

028719

DONACION	
Nº Reg	<u>028719</u>
Catalogador	<u><i>[Signature]</i></u>
Fecha	<u>17/2/10</u>



**CARCINOMA DUCTAL PLEOMÓRFICO DE ALTO GRADO DE
GLÁNDULA MAMARIA. ESTUDIO CLINICOPATOLÓGICO E
INMUNOHISTOQUÍMICO.**

**Tesis para obtener el título de la Especialidad de
Anatomía Patológica
Facultad de Medicina, U.A.S.L.P.
y
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"**

Dr. Emilio Lemus Bedolla

San Luis Potosí, S.L.P.,

Febrero 2007

A G R A D E C I M I E N T O S

A MIS PADRES:

Emilio Lemus Zavala
Eleazar Bedolla Rodríguez

Quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida, me han formado y educado.

Quienes la ilusión de su existencia ha sido verme convertido en una persona de provecho.

A quienes nunca podré pagar todos los desvelos ni con las riquezas mas grandes del mundo.

A MIS MAESTROS:

Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle
Dr. José Meléndez
Dra. Nadia Judith Gómez
Dra. Claudia Peña
Dr. Alfredo Loredo

A MI MAESTRO Y ASESOR DE TESIS:

Dr. Reynaldo Falcón Escobedo

A quien debo la elaboración de mi trabajo de tesis, así como la presentación de la misma.
A quien supo brindarme su amistad y apoyo durante los momentos mas difíciles de mi residencia.

A quien desinteresadamente me brindo su apoyo y ayuda.

A TODOS MIS MAESTROS:

A quienes debo mi formación como Patólogo.

INDICE

1. Registro del protocolo de investigación	2
2. Marco teórico	5
3. Justificación	5
4. Objetivos	6
5. Diseño del estudio	6
6. Metodología	6
7. Organización	8
8. Introducción	10
9. Material y métodos	16
10. Resultados	17
11. Discusión	29
12. Conclusiones	29
13. Anexos	31
14. Bibliografía	34

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

PROTOCOLO DE TESIS:

1. DATOS GENERALES.

1.1 TITULO DEL PROYECTO.

**CARCINOMA DUCTAL PLEOMÓRFICO DE ALTO GRADO DE GLÁNDULA
MAMARIA. ESTUDIO CLINICOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO.**

1.2 AREA DE INVESTIGACION.
ANATOMÍA PATOLÓGICA.

1.3 LINEA DE INVESTIGACION.
PATOLOGÍA ONCOLÓGICA.

1.4 FECHA DE INCIO
ABRIL DEL 2005.

1.5 FECHA DE TERMINACIÓN
MARZO DEL 2006

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

APELLIDO PATERNO: **FALCÓN**
 APELLIDO MATERNO: **ESCOBEDO**
 NOMBRE: **REYNALDO**

ADSCRIPCIÓN: Hospital Central y Facultad de Medicina de la UASLP.
 CARGO: Profesor-Investigador de tiempo completo de la Facultad de Medicina de la UASLP. Patólogo del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".
 Director del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la UASLP.
 NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS: Subespecialidad en Patología Oncológica en el Instituto Nacional de Cancerología.

PERTENECE AL H.C. _____ SÍ _____ A LA UASLP _____ SÍ _____

INVESTIGADOR SECUNDARIO:

APELLIDO PATERNO: **LEMUS**
 APELLIDO MATERNO: **BEDOLLA**
 NOMBRE: **EMILIO**

ADSCRIPCIÓN: Hospital Central " Dr Ignacio Morones Prieto"
 CARGO: Medico Residente de tercer año.
 NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura.
 PERTENECE AL H.C. _____ SÍ _____ A LA UASLP _____ SÍ _____

COLABORADORES:

APELLIDO PATERNO: **CHÁVEZ**
 APELLIDO MATERNO: **PORRAS**
 NOMBRE: **SUSANA**

ADSCRIPCIÓN: UASLP
 CARGO: Técnico-Académico de tiempo completo del laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la UASLP.
 NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura.

PERTENECE AL H.C. _____ NO _____⁴ A LA UASLP _____ SÍ _____

APELLIDO PATERNO: **CHI**
APELLIDO MATERNO: **AHUMADA**
NOMBRE: **ERIKA**

ADSCRIPCION: UASLP

CARGO: Técnica-Académica de medio tiempo del laboratorio de inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la UASLP.

NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura.

PERTENECE AL H.C. _____ NO _____ A LA UASLP _____ SÍ _____

1.6. DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.

- Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto"
- Laboratorio de Inmunohistoquímica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Nuestra Señora de la Salud

1.7. INTENCIÓN DIDÁCTICA.

INTENCIÓN APLICATIVA.

TIPO DE TESIS:

Licenciatura _____

Especialidad **X**

Maestría _____

Doctorado _____

2. MARCO TEÓRICO.

El carcinoma de mama es la segunda neoplasia maligna en nuestro país¹, precedida únicamente por el carcinoma de cérvix uterino. La evaluación histopatológica en el carcinoma de la glándula mamaria permite establecer² : 1. Tipo histológico, 2. Grado histológico de acuerdo a la escala de Nottingham (en los carcinomas ductales), 3. Presencia de Carcinoma in situ y su patrón arquitectural, 4. Otros datos como número de mitosis, presencia de invasión vascular, metástasis ganglionares, etc. y 5. Por inmunohistoquímica permite determinar la presencia de ciertos marcadores como receptores de estrógenos y progesterona, así como la sobre-expresión de Her 2-neu. Estos y otros datos como el tamaño tumoral determinan la conducta terapéutica del Oncólogo y le dan una idea del comportamiento biológico y por lo tanto del pronóstico de cada paciente.

Recientemente fue descrito un subtipo histológico de carcinoma ductal infiltrante de mama por Tavassoli y Silver, al cual denominaron **CARCINOMA DUCTAL PLEOMÓRFICO**³. De acuerdo a las características de los 26 casos de esta publicación este subtipo representa el extremo más agresivo del espectro del carcinoma ductal infiltrante y muestra una histología distintiva, caracterizada por pleomorfismo, células gigantes y alta actividad mitótica, de manera que puede simular otras neoplasias malignas de mama⁴.

En los últimos 2 años, uno de los autores (RFE) diagnosticó 2 casos de esta entidad, así que nos pareció interesante investigar la posible existencia de otros casos (diagnosticados originalmente como una variante diferente de carcinoma de mama) y determinar las características clínicas, patológicas y algunos marcadores inmunohistoquímicos. Bajo esta hipótesis nos dimos a la tarea de buscar otros casos en los últimos 5 años, diagnosticados como entidades que pueden confundirse con tal neoplasia, a saber: Carcinoma ductal infiltrante grado 3, carcinoma medular, carcinoma lobulillar histiocitoide/pleomórfico, carcinoma metaplásico y carcinosarcoma⁴⁻¹⁴, principalmente.

3. JUSTIFICACION.

No existen artículos científicos posteriores al trabajo de Tavassoli y Silver que describan nuevos casos de carcinoma ductal pleomórfico, probablemente porque no se reconoce. Se ha propuesto que estos tumores tienen un comportamiento biológico más agresivo³, lo cual ha despertado nuestro interés en la identificación de este tipo histológico de carcinoma de mama, buscar otros casos y conocer las características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas de los mismos.

4. OBJETIVOS.

GENERALES.

1. Buscar casos de Carcinoma ductal pleomórfico de alto grado en los archivos de laminillas del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina, U.A.S.L.P. y del Departamento de Patología del Hospital de Nuestra Señora de la Salud en San Luis Potosí.

ESPECIFICOS.

- 1.- Examinar histológicamente los casos de archivo de estas 2 instituciones con diagnósticos histológicos de: Carcinoma ductal infiltrante grado 3, carcinoma medular, carcinoma medular atípico, carcinoma lobulillar pleomórfico, carcinoma metaplásico y carcinosarcoma. Estas neoplasias pueden confundirse con el Carcinoma ductal pleomórfico de alto grado.
2. Describir las características clínicas, histológicas y la etapa patológica de los casos encontrados.
- 3.- Evaluar la expresión de marcadores de inmunohistoquímica (Her2-Neu, Ki67, p53, PCNA, RE, RP y E-Caderina).

5. DISEÑO DE ESTUDIO.

5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

EXPERIMENTAL _____
 CUASI EXPERIMENTAL _____
 OBSERVACIONAL _____ **X** _____

5.2 CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

ANALÍTICO _____
 LONGITUDINAL _____
 PROSPECTIVO _____
 DESCRIPTIVO _____ **X** _____
 TRANSVERSAL _____ **X** _____
 RETROSPECTIVO _____ **X** _____

6. METODOLOGÍA

6.1 LUGAR Y DURACIÓN.

- Hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto", laboratorio de Inmunohistoquímica de la facultad de Medicina, U.A.S.L.P. y Hospital de Nuestra Señora de la Salud.

- 1 año.

6.2 UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- Universo: Laminillas y bloques de los archivos del Laboratorio de Inmunohistoquímica, Facultad de Medicina, UASLP, Departamentos de Anatomía Patológica del Hospital Central y del Hospital de Nuestra Señora de la Salud de la ciudad de San Luis Potosí.
- Método de muestreo: Se incluirán todos los carcinomas ductales grado, 3, carcinomas medulares, lobulillares pleomórficos, ductales pleomórficos de mama, carcinomas metaplásicos y carcinosarcomas.
- Tamaño de la muestra: Se desconoce (*a priori*)

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Para revisión histológica:

- Inclusión. Carcinomas ductales de alto grado, carcinomas medulares, carcinomas lobulillares pleomórficos, carcinomas ductales pleomórficos, carcinomas metaplásicos y carcinosarcomas de glándula mamaria.
- Exclusión. Los que no llenen estos criterios o no se encuentren bloques de parafina y/o laminillas.

Para considerar el diagnóstico de Carcinoma Ductal pleomórfico de alto grado deberán cumplirse los siguientes criterios histológicos:

- Variación en el tamaño nuclear de 6 a 10 veces.
- Células gigantes multinucleadas en más del 50% de la población celular neoplásica.
- Hiper cromasia nuclear con irregularidades en el contorno nuclear y nucléolo prominente.
- Más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder.

6.4 VARIABLES A REGISTRAR EN EL ESTUDIO.

- Número de quirúrgico.
- Edad de la paciente.
- Localización (Derecha o Izquierda y Cuadrante).
- Tiempo de evolución.
- Etapa clínica.
- Diagnóstico Histopatológico original.
- Diagnóstico Histopatológico de revisión.
- Etapa patológica.

- Áreas fusocelulares.
- Tamaño tumoral.
- Número de mitosis por 10 campos de alto poder.
- Componente in situ.
- Grado del componente in situ.
- Carcinoma ductal de otro tipo.
- Necrosis.
- Permeación vascular.
- Permeación linfática.
- Ganglios linfáticos metastáticos.
- Estudios de Inmunohistoquímica (Her2-Neu, Ki67, p53, PCNA, RE, RP y E-Caderina).

6.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.

Ver hoja anexa para la recolección de datos.

6.6 ASPECTOS ETICOS.

Investigación sin riesgo para pacientes.

7 ORGANIZACIÓN.

RECURSOS HUMANOS MATERIALES Y FINANCIEROS.

HUMANOS.

