

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



FRECUENCIA DE EXPRESION ABERRANTE DE CADHERINA-E Y P120 EN CARCINOMA DE MAMA CON MORFOLOGIA LOBULILLAR PRESENTA

DR. DANIEL LEOCADIO VILLARREAL SALINAS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGIA Y CITOPATOLOGIA**

MONTERREY, N.L., MEXICO

FEBRERO 2020

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



FRECUENCIA DE EXPRESION ABERRANTE DE CADHERINA-E Y P120 EN CARCINOMA DE MAMA CON MORFOLOGIA LOBULILLAR

PRESENTA

DR. DANIEL LEOCADIO VILLARREAL SALINAS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGIA Y CITOPATOLOGIA**

DIRECTOR: DRA. NATALIA VILCHES CISNEROS

CO DIRECTOR: DR. MED. LUIS ANGEL CECÉÑAS FALCON

MONTERREY, N.L., MEXICO

FEBRERO 2020

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN



FRECUENCIA DE EXPRESION ABERRANTE DE CADHERINA-E Y P120 EN CARCINOMA DE MAMA CON MORFOLOGIA LOBULILLAR

TESIS

DR. DANIEL LEOCADIO VILLARREAL SALINAS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGIA Y CITOPATOLOGIA**

FEBRERO 2020

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ"
SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA**



**FRECUENCIA DE EXPRESION ABERRANTE DE CADHERINA-E Y
P120 EN CARCINOMA DE MAMA CON MORFOLOGIA LOBULILLAR**

Aprobación de Tesis

**Dra. Natalia Vilches Cisneros
Director de Tesis**

**Dr. Med. Luis Angel Ceceñas Falcon
Codirector de tesis**

**Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinador de enseñanza**

**Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe del Servicio**

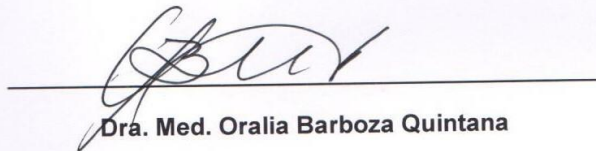
**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martinez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

**FRECUENCIA DE EXPRESION ABERRANTE DE CADHERINA-E Y
P120 EN CARCINOMA DE MAMA CON MORFOLOGIA LOBULILLAR**

PRESENTADO POR:

DR. DANIEL LEOCADIO VILLARREAL SALINAS

**Este trabajo se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección de la Dra.
Natalia Vilches Cisneros y la codirección del Dr. Med. Luis Ángel Ceceñas
Falcón.**



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

Febrero 2020

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MARCO TEORICO	7
JUSTIFICACION	8
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
ANALISIS ESTADISTICO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION Y CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	22

RESUMEN

Daniel Leocadio Villarreal Salinas

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina.

Titulo de Estudio: Frecuencia de expresión aberrante de cadherina-e y p120 en carcinoma de mama con morfología lobulillar.

Numero de paginas: 23

Requisito para obtener el grado de especialista en anatomía patológica.

Área de estudio: Anatomía Patológica

Propósito y método del estudio: El carcinoma de mama destaca como la neoplasia maligna mas frecuente en mujeres a nivel mundial, siendo el carcinoma lobulillar de mama del cinco al quince porciento de estas neoplasias. El diagnostico de carcinoma lobulillar de mama se realiza en base a las características morfológicas observadas en la tinción convencional de hematoxilina y eosina. Se reconoce la mutación en el gen que codifica para la cadherina-e como la mutación mas frecuente de estas neoplasias. Esta mutación puede evidenciarse mediante el estudio con inmunohistoquímica, el cual revela la ausencia de cualquier forma de expresión de esta proteína de membrana. Sin embargo, alrededor del quince porciento de estos presentan positividad aberrante, lo cual no excluye el diagnostico.

Contribuciones y conclusiones: Actualmente existen ocho series de casos en donde evalúan la expresión aberrante de cadherina-e, ninguno de ellos en México. Reportan un rango de casos con positividad aberrante que varía desde el zero hasta el veintytres porciento. En este estudio se obtuvo un dieciocho porciento de positividad aberrante de cadherina-e mismos casos que presentaron positividad aberrante para p120. Estos resultados están dentro de lo esperado según las series de casos pero se encuentran 3.2% por arriba del quince porciento reportado por la organización mundial de la salud.

INTRODUCCION

En México, el cáncer de mama en el 2016 destaco como la tercera causa de muerte por tumores malignos. Dos de cada 10 fallecimientos femeninos por cáncer se deben a esta enfermedad. Cinco a quince por ciento corresponden a carcinoma lobulillar. El cual destaca por su difícil detección y retraso en el tratamiento, lo que hace que existan menos probabilidades de un tratamiento conservador.

El termino carcinoma lobulillar es acreditado a Foote y Stewart en 1941 y 1946. Los hallazgos histológicos inicialmente descritos por Foote y Stewart continúan siendo útiles hoy en día (perdida de cohesividad, vacuolas intracitoplasmicas, diseminación pagetoide, multifocalidad) para integrar el diagnostico .

Algunos consideran el termino como indicador del sitio de origen microanatomico, pero estos autores reconocieron que esta neoplasia no necesariamente se origina en acinos y puede encontrarse en mamas atróficas sin lobulillos.

