



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**BIOPSIA CORE DE MAMA Y DIAGNOSTICO TEMPRANO DE
CARCINOMA METAPLÁSICO INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2020-2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR**

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLÓGICA

PRESENTADO POR

KARIN MILAGROS CASTRO AGUIRRE

ASESOR

JORGE LUIS MEDINA GUTIERREZ

LIMA - PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**BIOPSIA CORE DE MAMA Y DIAGNOSTICO TEMPRANO DE
CARCINOMA METAPLÁSICO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2020-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLÓGICA

PRESENTADO POR

KARIN MILAGROS CASTRO AGUIRRE

ASESOR

DR. JORGE LUIS MEDINA GUTIERREZ

LIMA, PERÚ

2023

NOMBRE DEL TRABAJO

BIOPSIA CORE DE MAMA Y DIAGNOSTIC
O TEMPRANO DE CARCINOMA METAPL
ÁSICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFER
MED

AUTOR

KARIN MILAGROS CASTRO AGUIRRE

RECUENTO DE PALABRAS

5425 Words

RECUENTO DE CARACTERES

33110 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

27 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

113.7KB

FECHA DE ENTREGA

Apr 19, 2023 12:47 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Apr 19, 2023 12:47 PM GMT-5

● **13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base c

- 12% Base de datos de Internet
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivo específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Hipótesis	15
3.1.1 Hipótesis general	15
3.1.2 Hipótesis específicas	15
3.2 Dimensión operacional de variables	16
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	17
4.1 Diseño metodológico	17
4.2 Diseño muestral	17
4.3 Técnica de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	19
CRONOGRAMA	20
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El carcinoma metaplásico es la neoplasia epitelial invasiva de mama más infrecuente a nivel mundial con una prevalencia del 0.2 – 1%, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Tener una estructura histológica compleja con componentes epiteliales y mesenquimales, asociado a diferentes patrones de diferenciación, genera dificultad en reconocer el componente metaplásico, por lo que su diagnóstico patológico es un desafío ya que presenta varios diagnósticos diferenciales, debido a la heterogeneidad de la neoplasia, su diagnóstico, mediante biopsia core de mama, es de suma importancia en cuanto a su implicancia en el pronóstico y tratamiento inicial.

Un resultado histopatológico erróneo por biopsia core de mama produciría mal pronóstico en la paciente debido a su implicancia en el manejo inicial, generando extensión de enfermedad, ya que se ha informado que el carcinoma metaplásico de mama tiene bajas tasas de respuesta frente a la quimioterapia adyuvante convencional, siendo la resección quirúrgica completa de la tumoración con márgenes libres de enfermedad el tratamiento indicado. Identificar los diferentes componentes histológicos de la neoplasia permitiría, realizar un diagnóstico patológico más completo asociado a estudios de inmunohistoquímica, genéticos y moleculares.

Los diferentes patrones de crecimiento del carcinoma metaplásico de mama se caracterizan por presentar un grupo heterogéneo de carcinomas que pueden ser monofásicos o bifásicos presentando diferenciación de células neoplásicas hacia células escamosas y/o células fusiformes con elementos mesenquimales productores de matriz como tejido condroide y óseo, o puede presentarse un componente de adenocarcinoma y un componente metaplásico, que debido a la superposición de estos genera complejidad en la histopatología. Algunas

características se presentan en otras neoplasias, por lo que puede repercutir en el diagnóstico realizado en biopsias core, que comprende una muestra muy limitada del tumor, lo que podría llevar a un posible margen de error en cuanto a diagnósticos diferenciales como el tumor phyllodes maligno que se caracteriza por presentar componentes heterólogos sarcomatoides y condroides similares al carcinoma metaplásico; el sarcoma primario de mama, como también el carcinoma infiltrante de mama tipo NOS/NST pobremente diferenciado; por consiguiente, tener criterios histológicos claros asociados a estudios de Inmunohistoquímica es de mucha importancia en cuanto al diagnóstico.

La Organización mundial de la Salud (OMS) clasifica el carcinoma metaplásico de mama en: carcinomas epiteliales puros, carcinomas sarcomatoides puros (monofásicos) y carcinomas sarcomatoides y epiteliales (bifásicos). El pronóstico en cada uno de ellos varía ampliamente, lo que suele ser un problema en la práctica clínica. Entre los tipos histológicos los carcinomas de células fusiformes, de células escamosas y adenoescamoso de alto grado se asocian con un peor pronóstico, mientras que los carcinomas productores de matriz se asocian con un mejor pronóstico.