- **Investigador principal, director y revisor de tesis:** Dr Reynaldo Falcón Escobedo. Profesor-Investigador de tiempo completo de la Facultad de Medicina de la UASLP, Patólogo del Hospital Central. Director del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la UASLP. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Nuestra Señora de la Salud.
- **Tesista e Investigador secundario:** Dr Emilio Lemus Bedolla. Residente de tercer año de la residencia de Anatomía Patológica. Estudiante de postgrado de la UASLP.
- **Colaboración:**
- QFB Susana Chávez Porras. Técnica-Académica de tiempo completo del laboratorio de inmunohistoquímica de la facultad de medicina de la UASLP.

- QFB Erica Chi Ahumada. Técnica-Académica de medio tiempo del laboratorio de inmunohistoquímica de la Facultad de medicina de la UASLP.

MATERIALES.

- Reactivos y materiales ya existentes en el departamento de Anatomía Patológica del HC, EL Hospital de Nuestra Señora de la Salud y en el laboratorio inmunohistoquímica de la UASLP.

FINANCIEROS:

INTERNO _____ **X** _____ EXTERNO _____

El departamento de Anatomía patológica del hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto" y el Laboratorio de Inmunohistoquímica de la UASLP cubrirán con todos los gastos.

7.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Búsqueda de casos	X							
Características clínico patológicas		X						
Inmunohistoquímica			X	X				
Resultados					X	X		
Entrega y Examen							X	X

INTRODUCCION.

EPIDEMIOLOGIA

La mortalidad por cáncer en nuestro país, según el Registro de neoplasias malignas en México¹, ha variado desde una tasa de 14.2 por 100,000 hab. y 0.6% en 1922 a una tasa de 55.2 por 100,000 hab. y 13.1% en 2001.

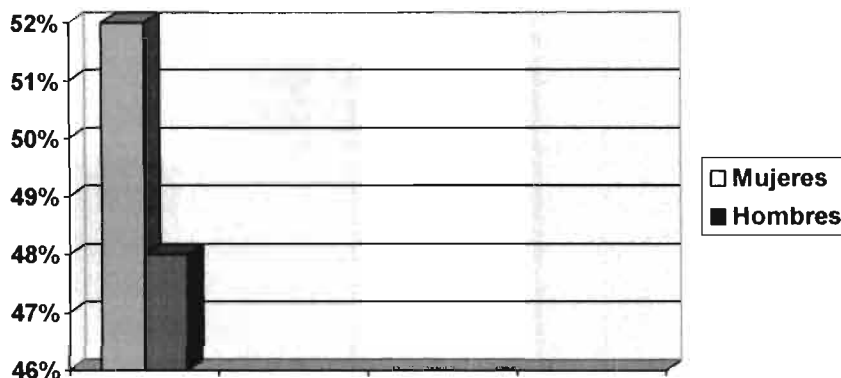
Evolución de la mortalidad por tumores malignos. 1922-2001

Año	Volumen	Tasa	Peso Relativo
1922	2058	14.2	0.6
1950	8655	27.9	2.0
1980	28106	41.8	6.5
1990	41168	50.7	10.7
1998	52681	54.7	11.8
1999	53662	54.7	12.1
2001	56731	55.2	13.1

Fuente : DGE / SSA

En el año 2001 el cáncer provocó 56,731 defunciones, 52 y 48% para mujeres y hombres respectivamente, con tasas por 100,000 hab. de 57 y 54 respectivamente¹.

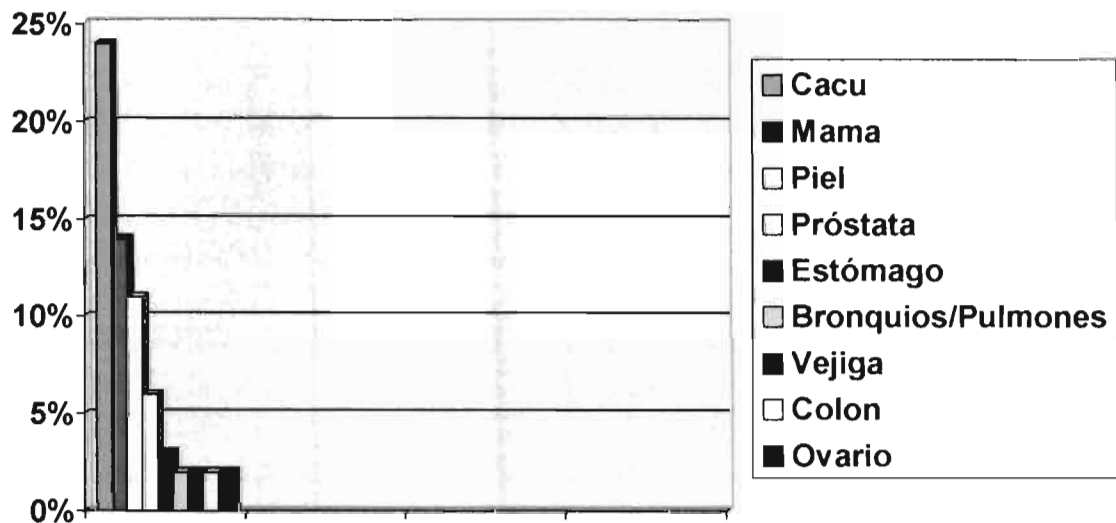
Distribución de defunciones por neoplasias malignas por sexo. México – 2001. (55,731).



Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas / DGE, SSA, 2000

Los tumores más frecuentes en México, fueron cérvix (24%), mama (14%), piel (11%), próstata (6%) y estómago (3%) .

Distribución Porcentual de casos de tumores malignos. México - 2000

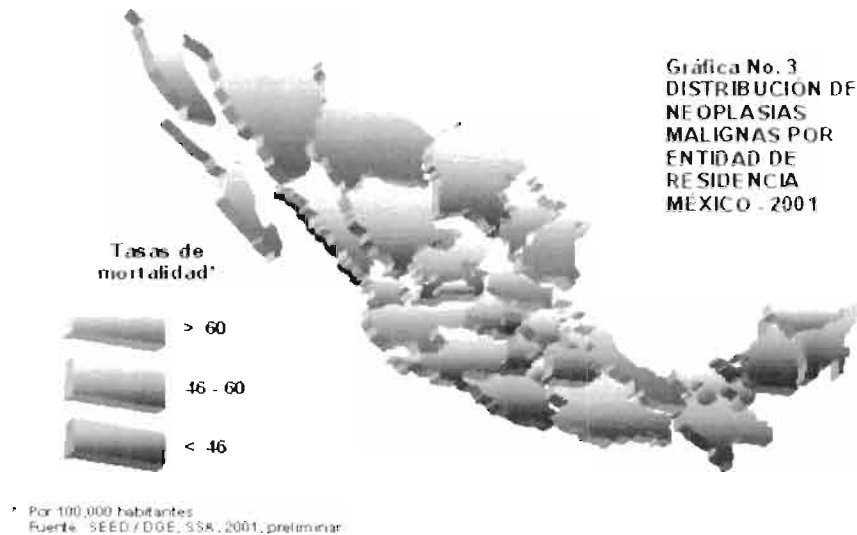


Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas / DGE, SSA, 2000

En cuanto a morbilidad por cáncer según la misma fuente, tenemos en nuestro país, la siguiente distribución:

Órgano	Casos	Reg/Habitante
Glándula mamaria	10,872	44.2
Cérvix	9,452	38.4
Piel	7,510	14.7
Ovario	2,230	6.2
Tiroides	1,579	3.1
Estómago	1,502	2.9
Colon	1,066	2.1

El estado de San Luis Potosí, se encuentra dentro del grupo de entidades federativas con mayor tasa de mortalidad por cáncer en el país, >60 por 100,000 hab³.



El carcinoma de la glándula mamaria es un problema de salud pública en nuestro país, ya que ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer y el primer lugar en los países desarrollados. En México el primer lugar lo ocupa el carcinoma de cérvix uterino.

Entre los factores de riesgo se encuentran²³⁻³² la edad mayor a 30 años, una vida menstrual de más de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52), el primer embarazo a término después de los 30 años, el uso de anticonceptivos hormonales por más de 10 años, el antecedente personal de patología benigna de la mama y el antecedente familiar de cáncer de mama (madre, hermana). Otros factores son la dieta rica en grasas, la ingesta de alcohol, la obesidad, el tabaquismo y la identificación de marcadores tumorales BRCA 1 y 2¹⁵⁻²¹.

DATOS CLÍNICOS

Clínicamente el carcinoma de mama suele presentarse como un nódulo mamario palpable con o sin dolor²², a menos que se detecte en una mamografía para búsqueda de tumor temprano y se obtengan imágenes sugerentes de malignidad. Ocasionalmente puede haber secreción, retracción o eczema de pezón.

- Nódulo palpable	60-70%.
- Dolor	14-18%.
- Alteraciones en el pezón	7-9%.
- Deformidad	1%.
- Inflamación	1%.
- Antecedentes familiares	3-14%.

- Deformidad 1%.
- Inflamación 1%.
- Antecedentes familiares 3-14%.

CLASIFICACION HISTOLÓGICA

La clasificación histológica del carcinoma mamario es compleja, de acuerdo a la OMS²²:

- NO INVASORES

- Carcinoma ductal in situ
 - Comedocarcinoma
 - Sólido
 - Micropapilar
 - Papilar
 - Cribiforme
- Carcinoma lobulillar in situ

