



# Carcinoma metaplásico de mama y repercusión de la expresión de p63 y citoqueratina 5/6: experiencia de 40 pacientes

Sherwell-Cabello S,<sup>1</sup> Maffuz-Aziz A,<sup>1</sup> Hernández-Hernández B,<sup>1</sup> Bautista-Piña V,<sup>3</sup> Labastida-Almendaro S,<sup>2</sup> Rodríguez-Cuevas S<sup>1</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el carcinoma metaplásico de la mama fue descrito por Huvos en 1973; es una enfermedad poco frecuente y agresiva que se caracteriza por tener componentes de adenocarcinoma, mesenquimatosos y otros epiteliales.

**OBJETIVO:** reportar la experiencia en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma metaplásico de la mama en el Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, su frecuencia y comportamiento biológico.

**MATERIAL Y MÉTODO:** revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes tratadas en el FUCAM de enero de 2005 a diciembre de 2014 con diagnóstico de cáncer metaplásico de la mama. Se evaluaron las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas y se identificaron el fenotipo y la expresión de p63 y citoqueratina 5/6. Se comparó el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global a cinco años entre los grupos.

**RESULTADOS:** de 4198 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el FUCAM, en 40 (0.95%) se encontró carcinoma metaplásico de la mama. La media de edad fue de 46 años (27-73 años). El 60% de las pacientes se diagnosticó en un estadio clínico avanzado (III) y el subtipo triple negativo fue el fenotipo encontrado con mayor frecuencia (90%). En un seguimiento medio de 24 meses, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global a 5 años fue de 80 y 69.9%, respectivamente. La coexistencia de p63 y citoqueratina 5/6 parece tener una repercusión negativa en la recurrencia local de las pacientes ( $p = 0.021$ ).

**CONCLUSIÓN:** este estudio demuestra que el carcinoma metaplásico de la mama es una entidad rara y de comportamiento agresivo. La expresión de ambas citoqueratinas en los tumores se asoció con peor pronóstico en comparación con las pacientes en quienes no se identificó.

**PALABRAS CLAVE:** metaplásico, p63, citoqueratina 5/6, pronóstico.

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Oncológica de Mama.

<sup>2</sup> Departamento de Investigación y Bioestadística.

<sup>3</sup> Departamento de Patología.

Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, Ciudad de México.

Recibido: enero 2016

Aceptado: febrero 2016

## Correspondencia

Santiago Sherwell Cabello  
Av. Bordo 100.  
04980 Ciudad de México  
sherwell@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Hernández-Hernández B, Bautista-Piña V y col. 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.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Mar;84(3):127-135.

## Metaplastic carcinoma of the breast and the impact of the p63 and cytokeratin 5/6: experience of 40 patients.

Sherwell-Cabello S,<sup>1</sup> Maffuz-Aziz A,<sup>1</sup> Hernández-Hernández B,<sup>1</sup> Bautista-Piña V,<sup>3</sup> Labastida-Almendaro S,<sup>2</sup> Rodríguez-Cuevas S<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Metaplastic carcinoma of the breast was initially described by Huvos in 1974. It is a rare and aggressive entity characterized by the presence of mesenchymal and epithelial components.

**OBJECTIVE:** To know the incidence and biologic behaviour of the metaplastic carcinoma of the breast at the Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, AC.

**METHODS:** Data on women diagnosed with metaplastic carcinoma of the breast between January 2005 and December 2014 was collected by retrospectively reviewing in FUCAM. Clinical, pathological and immunohistochemical characteristics were assessed. The five-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated.

**RESULTS:** a total of 4198 patients have been diagnosed with breast cancer in our institution, 40 (0.95%) of them with metaplastic carcinoma. The median age of the patients was 46 years (27-73). 60% of the patients were diagnosed with an advanced clinical stage (III) and the triple-negative subtype was the most frequently found. A mean follow-up of 24 months showed rates of overall survival and disease-free survival of 80% and 69.9%, respectively. The presence of both, cytokeratins 5/6 and p63, seems to have a negative impact in local recurrence.

**CONCLUSION:** this study demonstrates that metaplastic carcinoma is a rare and aggressive disease. Expression of both tumor cytokeratins was associated with a worse outcome.

**KEYWORDS:** Metaplastic; p63; Cytokeratin 5/6; Prognosis

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Oncológica de Mama.