El estudio molecular del carcinoma metaplásico se caracteriza, por expresar citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/6 y CK14), En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica carecen de expresión en los marcadores hormonales como el receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (RP), el CERB B2 (HER 2) también carece de expresión, perteneciendo al grupo de carcinomas triples negativos. La identificación de la diferenciación epitelial en los carcinomas de mama metaplásicos requiere el uso de un panel de marcadores inmunohistoquímicos. Lo cual es de gran ayuda en cuanto al descarte de diagnósticos diferenciales, siendo de mucha importancia en el pronóstico y tratamiento de la paciente.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es un centro hospitalario especializado oncológico, líder en estudios y tratamientos de cáncer a nivel nacional, presentando los mayores índices de neoplasias mamarias infrecuentes como el carcinoma metaplásico, aportando estudios de

inmunohistoquímica, genéticos y moleculares; brindando herramientas necesarias para realizar el presente estudio.

Si este estudio no se lleva a cabo, no nos permitiría identificar las deficiencias y errores al realizar un diagnóstico histopatológico impreciso y además evaluar la validez diagnóstica de la biopsia core de mama en la detección de carcinoma metaplasico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre el examen de biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante 2020-2021?

1.3 Objetivo

1.3.1 Objetivo general

Analizar la asociación entre biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante 2020-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar las ventajas del diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante biopsia core de mama.

Establecer la asociación entre biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante histopatología.

Determinar la asociación entre estudios de inmunohistoquímica y el diagnóstico carcinoma metaplásico de mama.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Es importante identificar la estructura histológica compleja en una biopsia core de mama para realizar un diagnóstico preciso del carcinoma metaplásico de mama, ya que un resultado erróneo podría retrasar el tratamiento y conllevar a un mal pronóstico en la paciente.

Asimismo, es imprescindible realizar nuevas investigaciones respecto al carcinoma infiltrante de mama tipo metaplásico, por ser la neoplasia mamaria más infrecuente, el cual representa el 0.2 – 1% a nivel mundial.

Nuevas investigaciones sobre el carcinoma metaplásico de mama, en cuanto al tratamiento neoadyuvante, el pronóstico asociado a los diferentes tipos de carcinoma metaplásico y estudios moleculares contribuirían a un mejor manejo multidisciplinario y pronóstico en la paciente.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es el máximo referente de enfermedades oncológicas en nuestro país, por lo que permite el acceso a investigaciones realizadas a nivel nacional e internacional, acceso al archivo de patología quirúrgica más completo de nuestro país y a las estadísticas de carcinoma de mama realizadas a nivel nacional.

El INEN brinda permiso institucional para llevar a cabo este proyecto de investigación, pues de esta manera contribuimos al desarrollo científico de nuestro país.

1.5 Limitaciones

Según la organización mundial de la salud (OMS) el carcinoma metaplásico de mama representa el 0.2 – 1% de todos los carcinomas invasivos de mama, siendo poco frecuente su presentación el cual dificulta la recolección de muestras ya que tiene una baja tasa de presentación.

Presenta muchos diagnósticos diferenciales como el tumor phyllodes maligno, sarcoma primario de mama o metastásico, fibromatosis y tumores mioepiteliales, por lo que su diagnóstico histopatológico viene a ser un desafío.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Huayanay J et al., en 2021, realizaron una investigación con el objetivo de relacionar las características radiológicas patológicas en cuanto al diagnóstico de neoplasias mamarias raras. El diseño de estudio fue retrospectivo de tipo correlacional sobre la relación entre el diagnóstico radiológico patológico y las neoplasias mamarias poco frecuentes. En los resultados se observa que los hallazgos imagenológicos elevan una tendencia al tipo de neoplasia mamaria, pero en lesiones infrecuentes de mama no siempre se relaciona con la patología. Se concluye que no hay características imagenológicas patognomónicas de las neoplasias malignas mamarias raras, pero orientan al diagnóstico en pacientes con ciertos antecedentes clínicos o genéticos y es de suma importancia realizar el diagnóstico patológico inicial certero, dado que un diagnóstico erróneo podría retrasar el tratamiento del paciente (1).