- INVASORES

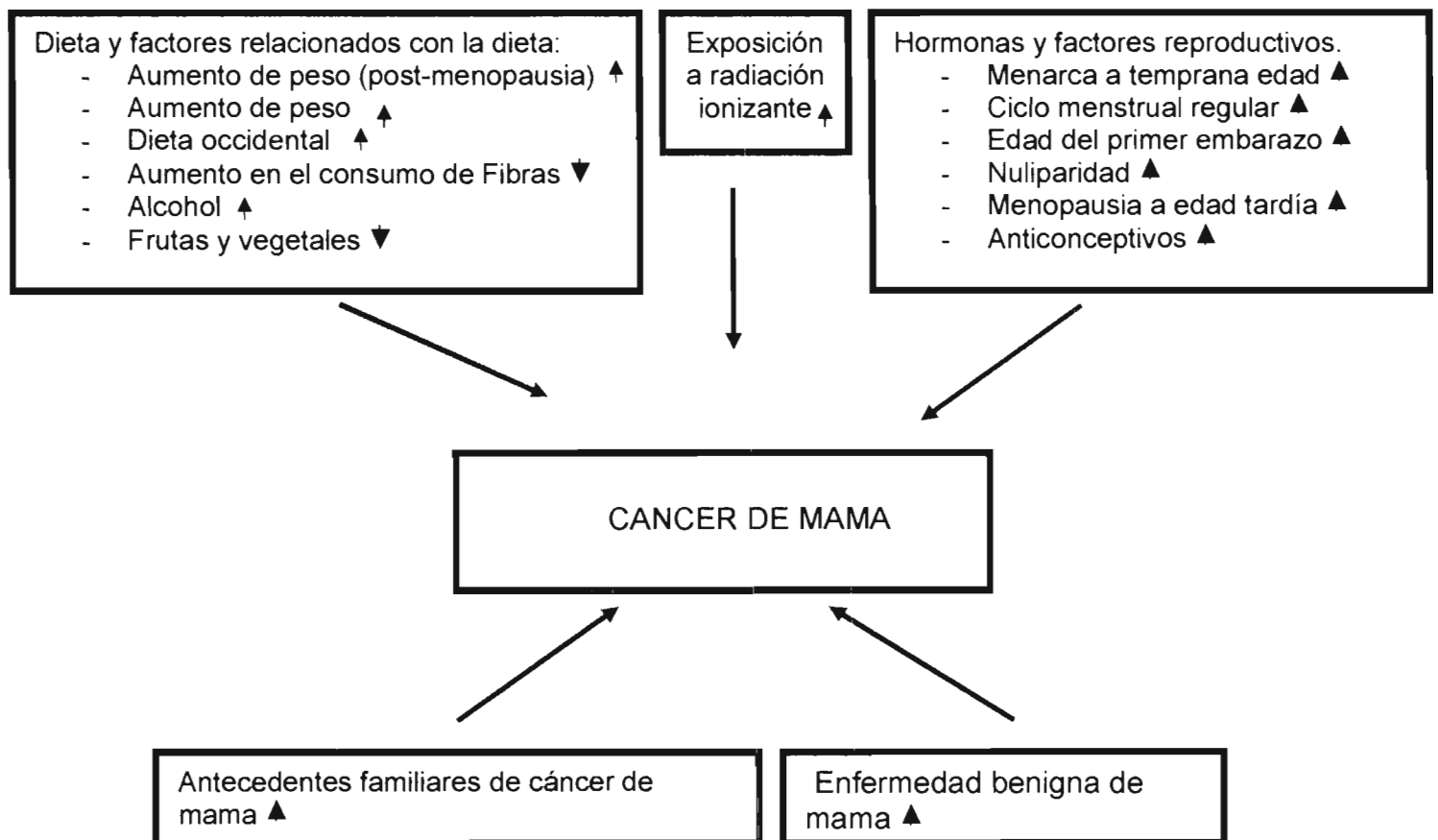
- Carcinoma ductal invasor sin otra especificación
 - Carcinoma Mixto
 - Carcinoma Pleomórfico
 - Carcinoma con células gigantes tipo osteoclastico
 - Carcinoma con características coriocarcinomas
 - Carcinoma con características melanóticos
- Carcinoma lobulillar invasor
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme invasor
- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina
 - Carcinoma mucinoso
 - Cistadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares
 - Carcinomoma con células en anillo de sello
- Tumores neuroendocrinos
 - Carcinoma neuroendocrino sólido
 - Tumor carcinoide atípico
 - Carcinoma de células pequeñas / Células en avena
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma papilar invasor
- Carcinoma micropapilar invasor
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma metaplásico
 - Carcinoma metaplásico puro epitelial
 - Carcinoma epidermoide
 - Adenocarcinoma con metaplasia fusocelular
 - Carcinoma adenoescamoso

- Carcinoma secretor
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma adenoideo quístico
- Carcinoma de células claras ricas en glúcogeno
- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma inflamatorio

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos²² en el carcinoma de glándula mamaria son los siguientes:

- Tamaño tumoral
- Grado histológico.
- Ganglios linfáticos.
- Permeación vascular.
- Receptores de estrógeno.
- Receptores de progesterona.
- Her-2 neu.



Factores involucrados en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres.

Factores involucrados en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres.

El **carcinoma ductal invasor** constituye el grupo más extenso de los tumores malignos de la glándula mamaria. Constituye del 65 al 80% de todos los carcinomas de mama. En una revisión detallada de 1000 carcinomas, aproximadamente 1/3 tenían un componente de carcinoma ductal invasor asociado con otro tipo histológico. Los tumores secundarios asociados a carcinomas ductales invasores fueron: el carcinoma tubular y el carcinoma lobulillar invasor (6% de los tumores). Existe una asociación significativa entre el grado del carcinoma intraductal y del carcinoma ductal invasor en los tumores que tienen ambos componentes. El carcinoma tubular invariablemente se origina de un carcinoma intraductal micropapilar de o de un carcinoma in situ tipo cribiforme, citologicamente de bajo grado nuclear. El componente intraductal del carcinoma medular por lo común es sólido, con núcleos de alto grado. El carcinoma ductal invasor no especificado de otra manera, poco diferenciado, tiende a desarrollarse a partir de un carcinoma ductal in situ sólido o tipo comedo.

La gradificación del carcinoma ductal según la última versión del Scarff-Bloom Richardson³³⁻³⁵, propuesta en Nottingham, evalúa:

1.- Formación de túbulos.

- 1 punto: > 75% de formación de túbulos.
- 2 puntos: 10 a 75% de formación de túbulos.
- 3 puntos: < del 10% de formación de túbulos

2.- Tamaño nuclear.

- 1 punto: Núcleos similares a los núcleos de las células ductales normales.
- 2 puntos: Núcleos de tamaño intermedio.
- 3 puntos: Núcleos muy grandes.

3.- Mitosis.

- 1 punto: 0-7 mitosis.
- 2 puntos: 8-14 mitosis.
- 3 puntos: > de 15 mitosis.

El Scarff Bloom Richardson de 3, 4 y 5 se considera bien diferenciado, el SBR de 6 y 7 moderadamente diferenciado y el SBR 8 y 9 poco diferenciado. A mayor SBR peor pronóstico³³⁻³⁵.

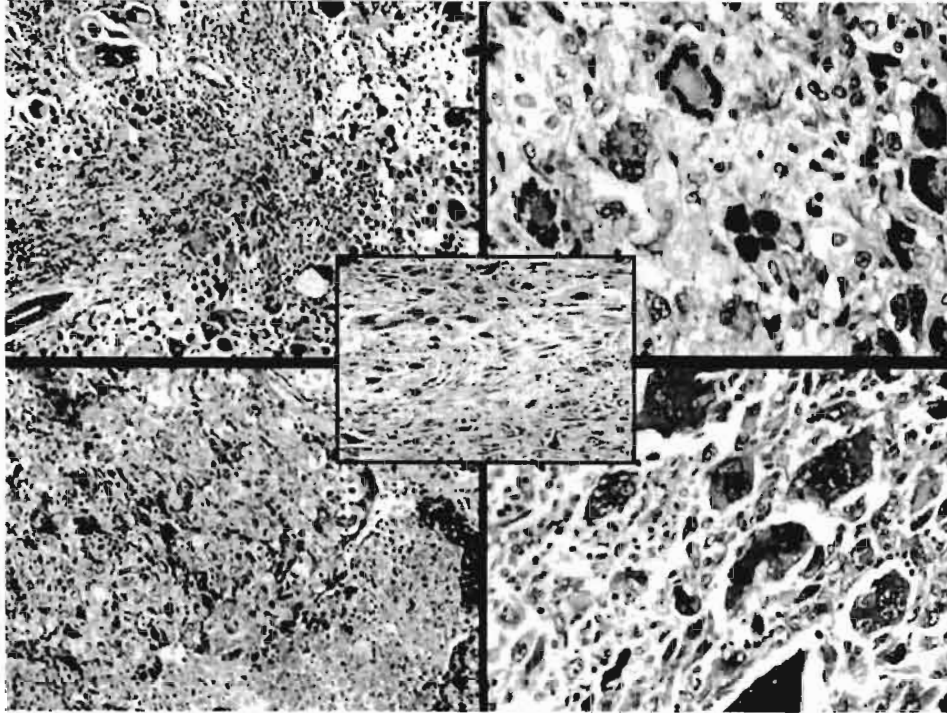
CARCINOMA DUCTAL PLEOMÓRFICO

Recientemente fue descrito un subtipo histológico de carcinoma ductal infiltrante de mama por las doctoras Tavassoli y Silver en un trabajo realizado en 26 pacientes³, al cual denominaron **CARCINOMA DUCTAL PLEOMORFICO**.

Los criterios para el diagnóstico de esta neoplasia son:

- Variación en el tamaño nuclear de 6 a 10 veces.
- Células gigantes multinucleadas en el 50% de la población celular neoplásica .
- Hiperchromasia nuclear con irregularidades y nucléolo prominente.
- Más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder.

Las imágenes histológicas del trabajo de Silver y Tavassoli son las siguientes:



A- Células pleomorficas. B- Células gigantes y pleomorfismo celular. C- Necrosis. D- Células pleomorficas. E- Áreas fusocelulares.

La mayoría de los casos tuvo un comportamiento biológico agresivo, se confundieron con carcinoma ductal infiltrante grado 3, carcinoma medular, carcinoma medular atípico, carcinoma lobulillar pleomórfico, carcinoma metaplásico y carcinosarcoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las laminillas de los casos de carcinoma de mama del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la facultad de Medicina, U.A.S.L.P y del departamento de Anatomía patológica del Hospital de Nuestra Señora de la Salud, de la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P. que fueron diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante de alto grado con SBR de 8 y 9, carcinomas metaplásicos, carcinomas medulares, carcinomas medulares atípicos, carcinomas lobulillares pleomórficos y carcinosarcomas durante un periodo de tiempo de 5 y de 10 años respectivamente. El número total de casos revisados fue de 86. Los casos fueron revisados nuevamente por 2 observadores buscando que cumplieran con los siguientes criterios histológicos:

- Variación en el tamaño nuclear de 6 a 10 veces
- Células gigantes multinucleadas en el 50% de la población celular.
- Hiperchromasia nuclear con irregularidades en el contorno nuclear.
- Nucléolo prominente.
- Más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder.

El total de casos que cumplieron con los criterios ya descritos para el diagnóstico de Carcinoma ductal pleomórfico fue de 8, de los cuales 5 correspondieron a material del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y 3 del Hospital de Nuestra Señora de la Salud. A los casos con dichos criterios se les realizó inmunohistoquímica (Her2-Neu, Ki67, p53, PCNA, RE, RP y E-Caderina) de los bloques de parafina correspondientes.. Fueron excluidos los casos que no cumplieron con los criterios ya mencionados y los casos que no contaban con bloques y/o laminillas.

RESULTADOS

De los 86 casos revisados con diagnóstico de carcinoma de alto grado de glándula mamaria se identificaron 8, con criterios histológicos, para **Carcinoma ductal Pleomórfico de alto grado**. Estos casos representan el 9.3% de los carcinomas de alto grado examinados previamente. Las pacientes presentaron una rango de edad de los 23 a los 76 años con una media de 49 años. El tumor se localizó en el cuadrante supero externo en 6 casos (75 %), en el cuadrante ínfero-externo en un caso (12.5%) y en el cuadrante supero interno en un caso (12.5%). La mama izquierda fue la afectada en 5 casos y la derecha en 3. El tiempo de evolución del tumor al momento del tratamiento tuvo una variación de los 2 a los 12 meses y con una media de 5.7 meses. El diagnóstico histopatológico original fue de carcinoma canalicular infiltrante SBR de 8 en un caso (12.5%), carcinoma canalicular infiltrante SBR de 9 en 3 casos, de carcinoma canalicular pleomórfico en 3 casos y de carcinoma anaplasico en 1 caso (12.5%). Se identificaron áreas fusocelulares en 6 casos (75%) y áreas con células claras en 4 casos (50%). El tamaño tumoral tuvo un rango de 2 a 7 cm con una media de 3.5cm. El número de mitosis que se presentaron en 10 campos de alto poder vario de 18 a 25 mitosis con una media de 21.2 mitosis por 10 campos de alto poder. El componente in situ se observo en 4 casos (50%), en 3 casos fue tipo comedo y en uno variante pleomorfica. En un caso se observo carcinoma lobulillar infiltrante asociado al carcinoma pleomórfico. La necrosis estuvo presente en los 8 casos (100%). Se observo permeación vascular y linfática en 4 casos. Los ganglios linfáticos presentaron metástasis en 4 casos. Los resultados de la inmunohistoquímica fueron los siguientes: Receptores de estrógeno fueron positivos en 1 caso, los receptores de progesterona fueron positivos en 1 caso, el p53 fue positivo en 2 casos, el PCNA fue positivo en 7 casos, el Ki67 fue negativo en todos los casos, el Her-2 neu fue positivo en 3 casos, y la E-Caderina fue positiva en 3 casos.