Existe evidencia abrumadora de que el carcinoma lobulillar in situ es un precursor no obligado de cáncer de mama invasor, compuesta por (no exclusivamente) la coexistencia de estas lesiones, comparten

características citológicas, pérdida de cadherina-E, y alteraciones genéticas. Estas dos neoplasias comparten alteraciones genéticas con lesiones de bajo grado ductales (Atipia epitelial plana, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal de bajo grado in situ e invasor y carcinoma tubular).

Algunos carcinomas invasores muestran características histológicas intermedias entre los carcinomas lobulares invasores y ductales invasores, lo que hace que sea difícil o imposible clasificarlos definitivamente como lobulillares o ductales en las secciones teñidas con H&E. En estos casos se puede utilizar la tinción de inmunohistoquímica para cadherina-E como apoyo a clasificar un carcinoma invasivo como lobular invasivo o ductal invasivo. Sin embargo 15% de los carcinomas lobulillares pueden ser positivos para cadherina-E.

Se han reportado patrones aberrantes de expresión de cadherina-E, en donde justifican que la molécula mutada se debe a que es inactivada por fosforilación, por delección del gen, por defectos en la transcripción y/o metilación.

Ha sido de gran interés la interpretación y estudio de estos patrones en casos con morfología discordante con su inmunofenotipo.

El manejo del carcinoma lobulillar invasor no crea ninguna dicotomía terapéutica ni de vigilancia según las guías de la NCCN, sin embargo se le reconoce un comportamiento biológico distinto. A diferencia del carcinoma ductal y sus variedades, el carcinoma lobulillar se reconoce por su multifocalidad y bilateralidad, mejor pronóstico a corto plazo y peor a largo plazo, menor frecuencia de positividad nodal, y un patrón metastásico distinto (hueso, tracto gastrointestinal, útero, meninges, ovario e involucro a serosas.)

Se reconocen cuatro variantes morfológicas: Clásica, Solida, Alveolar, Pleomorfica y Mixta. En la variante clásica las células son monótonas, redondas a ovaladas, o poligonales con escaso citoplasma y una relación núcleo citoplasma alta. Los núcleos tienden a ser uniformes con cromatina fina dispersa homogéneamente, y nucléolos inconspicuos. Pueden presentar luces intracitoplasmas características algunas de tamaño suficiente para generar células en anillo de sello, mitosis y necrosis usualmente están ausentes. Estas células se disponen de manera discohesiva con espacios regulares entre ellas, aunque también pueden extenderse por ductos de manera pagetoide.

Estas características descritas en la variante clásica están presentes en las demás variantes, así como algunas otras características que les dan su definición y se les reconoce como otra variedad.

En la variante solida las células neoplásicas se disponen en sabanas y tienden a ser mas pleomorficas y presentar un mayor numero de mitosis. La variante alveolar las células neoplásicas forman agregados de al menos veinte células. Finalmente, la variante pleomorfica usualmente se acompaña de lesión in situ, esta compuesta por células con dimensiones de 4 o mas veces que un linfocito, con un núcleo excéntrico, con membrana irregular, y nucléolo evidente.

La cadherina-E es una proteína producto del gene CDH1, el cual se encuentra en el brazo largo del cromosoma 16 (22.1). Pertenece a la familia de proteína transmembrana calcio dependientes, cuyo rol en las uniones de tipo adherentes es formar homodimeros con proteínas en células adyacentes. Se compone de tres dominios (extracelular, transmembrana, e intracitoplasmico). En el dominio intracitoplasmico la catenina p120 se une y junto con Beta-catenina, alfa-actinina y vinculina forman una unión directa con el citoesqueleto.

Cuando la cadherina-E es ausente o no funcional en una célula, la proteína p120 se sobre expresa y se acumula en el citoplasma (expresión normal membranosa), posteriormente se activa una serie de enzimas que resultan en un aumento en la motilidad celular.

La inactivación o disminución en la regulación de cadherina-E ocurre a través de una combinación de mecanismos. La perdida del

cromosoma 16q es usualmente acompañado de una mutación truncada o una metilación del gen promotor. Estas mutaciones han sido descritas en carcinoma lobulillar en 27 a 65% de los casos y en solo 2% de los carcinomas ductales.

MARCO TEORICO

El estudio de cadherina-E por inmunohistoquímica comúnmente se utiliza como herramienta diagnóstica para clasificar definitivamente carcinomas lobulillares invasores e in situ, sin embargo, tiene limitaciones.

El carcinoma lobulillar se caracteriza por la pérdida de expresión membranosa de cadherina-E, así como la alteración en la expresión de otras proteínas de adhesión celular como Beta-catenina y p120 que pertenecen al mismo complejo proteico, cuyo patrón de expresión puede evidenciar su inadecuada función. Cuando existe una mutación o silenciamiento de cadherina-E se sobre expresa p120 y presenta positividad citoplasmática característica. Es importante mencionar que la positividad membranosa de cadherina-E no excluye el diagnóstico de carcinoma lobulillar, aunque la prevalencia de este fenómeno no ha sido documentada extensamente. Cuando esta es positiva es considerado aberrante y no con patrón continuo membranoso exhibido en epitelio normal, si no en un patrón débil, fragmentado, focal, o arrosariado. En estos casos se recomienda utilizar otro marcador de inmunohistoquímica que refleje la funcionalidad del complejo de cateninas (Beta-catenina o p120).

