% de los casos a carcinoma de células escamosas, en segundo lugar con un 17% a carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal y 17% a carcinoma metaplásico mixto, y por ultimo solo se registró 1 (5%) caso de carcinoma metaplásico de células fusiformes puro.

Se evaluó la presencia o ausencia de células fusiformes de alto grado, las cuales están caracterizadas por atipia nuclear, actividad mitótica (10mitosis por 10 campos de alto poder), e hipercelularidad, presentándose en el 22% de los casos (4/18), de estos uno fue carcinoma fusiforme puro y 3 carcinomas metaplásicos mixtos (células fusiformes con carcinoma escamoso).

Actualmente existen pocos estudios que evalúen este dato histológico (ausencia o presencia de células fusiformes), que es de suma importancia, ya que estas células sarcomatosas exhiben una alta tasa de recurrencia en estudios previos realizados.<sup>6</sup>

Inclusive la variedad del carcinoma metaplásico escamoso con células fusiforme se ha reportada que presentan peor pronóstico. Por lo que se sigue que este grupo podría ser tratado de manera más selectiva, por la agresividad que conlleva la presencia de células fusiformes.

Georgios et al, mencionan las series de casos que estudian los diferentes subtipos histológicos de carcinoma metaplásico, donde han encontrado diferencias en las tasas de Sobrevida Global (49% para carcinosarcoma, 68% para carcinoma productor de matriz, 64% para células fusiformes y 63% para carcinoma de células escamosas). Sin embargo en otras series se reportó que el subtipo histológico no tiene un papel estadísticamente significativo como factor pronóstico (tasa de Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 71.8% para células fusiformes, 63.4% para carcinoma escamoso, 69.2% para mesenquimal, 66.7% para fibromatosis, y 66.7% para dosis mixtas; tasa de sobrevida Global a 5 años: 76.2% para células fusiformes, 75.5% para células escamosas, 80.8% para mesenquimales, 100% para fibromatosis y 100% para mixtas).<sup>25</sup>

Yamaguchi et al, informaron que la presencia de células fusiforme de alto grado en el carcinoma metaplásico es un factor de riesgo importante; y que la combinación de carcinoma escamoso con células fusiformes tenía un pronóstico más pobre, ya que en su serie de casos mostro una alta tasa de recurrencia y tasa metastásica.<sup>6</sup>

En este estudio, 17% se diagnosticaron como carcinoma mixto (carcinoma metaplásico con células escamosas y células fusiformes), de las cuales el 66.6% (2/ 3) fallecieron. El caso que se diagnosticó como carcinoma con células fusiformes, actualmente sigue viva con enfermedad tumoral.

Con estos resultados coincidimos con la literatura y estudios recientes, que demuestran que este tipo histológico de carcinoma metaplásico escamoso con células fusiformes tiene peor sobrevida (40% a 5 años), y que el carcinoma metaplásico con células fusiformes de igual manera tiene peor pronóstico.<sup>6</sup>

De los 2 casos que se diagnosticaron con carcinoma metaplásico con diferenciación ósea y condroide respectivamente, la primera se encuentra viva con enfermedad tumoral, y la segunda presentó metástasis a Sistema Nervioso Central y falleció.

El carcinoma metaplásico de mama típicamente presentan un fenotipo "triple negativo", no expresan receptores hormonales de estrógenos ni progesterona, y no presentan sobreexpresión de HER2/neu, por lo que carecen de respuesta a hormonoterapia y al trastuzumab.

En estos casos, el estudio de inmunohistoquímica realizado en los 18 casos fue receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2/NEU, donde la mayoría de los casos fueron triples negativos. Solo 1 (6%) caso fue estrógenos positivo, 1(6%) caso fue progesterona positivo, y 3 (17%) casos fueron Her2/Neu positivo. Lo cual concuerda con la literatura.<sup>5,6,7,8,9,10,20</sup>

Eren et al, en su serie de casos obtuvieron resultados semejantes, además valoraron el Ki67, que es un índice de proliferación celular, donde la mediana fue del 57% (40-95%), concluyen que el carcinoma metaplásico de mama es triple negativo generalmente y poseen puntuaciones altas de Ki67, lo cual indica mayor agresividad y falta de respuesta terapéutica hormonal.<sup>9</sup>

En la evaluación interobservador de los cortes histológicos, la correlación con el diagnóstico fue el 100%, lo que da a notar que si se conoce esta entidad patológica, el diagnóstico de la misma es certera.