<sup>2</sup> Departamento de Investigación y Bioestadística.

<sup>3</sup> Departamento de Patología. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, Ciudad de México.

### Correspondence

Santiago Sherwell Cabello  
Av. Bordo 100.  
04980 Ciudad de México  
sherwell@gmail.com

### ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 el cáncer de mama fue la neoplasia que más se diagnosticó en mujeres, se estimaron 1,670,000 nuevos casos. En México también ocupó el primer lugar, con una incidencia de 21.2%, que es la principal causa

oncológica de muerte en mujeres mexicanas mayores de 25 años.<sup>1</sup>

En Estados Unidos se estima que 12% de las mujeres tendrán cáncer de mama durante su vida.<sup>2</sup> En 2014 se diagnosticaron más de 230,000 mil nuevos casos de mama en Estados Unidos y cerca de 40,000 morirán en este año por esta causa.<sup>2,3</sup>



Alrededor de 80% de los casos de cáncer de mama corresponden al tipo histológico ductal, seguido en frecuencia por el carcinoma lobulillar, en aproximadamente 10% de las pacientes, mientras que las neoplasias inusuales de la mama representan menos de 2% de las neoplasias mamarias, entre las que se incluye el carcinoma metaplásico.<sup>4</sup>

El carcinoma metaplásico de la mama es una presentación rara que se caracteriza por varios componentes: adenocarcinoma, mesenquimatosos y epiteliales. El término metaplásico lo utilizaron por primera vez Huvos y su grupo en 1973.<sup>5</sup> Se distingue por tener una mezcla heterogénea de adenocarcinoma con componentes fusocelulares, mesenquimatosos u otros epiteliales, como el carcinoma epidermoide.

Se reconoció oficialmente en el año 2000 como una entidad patológica distinta. Hasta ahora no hay una clasificación universalmente aceptada. La OMS los clasifica en dos grandes grupos: epiteliales y mixtos. Los de tipo epitelial se dividen en: carcinoma escamoso, adenocarcinoma con diferenciación fusocelular y carcinoma adenoescamoso. Los mixtos se dividen en carcinoma con metaplasia condroide, carcinoma con metaplasia ósea y en carcinosarcoma. En la actualidad existe poca evidencia de la influencia de las características genéticas, moleculares, clínicas y comportamiento biológico del carcinoma metaplásico.

Se han investigado las características biológicas del carcinoma metaplásico y los factores que intervienen en el comportamiento biológico. Aunque el p63 y la citoqueratina 5/6 son útiles para el diagnóstico diferencial de estas neoplasias, se ha propuesto que pueden estar asociadas con un pronóstico peor.<sup>6</sup> En la actualidad siguen siendo inciertos los factores predictores del comportamiento del carcinoma metaplásico. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia

y la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con carcinoma metaplásico de la mama, evaluar el comportamiento de esta neoplasia y su repercusión en el pronóstico de la expresión de p63 y la citoqueratina 5/6 en pacientes tratadas en el Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo (1 enero 2005-31 diciembre 2014) efectuado en pacientes tratadas en el Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, con diagnóstico de cáncer metaplásico de la mama y expediente clínico completo. En todas las pacientes se estableció el diagnóstico de carcinoma mamario por medio de biopsia con aguja de corte.

Las etapas clínicas y patológicas se establecieron con base en el sistema de clasificación AJCC/TNM y los subtipos biológicos de acuerdo con el XIII Panel de Expertos de la Conferencia Internacional de Cáncer de Mama St. Gallen (2013).<sup>7,8</sup> Se evaluaron las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes. Se determinó el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global a cinco años. Se eliminaron del estudio las pacientes que no continuaron su seguimiento en la institución.

El tratamiento de cada paciente se determinó durante las sesiones multidisciplinarias de tumores. Solo se prescribieron esquemas de quimioterapia con antraciclinas y taxanos. En las pacientes sin ganglios sospechosos clínicos o por radiología, y con tamaño tumoral T2, y en algunos casos T3, se efectuó mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela. De lo contrario, se realizó la disección radical de axila. Se administró radioterapia externa adyuvante en tumores T3 y T4 o por tener 4 o más ganglios linfáticos con metástasis o ruptura capsular. Cuando se encontró sobreexpresión de Her-2 en el panel de inmunohistoquímica se

administró terapia anti Her-2 con trastuzumab y se indicó terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatas a todas las pacientes con receptores de estrógenos o progesterona, o ambos, positivos como tratamiento estándar.