TABLA 1. Número de casos de carcinoma de mama en el HC y el HNSS

Total de casos de carcinoma mamario	288 casos	100%
Casos con SBR 8 y 9, medulares, anaplasticos	86 casos	29.9%
Carcinoma pleomórfico	8 casos	2.7%

TABLA 2. Características de los casos revisados

	Edad	Tamaño del tumor	Ganglios positivos	Etapa	Tiempo de evolución
1	54	3cm	5/10	pT1N2M0	2 meses
2	59	5cm	0/15	pT1N0M0	6 meses
3	54	2.5cm	0/21	pT1N0M0	12 meses
4	40	2.5cm	30/30	pT1N3M0	3 meses
5	76	2cm	5/19	pT1N2M0	4 meses
6	39	3cm	0/18	pT1N0M0	6 meses
7	23	7cm	0/1	pT3N1M0	3 meses
8	52	3.5cm	3/20	pT2N1M0	10 meses

TABLA 3. Número de casos positivos para cada anticuerpo.

Anticuerpo	No de casos	Porcentaje
RE	1/7	14.28 %
RP	1/7	14.28 %
Her-2 neu	3/7	42.85 %
E-Caderina	3/7	42.85 %
Ki67	0/7	0
PCNA	7/7	100 %
P53	2/7	28.57 %

TABLA 4. Estirpe ductal en los 8 casos.

	E-Caderina	Her2neu	Ca ductal in situ	Ca ductal clásico
1	Negativo	3+	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Tipo comedo	Negativo
3	Negativo	3+	Negativo	Positivo
4	3+	Negativo	Ductal pleomórfico	Negativo
5	3+	3+	Tipo comedo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7	No se realizo	No se realizo	Negativo	Positivo
8	1+	Negativo	Negativo	Positivo

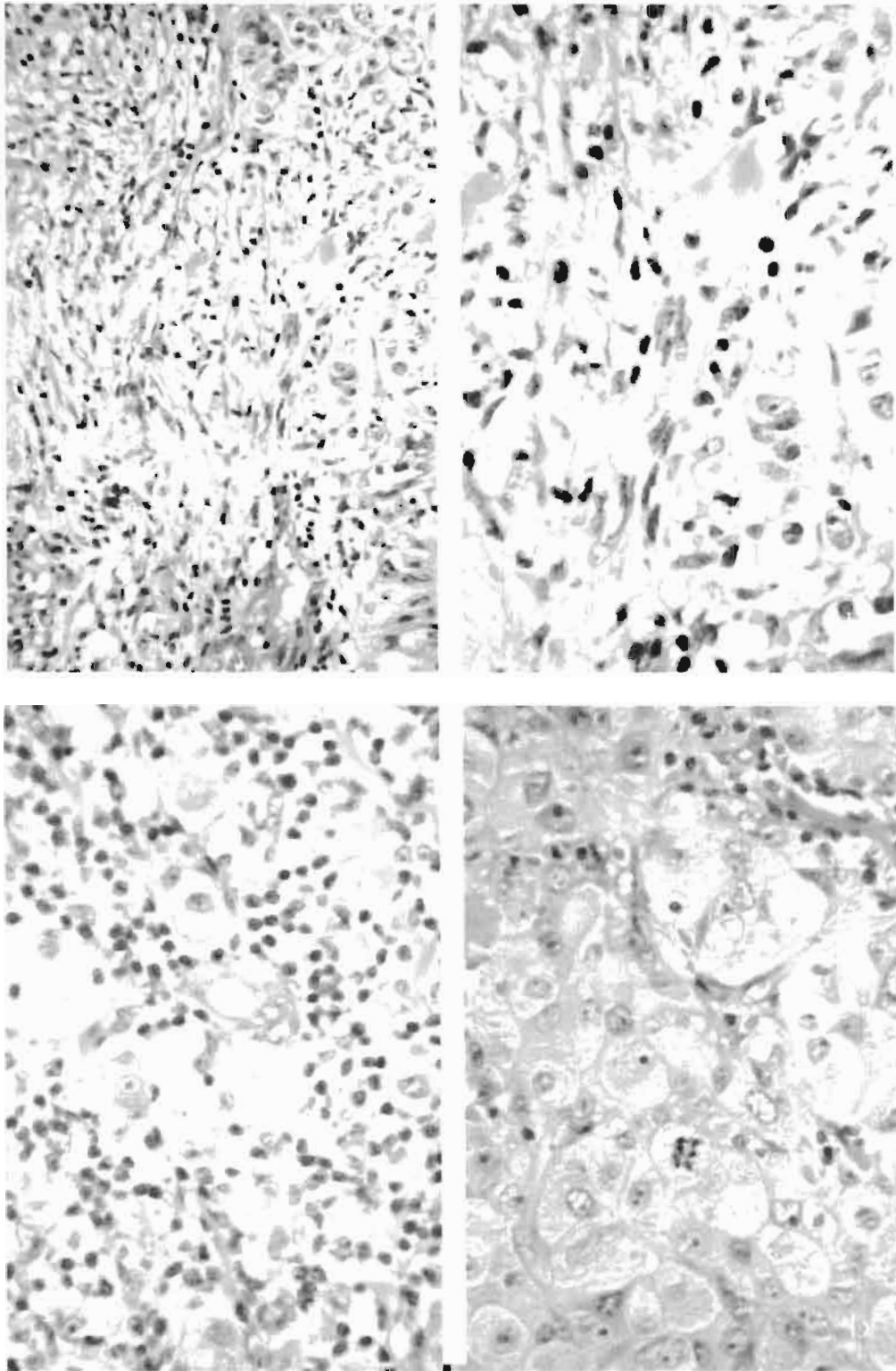
TABLA 5. Características clínico-patológicas.

	No de casos	Porcentaje
Porcentaje de células pleomórficas 50-75%	5	62.5 %
Porcentaje de células pleomórficas > 75%	3	37.5 %
Células neoplásicas multinucleadas	8	100 %
Células fusiformes	6	75 %
Áreas escamoides	3	37.5 %
Necrosis	8	100 %
Ganglios con metástasis	4	50 %
Permeación vascular y linfática	4	50 %
Carcinoma in situ	4	50 %
Otro tipo histológico diferente	2	25 %

TABLA 6. Características clínico-patológicas

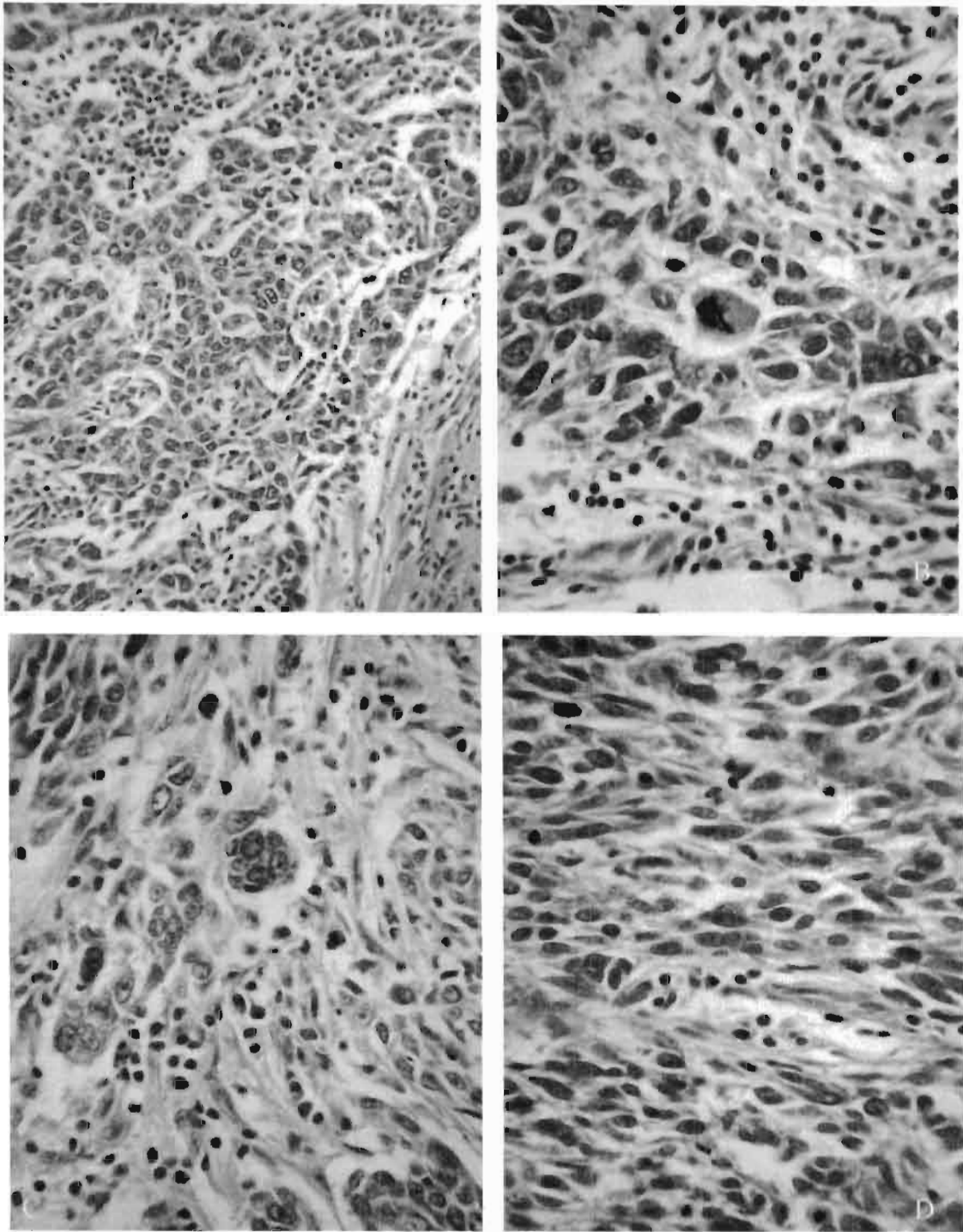
	Menor	Mayor	Media
Edad	23 años	76 años	49.6 años
Tiempo de evolución	2 meses	12 meses	5.3 meses
Tamaño tumoral	2 cm	7.5 cm	3.1 cm
Mitosis /10c alto poder	18 mitosis	25 mitosis	21.8 mitosis
Porcentaje de necrosis	10 %	70%	21.2 %