Rakha E et al., en 2021, desarrollaron una investigación sobre carcinomas metaplásicos de mama sin evidencia de diferenciación epitelial. El diseño de estudio fue retrospectivo de tipo serie de casos. Se estudiaron un total de 140 pacientes durante 18 años, se incluyó solo los casos con estudio de inmunohistoquímica de citoqueratina, observándose que los carcinomas metaplásicos de mama al presentar solo componente mesenquimal fusocelular sin diferenciación epitelial vendría a ser un desafío diagnóstico en cuanto al diagnóstico diferencial de sarcoma primario de mama, Se concluyó que mayormente no expresan CK, pero que la expresión focal de CK respalda la existencia de un CMM y que frecuentemente estos tumores expresan marcadores mioepiteliales (p63, CD10 o SMA34) siendo designadas con CMM (2).

Uwamariya D et al., en 2020, presentaron un reporte de caso con el objetivo de demostrar que el diagnóstico patológico definitivo depende del muestreo tumoral. El diseño de estudio fue retrospectivo de tipo observacional. Se observa el caso de una paciente tratada con tumorectomía mamaria con diagnóstico patológico inicial de carcinoma ductal de mama, presentando recurrencia a los 6 meses, por

lo que se realiza una mastectomía radical con informe histopatológico de carcinoma metaplásico de mama con diferenciación escamosa. Se concluye que el diagnóstico histopatológico temprano es de suma importancia en cuanto al tratamiento inicial del paciente, ya que este tipo de neoplasia poco frecuente presenta buena respuesta a la escisión local amplia y no a la radioterapia y/o quimioterapia (3).

Al-Hilli Z et al., en 2019, presentaron una revisión de casos con el objetivo de evaluar la respuesta terapéutica del carcinoma metaplásico de mama. El diseño de estudio fue retrospectivo tipo serie de casos. Se evalúa la respuesta patológica del carcinoma metaplásico de mama frente a la terapia neoadyuvante con quimioterapia. Se observa que frecuentemente presentan enfermedad locoregional avanzada, observándose que la eficacia de la neoadyuvancia es limitada frente a la reducción del estadio de la enfermedad. Se concluye que la evidencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia es muy baja o nula presentando altas tasas de progresión de la enfermedad, recurrencia y mortalidad; recomendándose la resección quirúrgica completa y definitiva de la lesión (4).

McMullen E et al., en 2019, desarrollan una revisión de la última clasificación histopatológica de la OMS sobre los diferentes tipos de carcinoma metaplásicos de mama, como también los últimos avances sobre estudios moleculares y genéticos como la clonalidad, la mutación TP53, mutaciones genéticas de la vía PI3k y la vía WNT, las mutaciones del promotor de transcriptasa inversa (TERT) y estudios de inmunohistoquímica. Se concluye que a pesar que el carcinoma metaplásico de mama tenga muchos diagnósticos diferenciales, la presencia de algún componente epitelial atípico y los estudios de IHQ contribuyen al diagnóstico definitivo, además los estudios moleculares contribuyen a entender la diversidad fenotípica de los carcinomas metaplásicos de mama, como también desarrollar nuevas líneas terapéuticas (5).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en 2019, Lima. Publicó los índices epidemiológicos de cáncer de mama, el cual presenta un registro de casos de cáncer de mama entre los años 2000-2017, donde se tiene una

incidencia de 21279 nuevos casos, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en nuestro país y la primera causa de muerte en mujeres. El cáncer de mama triple negativo ocupa un 10-20% del total de casos, siendo considerado de alto riesgo por su naturaleza agresiva y mayor riesgo de recurrencia local y a distancia (6).

Han M et al., en 2019, analizaron una serie de casos de carcinoma metaplasico de mama con el objetivo de observar la respuesta histopatológica frente al tratamiento neoadyuvante. El tipo de estudio es retrospectivo tipo observacional. Se estudiaron 97 casos de carcinoma metaplásico de mama identificados entre el año 2007 y 2017, evaluándose la respuesta patológica de pacientes que se sometieron a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, donde la edad media fue de 64 años, el 27% presento recurrencia y el 30% recibió quimioterapia, el 17 % logro una respuesta patológica completa visto en el CMM productor de matriz. Se concluye que la morfología productora de matriz presenta una mayor probabilidad de lograr respuesta patológica completa, por otro lado el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la presencia de mas de un componente metaplásico, son factores adversos para la supervivencia libre de recurrencia (7).