Las variables se describen por medio de estadística descriptiva, con medidas de tendencia central e inferencial con previa determinación de su distribución. El análisis estadístico se efectuó con  $\chi^2$  para variables dicotómicas, T de Student para variables cuantitativas continuas y U de Mann Whitney para variables con distribución no normal. El análisis de supervivencia global y libre de enfermedad se realizó con curvas de Kaplan-Meier.

También se obtuvieron proporciones, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%. Las variables identificadas como factores de riesgo para recurrencia a distancia y local en carcinoma metaplásico se introdujeron en un análisis multivariado. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS Statistics 17.0, Chicago IL. Se consideró significación estadística con un valor de p menor de 0.05.

## RESULTADOS

De enero de 2005 a diciembre del 2014 se diagnosticaron 4198 pacientes con cáncer de mama; de éstas 40 con diagnóstico de carcinoma metaplásico (0.95%). La edad media de las pacientes fue 46 años (límites 27 y 73 años). La media de seguimiento de 24 meses (IC 95% 33.8-70.6 meses). De este grupo, solo una paciente (2.5%) tenía diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, como comorbilidades.

En 96% de las pacientes el tumor mamario se detectó con una mediana de evolución de siete meses (2-24 meses), hasta el momento de establecer el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico todas las pacientes tuvieron un tamaño

tumoral mayor de 2 cm; 35% tamaño tumoral de 2.1 a 5 cm; 40% mayor a 5 cm y 25% se diagnosticaron con afectación cutánea. El 60% de la muestra se encontró en etapa clínica III. No hubo pacientes con metástasis a distancia al momento del diagnóstico (Cuadro 1).

## Tratamiento

Del total, 14 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, y 24 adyuvante a la cirugía; a dos de ellas se agregó trastuzumab por sobreexpresión de Her-2. Se efectuó mastectomía total en 36 pacientes y cirugía conservadora en 4 cuando la relación mama-tumor era favorable. Se realizó mapeo linfático con linfadenectomía de ganglio centinela en 22 pacientes (55%) y en el resto disección radical de axila (45%). La radioterapia externa se indicó a 31 pacientes (77.5%). Tres pacientes recibieron hormonoterapia adyuvante.

## Parámetros histopatológicos

El componente metaplásico se documentó en 43% de los casos en la biopsia inicial, mientras

**Cuadro 1.** Etapas clínicas (TNM)

	n (%)
<b>Tamaño tumoral</b>	
T1	0 (0)
T2	14 (35)
T3	16 (40)
T4	10 (25)
<b>Estado ganglionar</b>	
N0	24 (60)
N1	9 (22.5)
N2	7 (17.5)
<b>Metástasis</b>	
M0	40 (100%)
M1	0 (0)
<b>Etapas clínicas</b>	
IIA	10 (25)
IIB	6 (15)
IIIA	14 (35)
IIIB	10 (25)



que en el resto de las pacientes (47%) solo se evidenciaron el componente epitelial y el elemento metaplásico, posterior al tratamiento quirúrgico.

La media del tamaño tumoral en los especímenes quirúrgicos fue de 4.5 cm (2 a 15 cm), que corresponden: 43.5% a T2 y 34.8% a T3. Además, 29 pacientes (72.5%) no tuvieron metástasis ganglionares, 3 (7.5%) con 1 a 3 ganglios positivos, 2 (5%) con 4 a 9 ganglios positivos y 6 (15%) con 10 o más ganglios positivos.

Con base en la escala de Miller-Payne, de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, 4 no reaccionaron favorablemente (grado I), 6 tuvieron reducción de 30 a 90% (grado III), en 2 pacientes la respuesta fue mayor a 90% (grado IV) y 2 pacientes tuvieron progresión. Ninguna paciente tuvo respuesta patológica completa.<sup>9</sup>

Las variantes de metaplásicos encontrados fueron puros en 7 pacientes (17.5%) y mixtos en 33 (82.5%). De los tumores metaplásicos puros, 5 eran de células fusiformes y 2 epidermoides puros. El componente mixto estaba integrado, principalmente, por un componente mesenquimatoso benigno en 28 pacientes (84.8%), que fue la variedad más común y por un componente mesenquimatoso maligno, es decir, carcinosarcoma, en 5 pacientes (15.2%) (Cuadro 2).