JUSTIFICACION

Existen ocho estudios con mas de 20 casos que hablan sobre los casos de carcinoma lobulillar con positividad para cadherina-E, ninguno en México.

La originalidad de este proyecto es el reporte de los patrones de expresión de cadherina-E y como se compara este con otro marcador de inmunohistoquímica del mismo complejo de adhesión (p120) en carcinomas lobulillares en la población mexicana.

HIPOTESIS

Existen expresiones aberrantes de cadherina-E y p120 en carcinoma de mama con morfología lobulillar.

HIPOTESIS NULA

No existen expresiones aberrantes de cadherina-E y p120 en carcinoma de mama con morfología lobulillar

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Identificar los casos de expresion aberrante de cadherina-E y p120 por inmunohistoquimica en casos de carcinoma invasor de mama con morfologia lobulillar.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, transversal, comparativo y retrospectivo

Utilizando el Sistema de Pathox se identificaron todos los casos con la búsqueda de especímenes de carcinoma lobulillar de mama en el periodo 2013-2018.

De una base de datos previamente realizada, se recabaron los casos diagnosticados como carcinoma lobulillar de mama en el periodo de 2013 al 2018.

Se identificaron los casos que contaban con laminilla HyE y bloque de parafina.

Se selecciono el área donde se integra el diagnostico y se realizo un punch al bloque tomando una porción representativa de el tumor.

Posteriormente se construyeron 5 bloques de arrays de los 33 casos que cumplieron con los criterios de selección.

Evalúamos la positividad para Cadherina-E y P120 en las células neoplásicas.

La intensidad se graduó en leve, moderada y fuerte en una escala visual.

También se evaluó la localización subcelular de la positividad en membranosa y/o citoplasmica.

Criterios de inclusión

Todos los casos del 2013 al 2018 de carcinoma lobulillar invasor de mama (51)

Criterios de exclusión

Que el material se encuentre en malas condiciones o sea escaso

Criterios de eliminación:

Espécimen de glándula mamaria que no cuente con: Bloque de parafina (18)

Numero de pacientes: 33

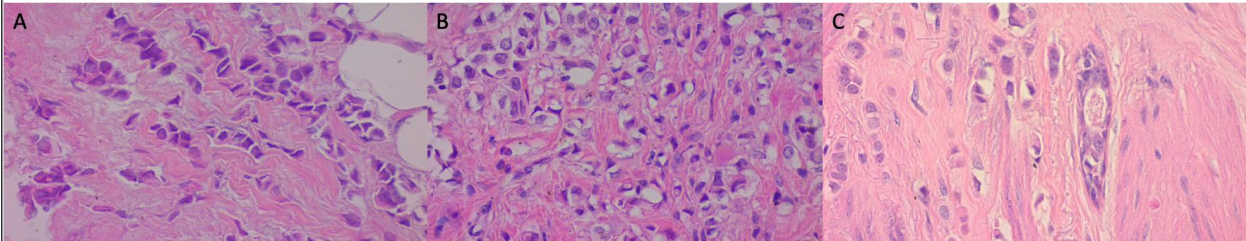
ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS Statistics versión 25. Se tomará como significancia estadística un valor de p menor a 0.05.

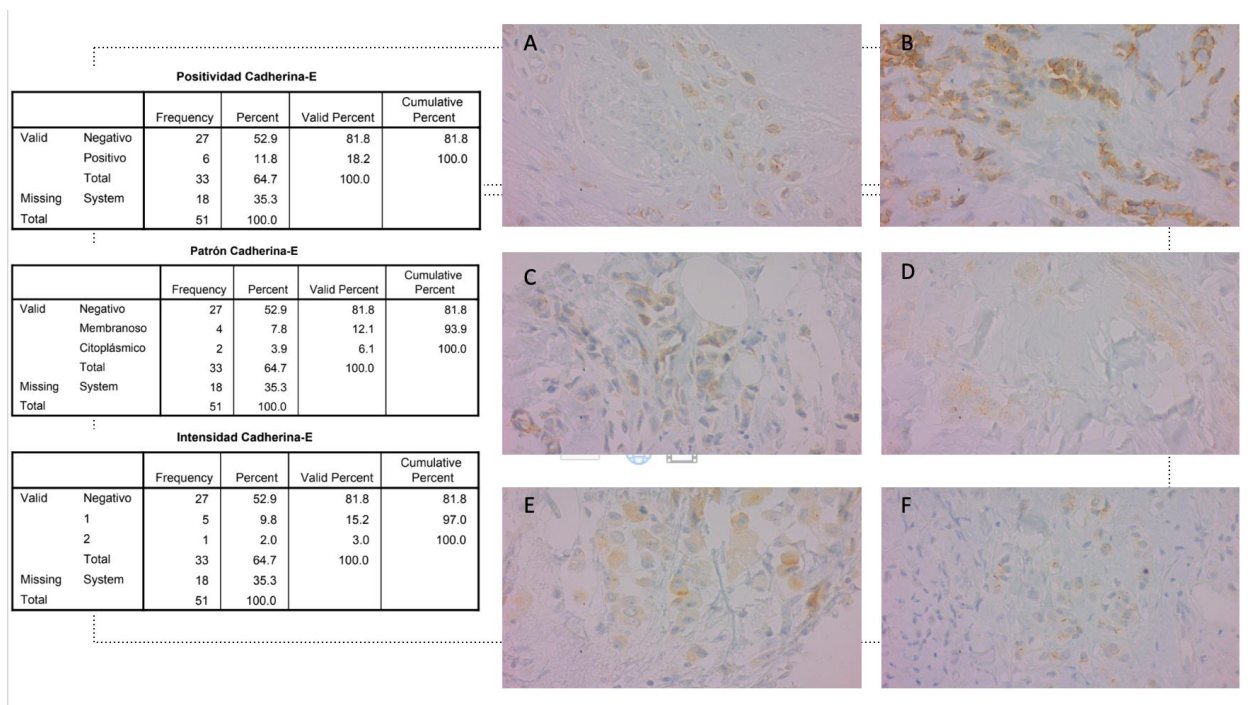
En relación al análisis comparativo, se analizarán los patrones de expresión de la cadherina-E y su relación con los patrones de expresión de la proteína p120 mediante la prueba exacta de Fisher, la cual compara la frecuencia de una variable de interés en cada grupo, éste mismo abordaje será realizado de manera viceversa para analizar la frecuencia de los patrones de expresión de la cadherina-E en relación a los patrones de expresión de la proteína p120.

