

# Carcinoma metaplásico de mama. Revisión de 6 casos diagnosticados en el Hospital México, durante el período 2000-2006

Ángel Lazo-Valladares, Marco Fallas-Muñoz, Eduardo Alfaro-Alcocer

## Resumen

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de carcinoma invasor sumamente raro (menos del 1% de todos los casos) y de alto grado histológico.<sup>1</sup> Incluye un grupo heterogéneo de entidades malignas infrecuentes<sup>2</sup> caracterizadas por mezclar un componente epitelial ductal invasor de alto grado con un componente escamoso o sarcomatoide que puede adoptar un fenotipo variable (con producción de matriz ósea, condroide o de células fusiformes).<sup>3</sup> Estos tumores se caracterizan además por presentar parámetros de comportamiento agresivo, como ser grandes, de alto grado histológico, sin expresión de receptores hormonales ni de Her2/neu, pero que clínicamente presentan un pronóstico semejante al del carcinoma ductal usual, si se estratifica por estadios.<sup>4</sup> En este estudio se revisaron 6 casos de carcinomas metaplásicos diagnosticados en el Hospital México entre 2000 y 2006, con el fin de establecer las variables clínicas y morfológicas de estos tumores y de determinar en la medida de lo posible su comportamiento biológico. En resumen, se encontraron hallazgos semejantes a los reportados en la bibliografía, con predominio de tumores grandes, de alto grado y con componente metaplásico de tipo escamoso, metástasis axilares en la tercera parte de la serie, receptores hormonales y Her2/neu negativos.

**Descriptor:** Cáncer de mama, carcinoma metaplásico, receptores de estrógenos y progesterona. Expresión de Her-2.

**Key word:** Breast cancer, metaplastic carcinoma, estrogen and progesterone receptors, Her-2 expression.

**Recibido:** 3 de noviembre de 2007

**Aceptado:** 24 de abril de 2007

---

El carcinoma metaplásico es un tipo de carcinoma invasor sumamente raro (menos del 1% de todos los carcinomas de mama).<sup>1</sup> Incluye un grupo heterogéneo de entidades malignas infrecuentes,<sup>2</sup> que se caracterizan por mezclar un componente epitelial y un componente escamoso o sarcomatoide que puede adoptar un fenotipo variable (con matriz ósea, condroide o fusiforme).<sup>3</sup>

La falta de consenso en cuanto a la naturaleza de estos tumores ha originado una nomenclatura confusa que incluye términos como: carcinoma de células fusiformes, carcinoma metaplásico, carcinosarcoma, carcinoma epidermoide con

estroma pseudosarcomatoso, carcinoma con metaplasia pseudosarcomatosa, etc.<sup>3</sup>

También es controversial si estas neoplasias se deben agrupar en una sola entidad o separarse en entidades individuales según sus características.<sup>4</sup>

Estos tumores presentan parámetros de comportamiento agresivo, pero la mayoría de los estudios coinciden en que presentan sobrevida a largo plazo semejante a carcinomas de morfología convencional en estadios equivalentes.<sup>4</sup>

La importancia del diagnóstico radica en varias aspectos:<sup>4</sup> a) el componente no carcinomatoso puede pasar inadvertido para el patólogo que reporta el caso inicialmente y esto dar origen a confusión si aparece enfermedad metastásica; b) el componente mesenquimal puede predominar y hacer difícil la distinción de otras entidades mesenquimales infrecuentes en mama (sarcomas, etc.); c) el carcinoma metaplásico de mama se puede desarrollar en el sitio de lesiones benignas o en tejido mamario ectópico.

Se realizó una revisión de los pacientes diagnosticados como portadores de carcinoma metaplásico en el Hospital México en los últimos siete años (2000-2006) y se encontraron 6.

Se anotaron los siguientes parámetros: edad, localización del tumor, grado del componente ductal, tipo de diferenciación mesenquimal o escamosa, tamaño del tumor y porcentaje del componente metaplásico, estadio ganglionar, presencia o ausencia de metástasis a distancia, y además se realizaron estudios de inmunohistoquímica (receptores de estrógenos y progesterona, HER-2).

Se documentó también el tratamiento médico y quirúrgico realizado, el período libre de enfermedad y la sobrevida.

## Caso

Todos los casos se presentaron en mujeres, con una edad media de 51.6 años, y un rango de 37 a 78 años. La presentación clínica fue de una masa palpable en todas, y en una se asoció con ulceración de la piel. En 3 pacientes los tumores se localizaron en la mama derecha y en otros 3 fue en la izquierda. Específicamente, 2 en el cuadrante superior externo derecho, 1 en el cuadrante inferior externo izquierdo, otro que abarcaba los cuadrantes superior e inferior externos izquierdos y en 2 no se indicó el cuadrante donde se ubicaba la neoplasia.