Caso 1



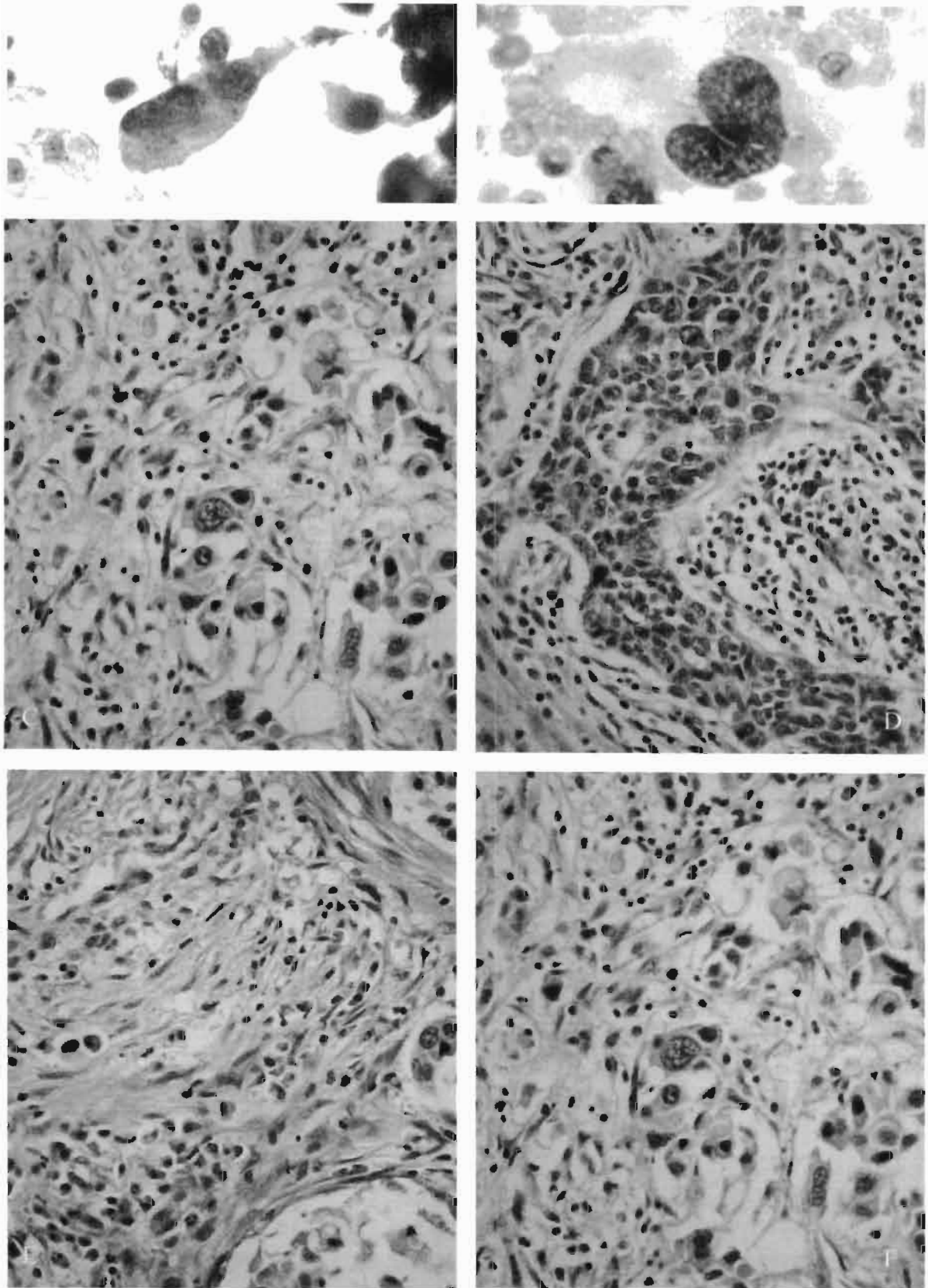
A y B.- Áreas fusocelulares, células claras e infiltrado inflamatorio. C.- Pleomorfismo celular, células claras e infiltrado inflamatorio. D.- Células pleomórficas y se observa una mitosis.

Caso 2



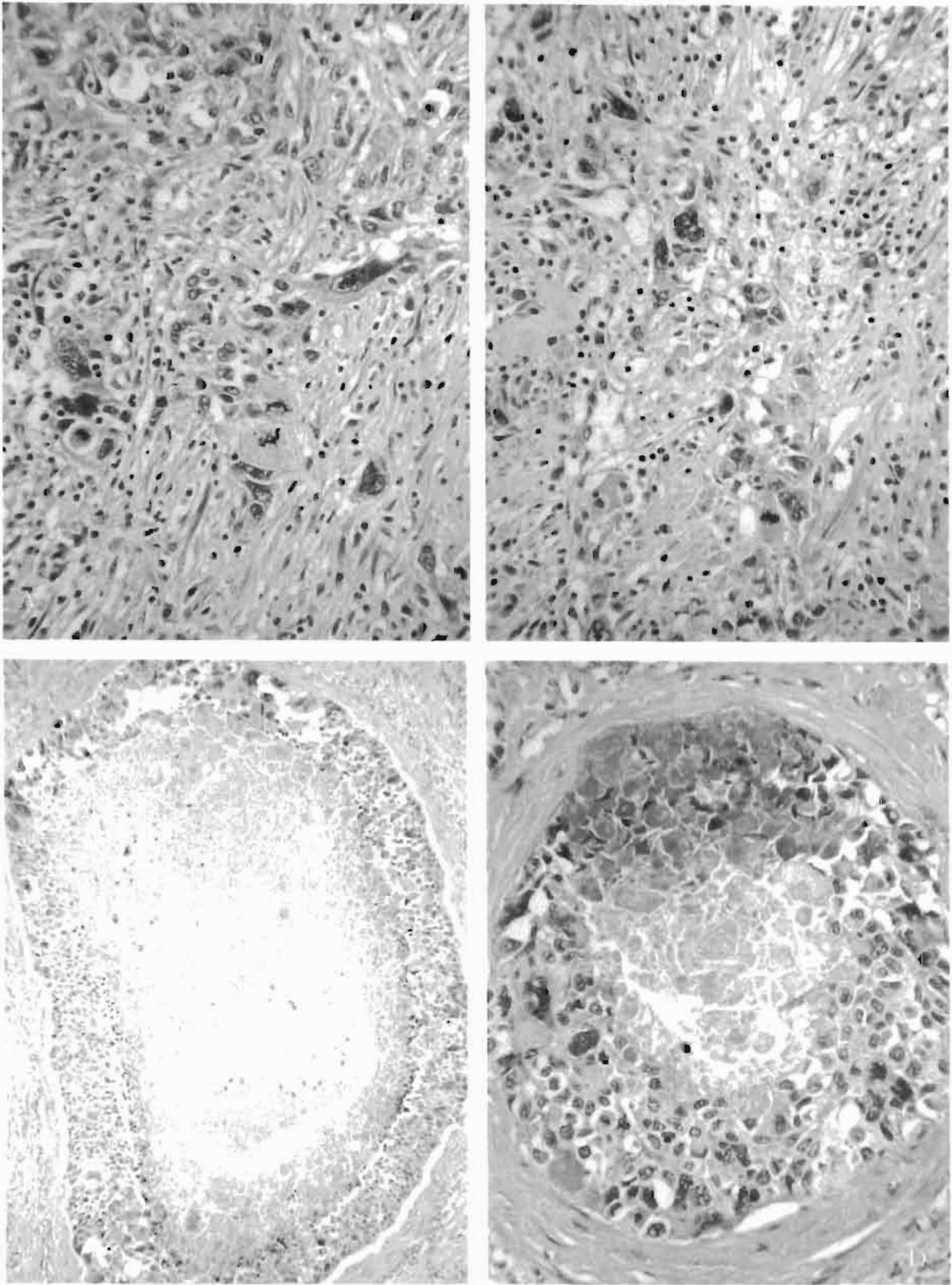
A y B.- Áreas escamoides, infiltrado inflamatorio y mitosis. C.- Pleomorfismo celular y células gigantes. D.- Áreas fusocelulares e inflamación.

Caso 3



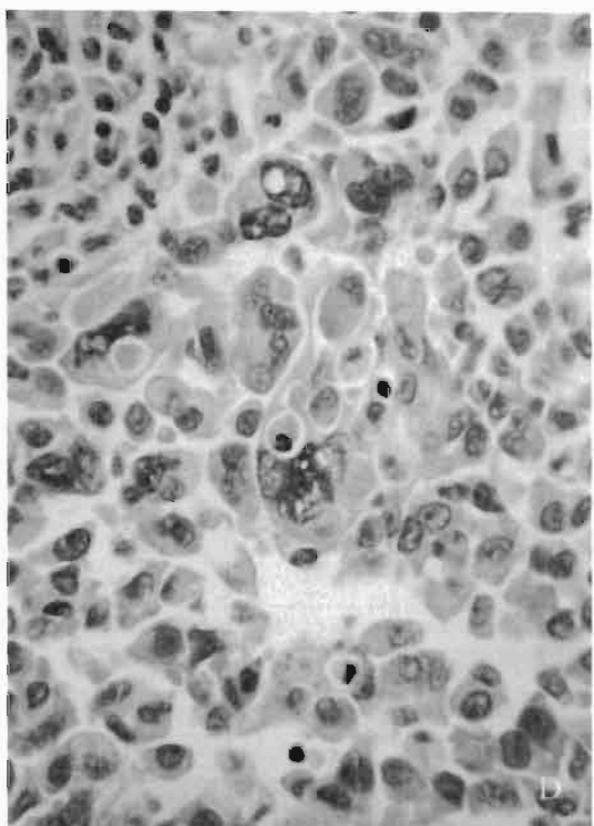
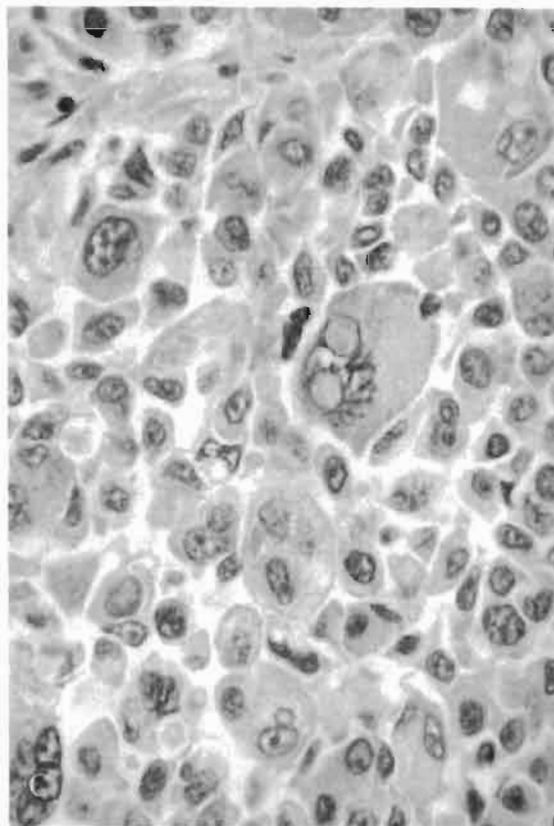
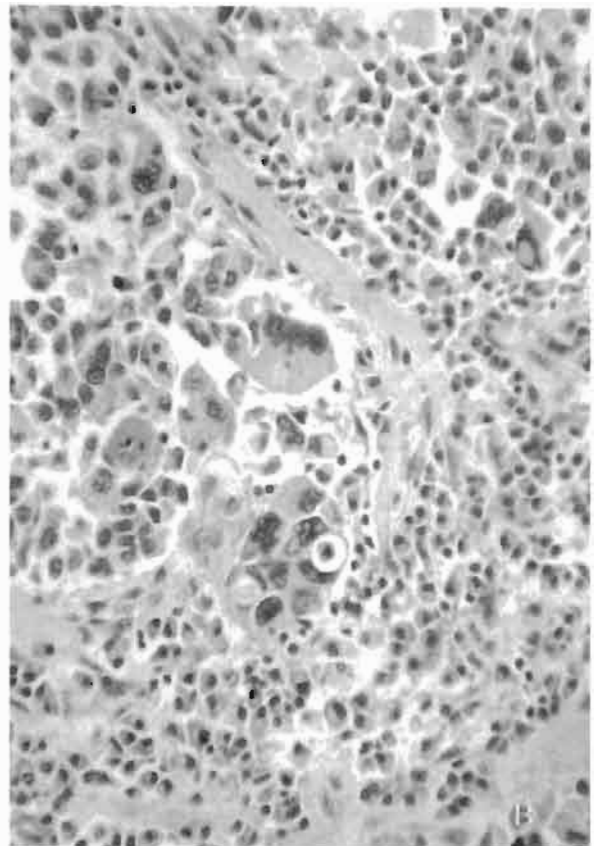
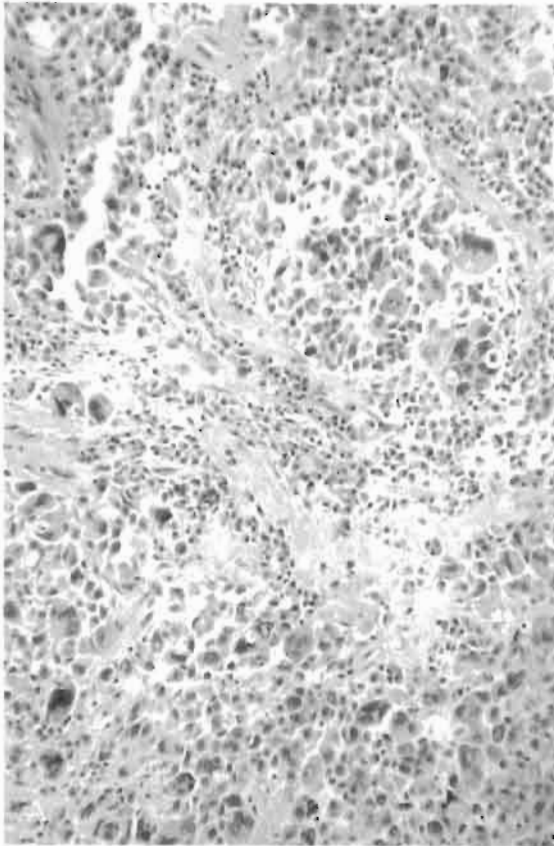
A y B.- BAAF donde se observan células pleomórficas. C.- Células pleomórficas. D.- Áreas escamoides. E.- Áreas fusiformes e inflamación. F.- Células pleomórficas, inflamación y mitosis.