## 14. CONCLUSIÓN

Se cumplieron los objetivos planteados en el presente proyecto de investigación.

En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en un período de 9 años se registraron 18 casos de carcinoma metaplásico de la glándula mamaria. El año 2016 fué el que presentó mayor cantidad de casos diagnosticados de carcinoma metaplásico mamario, con 4 casos correspondiente al 22% de los casos.

Los factores de riesgo implicados en su patogénesis son los mismo que para cualquier carcinoma infiltrante de mama (edad, antecedente de cáncer, menarca temprana, no lactancia, tabaquismo).

El carcinoma metaplásico de la glándula mamaria se caracteriza por presentar parámetros de comportamiento clínico agresivo, como ser de mayor tamaño, de alto grado histológicos, triples negativos; así como de presentar metástasis hematógenas, principalmente a pulmón, hueso y sistema nervioso central.

En cuanto a los factores histo-pronosticos, por los resultados obtenidos, concluimos que ciertos subtipos histológicos pueden influir en el pronóstico de las pacientes, hablando específicamente de la presencia de células fusiformes de alto grado, ya que este fenotipo de aspecto sarcomatoide posee un comportamiento más invasivo y de mayor progresión tumoral.

Otro dato importante a destacar fué la concordancia interobservador, la cual fué del 100%, dando a notar el diagnóstico certero y preciso en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, lo cual es fundamental para el beneficio de los pacientes.

## 15. Referencias bibliográficas:

1. Lankhani SR, Ellis IO, Schinitt SJ, Tan PH, Van de Vijver Mj. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4<sup>th</sup> ed.IARC: Lyon; 2012. 48 p.
2. Hicks, DG, Lester SC. Diagnóstico de Patología Mamaria. 1th ed.Madrid.Espana: MARBAN; 2014. 5-104 p.
3. Rosai J, Ackerman LV. Patología Quirúrgica. 10th ed.Venezuela: AMOLCA; 2013. 1733 p.
4. Okada MD, Hasebe MD, Motoki MD, Nobuko TM, Sadako AT, Takashi HM et al. Metaplastic carcinoma of the breast. Human Pathology. 2010 Oct;41:960–970.
5. Cimino MA, Verma S, Figueroa M, Jeter SC, Zhang Z, Argani P et al. A clinicopathologic analysis of 45 patients with metaplastic breast carcinoma. Am J Clin Pathol. 2016 Mar;145(3):365-372.
6. Yamaguchi R, Hori R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. Human Pathology. 2010 Oct;41:679–685.
7. Lazo VA, Fallas MM, Alfaro AE. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión de 6 casos diagnosticados en el hospital de México, durante el período 2000-2006. Act Méd Costarric. 2017 Oct;49(4):226-229.

8. Muñoz VS, Prince J, Dos ST, Ramos S, Malaspina M, Saldivia F. Carcinoma metaplasico de mamas revisión de casos en 15 anos. Instituto oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Rev Venez Oncol. 2016 Ene;28(2):87-91.
9. Eren BD, Kara H, Saglican Y, Tokat F, Uras C. Metaplastic carcinoma of the breast: A case series and review of the literature. Journal of Oncological Sciences. 2016 Dec;2:38-42.
10. Meira AC, Malta FA, Ribeiro GJ, Rocha LA, Rocha SC. Carcinoma metaplasico de mama: importancia de la confirmación anatomopatologica. Rev Bras Mastologia. 2014 Sep;24(2):47-51.
11. Romero VA, Pena CJ, Chacin B, Parra J. Carcinoma metaplasico en mama en una paciente menor de 30 años. Rev Venez Oncol. 2013;25(1):39-45.
12. Niño HL, García TR, Donado F, Perez J, Arteta AC, Aroca G. Carcinoma metaplasico de la mama tipo células escamosas: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2011 Sep;62:261-266.
13. Pinilla PI, Pérez MB, Tulio MM, Peña JL, Roldan CA, Romio HE et al. Metaplastic breast carcinoma “fibromatosis like”, associated with intraductal papilloma. Case report and literature review. Human Pathology. 2017 Dic;9:15–18.
14. Nonnis R, Panagiotis P, Giangrande D, Marras V, Trignano M. Low-Grade Fibromatosis-Like Spindle Cell Metaplastic Carcinoma of the Breast: A Case Report and Literature Review. Clinical Breast Cancer. 2012 Apr;12(2):147-50.