A 4 de las pacientes se les realizó mastectomía radical modificada, a otra mastectomía simple y a una tumorectomía más resección ganglionar. De las 6 pacientes solo a una se le dio tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. El tamaño de los tumores osciló entre 1.2 y 11 cm. El promedio fue de 5,3 cm.

Solo en una paciente (mastectomía simple) no se realizó disección axilar. De las 5 pacientes restantes, en 3 no se encontraron metástasis axilares, mientras que en 2 sí: 2/18 ganglios positivos en un caso y en el otro 5/6 ganglios positivos.

En ninguno de los casos se documentó metástasis a distancia. En cuanto al estadio: un caso era T1N0; 2 de los casos presentaban un estadio T2N0; otro presentaba estadio T3Nx y los restantes tuvieron estadios pT3N1, T3N2 y pT4N2.

Acerca de la diferenciación del componente metaplásico: cuatro de los casos presentan diferenciación a carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante; uno con matriz condroide y uno con células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto.

De las pacientes con diferenciación escamosa, en todas se encontró el componente escamoso bien diferenciado, con abundante queratinización y oscilando entre el 30% y el 90% del tumor.

El grado combinado de Nottingham del componente ductal fue de 3 en tres de los casos; de 2 en un caso y en el otro caso no se pudo completar el grado histológico combinado por lo escaso del componente ductal, sin embargo, el grado nuclear es alto en dicho caso (grado nuclear 3 de Black modificado).

En cuanto a la inmunohistoquímica: a los seis casos se les realizaron receptores para estrógenos que fueron negativos. Los receptores de progesterona fueron positivos débiles en el componente epitelial de 1 de los casos y negativos en los otros. Ninguno de los casos presentó sobreexpresión de Her-2/neu.

Todas recibieron tratamiento con radioterapia y quimioterapia postoperatoria. Ninguna paciente ha tenido recidiva tumoral, durante un periodo de seguimiento de 2 años, 2 meses y 6 meses desde la cirugía, con un promedio de 17 meses libres de tumor.

## Discusión

Según la definición de metaplasma, la transformación de un tejido en otro, el término carcinoma metaplásico englobaría todos aquellos tumores con diferenciaciones distintas de las esperadas para un carcinoma ductal o lobulillar de mama y se dividiría en: carcinoma productor de matriz (tanto ósea como cartilaginosa), carcinoma de células fusiformes (monofásico), carcinosarcoma (con un patrón bifásico epitelial y estromal), carcinoma de células escamosas y carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclasticas.<sup>5</sup>

La presencia de elementos metaplásicos en carcinomas mamarios no refleja histogénesis a partir de elementos como

epitelio escamoso o de células estromales, sino más bien la plasticidad de la expresión fenotípica como consecuencia de expresión o represión de genes durante el proceso de progresión tumoral. La metaplasia escamosa y a elementos óseos o cartilaginosa, se pueden encontrar en algunas lesiones benignas como fibroadenomas. La presencia de focos microscópicos de diferenciación escamosa o de células fusiformes en un adenocarcinoma ductal usual, con frecuencia se puede subdiagnosticar por tratarse de cambios focales. Estos cambios son más frecuentes, pero no exclusivos del carcinoma ductal infiltrante. Pueden ocurrir con menor frecuencia en carcinoma lobulillar infiltrante y en otros tumores, como carcinoma medular en los que acontece hasta en el 16% de los casos. En el carcinoma medular no deben clasificarse como carcinoma metaplásico, sino como carcinoma medular con metaplasma, por ejemplo, porque este tiene un excelente pronóstico, igual que el carcinoma medular clásico.<sup>4</sup>

Ha habido además algún grado de confusión con respecto a la terminología de estas lesiones. Actualmente se recomienda evitar términos como tumor mixto (porque alude a los tumores mixtos de glándula salival benignos), y el término carcinosarcoma debe limitarse a tumores en los que hay un componente sarcomatoide bien definido y componente epitelial originándose en esa lesión, como sería el caso excepcional de un carcinoma ductal que se origina en un tumor filodes maligno.<sup>4</sup>

El tipo celular preciso que da origen al carcinoma metaplásico aún no está definido, sin embargo, se ha demostrado clonalidad en los componentes epitelial y pseudosarcomatoso, lo cual sugiere que se originan de una misma célula.<sup>4</sup>

En cuanto a la presentación clínica, no difieren significativamente de la presentación del carcinoma ductal usual,<sup>4</sup> es un tumor que aparece más frecuentemente en mujeres de edad más avanzada (55-60 años de media) que en el carcinoma no metaplásico y el tamaño inicial suele ser mayor (5 cm de media). Estos hallazgos concuerdan con los encontrados en la presente revisión, en la cual 4 de los casos presentaban tumores T3 ó T4, y solo 2 eran menores de 5 cm. Se presentan habitualmente en forma de masa palpable, sin predilección por algún cuadrante y con rápido crecimiento.<sup>5</sup> En esta serie la edad media fue 51 años y la presentación clínica fue de masa palpable en todas las pacientes.