Caso 4



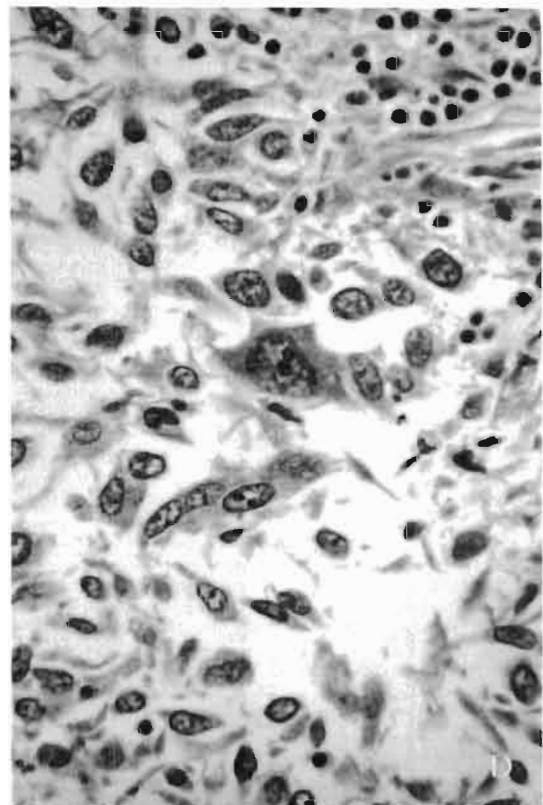
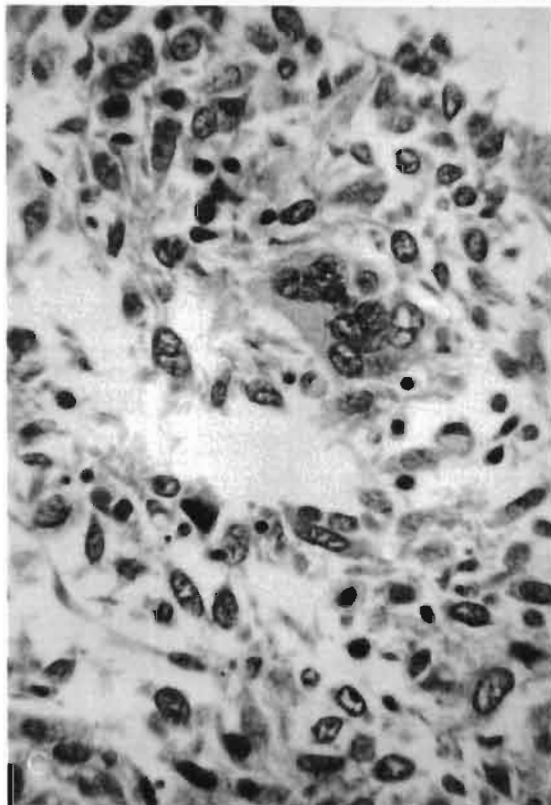
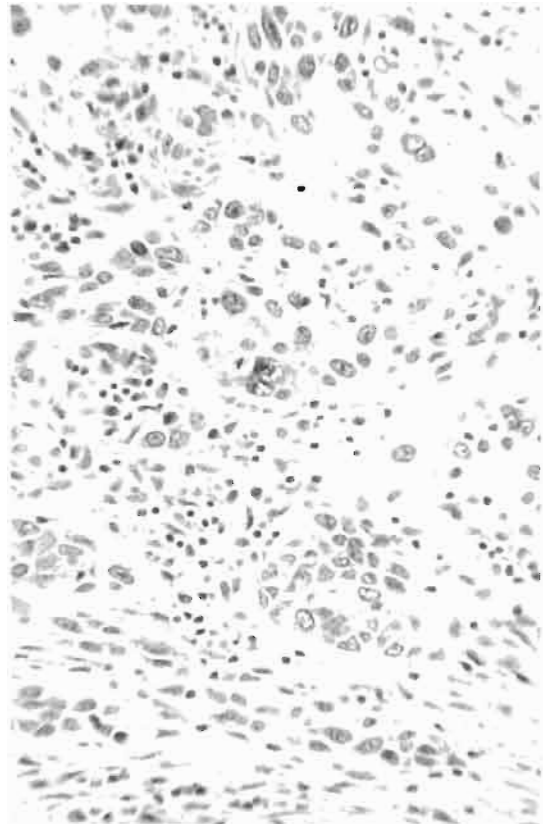
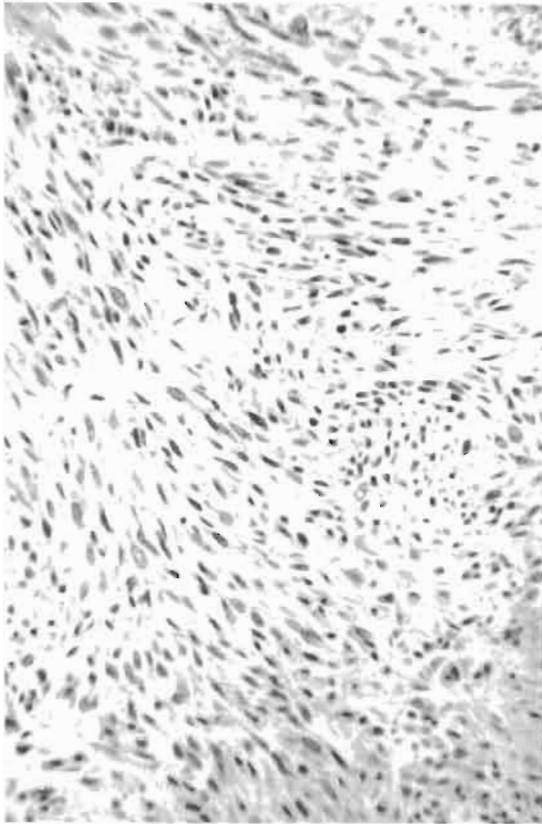
A y B.- Células pleomórficas, áreas fusocelulares, células claras y mitosis.
C y D.- Componente in situ tipo comedo y pleomórfico.

Caso 5

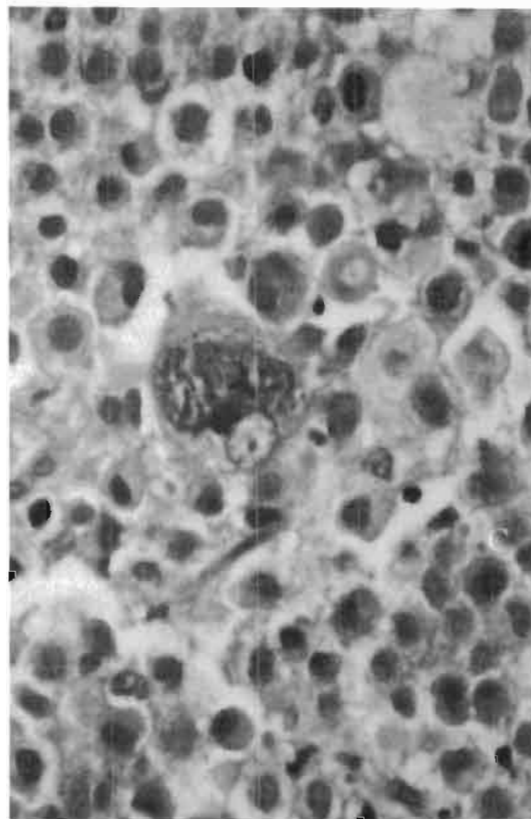
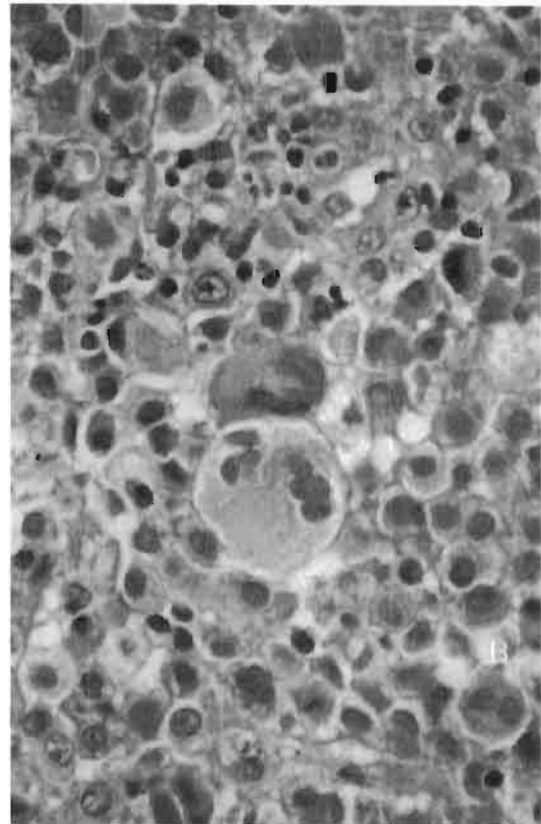
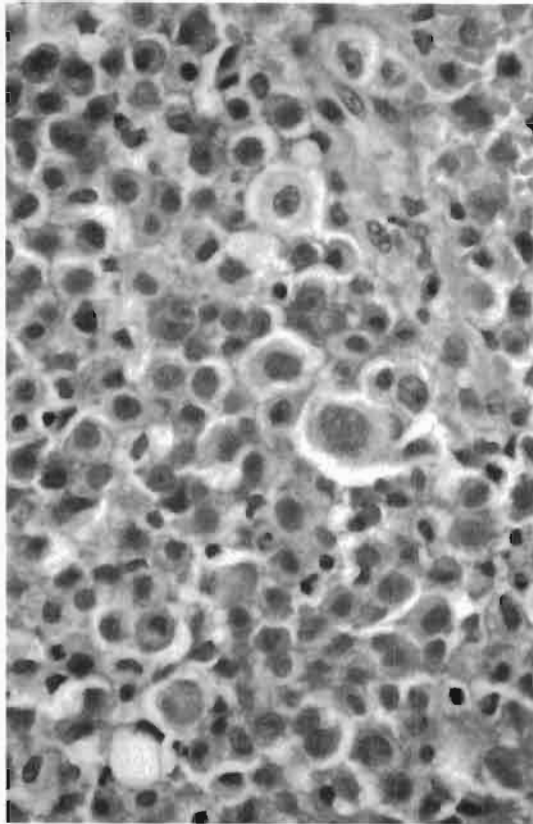


