

Diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma ductal infiltrante de mama

Edmundo Erbey Castelán-Maldonado^{1,2}, César Iván Peña-Ruelas^{1,3*}, Jorge Arturo Sánchez-Garza¹
y Elsa Edith de La Rosa-Vélez³

¹Departamento de Anatomía Patológica, UMAE, Hospital de Especialidades N.º 25 del IMSS; ²Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Regional ISSSTE; ³Laboratorio DIPAC. Monterrey, N.L., México

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos histológicos, potencial metastásico y pronóstico variable. En el año 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció al carcinoma neuroendocrino de mama como un subtipo específico que expresa cromogranina y/o sinaptofisina (Syn). **Material y métodos:** Se incluyeron 70 casos de carcinoma ductal infiltrante, los cuales fueron clasificados según el subtipo molecular. Posteriormente se realizaron matrices de tejido e inmunohistoquímica para cromogranina-A (CgA) y Syn, GATA3 y el marcador de la proteína del líquido de la enfermedad quística (GCDFP-15). Las variables clinicopatológicas se obtuvieron del informe de patología y de la historia clínica, y fueron comparadas con la prueba χ^2 . La supervivencia se analizó con la curva de Kaplan-Meier y la prueba Log-rank. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 20. **Resultados:** El 34.3% (24/70) de los casos fue positivo para CgA y/o Syn, el origen primario en glándula mamaria se corroboró con GATA3 y/o GCDFP-15. De acuerdo con el grado histológico, el 62.5% (15/24) fueron moderadamente diferenciados. El subtipo molecular predominante con 29.2% (7/24) fue triple negativo. Los pacientes con diferenciación neuroendocrina presentaron una supervivencia global a cinco años del 50%, mientras que en los pacientes sin diferenciación fue del 46% ($p = 0.675$). **Conclusión:** Las características clinicopatológicas y la supervivencia global no mostraron diferencia significativa entre los carcinomas ductales infiltrantes con respecto a la diferenciación neuroendocrina.

Palabras clave: Carcinoma de mama. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferenciación neuroendocrina.

Neuroendocrine differentiation in invasive ductal breast carcinoma

Abstract

Background: Breast cancer is a heterogeneous disease with multiple histological subtypes, metastatic potential and variable prognosis. In 2003 the WHO recognized neuroendocrine carcinoma as a specific subtype of breast carcinoma in which the characteristic finding is the expression of chromogranin and/or synaptophysin. **Methods:** 70 cases of invasive ductal carcinoma were reviewed and classified according to the molecular subtype. Tissue array and immunohistochemistry was performed for chromogranin A, synaptophysin, GCDFP-15 and GATA3. The clinicopathological variables were obtained from the pathology report and clinical history. **Results:** Twenty-fourth (24/70, 34.3%) cases were positive for chromogranin and/or synaptophysin, the primary origin in the mammary tissue was corroborated by GATA3 and/or GCDFP-15. According to histological grade, 62.5% (15/24) were moderately differentiated. The predominant molecular subtype, with 29.2% (7/24), was triple negative. The overall 5-year survival rate were 50% in neuroendocrine differentiation and 46% in patients without differentiation ($p = 0.675$). **Conclusions:** Clinicopathological characteristics and overall survival are not significantly different in invasive ductal carcinoma with neuroendocrine differentiation.

Key words: Breast cancer. Invasive ductal breast cancer. Neuroendocrine differentiation.

Correspondencia:

*César Iván Peña-Ruelas

E-mail: patologia.cipr@gmail.com

Fecha de recepción: 10-01-2018

Fecha de aceptación: 26-01-2018

Disponible en internet: 18-04-2018

Rev Esp Méd Quir. 2018;23:20-5

www.remq-issste.com

1665-7330/© 2018 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos histológicos, tamaños tumorales, grados histológicos, potencial metastásico y pronóstico variable¹. El entendimiento de las bases celulares y moleculares del desarrollo y progresión del cáncer provee herramientas para redefinir la taxonomía del cáncer de mama y establecer nuevas líneas para la clasificación y tratamiento¹.

La diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de mama se reconoció en 1963 por Feyter y Hartmann, quienes describieron dos carcinomas mamarios que exhibían un patrón de crecimiento carcinoide². En el año 2003, la OMS reconoció a este tumor como un subtipo específico de carcinoma de mama que exhibe características morfológicas similares a los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal y del pulmón, y se estableció que para su diagnóstico se requería expresión de marcadores neuroendocrinos en más del 50% de la población celular³.

En la clasificación de la OMS de 2012 para los tumores de mama no se requiere un porcentaje mínimo de células que exhiban positividad a marcadores neuroendocrinos para ser considerados como carcinomas con diferenciación neuroendocrina⁴.

Los tipos morfológicos incluyen el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el carcinoma neuroendocrino poco diferenciado/carcinoma de células pequeñas; la diferenciación neuroendocrina se ha observado en el carcinoma de mama invasor sin patrón de crecimiento específico y otros subtipos, particularmente en el carcinoma mucinoso y en el carcinoma papilar sólido⁴.

La incidencia de la diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de mama se reporta como menor al 1% de todos los carcinomas de mama⁴; sin embargo, la incidencia real de la neoplasia es difícil de determinar debido a que no se realiza en forma sistemática un panel de inmunohistoquímica que incluya marcadores neuroendocrinos⁵. La diferenciación neuroendocrina determinada por histoquímica o inmunohistoquímica se presenta en cerca del 30% de los carcinomas de mama sin patrón específico de crecimiento⁴.

La OMS considera que el hallazgo característico del carcinoma con diferenciación neuroendocrina es la expresión de cromogranina y/o Syn⁴. Los marcadores de inmunohistoquímica CD56, CD117 y la enolasa neuronal específica tienen baja especificidad como marcadores de diferenciación neuroendocrina en la

mama y presentan alta expresión en tejido mamario normal⁵.

El diagnóstico diferencial del carcinoma de mama con diferenciación neuroendocrina incluye las metástasis de un carcinoma de células pequeñas de pulmón, las neoplasias del tracto gastrointestinal, del páncreas y del cérvix⁶. La distinción entre una neoplasia neuroendocrina metastásica a mama y un carcinoma neuroendocrino primario de mama es crucial para determinar el tratamiento clínico apropiado⁷. Los datos clínicos, hallazgos radiológicos y las tinciones de inmunohistoquímica proveen suficiente evidencia para descartar metástasis de carcinomas neuroendocrinos al tejido mamario⁶. Entre las características observadas en tinción convencional que sustentan un origen primario en mama se encuentra la presencia de carcinoma ductal *in situ* con características histológicas similares⁴. En el carcinoma de mama con diferenciación neuroendocrina el receptor de andrógenos es comúnmente coexpresado con el GCDFP-15⁸. Otro marcador de utilidad para determinar un tumor con origen mamario es el marcador de inmunohistoquímica GATA-3, el cual es típicamente negativo en las neoplasias neuroendocrinas metastásicas a mama⁷.

El pronóstico del carcinoma con diferenciación neuroendocrina es controvertido. Algunos autores consideran que tienen un comportamiento clínico menos agresivo por sus altas tasas de respuesta al tratamiento hormonal y a la quimioterapia⁸. Sin embargo, otros estudios indican que el comportamiento es peor al compararlo con el carcinoma de mama invasor de tipo no específico⁹⁻¹¹; y autores como Sawaki, et al. consideran que no hay diferencia significativa¹².

El diagnóstico de carcinoma invasor de mama con diferenciación neuroendocrina usualmente resulta en la confusión del clínico respecto al pronóstico y a las opciones terapéuticas disponibles⁵.