Ortega S et al, en 2018, realizaron una revisión de dos casos clínicos con el objetivo de valorar los estudios de inmunohistoquímica para un diagnóstico verídico. Se estudia a dos pacientes, una de ellas con antecedente de factores de riesgo para desarrollar CMM como el uso de tamoxifeno y traumatismo previo de mama, con biopsias informadas como neoplasias fusocelulares con atipia leve o sugestivo de proceso benigno a descartar diagnósticos diferenciales, con positividad de CK y p63; y negatividad para receptores hormonales y CERB B2. Posteriormente realizándose la resección quirúrgica del tumor con resultado anatomopatológico definitivo de CMM. Se concluye que el CMM al presentar muchos diagnósticos diferenciales es de suma importancia la experiencia del anatomopatólogo como también estudios de IHQ para dar un diagnóstico definitivo y su impacto en cuanto al pronóstico y tratamiento (8).

Ong C et al., en 2018, analizaron una serie de casos con el objetivo del estudiar histológicamente el carcinoma metaplásico de mama debido a las pocas

publicaciones sobre este tipo de neoplasia. El tipo de estudio es retrospectivo de tipo observacional. Se estudiaron 2500 casos donde se aprecian varios tipos de carcinomas. Se discute que el estado triple negativo del carcinoma de mama es el más fuerte predictor del carcinoma metaplásico y que ese contexto el cáncer de mama triple negativo justifica una evaluación patológica especializada en cuanto a la búsqueda del diagnóstico histológico de CMM y la implicancia pronóstica de no realizarlo. Se concluye que los CMM triples negativos representan una peor supervivencia en comparación con los carcinomas de mama triples negativos no metaplásicos y respecto al tratamiento se debe realizar un enfoque más personalizado asociado a una terapia multimodal (9).

Elghobashy M et al., en 2018, desarrollan un artículo sobre el Liposarcoma como diagnóstico diferencial del carcinoma metaplásico de mama. Se revisa el caso de una paciente, con resultado patológico de CMM con extensa diferenciación liposarcomatosa pleomórfica, la OMS describe una variante de diferenciación liposarcomatosa que se presenta en el CMM pero además puede estar presente en el tumor phyllodes maligno y en el liposarcoma primario, otros diferenciales son lesiones de bajo grado donde no se observa lipoblastos como adenolipomas, angioliipomas y lipoma pleomorfo e inclusive implantes de silicona donde simula lipoblastos pero en realidad son granulomas de silicona. Se concluye que el CMM es un desafío diagnóstico, debiéndose realizar un muestreo extenso para la búsqueda del componente epitelial y la expresión de citoqueratinas de alto peso molecular y p63 (10).

Salih A et al., en 2017, Desarrollaron una revisión de caso con el objetivo de aportar más información respecto al carcinoma metaplásico con diferenciación ósea. El tipo de estudio es retrospectivo de tipo descriptivo. Se estudia el caso de una paciente con tumor mamario de crecimiento rápido e indurado siendo resecado quirúrgicamente con informe patológico de carcinoma metaplásico de mama con diferenciación ósea, con negatividad para receptores hormonales y HER2 y positividad para CK7 y AE1/AE3 Se concluye que el carcinoma metaplásico de mama con diferenciación ósea es un tipo muy raro de carcinoma y que el manejo óptimo como también la terapia neoadyuvante con quimioterapia

especialmente en la diferenciación ósea son inciertas debido a la falta de estudios (11).

Rakha E et al., en 2015, Desarrollan un estudio con colaboración multicéntrica internacional con el objetivo de evaluar características clinicopatológicas del carcinoma metaplásico de mama. Los subtipos del carcinoma metaplasico de mama presentan una características de pronóstico independiente. Se concluye que el carcinoma metaplasico de mama es una neoplasia heterogénea y se comporta de acuerdo al subtipo particular que presente (12).

2.2 Bases teóricas

Carcinoma metaplásico de mama

Es un grupo heterogéneo de carcinomas infiltrantes de mama que se caracteriza por presentar diferentes tipos de diferenciación del epitelio neoplásico hacia células epiteliales como células escamosas y elementos mesenquimales que incluye células fusiformes, óseas y condroide (13).

Características clínicas

El carcinoma metaplásico de mama mayormente se presenta en etapas avanzadas de enfermedad, presentando una masa palpable a nivel de la mama, siendo detectadas por exámenes de imágenes como mamografía y ecografía. Asociadas mayormente a carcinoma ductal in situ (13).

Epidemiología

Según la OMS, el carcinoma metaplásico de mama representa el 0,2–1% de todos los carcinomas infiltrantes de mama a nivel mundial. Esta variación en cuanto a su prevalencia se debe a las diferentes definiciones utilizadas por diferentes autores (13).