A.- Células pleomórficas. B.- Células pleomórficas, células gigantes y mitosis.
C y D.- Células pleomórficas

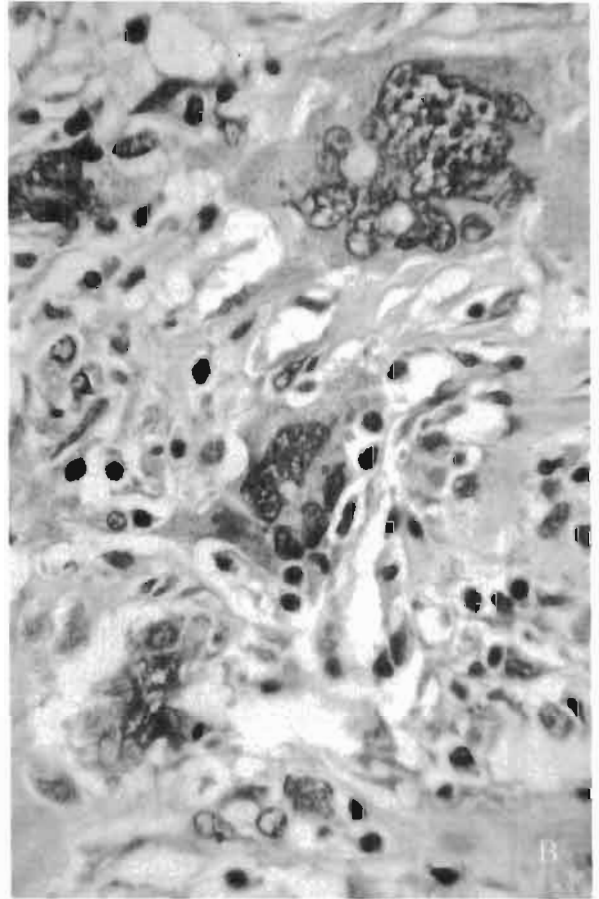
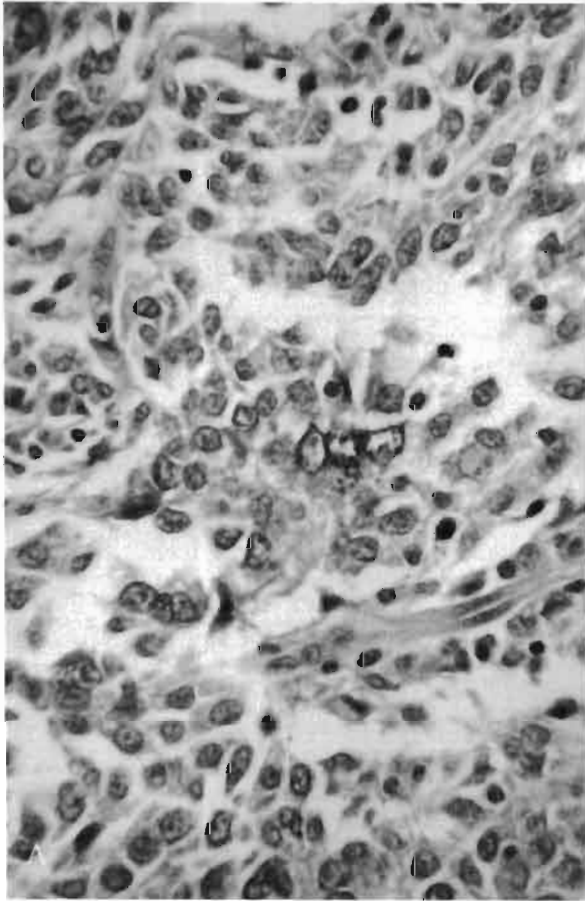
Caso 6



A.- Áreas fusocelulares. B.- Áreas escamoides C y D.- Pleomorfismo celular y células gigantes

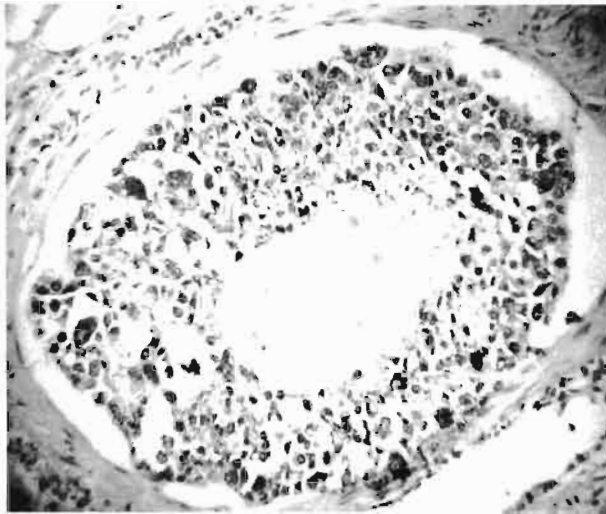


A, B y C.- Células pleomórficas, células gigantes y mitosis.

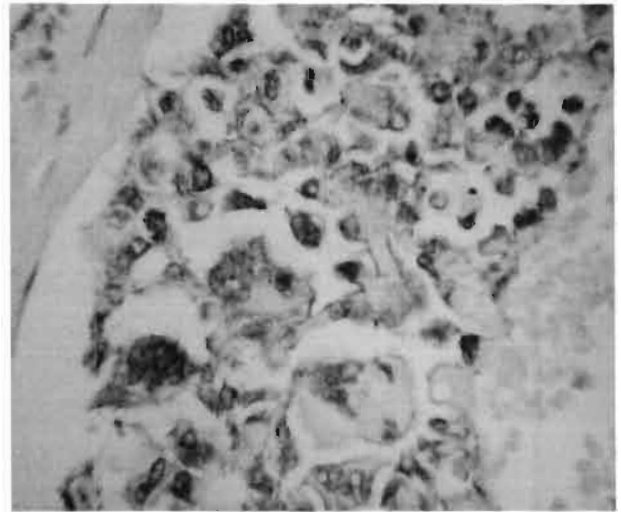
Caso 8

- A.- Áreas fusiformes, células pleomórficas y mitosis.
B.- Células gigantes y pleomorfismo celular.