Material y métodos

En el estudio se incluyeron 70 muestras de tejido de casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante sin patrón de crecimiento específico correspondientes a mujeres con mastectomía radical modificada y disección axilar realizadas en el Hospital de Especialidades N.º 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social durante los años 2008, 2009 y 2010. Se realizó la revisión microscópica de las laminillas del archivo teñidas con hematoxilina y eosina (H-E), correspondientes a muestras

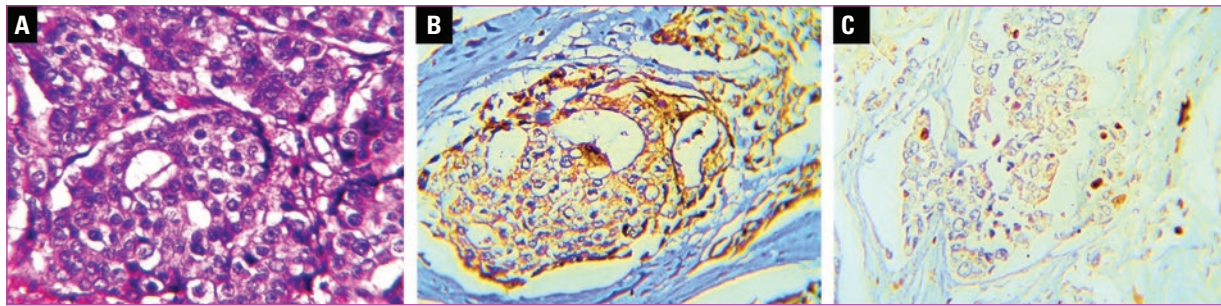


Figura 1. Carcinoma ductal infiltrante con diferenciación neuroendocrina. **A:** tinción hematoxilina-eosina de un carcinoma moderadamente diferenciado con células de citoplasma eosinófilo, pleomorfismo nuclear moderado y cromatina en «sal y pimienta», x400. **B:** expresión de cromogranina-A con gránulos en el citoplasma de células neoplásicas, x400. **C:** expresión de GATA3 en núcleos de células neoplásicas, x400.

Tabla 1. Especificaciones de los marcadores de inmunohistoquímica que se utilizaron durante el estudio

Anticuerpo	Fuente (compañía)	Clona	Dilución
GATA3	Biocare	L50-823	1:100
GCDFP-15	Leica	23A3	Prediluido
Cromogranina A	Leica	5H7	Prediluido
Sinaptofisina	Leica	27G12	Prediluido

previamente fijadas con formol amortiguado al 10% y embebidas en parafina, así como de las laminillas del estudio de inmunohistoquímica para receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), HER2neu y Ki67. Según los criterios de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y del Colegio Americano de Patólogos se consideró positiva la expresión nuclear mayor al 1% de RE y RP, mientras la positividad para HER2neu se consideró como la tinción intensa y circunferencial de la membrana celular en más del 10% de las células tumorales¹³. La expresión de Ki67 mayor al 14% se consideró como un alto índice de proliferación¹⁴.

El tipo luminal A se definió como la expresión RE/RP (+), HER2 (-) y Ki-67 (< 14%); el tipo luminal B como la expresión RE/RP (+), HER2 (+/-) y Ki67 ($\geq$ 14%); el tipo HER2 como la expresión RE/RP (-) y HER2 (+); y el triple negativo, los casos RE/RP (-) y HER2 (-).

Posteriormente a la confirmación de las características histopatológicas se seleccionaron los bloques de parafina con muestra representativa del tumor y se realizaron matrices tisulares, obteniendo cilindros de 0.5 cm de diámetro y colocando de forma ordenada seis casos en cada bloque receptor, así como el control positivo y negativo correspondiente. A las matrices tisulares se realizó inmunohistoquímica (Tabla 1) para definir

la diferenciación neuroendocrina con los marcadores CgA y Syn, considerando positiva la tinción granular en el citoplasma de las células neoplásicas (Fig. 1).

Los marcadores de diferenciación mamaria incluyeron el GATA3, en el cual se consideró positiva la expresión nuclear, y el GCDFP-15, considerándose positiva la expresión citoplasmática.