RESULTADOS

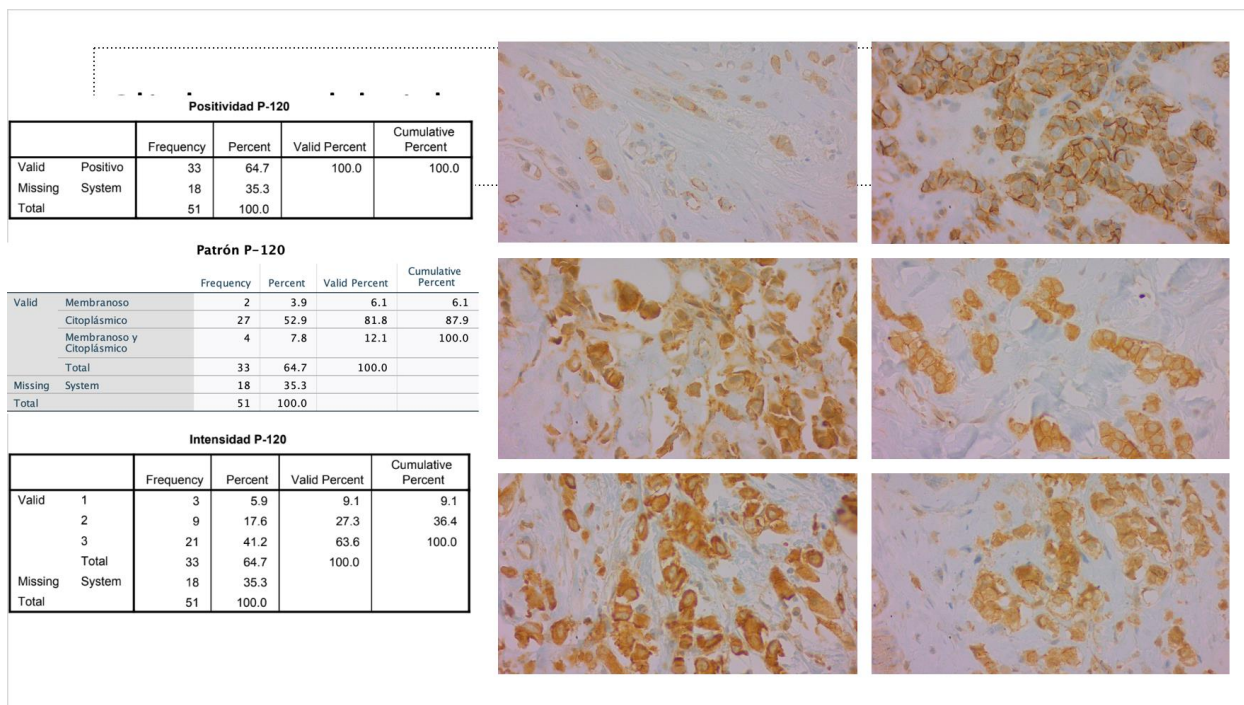
VARIEDAD					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Clásico	35	68.6	68.6	68.6
	Pleomórfico	12	23.5	23.5	92.2
	Mixto	4	7.8	7.8	100.0
	Total	51	100.0	100.0	



De los 51 casos recabados la variedad de carcinoma lobulillar fue mas frecuente la variante clásica (68.6%), seguido de pleomorfico (23.5%) y finalmente mixto (7.8%). De todos los casos recolectados solo se pudo evaluar 33 ya que 18 no contaban con bloques de parafina.