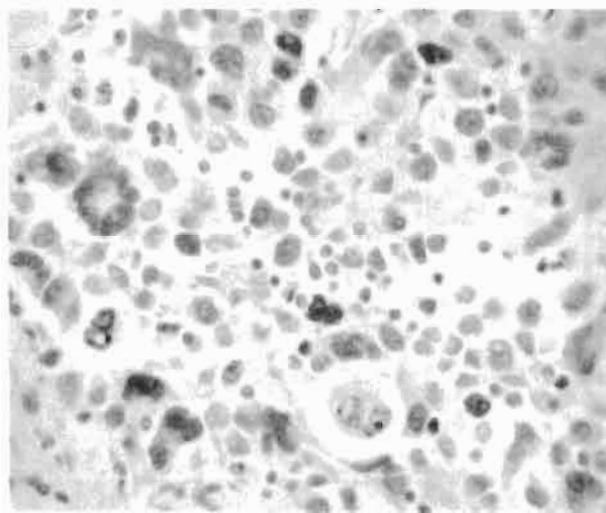
INMUNOHISTOQUÍMICA



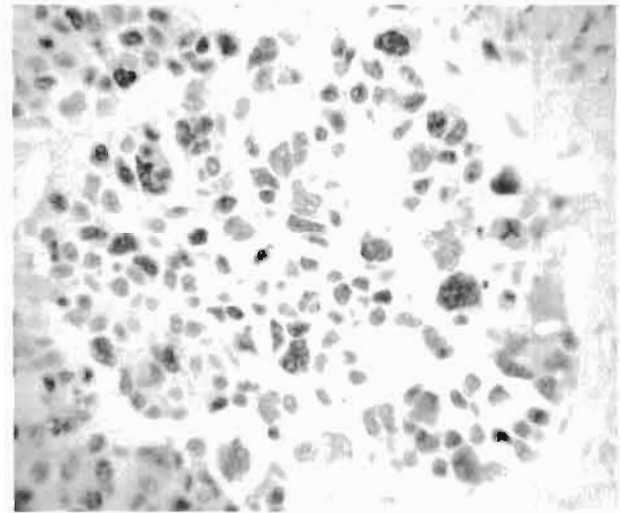
E-caderina



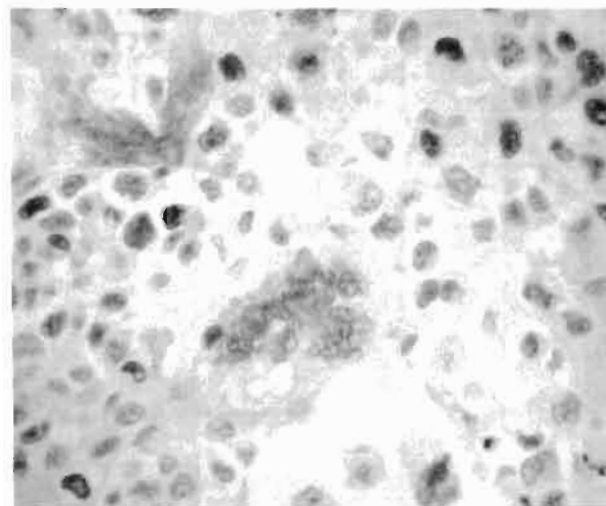
E-caderina



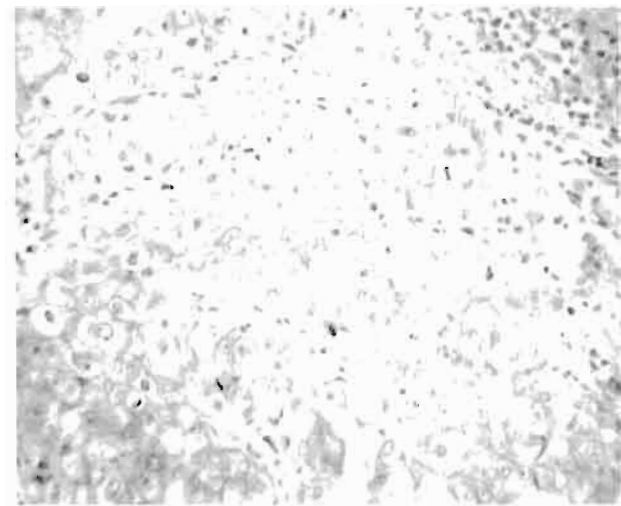
RE



RP



PCNA



Her2ne

PCNA**Her2ne****DISCUSIÓN**

De los 8 casos diagnosticados como carcinoma ductal pleomórfico de alto grado, la edad de presentación predominante es la sexta década de la vida con 3 casos, el sitio de localización más frecuente es el cuadrante supero externo con 6 (75%) y la mama que se afecto con mayor frecuencia es la izquierda con 5, la evolución en esta neoplasia es rápida con un promedio de 5.7 meses, el componente fusocelular se presento en el 75% de los casos, áreas con células claras en el 50% de los casos y se observaron áreas escamoides en 37.5% de los casos, el tamaño promedio del tumor es 3.5 cm, en 7 casos se observaron más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder y solo en un caso se observaron 18 mitosis. El componente intraductal se observo en el 50% de los casos y en un caso se observo carcinoma lobulillar infiltrante asociado con el carcinoma canalicular infiltrante pleomórfico. En los 8 casos se observaron áreas de necrosis y en 4 de casos permeación linfática y vascular. En la mitad de los casos se observaron ganglios linfáticos positivos a metástasis con componente pleomórfico. La inmunohistoquímica fue positiva para receptores de estrógeno y de progesterona en un caso, para p53 en 2 casos, para E-Caderina en 2 casos, para Her2neu en 3 casos y para PCNA fue positiva en todos los casos.

Existe por lo tanto cierta heterogeneidad en la histología de cada caso, la edad es similar a la informada en el trabajo de Tavassoli y Silver, en tanto en todos los casos se documentó estirpe ductal por la existencia de Carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal convencional, expresión de E-caderina o Her-2.

Por otro lado, logramos identificar un componente de carcinoma ductal in situ, con una morfología altamente pleomórfica, idéntica citomorfológicamente al componente pleomórfico invasor, aparentemente no informada en la literatura, que pudiera representar la neoplasia precursora in situ del carcinoma pleomórfico.

CONCLUSIONES

El carcinoma ductal pleomórfico de glándula mamaria es una entidad poco conocida y por lo mismo es subdiagnosticada. Desde su publicación en el año 2000 por las doctoras Silver y Tavasoli, no existe otra publicación que hable sobre el carcinoma ductal pleomórfico. En este trabajo nosotros encontramos 8 casos que cuentan con los criterios histológicos para denominarlos, carcinoma ductal pleomórfico de alto grado. Estos 8 casos representan el 2.7% de todas las neoplasias malignas de glándula mamaria y el 9.3% de las neoplasias mamarias de alto grado.

Esta neoplasia se caracteriza por presentar un tiempo de evolución muy rápida, ya que en los 8 casos revisados todos tienen una evolución menor a un año desde el momento de su detección.

Nosotros creemos que esta neoplasia se encuentra actualmente subdiagnosticada y consideramos que puede ser más frecuente de lo que actualmente se conoce.

Consideramos que si se realiza una revisión mas exhaustiva y se valoran los criterios histológicos para considerarla carcinoma ductal pleomórfico, el porcentaje de esta entidad seria mayor al que actualmente se considera. En nuestra revisión de casos de neoplasias de glándula mamaria esta variante represento el 9.3% de las consideradas de alto grado.

Llamamos la atención acerca del reconocimiento y la importancia de la identificación de esta neoplasia.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
No de Quirúrgico	HC-2038-03	HC-2854-04	HC-4162-04	HS-1812-00	HS-1016-03	HS-1024-04	HC-1353-01	HC-1440-06
Edad	54 años	59 años	54 años	40 años	76 años	39 años	23 años	52
Localización del tumor	CSE Mama izquierda	CSE Mama izquierda	CSE Mama derecha	CSI Mama izquierda	CSE Mama derecha	CSE Mama izquierda	CSE Mama izquierda	CIE Mama derecha
Tiempo de evolución	2 meses	6 meses	12 meses	3 meses	4 meses	6 meses	3 meses	10 meses
Etapas clínicas	T2N1M0 (IIB)	T2N0M0 (IIA)	T2N0M0 (IIA)	T2N1M0 (IIB)	T2N1M0 (IIB)	T2N0M0 (IIA)	T3N0M0 (IIB)	T2N1M0 (IIB)
Dx Histopatológico original	Carcinoma canalicular SBR 9	Carcinoma canalicular SBR 8	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma canalicular SBR 9	Carcinoma canalicular pleomórfico	Carcinoma canalicular pleomórfico	Carcinoma canalicular SBR 9	Carcinoma Ductal pleomórfico
Dx Histopatológico de revisión	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico	Carcinoma ductal pleomórfico
Etapas patológicas	pT1N2M0	pT1N0M0	pT1N0M0	pT1N3M0	pT1N2M0	pT1N0M0	pT3N0M0	pT2N1M0
Áreas Fusocelulares	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si

Áreas Escamoides	No	Si	Si	Si	No	No	No	No
Áreas con células claras	Si	No	No	No	Si	Si	Si	No
Tamaño tumoral	3x2.8x2.5cm	5x4x3.5cm	2.5x2x2cm	2.5x2x2cm	2x2x1cm	3x2.5x2cm	7x5x5cm	3.5x3x2.5cm
Mitosis / 10 campos de alto poder	22	25	22	25	20	22	18	21
Componente in situ	No	Si	No	Si	Si	No	No	Si
Tipo del componente in situ	No	Canalicular tipo Comedo	No	Canalicular Pleomórfico	Canalicular tipo comedo	No	No	Canalicular tipo comedo
Grado del componente in situ		Alto Grado		Alto Grado	Alto Grado			Alto grado
Carcinoma ductal de otro tipo	No	No	Lobulillar Infiltrante	Lobulillar Infiltrante	No	No	No	No
Necrosis	10%	70%	10%	20%	20%	10%	10%	20%
Permeación vascular y linfática	Si	Si	No	Si	Si	No	No	No
Ganglios con Metástasis	5/10 Ganglios (Pleomórfico)	0/15 Ganglios	0/21 Ganglios	30/30 Ganglios (Pleomórfico)	5/19 Ganglios (Pleomórfico)	0/18 Ganglios	0/1 Ganglios	3/20 Ganglios

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
- RE	Neg	Neg	Neg	Neg	+ 10%	Neg	No se realizó	Neg
- RP	Neg	Neg	Neg	Neg	+ 6%	Neg	No se realizó	Neg
- P53	Neg	Neg	Neg	1+ 20%	3+ 90%	Neg	No se realizó	Neg
- PCNA	3+ >90%	3+ >70%	3+ >95%	3+ >90%	3+ >90%	3+ >90%	No se realizó	3+ >90%
- Ki67	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	No se realizó	Neg
- Her2neu	3+	Neg	3+	Neg	3+	Neg	No se realizó	Neg
- E-Caderina	Neg	Neg	Neg	3+	3+	Neg	No se realizó	1+

BIBLIOGRAFIA:

1. Dirección General de Epidemiología; SSA; Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones, 2001 (Base de datos preliminar).
2. Dirección General de Epidemiología; SSA; Compendio de Cáncer 2000.
3. Silver, SA. Tavassoli, FA. Pleomorphic carcinoma of the breast clinicopathological análisis of 26 casos of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology*. 36(6):505-514, June 2000.
4. Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of the breast. In: Rosen PP, Fechner RD. Eds. *Pathology Annual*. Volume 27 (part 2). Norwalk, CT: appleton, 1992:89-119.
5. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am. J. Surg. Pathol*. 1987;11;918-929.
6. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum: Pathol*. 1989;20;732-740.
7. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; **65**; 272-276. 13. Alsabeh R, Wilson CS, Ahn CW, Vasef MA, Battifora H. Expression of bcl-2 by breast cancer: a possible diagnostic application. *Mod. Pathol*. 1996;9;439-444.
8. Douglas-Jones AG, Barr WT. Breast carcinoma with tumor giant cells. Report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1989;33;109-114.
9. Gupta RK. Aspiration cytodiagnosis of a rare carcinoma of breast with bizarre malignant giant cells. *Diagn. Cytopathol*. 1996; **15**; 66-69. 21. Della Salda L, Sarli G, Benazzi C, Marcato PS. Giant cells in anaplastic mammary carcinoma of the dog and cat. *J. Comp. Path*. 1993;109;345-360.
10. Terrier Ph, Terrier-Lacombe MJ, Mouriesse H, Friedman S, Spielmann M, Contesso G. Primary breast sarcoma: a review of 33 cases with immunohistochemistry and prognostic factors. *Breast Cancer Res. Treat*. 1989;13;39-48.
11. Agnantis NT, Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. *Am. J. Clin. Pathol*. 1979;72;383-389.
12. Tavassoli FA, Norris HJ. Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1986;110;636-639.

13. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum. Pathol.* 1992;23:655-662.
14. Weidner N, Semple JP. Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum. Pathol.* 1992;23:1167-1171.
15. Rebbeck TR, Kantoff PW, Krithivas K, et al. Modification of BRCA 1 – associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat. *Am J Hum Genet* 1999;64:1371-1377.
16. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, et al. Confirmation of BRCA 1 by análisis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994;8:399-404.
17. King M-C Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-1689.
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994;266:64-71.
19. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995;378:789-792.
20. Couch FJ, Weber BL. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA 1) gene: Breast cancer information core. *Hum Mutat* 1996;8:8-18.
21. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet* 1996;12:333-337.
22. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumours 2003;13-21.
23. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, et al, and the Cancer y Steroid Hormone Study Group. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992;69:1408-1414.
24. Page DL. Van Der Zwaag R, Rogers LW, et al. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:1055-1063.
25. Easton CW, Ellis. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
26. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 1981;29:577-580.

27. Bacus SS, Bacus JW, Slamon DJ, Press MF. HER-2/neu oncogene expression and DNA ploidy analysis in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1990;114:164-169.
28. Press MF, Pike MC, Chazin VR *et al.* Her-2/neu expression in nodenegative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer res.* 1993;53:4960-4970.
29. Visscher DW, Sarkar F, Tabaczka P, Crissman J. Clinicopathologic analysis of bcl-2 immunostaining in breast carcinoma. *Mod. Pathol.* 1996;9:642-646.
30. Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, Serio G, Dalla Palma P. p53 and c-erbB-2 protein expression in breast carcinomas. An immunohistochemical study including correlations with receptor status, proliferation markers, and clinical stage in human breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992;98:408-418.
31. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis. *Hum. Pathol.* 1993;24:469-473.
32. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995;104:42-49.
33. Pinder SE, Murria S, Ellis IO, *et al.* The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1529-1539.
34. Goldstein NS, Murphy T. Intraductal carcinoma asociado with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classifications systems. *Am J clin Pathol* 1996;106:312-318.
35. Dabbs DJ. Ductal carcinoma of breast: nuclear grade as a predictor of S-phase fraction. *Hum Pathol* 1993;24:652-656.