Se revisó el expediente clínico para identificar la supervivencia de cada paciente. Las características clinicopatológicas fueron comparadas con la prueba χ^2 . Se utilizó la curva de Kaplan-Meier para obtener la supervivencia global en relación con el estadio según el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el grado histológico y con la diferenciación neuroendocrina, y se evaluó con la prueba *Log-rank*. En el análisis estadístico, que se realizó con el programa SPSS Statistics 20, se consideró significativo un valor del $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

Resultados

Los casos incluidos en la serie correspondieron a 70 carcinomas ductales invasores sin patrón de crecimiento específico. Se identificó expresión de marcadores

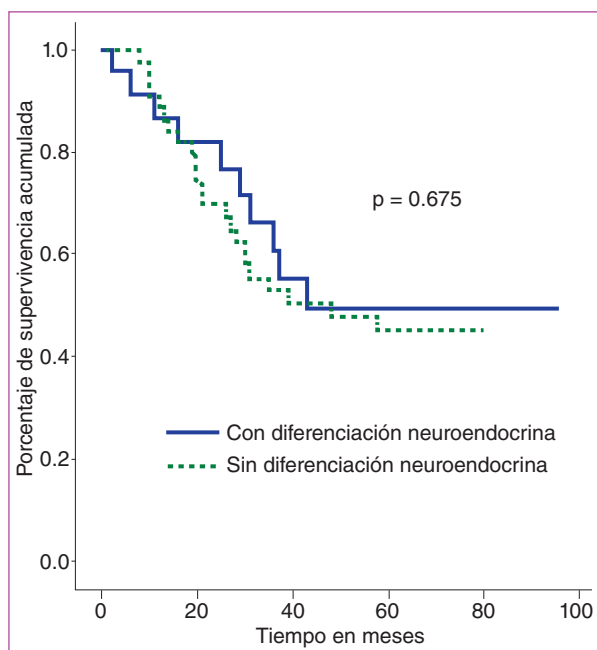


Figura 2. Supervivencia global en relación con la diferenciación neuroendocrina en 70 pacientes con adenocarcinoma ductal infiltrante de mama.

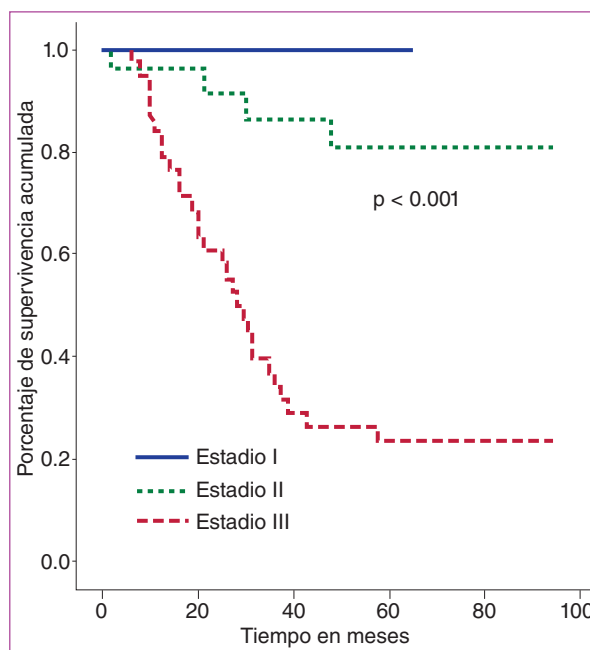


Figura 3. Supervivencia global en relación con el estadio AJCC en 70 pacientes con adenocarcinoma ductal infiltrante de mama.

neuroendocrinos, CgA y/o Syn en 24 casos (34.3%). En todos los casos ($n = 70$) se corroboró el origen primario en mama con la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica GATA3 y/o GCDFP-15.

La evaluación de los marcadores neuroendocrinos mostró que la CgA se expresó en el 75% (18/24) de los casos y la Syn en el 33.3% (8/24).

El 12.5% (3/24) de los casos con diferenciación neuroendocrina fueron bien diferenciados; el 62.5% (15/24) fueron moderadamente diferenciados y el 25% (6/24) correspondieron a tumores poco diferenciados. El perfil molecular correspondió a tipo luminal A en el 20.8% (5/24) de los casos, a tipo luminal B en el 25% (6/24), a Her2/neu en el 25% (6/24) y fueron triple negativo en el 29.2% (7/24).