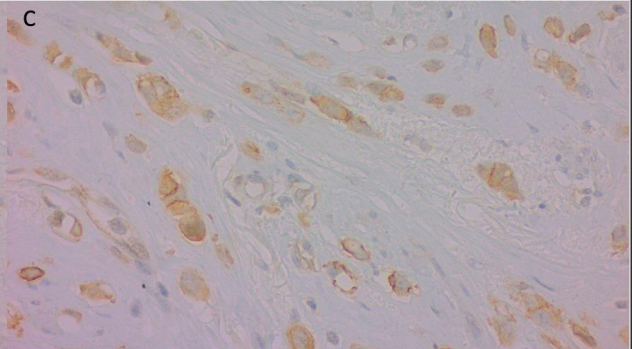
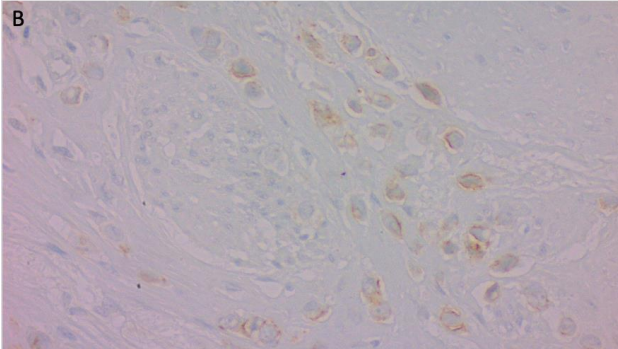
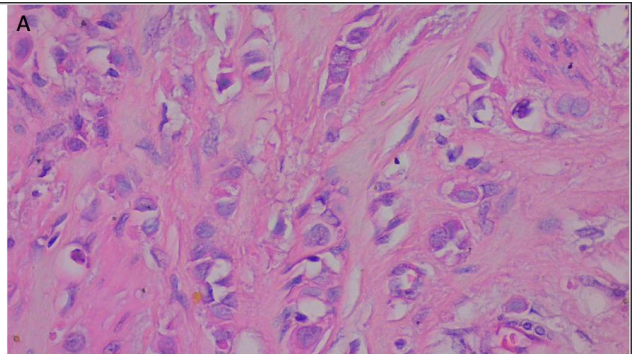
Los 33 casos se evaluaron con prueba de inmunohistoquímica para cadherina-e, obteniendo 27 casos negativos y 6 casos con positividad aberrante. Los 6 casos positivos tuvieron una positividad membranosa 4 casos y citoplasmica 2 casos. La intensidad fue variable, presentando una intensidad de 1 cruz 5 casos y un solo caso intensidad de 2 cruces.



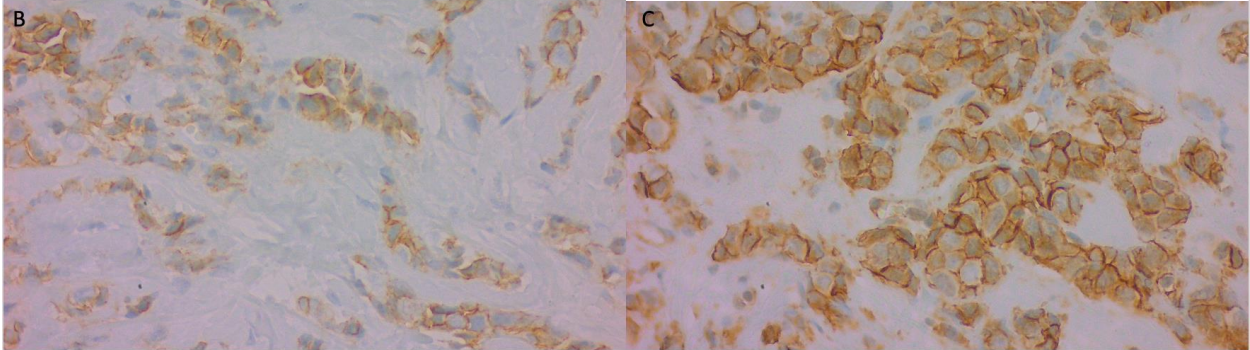
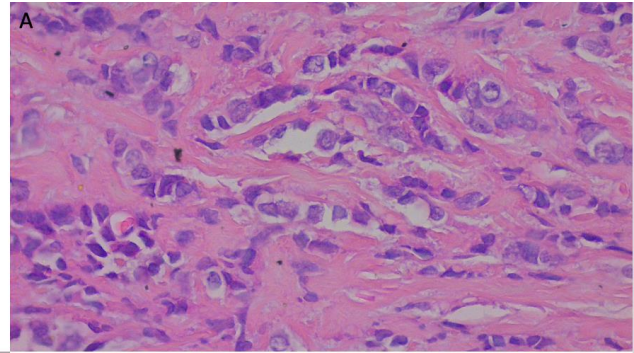
Así mismo se evaluaron para expresión de p120, obteniendo 33 casos positivos. El patrón de expresión aberrante considerado como membranosa con o sin expresión citoplasmica estuvo presente en los mismos 6 casos con expresión aberrante de cadherina-e. Dos casos tuvieron solo positividad membranosa y membranosa y citoplasmica en 4 casos.

A continuación, se presentarán los 6 casos teniendo A) HyE, B) Cadherina-E, C) p120.