Por lo que respecta a los subtipos biológicos se encontraron 36 casos (95%) de tumores con fenotipo triple negativo, una paciente (2.5%) con fenotipo luminal A, otra con fenotipo luminal B con Ki67 >14%, otro caso más (2.5%) con fenotipo luminal B con sobreexpresión de Her-2 y una paciente con fenotipo Her-2 puro. Además, se documentó la existencia de citoqueratina 5/6 en 32 pacientes (80%) y la misma proporción para p63. La expresión de ambos marcadores en los tumores se documentó en 25 pacientes (62.5%) (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Parámetros histológicos y de inmunohistoquímica

Variantes metaplásicas	n (%)
Puros	7 (17.5)
Epidermoide	2 (28.6)
Células fusiformes	5 (71.4)
Mixtos	33 (82.5)
Componente mesenquimatoso benigno	28 (84.8)
Carcinosarcoma	5 (15.2)
Osteosarcoma	1 (3.04)
Condrosarcoma	3 (9.12)
Sarcoma de células fusiformes	1 (3.04)
Fenotipos	
Luminal A	1 (2.5)
Luminal B (Ki-67 > 14%)	1 (2.5)
Luminal B (Her-2)	1 (2.5)
Her-2 puro	1 (2.5)
Triple-negativo	36 (90)
Expresión de citoqueratinas	
5/6	32 (80)
p63	32 (80)
Ambas citoqueratinas	25 (62.5)

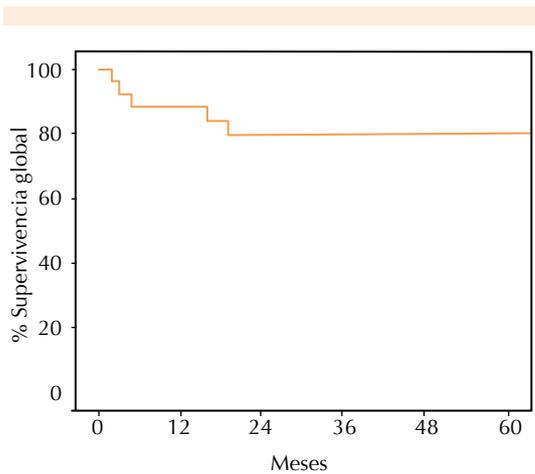
Fenotipos moleculares de acuerdo con la Conferencia Internacional de Cáncer de Mama St. Gallen (2013)

### Supervivencia global y libre de enfermedad

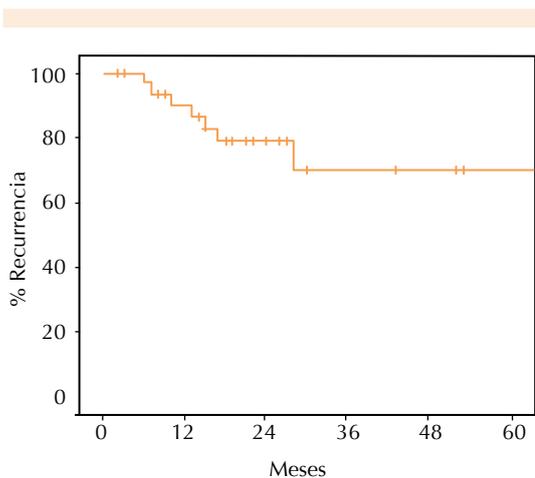
El supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años se evaluó con un seguimiento medio de 24 meses (IC 95% 9.9-35 meses), y se obtuvo  $80 \pm 8.1\%$  y  $69.9 \pm 7.8\%$ , respectivamente (Figuras 1 y 2).

Como factores de riesgo para recurrencia local y a distancia del carcinoma metaplásico se encontraron, con mayor importancia estadística, la expresión de citoqueratinas, con una razón de momios de 5.78 (IC 95% de 0.59-69.56,  $p=0.09$ ) y en los carcinomas metaplásicos mixtos, un componente mesenquimatoso maligno con una razón de momios de 25 (IC 95% de 1.2-12.17,  $p=0.02$ ) (Cuadro 3).