Patogénesis

Debido a que el carcinoma metaplásico de mama presenta muchas diferenciaciones tanto epitelial como mesenquimal y una heterogeneidad tanto intertumoral como intratumoral, los estudios genéticos impulsan el origen

monoclonal de los componentes heterólogos. Otros autores apoyan el concepto en el que se origina por desdiferenciación tardía del tumor en lugar de un origen que se presenta a partir de una célula madre (13).

Por otro lado aún no se identifican mutaciones patognomónicas propias del carcinoma metaplasico. Sin embargo los genes que mayormente presentan mutación en los carcinomas metaplasicos son TP53 y PIK3CA (13).

En carcinomas metaplasicos con diferenciación de células escamosas y células fusiformes se ha presentado mutación y sobreexpresión del EGFR, como también inmunopositividad para p63.

Los carcinomas metaplasicos de mama son un grupo de cáncer triple negativo (inmunohistoquímicamente no expresan receptores hormonales de estrógeno y progesterona, como también del CERB B2) caracterizándose por baja expresión de los genes regulados por GATA3 y los genes encargados de la transición epitelio-mesenquimatoso y la adhesión células-célula, con regulación positiva de cimentina y E-cadherina. Estas características moleculares indican que los carcinomas metaplasicos de mama surgen de un precursor epitelial que es relativamente quimiorresistente (13).

Histopatología

El carcinoma metaplasico de mama presenta diferentes patrones histopatológicos presentándose como monofásicos (presenta un solo componente metaplásico) o bifásicos (presenta dos o más componentes metaplásicos). Tiene 3 categorías principales: Carcinomas con células escamosas y/o fusiformes, carcinomas productores de matriz (matriz extracelular condroide u ósea) y carcinomas con componente mesenquimal maligno verdadero (carcinosarcoma) (14).

Dado los diferentes patrones histopatológicos del carcinoma metaplásicos de mama, el comité editorial de clasificación de tumores de la OMS, mantiene un sistema de clasificación descriptivo, basado en el tipo de elemento que se presente. Si se presenta más de un componente, se debe especificar el tipo de componente y su porcentaje aproximado dentro del tumor (13).

Clasificación

Clasificación del carcinoma metaplásico de mama según la última edición de la OMS (WHO classification of tumours. Breast tumours – 5 Ed. (13).

1. Carcinoma adenoescamoso de bajo grado: Presencia de componente carcinomatoso con formaciones glandulares y tubulares bien diferenciadas y cordones solidos de células epiteliales entremezclado con nidos solidos de células escamosas con formación de perlas y quistes escamosos en un fondo de células fusiformes.

2. Carcinoma metaplásico similar a fibromatosis: Mas del 95% de la tumoración está compuesto por células fusiformes blandas, sobrepuestas en un estroma con grados variables de colagenización, muestra atipia nuclear leve. Las células fusiformes están dispuestas en fascículos largos y entrelazados con extensiones en forma de dedos que se infiltra al parénquima mamario adyacente. Puede presentar diferenciación escamosa focal. Presentan positividad para el p63, Las queratinas se expresan de manera focal.

3. Carcinoma de células fusiformes: Presenta células fusiformes atípicas que se disponen sobre diferentes patrones como fascículos largos que se entrecruzan entre sí o fascículos cortos en patrón estoriforme. El citoplasma celular varia de husos alargados a células regordetas. Presenta pleomorfismo nuclear que va de moderado a alto.

4. Carcinoma de células escamosas: Se presenta como lesiones quísticas en el que la cavidad es revestida por células escamosas con diferentes grados de atipia nuclear y pleomorfismo nuclear, la cual se encuentra infiltrando el estroma adyacente en forma de cordones, nidos y láminas con grado variable de diferenciación escamosa. El carcinoma de células escamosas metaplásico puede presentarse como puro o puede estar asociado a otros tipos, generalmente se asocia con mayor frecuencia al patrón del carcinoma de células fusiformes.

5. Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimatosa heteróloga: Presenta una mezcla de componentes mesenquimales en el que se presenta la diferenciación condroide, ósea, rabdomioide y neuroglial; con áreas carcinomatosas (glandular, tubular, nidos sólidos y diferenciación escamosa). Se debe realizar un muestreo extenso para encontrar áreas carcinomatosas y diferenciar estos tumores de los sarcomas óseos o de tejidos blandos. Es importante el análisis de inmunohistoquímica, generalmente expresan citoqueratinas de alto peso molecular.

6. Carcinomas metaplásicos mixtos: Muestra una mezcla de diferentes componentes metaplásicos como adenocarcinomas convencionales y metaplásicos. Se debe de informar los diferentes elementos encontrados en el informe final.