Al clasificar los casos de acuerdo con los grupos AJCC, el 16.6% (4/24) correspondieron al estadio I, el 41.7% (10/24) al estadio II y el 41.7% (10/24) al estadio III.

El análisis de la supervivencia global a cinco años mostró que los pacientes con tumores con diferenciación neuroendocrina presentan una supervivencia del 50%, mientras que en las pacientes sin diferenciación fue del 46% ($p = 0.675$) (Fig. 2).

El análisis de la supervivencia global a cinco años mostró que las pacientes en estadio I tienen una probabilidad de supervivencia del 100%, mientras que en

el estadio II es del 80% y en el estadio III, del 23% ($p < 0.001$) (Fig. 3).

Las pacientes con tumores bien diferenciados presentaron una supervivencia del 62%, los casos moderadamente diferenciados del 58% y los poco diferenciados, del 22% ($p < 0.01$) (Fig. 4).

Discusión

Los estudios realizados por Wei, et al.¹⁰ y por Wang, et al.¹⁵ mostraron que los pacientes con carcinoma de mama invasor con diferenciación neuroendocrina presentan una edad y un tamaño tumoral mayor.

El estudio realizado por Wei, et al. en la Universidad de Texas *MD Anderson Cancer Center*, mostró que el 20% de los carcinomas neuroendocrinos de mama corresponden a tumores poco diferenciados, el 77% a tumores moderadamente diferenciados y el 3% son tumores bien diferenciados¹⁰. En el estudio realizado por Kwon, et al. se observó que el 54.2% de los carcinomas neuroendocrinos de mama corresponden a tumores poco diferenciados, el 32.2% son moderadamente diferenciados y el 13.5% son tumores bien diferenciados¹⁶.

La expresión de marcadores neuroendocrinos se ha observado en los diferentes subtipos moleculares de

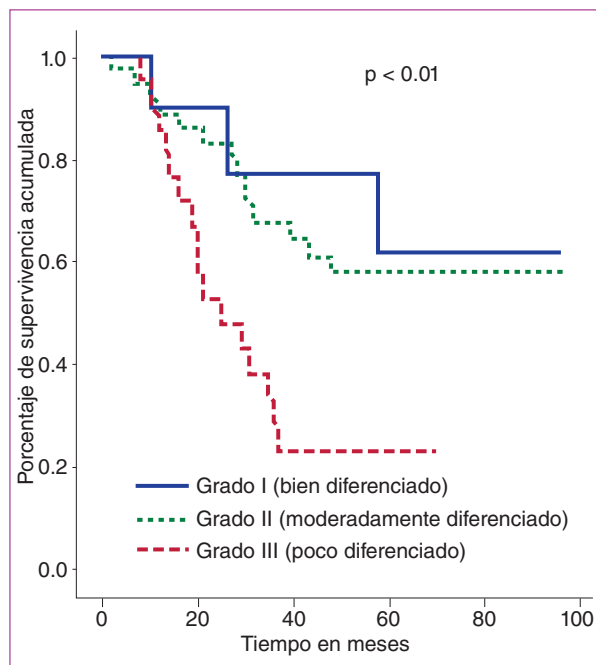


Figura 4. Supervivencia global en relación con el grado histológico en 70 pacientes con adenocarcinoma ductal infiltrante de mama.

cáncer de mama. En el estudio realizado por Wachter, et al. se identificó expresión de marcadores neuroendocrinos en todos los subtipos moleculares, predominantemente en el luminal B⁵. De acuerdo con el estudio de Liu, et al., el 55% de los casos con diferenciación neuroendocrina se presenta en el subtipo luminal A, el 40% en el luminal B y el restante en los otros subtipos moleculares¹⁷.