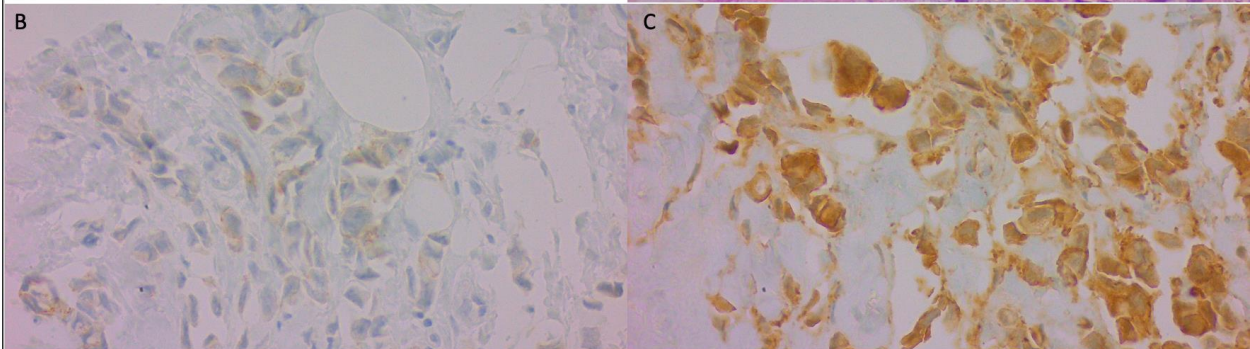
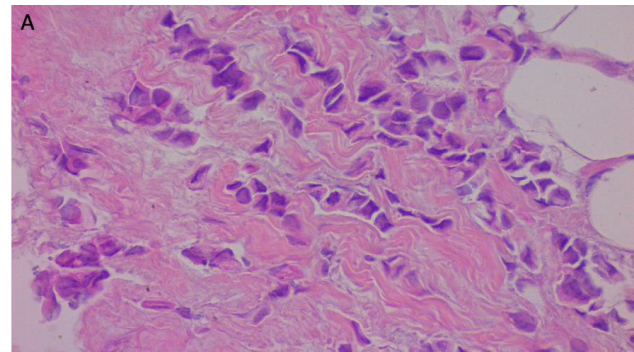
- Numero de caso: 14
- Edad: 70 años
- Lateralidad: Izquierdo
- Variedad: Mixto
- IHQ:
 - Cadherina-E: Membranoso 1+
 - P120: Membranoso 1+



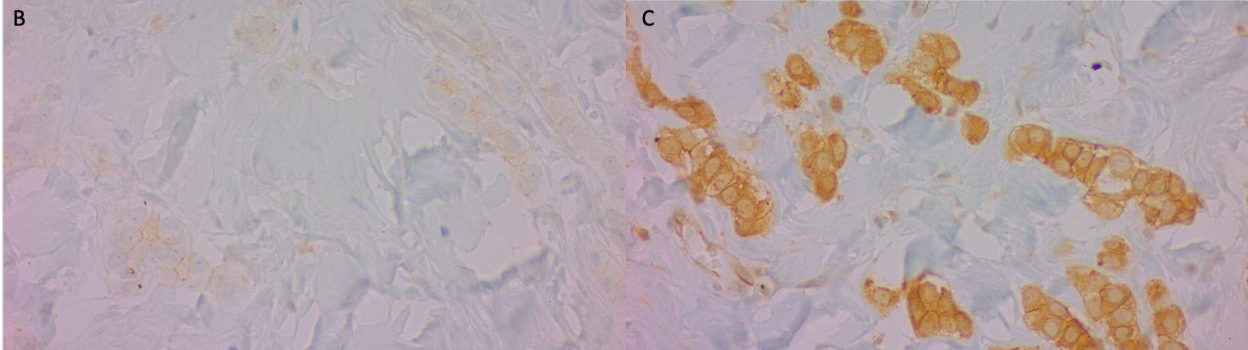
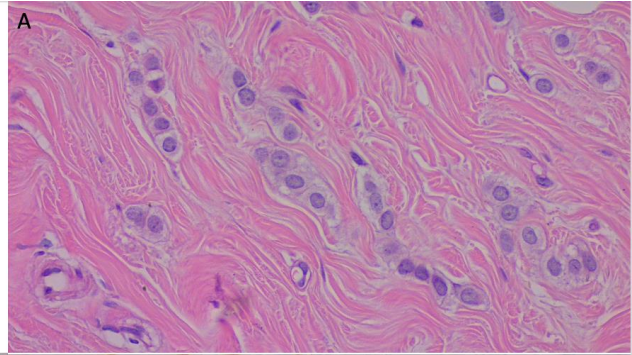
- Numero de caso: 15
- Edad: 40 años
- Lateralidad: Derecho
- Variedad: Clásico
- IHQ:
 - Cadherina-E: Membranoso 2+
 - P120: Membranoso 3+