Pronóstico

El carcinoma metaplásico de mama es poco frecuente encontrar metastasis a ganglios linfáticos comparado con el carcinoma infiltrante de mama de tipo NOS, sin embargo se puede encontrar que los carcinomas metaplásicos de mama pueden presentar metastasis a distancia en ausencia de metastasis a ganglios linfáticos. Los tipos de carcinomas metaplásicos como carcinomas de células fusiformes de alto grado, de células escamosas, adenoescamosos de alto grado y mixtos se asociado a peor pronóstico, mientras que los que tienen mejor pronóstico son los carcinomas productores de matriz. El valor pronóstico en cuanto al grado histológico es incierto (13).

2.3 Definición de términos básicos

Receptor de estrógeno: Proteína localizada en el tejido reproductor femenino como por ejemplo la glándula mamaria, se puede presentar en otros tejidos como también en células cancerosas. Este receptor se une a la hormona estrógeno en el interior de la célula, estimulando la multiplicación celular. También llamado receptor estrogénico (15).

Grado celular: Medida que indica la anormalidad morfológica que presenta la célula en la lectura microscópica, asignando una clasificación de bajo y alto grado a la neoplasia (16).

Receptor de progesterona: Proteína localizada en el tejido reproductor femenino como por ejemplo la glándula mamaria, se puede presentar en otros tejidos como también en células cancerosas. Este receptor se une a la hormona progesterona en el interior de la célula, estimulando la multiplicación celular. (17)

Carcinoma ductal in situ: Proliferación de células epiteliales confinadas al sistema ducto lobulillar. (14)

Inmunohistoquímica: proceso especial de reacción tisular antígeno-anticuerpo, visualizada gracias al uso de un cromógeno, utilizado en tejidos procesados en bloque de parafina previamente fijados en formol (14).

Hematoxilina: Tinción que por ser catiónica o básica, tiñe estructuras ácidas o basófilas en tonos azul y púrpura, como el núcleo celular, este proceso nos es permitido poder evaluar muestras de tejido mediante microscopia electrónica (14).

Eosina: Tinción básica o acidófila, tiñe estructuras en tonos de color rosa, gracias a su naturaleza aniónica y ácida, como el citoplasma celular, mediante este proceso nos es permitido poder evaluar muestras de tejido mediante microscopia electrónica (14).

Bloques de parafina: Comprende en tejidos previamente fijados en formol, siendo procesados con parafina para su preservación, posteriormente cortados y teñidos con hematoxilina – eosina (14).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

3.1.1. Hipótesis General

El diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante el examen de biopsia core de mama, se relaciona con la disminución de morbimortalidad en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante 2020-2021.

3.1.2. Hipótesis Específicas

La ventaja del diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico de mama disminuiría la morbimortalidad.

La biopsia core de mama se asocia con el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante histopatología.

Estudios de inmunohistoquímica se asocian con diagnóstico carcinoma metaplásico de mama.

3.2 Dimensión operacional de variables

Variabes	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Carcinoma metaplásico de mama	Neoplasia maligna que constituye grupo heterogéneo de carcinoma invasivo	Cualitativa	Grado histológico	Ordinal	1er grado 2do grado 3er grado	Histología
Biopsia core	Biopsia percutánea con aguja gruesa mediante ecografía o mamografía de lesiones mamarias.	Cualitativa	Presencia	Nominal	Si no	Lamina H.E.
Histopatología	Examen microscópico del tejido para diagnóstico de enfermedades.	Cualitativa	Hallazgo	Nominal	Epitelial mesenquimal	Lamina H.E.
Morbimortalidad	Tasa de muertes por enfermedad en una población y en un tiempo determinado.	Cuantitativa	Porcentaje	Razón	0-100%	HC
Estudios inmunohistoquímica	Método para detección de antigénicos en tejidos	Cualitativa	Positividad de tinción nuclear y/membrana	Ordinal	0-100%	Resultado de Anatomía patológica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño Metodológico

Estudio de enfoque cuantitativo.

Tipo de investigación

- **Según la intervención del investigador:** Observacional.
- **Según el alcance:** Analítico.
- **Según el número de mediciones de la o las variables de estudio:** Longitudinal.
- **Según el momento de la recolección de datos:** Retrospectivo parcial.
- **Diseño de estudio:** Correlacional para estudios de pruebas diagnósticas.