En la comparación de la supervivencia libre de recurrencia local y a distancia entre pacientes con carcinoma metaplásico con expresión de



**Figura 1.** La supervivencia global a 5 años fue de  $80 \pm 8.1\%$ .



**Figura 2.** La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de  $69.9 \pm 7.8\%$ .

**Cuadro 3.** Factores asociados con recurrencia local y a distancia del carcinoma metaplásico.

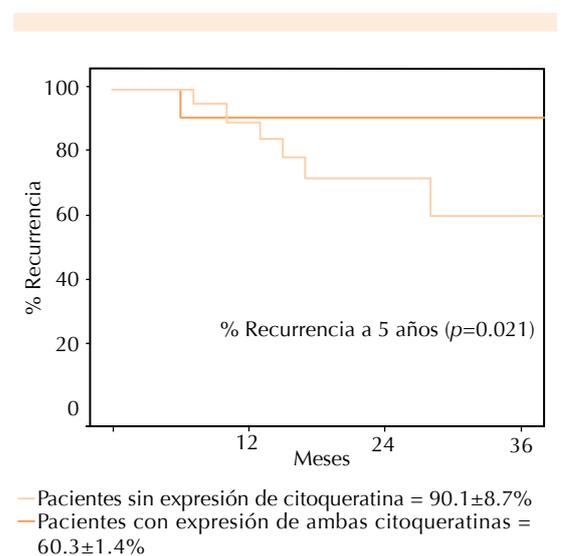
VARIABLES CON SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA	VALOR $\beta$	P
Componente mesenquimatoso maligno	25	0.02
Expresión de citoqueratinas	5.78	0.09

Significancia estadística definida como  $p = 0.10$

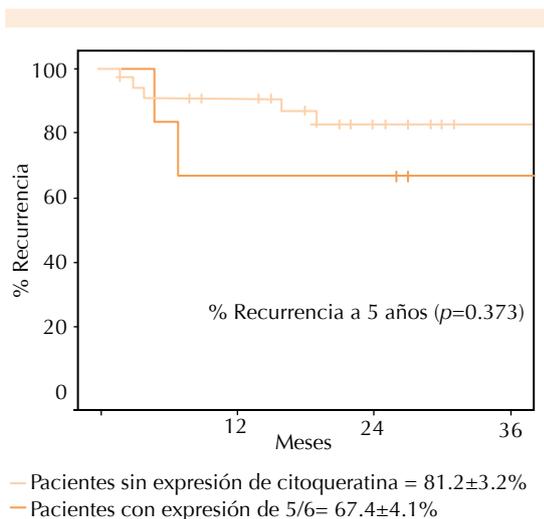
citoqueratinas y sin la expresión de las mismas en un periodo de seguimiento de 24 meses (IC 95% de 18.1-70.3) se documentó una media de  $60.3 \pm 1.4\%$  para el grupo de pacientes con expresión conjunta de p63 y de citoqueratina 5/6 y de  $90.0 \pm 8.7\%$  en el grupo de pacientes sin expresión de ambos marcadores (IC 95% de 43.5-83.6) ( $p=0.021$ ) (Figura 3). La existencia, por sí sola, de la citoqueratina 5/6 o de p63 no parece tener repercusión en el pronóstico de las pacientes ( $p = 0.373$  y  $p = 0.794$ , respectivamente) (Figuras 4 y 5).

**DISCUSIÓN**

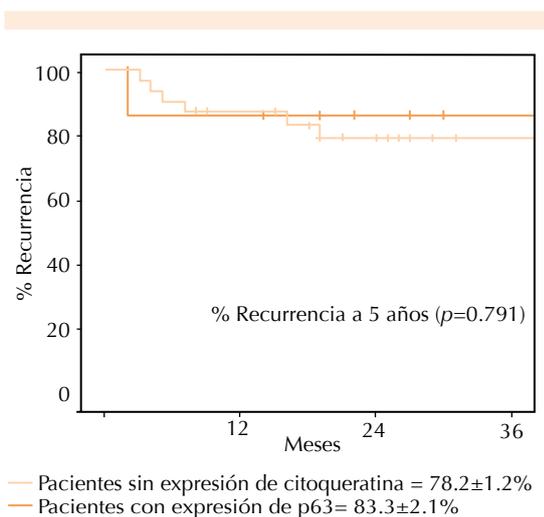
El carcinoma metaplásico es una entidad poco frecuente. En el periodo de estudio (2005-2014) en el Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, se encontró una incidencia de carcinoma metaplásico de 0.95% en el total de pacientes diagnosticadas con alguna patología maligna de la mama. Esto es comparable con las series



**Figura 3.** La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con expresión de ambos marcadores fue de  $60.3 \pm 1.4\%$  en comparación con  $90.1 \pm 8.7\%$  en el grupo de pacientes sin expresión de citoqueratina.