Los receptores de estrógenos y de progesterona y la expresión de HER-2 son negativos, por lo que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal (trastuzumab) no es una opción terapéutica.<sup>6</sup> En las neoplasias aquí estudiadas los receptores hormonales y la sobreexpresión de Her-2 fueron negativos.

El pronóstico de estas lesiones, usualmente, es motivo de debate. En general, se acepta que la presencia de elementos heterólogos no implica un impacto negativo en el pronóstico, ni tampoco la presencia de diferenciación escamosa, pero la presencia de diferenciación a células fusiformes extensa, con focos escamosos, podría tener un impacto negativo en el pronóstico.<sup>4</sup>

Llaman la atención metástasis ganglionares en 2/6 casos. Generalmente, la incidencia de metástasis en carcinoma con metaplasia oscila entre 6-31% y es en particular baja para tumores con elementos heterólogos.<sup>4</sup> En esta serie, 2 pacientes con metástasis presentaban diferenciación escamosa y en ninguno de los casos con elementos heterólogos se encontraron metástasis axilares, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía.

No hay estudios que demuestren la utilidad de tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia. Aunque hay algunos casos descritos en los que se ha utilizado quimioterapia complementaria, no se pueden extrapolar conclusiones debido al bajo número de enfermas estudiadas. Hasta no disponer de estudios randomizados que valoren la utilidad del tratamiento complementario, la tendencia es la de tratar a los enfermos con estos tumores de la misma forma que a los de carcinomas de mama ductales usuales. En el Consenso Internacional de tratamiento de cáncer de mama primario de St. Gallen de 2001, se considera a estos tumores en el grupo de alto riesgo, independientemente del estado ganglionar.<sup>5</sup>

En cuanto al pronóstico, el factor de riesgo más importante, influyendo claramente en la evolución, es el tamaño del tumor en el momento de la presentación, observándose que por encima de 5 cm el pronóstico empeora [4]. Debe destacarse que es difícil extraer conclusiones definitivas en cuanto al pronóstico y tratamiento de estas lesiones, porque son muy infrecuentes y la mayor parte de las series publicadas incluyen muy pocos casos.

## Abstract

Metaplastic breast cancer is a very unusual type of invasive carcinoma (less than 1% of all cases) and of high histological grade.<sup>1</sup> This category includes a heterogeneous group of unusual malignant entities<sup>2</sup> with a mixture of an epithelial invasive ductal component of high grade with a squamous or sarcomatoid component, that may show a variable phenotype (with production of bone or chondroid matrix or spindle cells).<sup>3</sup>

These tumors usually present parameters of aggressive behavior such as large size, high histological grade, no expression of estrogen and progesterone receptors or Her2/neu; but clinically have similar prognosis to the usual invasive ductal carcinoma when stratified by stage.<sup>4</sup>

We present 6 cases of metaplastic breast cancer seen at the Hospital México between 2000 and 2006 with the purpose of establishing the clinical and morphologic variants of these tumors and their biologic behavior.

In summary our findings were consistent with those reported in the literature. This are predominantly large tumors, with high histological grade and metaplastic component usually of the squamous type, metastases to axillary lymph nodes in approximately 1/3 of the cases and no expression of hormonal receptors or Her2/neu.