Al comparar los casos de carcinoma ductal con diferenciación neuroendocrina y el grupo que no presentó diferenciación, nuestro estudio no mostró diferencia significativa en las variables clinicopatológicas, incluidas la edad, el tamaño tumoral, la lateralidad, la presencia de metástasis ganglionar, el estadio clínico, el grado histológico y el subtipo molecular (Tabla 2).

Consideramos que los resultados observados en nuestra serie con respecto al grado histológico y la alta frecuencia del subtipo triple negativo pueden estar relacionados con el hecho de que la mayoría de las pacientes que recibimos corresponden a casos complejos que fueron referidos del segundo nivel. Un estudio previo realizado por otro grupo de investigadores de nuestro hospital mostró un grado histológico con distribución similar, además de una frecuencia mayor (19.1%) de casos triple negativos a la observada en la

literatura (15%)¹⁸. Entre los factores preanalíticos que pueden interferir con la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica, y con ello afectar la distribución de los subtipos moleculares, se encuentran el tiempo de isquemia fría (tiempo que transcurre entre la resección quirúrgica y el inicio de la fijación), el tipo de fijador, la clona del anticuerpo utilizada y la calidad de la muestra. De estos factores, el más complicado de controlar es el tiempo de isquemia fría, debido a que depende de personal asignado a otros servicios; sin embargo, en todos los casos analizados en esta serie se incluyó control interno de tejido sano para evaluación del perfil molecular por inmunohistoquímica.

En el estudio realizado por Wang, et al. se identificó una supervivencia global a los cinco años de 53.6 meses en las pacientes con carcinomas con diferenciación neuroendocrina, mientras que en los casos sin diferenciación fue de 79.8 meses¹⁵. El estudio realizado por Wei, et al. mostró que los pacientes con carcinomas neuroendocrinos de la mama tienen peores resultados clínicos para supervivencia que los carcinomas ductales invasores sin patrón de crecimiento específico. La mayoría de los casos fueron receptores hormonales positivos y Her2neu negativos, mostrando una mediana de supervivencia global mayor al ser tratados con hormonoterapia, y al compararse con los pacientes sin tratamiento hormonal (156 vs. 50 meses)¹⁰. Sawaki, et al. observaron diferenciación neuroendocrina en el 26% de los casos, sin embargo, la curva de supervivencia global no mostró diferencias significativas¹².

Nuestro estudio no evidenció diferencia significativa en la probabilidad de supervivencia global al evaluar la diferenciación neuroendocrina. Las variables relacionadas directamente con la supervivencia correspondieron al estadio clínico (tamaño tumoral y extensión, número de ganglios linfáticos afectados y metástasis a distancia) y a la graduación histológica. La menor supervivencia se identificó en el estadio clínico III y en los carcinomas poco diferenciados.

En conclusión, este estudio mostró que más del 30% de los casos de carcinoma ductal infiltrante presentan diferenciación neuroendocrina. La diferenciación neuroendocrina se presenta independientemente del grado histológico y del perfil molecular. La supervivencia global no presenta diferencia significativa y actualmente no existe un protocolo específico de tratamiento para el carcinoma de mama con diferenciación neuroendocrina, por lo que el tratamiento debe seleccionarse según el estadio clínico, el grado histológico y el perfil molecular.

Tabla 2. Características clinicopatológicas de pacientes con adenocarcinoma ductal infiltrante de mama según si mostraron o no diferenciación neuroendocrina

Total (n = 70)	Expresión de CgA y/o Syn		p
	Sí (n = 24)	No (n = 46)	
Edad (años)	51.4 ± 12.2	51.7 ± 12.9	0.946
Tamaño (cm)	3.5 ± 2.5	3.8 ± 2.9	0.698
Lateralidad			0.388
Derecho	14 (58.3%)	19 (41.3%)	
Izquierdo	9 (37.5%)	25 (54.4%)	
Bilateral	1 (4.2%)	2 (4.3%)	
Metástasis ganglionar	17 (70.8%)	36 (78.3%)	0.492
Estadio			0.131
I	4 (16.6%)	2 (4.3%)	
II	10 (41.7%)	16 (34.8%)	
III	10 (41.7%)	28 (60.9%)	
Grado histológico			0.709
Bien diferenciado	3 (12.5%)	7 (15.2%)	
Moderadamente diferenciado	15 (62.5%)	24 (52.2%)	
Poco diferenciado	6 (25%)	15 (32.6%)	
Subtipo molecular			0.231
Luminal A	5 (20.8%)	19 (41.3%)	
Luminal B	6 (25%)	12 (26.1%)	
HER2/neu	6 (25%)	5 (10.9%)	
Triple negativo	7 (29.2%)	10 (21.7%)	