15. Carballo NE, Pérez PA, Bujan CV, Guldris NE, Gil AM, Porto QM. Carcinoma sarcomatoide monofásico de mama: caso clínico. Rev chil obstet ginecol. 2011;76(1):37-41.
16. Guillen PP, Carrasco GL, Chaves BA, Martinez GM, Aguayo AJ. Carcinoma metaplasico condrosarcomatoide de mama, una entidad inusual. Radiología. 2014 Nov;56(5):9-11.
17. Salih AM, Kakamad FH, Saeed YA, Muhialdeen AS. Metaplastic breast carcinoma with osseous differentiation: A rare case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2017 March;34:100–102.
18. Yigit S, Pehlivan FS, Evcim G, Etit D. Clinicopathologic features of the mixed epithelial and mesenchymal type metaplastic breast carcinoma with myoepithelial differentiation in a subset of six cases. Pathology – Research and Practice. 2012;208:147–150.
19. Yi CL, Chih YH, Chui MT, Ling MT, Hsin KW, Hong JC. Sonographic presentations of metaplastic breast cancers. Journal of the Chinese Medical Association. 2012 Dec;75:589-594.
20. El ZD, Hughes M, Kumar S, Peng X, Oyasiji T, Jabbour H et al. Metaplastic Carcinoma of the Breast Is More Aggressive Than Triple-negative Breast Cancer: A Study From a Single Institution and Review of Literature. Clinical Breast Cancer. 2017 Apr;2:1-10.
21. Sherwell CS, Maffuz AA, Hernandez HB, Bautista PV, Labastida AS, Rodriguez CS. Carcinoma metaplásico de mama y repercusión de la expresión de p63 y citoqueratina 5/6: experiencia de 40 pacientes. Ginecol Obstet Mex. 2016 Mar;84(3):127-135.

22. Il YJ, Ho CD, Jae HS, Ja AS, Shin LJ, Hwan SK et al. Unique Characteristics and Failure Patterns of Metaplastic Breast Cancer in Contrast to Invasive Ductal Carcinoma: A Retrospective Multicenter Case –Control Study. *Clinical Breast Cancer*. 2015 Apr;15(2):105-15.
23. Wen LH, Ming TL, Wang CT, Lung KY, Ming HC, Tung CS et al. The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the breast (MCB) - A case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. *The Breast*. 2013 May;22:968-973.
24. Edenfield J, Schammel C, Collins J, Schammel D, Edenfield Jw. Metaplastic Breast Cancer: Molecular Typing and Identification of Potential Targeted Therapies at a Single Institution. *Clinical Breast Cancer*. 2016;17(1):1-10.
25. Georgios TI, Kotteas EA, Ntanasis SI, Kontogianni P, Fotopoulos G. Management and Outcomes in metaplastic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2016;16(6):437-43.
26. Nelson RA, Guye ML, Luu T, Lai LL. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients: results from a US population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):24-31.
27. Mills M, Yang GQ, Ahmed KA, Khakpour N, Orman AG, Diaz R. Trends of Radiation Therapy in Metaplastic Breast Cancer –A National Cancer Database Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2017 Oct;99(2):36.
28. Chen IC, Lin CH, Huang CS, Lien HC, Chiun H, Kuo WH et al. Lack of efficacy to systemic chemotherapy for treatment of metaplastic carcinoma of the breast in the modern era. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jul;130:343-351.