**Figura 4.** Supervivencia libre de enfermedad a 5 años sin diferencia significativa entre el grupo con expresión de CK 5/6 y sin expresión.



**Figura 5.** Supervivencia libre de enfermedad a 5 años sin diferencia significativa entre el grupo con expresión de p63 y sin expresión.

reportadas hasta ahora. Nelson y colaboradores, en su corte histórica, documentaron que el carcinoma metaplásico representa 0.25-1% de las neoplasias malignas de la mama.<sup>10</sup>

En diversas series se ha demostrado que este tipo de neoplasias cursa con un crecimiento acelerado, por lo que al momento del diagnóstico la mayoría tiene tumores de gran volumen; sin embargo, a pesar de esta situación solo un bajo porcentaje de pacientes tendrá afectación ganglionar (6 a 40%).<sup>10,11</sup> En este estudio en 28.5% de las pacientes se demostraron, patológicamente, metástasis ganglionares.

La mayoría de los casos de este estudio correspondió a una etapa clínica localmente avanzada. Son tumores de fácil detección por su tamaño y tiempo de evolución. Por esto el diagnóstico patológico de la totalidad de los casos se estableció por biopsia con aguja de corte. Es importante recalcar que el componente metaplásico al inicio solo se documentó en 43% de los casos; es decir, en más de la mitad de los casos se estableció el diagnóstico de carcinoma metaplásico posterior al tratamiento quirúrgico. Esto demuestra la heterogeneidad patológica del carcinoma metaplásico.

Existen reportes que comparan el pronóstico del carcinoma metaplásico con otros tipos histológicos de cáncer de mama.<sup>12,13</sup> Casi siempre se trata igual que los otros tipos de cáncer de mama debido a que no hay un consenso establecido para su tratamiento específico. La cirugía y la radioterapia desempeñan un papel crítico para el control local de la enfermedad aumentando, incluso, la supervivencia.<sup>14</sup> La quimioterapia sistémica se ha reportado con resultados no muy alentadores, tanto en la terapia neoadyuvante como en la adyuvancia de forma convencional.<sup>15,16</sup>

Algunos autores sugieren tratar al carcinoma metaplásico como un padecimiento indistinto, debido a su comportamiento biológico diferente al carcinoma no metaplásico y la pobre eficacia del tratamiento sistémico que, siempre, se utiliza en el cáncer de mama porque las tasas de

respuesta patológica completa a los tratamientos habituales en el contexto de neoadyuvancia no superan 15%.<sup>17,18</sup>

Existen numerosas publicaciones del comportamiento biológico del carcinoma metaplásico en términos de caracterizar su fenotipo. Okada realizó un análisis comparativo para determinar el comportamiento de los carcinomas metaplásicos en el que concluyó que el carcinoma metaplásico de mama tiene un potencial biológico maligno mayor en comparación con el carcinoma ductal o lobulillar.<sup>19</sup>

Así como lo han documentado otros autores, nosotros demostramos que alrededor de 90% de los carcinomas metaplásicos muestran un fenotipo triple negativo; es decir, tienen ausencia completa de expresión de receptores hormonales y de sobreexpresión de Her-2.<sup>20</sup> Nielsen define un subgrupo dentro de este fenotipo conocido como "basaloide" o "basal-like", porque además de las características mencionadas tienen expresión de CK 5/6 y EGFR-HER 1, que le confieren las características clínicas de peor pronóstico, en términos de menor supervivencia y periodo libre de enfermedad.<sup>21</sup>

En esta serie se encontró que 80% de las pacientes con carcinoma metaplásico tuvieron la expresión de citoqueratina 5/6 o de p63, pero solo 62.5% tuvieron la expresión de ambas; fue en este subgrupo de pacientes en quienes se demostró mayor tasa de recurrencia a 5 años, con una razón de momios de 5.78 (IC 95% 0.59-69.5,  $p = 0.09$ ), un comportamiento más agresivo que en el grupo sin expresión de citoqueratinas. Si bien no podemos atribuir causalidad y, a pesar del mayor riesgo de recurrencia local en este grupo de pacientes, es un razonamiento que intenta explicar el comportamiento biológico del carcinoma metaplásico.