CgA: cromogranina; Syn: sinaptofisina; Luminal A: RE/RP (+), HER2 (-), Ki-67 <14%; Luminal B: RE/RP (+), HER2 (+/-), Ki67 ≥ 14%; HER2: RE/RP (-), HER2 (+); Triple negativo: RE/RP (-), HER2 (-). La edad y tamaño son expresados en media y desviación estándar.

Bibliografía

- Lakhani SR, Reis-Filho JS, van de Vijver MJ. Molecular pathology overview. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editores. WHO classification of tumours of the breast. Lyon, France: IARC Press; 2012. p. 28.
- Maluf HM, Koerner FC. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review. Virchows Arch. 1994;425(5):449-57.
- Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, et al. Invasive breast carcinoma. En: Tavassoli FA, Devilee P, editores. WHO classification of tumours of the breast. Lyon, France: IARC Press; 2003. p. 32.
- Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editores. WHO classification of tumours of the breast. Lyon, France: IARC Press; 2012. p. 62-3.
- Wachter DL, Hartmann A, Beckmann MW, Fasching PA, Hein A, Bayer CM, et al. Expression of neuroendocrine markers in different molecular subtypes of breast carcinoma. Biomed Res Int. 2014;2014(408459):9.
- Angarita FA, Rodríguez JL, Meek E, Sánchez JO, Tawil M, Torregrosa L. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2013;11:128.
- Mohanty SK, Kim SA, DeLair DF, Bose S, Laury AR, Chopra S, et al. Comparison of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. Mod Pathol. 2016;29(8):788-98.
- Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: Established facts and unresolved problems. Semin Diagn Pathol. 2010;27(1):69-76.
- Tajima S, Horiuchi H. Neuroendocrine tumor, well differentiated, of the breast: a relatively high-grade case in the histological subtype. Case Rep Pathol. 2013;2013(204065):3.
- Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. Cancer. 2010;116(19):4463-73.
- Ghanem S, Kabaj H, Naciri S, Glaoui M, Ismaili N, Benjaafar N, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: a rare and distinct entity. J Cancer Res Exp Oncol. 2011;3(5):50-4.
- Sawaki M, Yokoi K, Nagasaka T, Watanabe R, Kagawa C, Takada H, et al. Prognostic importance of neuroendocrine differentiation in Japanese breast cancer patients. Surg Today. 2010;40(9):831-5.
- Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:595-601.
- Yang X, Cao Y, Chen C, Liu L, Wang C, Liu S. Primary neuroendocrine breast carcinomas: a retrospective analysis and review of literature. Onco Targets Ther. 2017;10:397-407.
- Wang J, Wei B, Albarracín CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. BMC Cancer. 2014;14:147.
- Kwon SY, Bae YK, Gu MJ, Choi JE, Kang SH, Lee SJ, et al. Neuroendocrine differentiation correlates with hormone receptor expression and decreased survival in patients with invasive breast carcinoma. Histopathology. 2014;64(5):647-59.
- Liu Y-H, Tsang JYS, Ni Y-B, Hlaing T, Chan S-K, Chan K-F, et al. Doublecortin-like kinase 1 expression associates with breast cancer with neuroendocrine differentiation. Oncotarget. 2016;7(2):1464-76.
- Calderón-Garcidueñas AL, Martínez-Reyes G, Gallardo-Gómez AI, Rojas-Martínez A, Cerda-Flores RM. Triple marker immunohistochemistry analysis in breast cancer mexican patients. Patología (Mex). 2012;50(2):72-9.