4.2 Diseño Muestral

Población Universo: Paciente con diagnóstico de neoplasia maligna de mama mediante biopsia core evaluados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Población de estudio: Paciente con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama de tipo metaplásico como resultado de biopsia core de mama evaluados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Criterios de elegibilidad

De inclusión: Pacientes que presenten biopsia core de mama con resultado de carcinoma metaplásico de mama.

De exclusión: Pacientes que presenten biopsia core de mama con resultado de carcinoma de mama de tipo NOS, lobulillar, tubular, cribiforme, mucinoso, micropapilar, neuroendocrino, tumor phyllodes maligno y sarcoma primario de mama.

Tamaño de la muestra:

Para determinar el tamaño de muestra, mínimo para la investigación se utilizará la formula muestral de estudio de cohorte, con un nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%. El valor de riesgo relativo se obtendrá revisando estudios anteriores con una potencia de prueba del 20%.

Muestreo o selección de la muestra:

Será muestreo probabilístico.

4.3 Técnica de recolección de datos

Recolección de resultados de biopsia core de mama registrados con número de anatomía patológica y número de historia clínica, reportados en el sistema de información hospitalario del INEN (SISINEN) del Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Ficha de datos para recolectar la información de biopsias core de mama.

- Resultado histopatológico.
- Informe de estudio de inmunohistoquímica.

La ficha de datos será validada por expertos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Realizado el proceso de recolección de datos mediante el instrumento de recolección se realizará el procesamiento y análisis de datos con lo que se interpretará los resultados. Se elaborará una base datos en el programa SPSS 28,0.

- Obtención de frecuencias y porcentajes.
- Obtención de medias y desviación estándar.
- Presentación de resultados en tablas y gráficos.

La interpretación se realizará en términos de resultados del proyecto de investigación.

El análisis de datos del presente proyecto de investigación dependerá de la medición de variables, la hipótesis formulada y el tipo de diseño de investigación, lo cual indicará el tipo de análisis requerido para la comprobación de la hipótesis.

La interpretación de los resultados del proyecto de investigación permitirá establecer inferencias sobre la relación entre las variables dependientes e independientes propuestas, el cual permitirá obtener conclusiones y recomendaciones.

4.5 Aspectos Éticos

Para este estudio no es necesario la aplicación de consentimiento informado.

Se solicitará la aprobación del departamento de estadística del instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN) para acceder al registro de biopsias core de mama realizado por el departamento de patología quirúrgica registrados en el sistema SISINEN.

CRONOGRAMA

MESES	DICIEMBRE 2020	ENERO 2021	FEBRERO 2021	MARZO 2021	ABRIL 2021	MAYO 2021	JUNIO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SETIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE 2021
FASES												
Aprobación del proyecto de investigación	X	X										
Recolección de datos			X	X	X	X	X	X				
Procesamiento y análisis de datos									X	X		
Elaboración del informe											X	X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos.

Concepto	Modo estimado (soles)
Material de escritorio	700
Adquisición de diversas publicaciones	50
Internet	500
Impresiones	600
Logística	700
Traslado y otros	1000
Equipo de protección personal	50
Asesoría estadística	1200
Total	4800

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Huayanay J, Mego F, Guerra H, Guelfguat M. An Overview of Rare Breast Neoplasms with Radiologic-Pathologic Correlation. *Current Breast Cancer Reports*: 13: 296–318. [Internet] 2021. Extraído el 10 de febrero de 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/357031267_An_Overview_of_Rare_Breast_Neoplasms_with_Radiologic-Pathologic_Correlation
2. Rakha E, Quinn C, Foschini M, Muñoz M, Dabbs D, Lakhani S. et al. Metaplastic carcinomas of the breast without evidence of epithelial differentiation: A diagnostic approach for management. *Histopathology*: 78(5): 759-71. [Internet] 2021. Extraído el 4 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113154/>
3. Uwamariya D, Nyampinga C, Nsenguwera A, Rugwizangoga B. Metaplastic Carcinoma of the Breast with Squamous Differentiation: A Case Report from the University Teaching Hospital of Kigali (CHUK), Rwanda. *Case Reports in Pathology*: 2020: 1-3. [Internet] 2020. Extraído el 10 de febrero de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/4806342>
4. Al-Hilli Z, Choong G, Keeney M, Visscher D, Ingle J, Goetz M. et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*: 176(3): 709-716. [Internet] 2019. Extraído el 12 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119569/>
5. McMullen E, Zoumberos N, Klee C. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Arch Pathol Lab Med*:143(12):1492-1496. [Internet] 2019. Extraído el 12 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765246/>
6. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Manejo multidisciplinario Neoadyuvante del Cáncer de Mama HER2(+) y triple negativo. Departamento de Oncología Médica. Lima. 2019.