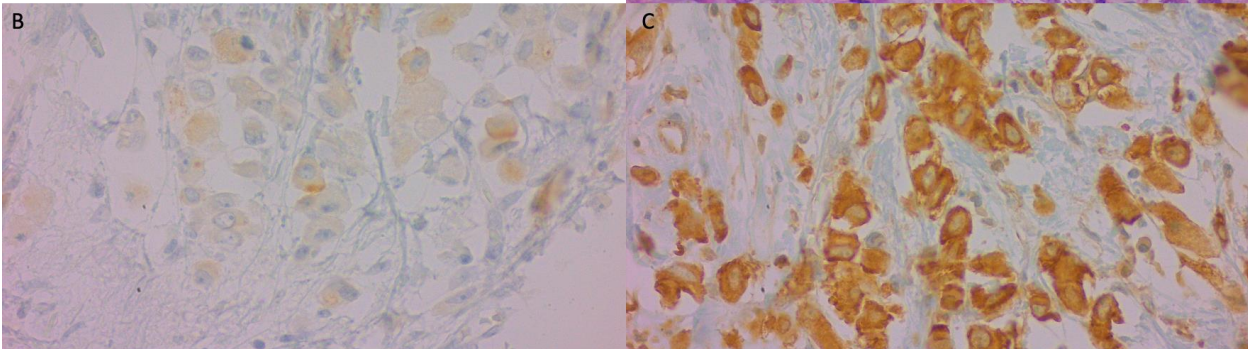
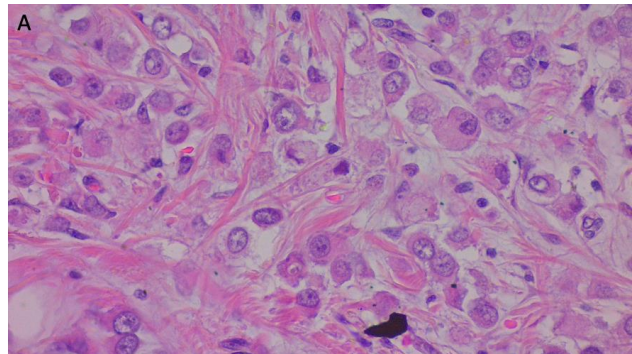
- Numero de caso: 24
- Edad: 52 años
- Lateralidad: Derecho
- Variedad: Clásico
- IHQ:
 - Cadherina-E: Citoplasmico 1+
 - P120: Citoplasmico 3+



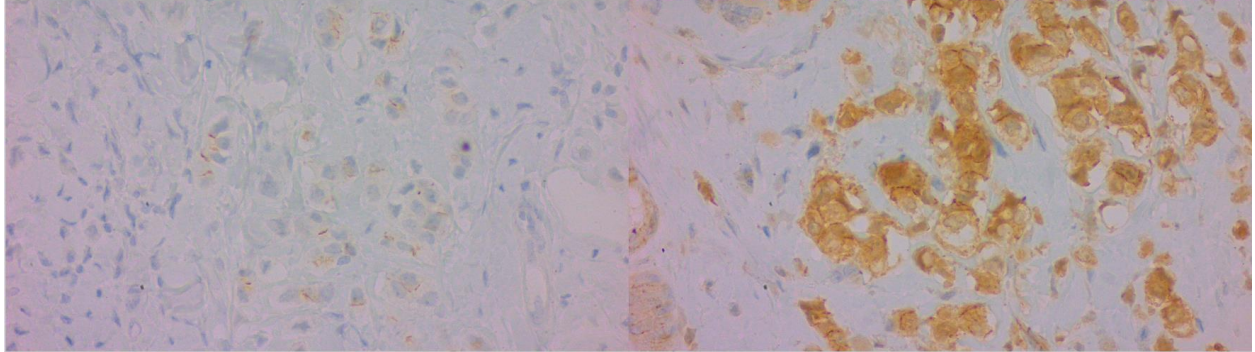
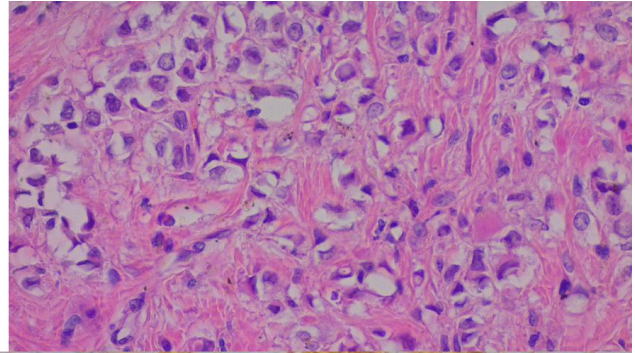
- Numero de caso: 26
- Edad: 53 años
- Lateralidad: Izquierdo
- Variedad: Clásico
- IHQ:
 - Cadherina-E: Membranoso 1+
 - P120: Membranoso y Citoplasmico 3+



- Numero de caso: 30
- Edad: 62 años
- Lateralidad: Derecho
- Variedad: Pleomorfico
- IHQ:
 - Cadherina-E: Citoplasmico 1+
 - P120: Citoplasmico 3+



- Numero de caso: 35
- Edad: 73 años
- Lateralidad: Derecho
- Variedad: Pleomorfico
- IHQ:
 - Cadherina-E: Membranoso 1+
 - P120: Membranoso y citoplasmico 3+



DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las ocho revisiones de casos con expresión aberrante de cadherina-e en carcinomas de mama con morfología lobulillar reportan un rango de cero hasta veintitrés porciento en sus casos evaluados. Se considera aberrante cualquier expresión por inmunohistoquímica, ya sea citoplasmica o membranosa, de forma completa o incompleta, y en cualquier grado de intensidad. Ya que la negatividad absoluta es lo esperado en esta neoplasia.