Leibl y Moinfar afirman que, con frecuencia, expresan factores de crecimiento epidérmico HER1.

El interés por demostrar la expresión (EGFR/Her-1-4) en carcinomas metaplásicos, principalmente tipo 1, abre nuevas líneas de investigación de tratamiento adyuvante con inhibidores (EGFR tirocin cinasa); es decir, quimioterapia adyuvante con anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de crecimiento epidérmico HER-1; su existencia está documentada en 79% de los casos de carcinoma metaplásico.<sup>22</sup> Sin embargo, se necesita más información acerca de la determinación de estos factores y la utilidad de terapias dirigidas a estos factores de crecimiento en cáncer de mama.

## CONCLUSIONES

El carcinoma metaplásico es poco frecuente; la incidencia en el Instituto de Enfermedades de la Mama es de 0.95%, y se caracteriza por la coexistencia de un componente de adenocarcinoma y otro epitelial. El carcinoma metaplásico es un padecimiento distinto, aunque no existe evidencia actual de que debe tratarse diferente. Si bien la mayoría de los casos tuvieron fenotipo triple negativo, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es pobre.

La expresión de p63 y citoqueratina 5/6 confiere mayor riesgo de recurrencia local y a distancia en comparación con el grupo de carcinoma metaplásico sin expresión de citoqueratinas. El componente mesenquimatoso maligno se asocia con mayor probabilidad de recurrencia. El carcinoma metaplásico es de comportamiento agresivo en términos de supervivencia global y recurrencia local, por esto es necesario realizar estudios con terapias dirigidas para mejorar la evolución de la enfermedad.

## Agradecimientos

Al Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, a todas las personas que laboran en él y en especial, a todas las pacientes que amablemente participaron en el estudio.



## REFERENCIAS

- Cardenas-Sanchez J, Bargallo-Rocha E, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacon A. Epidemiología del cáncer mamario en México. In: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima: Mason Doyma; 2013; p. 5-6.
- Breast Cancer Organization. Breast cancer 2015. Invasive Ductal Carcinoma (consultado 2015 Jul 7). Disponible en <http://www.breastcancer.org/symptoms/types/idc>
- Nam J, Marks L. Radiotherapy techniques. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders ELSEVIER Philadelphia; 2009; p. 1053-1054.
- Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G: Infiltrating carcinoma: Major histological types. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987.
- Huvos AG, Lucas JC Jr, Foote FW Jr. Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 1973, 73:1078–1082.
- Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: a highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1506-12.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347-376.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2206-23.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD: A new histologic grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003, 12:320-327.
- 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; 22(1):24–31.
- Paul Wright G, Davis AT, Koehler TJ, Melnik MK, Chung MH. Hormone receptor status does not affect prognosis in metaplastic breast cancer: a population-based analysis with comparison to infiltrating ductal and lobular carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3497–503.
- Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:627–37.
- Kuroda N, Fujishima N, Inoue K, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, et al. Basal-like carcinoma of the breast: further evidence of the possibility that most metaplastic carcinomas may be actually basal-like carcinomas. *Med Mol Morphol*. 2008;41:117–120.
- Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(1): 94–103.
- Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National cancer data Base. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:166–73.
- Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:349–53.
- Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, Duan Z, Trent J, Buchholz TA, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol*. 2006;17:605–13.
- Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol*. 1999;10:413–9. doi: 10.1023/A:1008329910362.
- Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 2010;41(7):960–970.
- Reisenbichler ES, Lester SC, Richardson AL, Dillon DA, Ly A, Brock JE. Interobserver concordance in implementing the 2010 ASCO/ CAP recommendations for reporting ER in breast carcinomas: a demonstration of the difficulties of consistently reporting low levels of ER expression by manual quantification. *Am J Clin Pathol*. 2013; 140: 487-494.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(16): 5367–5374
- Leibl S, Moinfar F. Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR (Her-1): potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? *J Clin Pathol*. 2005;58:700–704.