7. Han M, Salamat A, Zhu L, Zhang H, Clark B, Dabbs D. et al. Metaplastic breast carcinoma: a clinical-pathologic study of 97 cases with subset analysis of response to neoadjuvant chemotherapy. *Modern Pathology*: 32(6): 807-816. [Internet] 2019. Extraído el 10 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723293/>
8. Ortega S, Adiego I, Villalobos F, Laborda R, Jose Y, Vicente I. Cáncer de metaplásico de mama: revisión de dos casos clínicos. *Revista Chilena Obstetricia Ginecológica*: 83(6): 606-613. [Internet] 2018. Extraído el 21 de enero de 2022. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000600606
9. Ong C, Campbell B, Thomas S, Greenup R, Plichta J, Rosenberger L. et al. Metaplastic Breast Cancer Treatment and Outcomes in 2500 Patients: A Retrospective Analysis of a National Oncology Database. *Ann Surg Oncol*: 25(8): 2249-2260. [Internet] 2018. Extraído el 11 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855830/#:~:text=Conclusions%3A%20MBC%20patients%20had%20worse,may%20be%20overutilized%20in%20MBC.>
10. Elghobashy M, Basu N, Warner R, Dickson J, Shaaban A. Metaplastic Breast Cancer Masquerading as Liposarcoma of the Breast: A Case Report following Oncoplastic Treatment. *Pathobiology*: 85(4): 1-5. [Internet] 2018. Extraído el 10 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788010/>
11. Salih A, Kakamad F, Saeed Y, Muhialdeen A. Metaplastic breast carcinoma with osseous differentiation: A rare case report. *International Journal of Surgery Case Reports*: 34: 100–102. [Internet] 2017. Extraído el 13 de febrero de 2022. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379866/#:~:text=Metaplastic%20breast%20carcinoma%20\(MBC\)%20is%20a%20heterogeneous%20group%20of%20neoplasm,of%20all%20invasive%20breast%20cancers.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379866/#:~:text=Metaplastic%20breast%20carcinoma%20(MBC)%20is%20a%20heterogeneous%20group%20of%20neoplasm,of%20all%20invasive%20breast%20cancers.)
12. Rakha E, Tan P, Varga Z, Tse G, Shaaban A, Climent F. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study.

- British Journal of Cancer: 112(2): 283-9. [Internet] 2015. Extraído el 12 de febrero de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422911/>
13. World Health Organization. Classification of Tumours: Breast Tumours. 5 Ed. International Agency for Research on Cancer. 2019. 134-139.
 14. Hicks D, Lester S. Diagnostic Pathology: Breast. 3 Ed. Filadelfia. Elsevier. 2018. 306-316.
 15. Instituto Nacional de Cancer [internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/receptor-de-estrogeno>
 16. American Cancer Society [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-sudiagnostico/estadificaciondelcancer.html>
 17. American Cancer Society [internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>

ANEXOS

1.1 Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo de diseño y estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la asociación entre el examen de biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante 2020-2021?</p>	<p>General</p> <p>Analizar la asociación entre biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante 2020-2021.</p> <p>Específicos</p> <p>Determinar las ventajas del diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante biopsia core de mama.</p> <p>Establecer la asociación entre biopsia core de mama y el diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante histopatología.</p> <p>Determinar la asociación entre estudios de inmunohistoquímica y el diagnóstico carcinoma metaplásico de mama.</p>	<p>El diagnóstico temprano de carcinoma metaplásico mediante el examen de biopsia core de mama, se relaciona con la disminución de morbilidad en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante 2020-2021.</p>	<p>El proyecto de investigación es una investigación observacional, retrospectiva parcial de tipo analítico.</p>	<p>Población</p> <p>Paciente con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama de tipo metaplásico como resultado de biopsia core de mama evaluados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas (INEN)</p> <p>Procesamiento de datos</p> <p>Realizado el proceso de recolección de datos mediante el instrumento de recolección se realizará el procesamiento y análisis de datos con lo que se interpretará los resultados.</p> <p>Se elaborará una base datos en el programa SPSS 28,0.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de frecuencias y porcentajes • Obtención de medias y desviación estándar. 	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

				<ul style="list-style-type: none">• Presentación de resultados en tablas y gráficos. <p>La interpretación se realizará en términos de resultados del proyecto de investigación.</p>	
--	--	--	--	---	--