La expresión aberrante de p120 en estas mismas neoplasias se considera cuando la positividad por inmunohistoquímica es membranosa, se completa o incompleta y en cualquier grado de

intensidad. Ya que la positividad esperada en esta neoplasia es citoplasmica y difusa.

La positividad de Cadherina-E en el 18.2% (6/33) evaluados, se mantiene dentro de el rango reportado 0-23.5%. Sin embargo, esta por arriba del promedio 15% (reportado en la OMS).

La negatividad de cadherina-E correlaciona con la positividad citoplasmica de p120 (p 0.001).

Cuatro casos fueron positivos con un patrón membranoso con una variabilidad de intensidad de 1(3) a 2(1) cruces.

Dos casos fueron positivos con un patrón citoplasmico ambos con intensidad de 1 cruz.

Todos (33) los casos fueron positivos para P120, con 3 patrones distintos.

Veintiséis con positividad citoplasmica .

Dos casos con positividad membranosa.

Cuatro con ambas.

Positividad aberrante de 18.2% (6/33)

Expresaron intensidad variable, siendo las mas frecuente 3 cruces (21), el resto fueron dos cruces (9), y una cruz (3).

Es importante recordar que el diagnostico del carcinoma lobulillar infiltrante es morfológico. Solo en los casos donde no es clara la

distinción se recomienda utilizar estudios de inmunohistoquímica como cadherina-E y p120.

Sin embargo, la positividad de Cadherina-E por sí sola no excluye el diagnóstico, por lo que se debe acompañar de otras pruebas que evidencien la alteración en el complejo de adhesión.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Classification of tumors of the breast. 2012 pg 40.
2. Singhai, R., Patil, V. W., Jaiswal, S. R., Patil, S. D., Tayade, M. B., & Patil, A. V. (2011). E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer. North American journal of medical sciences, 3(5), 227-33.
3. Sternberg, S. S., Mills, S. E., & Carter, D. (2015). Sternberg's diagnostic surgical pathology (6th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

4. El Sharouni, M. A., Postma, E. L., & van Diest, P. J. (2017). Correlation between E-cadherin and p120 expression in invasive ductal breast cancer with a lobular component and MRI findings. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 471(6), 707-712.

5. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. RHNM 2003■

6. Carcinoma lobulillar infiltrante de mama: etapa clínica, características radiológicas e histológicas Miguel Ángel López Valle,* Uriban Aguilar Gallegos,** Dulce María Albertina Camarena Cabrera***
Ginecol Obstet Mex 2005;73:629-36

7. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 61/18 2 DE FEBRERO DE 2018 PÁGINA 1/13
COMUNICACIÓN SOCIAL “ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)”

8. Ecadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls.Canas-Marques R, Schnitt SJ. *Histopathology*. 2016 Jan;68(1):57-69. doi: 10.1111/his.12869.

9. Harigopal, M., Shin, S. J., Murray, M. P., Tickoo, S. K., Brogi, E., & Rosen, P. P. (2005). Aberrant E-cadherin staining patterns in invasive mammary carcinoma. *World journal of surgical oncology*, 3, 73. doi:10.1186/1477-7819-3-73

10. Dabbs, David J., et al. “Lobular Versus Ductal Breast Neoplasms.” *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31, no. 3, 2007, pp. 427–437., doi:10.1097/01.pas.0000213386.63160.3f.

11. Canas-Marques, Rita, and Stuart J Schnitt. "E-Cadherin Immunohistochemistry in Breast Pathology: Uses and Pitfalls." *Histopathology*, vol. 68, no. 1, 2015, pp. 57–69., doi:10.1111/his.12869.
12. Acs, G., Lawton, T. J., Rebbeck, T. R., LiVolsi, V. A., & Zhang, P. J. (2001). *Differential Expression of E-Cadherin in Lobular and Ductal Neoplasms of the Breast and Its Biologic and Diagnostic Implications*. *American Journal of Clinical Pathology*, 115(1), 85–98. doi:10.1309/fdhx-l92r-batq-2ge0
13. Siitonen, S. M., Kononen, J. T., Helin, H. J., Rantala, I. S., Holli, K. A., & Isola, J. J. (1996). *Reduced E-Cadherin Expression is Associated With Invasiveness and Unfavorable Prognosis in Breast Cancer*. *American Journal of Clinical Pathology*, 105(4), 394–402. doi:10.1093/ajcp/105.4.394
14. Rakha, E. A., Patel, A., Powe, D. G., Benhasouna, A., Green, A. R., Lambros, M. B., ... Ellis, I. O. (2010). *Clinical and Biological Significance of E-cadherin Protein Expression in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast*. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(10), 1472–1479.
15. Goldstein, N. S. (2002). *Does the Level of E-Cadherin Expression Correlate With the Primary Breast Carcinoma Infiltration Pattern and Type of Systemic Metastases?* *American Journal of Clinical Pathology*, 118(3), 425–434. doi:10.1309/jmrd-w08y-6k8m-7ad8

16. Silva, L. D., Parry, S., Reid, L., Keith, P., Waddell, N., Kossai, M., ... Simpson, P. T. (2008). *Aberrant Expression of E-cadherin in Lobular Carcinomas of the Breast. The American Journal of Surgical Pathology*, 32(5), 773–783. doi:10.1097/pas.0b013e318158d6c5