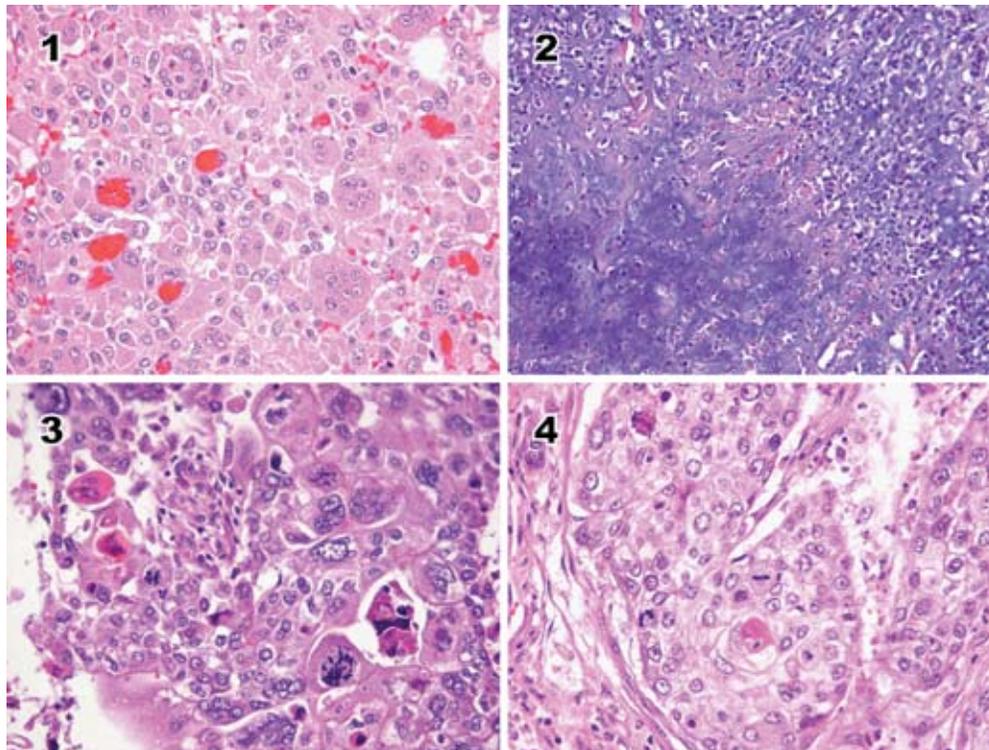


Figura 1. Cortes histológicos de 4 de los carcinomas metaplásicos: 1) Carcinoma con células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto. 2) Carcinoma con matriz condroide. 3) y 4) Carcinomas epidermoides de células grandes queratinizantes.

## Referencias

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N. "Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional"; edición 7ª. España, 2005: 1123-1154.
2. Iturriaga A, de Llano P, Arrechea M, Beloquí R, Gómez M, Martínez J. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005: 1-6. <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/289.pdf>
3. Pérez B, Hardisson D, Tejerina E., Esteban I, Suárez A. Carcinoma metaplásico versus carcinosarcoma de mama. ¿Dos nombres, una entidad? Revisión de 7 casos. Dpto. Anatomía Patológica Hospital Universitario La Paz. Madrid España. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005: 1-6. <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/PDF/C040.pdf>
4. Rosen P. "Patología mamaria de Rosen". 2da. Edición, editorial AMOLCA. Venezuela, 2005: 425-452.
5. Amillano K, Elorriaga K, Alberro J, Martín A, Rezola R, Plazaola A. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión a propósito de un caso. Oncología, 2004; 27: 548-552.
6. Leibl S, Moifar 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.

Servicio Patología del Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

**Correspondencia:** Eduardo Alfaro Alcocer. Apartado postal: Grecia 136. E-mail: edoalco@yahoo.com.mx

Cuadro 1. Datos clínicos.

Caso	1	2	3	4	5	6
Edad	51 años	78 años	37 años	41 años	45 años	58 años
Presentación	Masa palpable	Masa palpable	Masa palpable	Masa palpable	Masa palpable	Masa palpable ulcerada, sangrante
Localización	Mama derecha <sup>1</sup>	Mama derecha (CSE)	Mama izquierda (CIE)	Mama izquierda (CSE/CIE)	Mama derecha (CSE)	Mama Izquierda
Cirugía	Tumorectomía	MS	MRM	MRM	MRM	MRM
Diseción axilar	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Ganglios	0 / 21	----	2 / 18	0 / 15	0 / 35	5 / 6
Diferenciación componente metaplásico	Células grandes queratinizantes	Células gigantes tipo osteoclasto	Células grandes queratinizantes	Sarcomatoide y células epidermoides	Matriz condroide	Células grandes queratinizantes
Grado histológico componente ductal <sup>2</sup>	3	Grado nuclear 3 (Black modificado <sup>3</sup> )	3	3	2	3
Porcentaje componente metaplásico	20-30%	98%	90%	70%	95%	95%
Sobreexpresión Her-2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Receptores de estrógenos y progesterona	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Metástasis	No	No	No	No	No	No
TNM	T2N0M0	T3NxM0	T3pN1M0	T3N2M0	T2N0M0	T4bpN2M0
Recidiva	No	No	No	No	No	No

CIE, cuadrante inferior externo; CSE, cuadrante superior externo; MRM, mastectomía radical modificada; MS, mastectomía simple.

<sup>1</sup> No se especifica cuadrante; <sup>2</sup> Grado histológico combinado de Nottingham; <sup>3</sup> El componente ductal es pequeño; no se puede usar la clasificación de Nottingham.