

## ORIGINALS

# Carcinoma metaplásico de mama: estudio clínico-histológico de siete casos

J. Moreno, E. Urquijo, S. González-Lopera, J. Díez, J. Burgos,  
S. Luján y F.J. Rodríguez-Escudero

Unidad de Patología Mamaria. Ginecología Oncológica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

## SUMMARY

Metaplastic carcinoma is a rare tumour which is often confused with other benign and malignant pathologies. This heterogenous tumour characteristically contains areas of adenocarcinoma mixed with other non ductal mesenchimal tissue, generally with a spindle, squamous, or chondroid phenotype, or osseous differentiation. Although these tumours are large, at the time of diagnosis they don't usually present with local or distant metastases.

We analyze the clinical and pathological features with a follow-up series of 7 cases of metaplastic breast carcinoma.

The purpose of this study is to characterize the clinical course, treatment, and prognostic factors of this type of tumour.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma metaplásico es una rara entidad que comprende menos del 5% de los adenocarcinomas mamarios humanos. Incluye un grupo heterogéneo de tumores que engloba al carcinoma con diferenciación escamosa, el carcinoma de células fusiformes (*spindle cell*) y el carcinoma con componentes mesenquimales heterólogos, generalmente óseos o cartilaginosos.

Se describen los hallazgos clinicopatológicos de 7 casos de carcinoma metaplásico de mama diagnosticados en el Hospital de Cruces entre julio de 1989 y junio de 2002.

Aceptado para su publicación el 30 de mayo de 2003.

## MATERIAL Y MÉTODO

Durante un período de 13 años, desde julio de 1989 hasta junio de 2002, se han diagnosticado y tratado 7 casos de carcinoma metaplásico mamario (CMM) en el Hospital de Cruces de Baracaldo (Vizcaya). Se han revisado de modo retrospectivo los datos de estas 7 pacientes, incluyendo las manifestaciones clínicas, la histopatología, los factores pronósticos y la evolución.

En el presente estudio se han descrito 4 tipos de carcinoma metaplásico: el que presenta un patrón celular fusocelular (*spindle cell*), el carcinoma infiltrante con predominio de metaplasia escamosa (fig. 1), el carcinoma metaplásico productor de matriz (fig. 2) y el acompañado de metaplasia heteróloga (ósea y/o cartilaginosa) (fig. 3).

La evaluación preoperatoria de las pacientes ha incluido: hemograma, pruebas de función hepática, marcadores tumorales y radiografía de tórax. Postoperatoriamente se ha realizado ultrasonografía hepática, gammagrafía ósea y determinación de los valores séricos de marcadores tumorales (Ca 15.3, CEA y TPA).

El seguimiento de las pacientes ha incluido hemograma y bioquímica sanguínea, marcadores tumorales, mamografía, ecografía hepática, gammagrafía ósea y radiografía de tórax.

## RESULTADOS

Los hallazgos clínicos y anatopatológicos se muestran en la tabla I.

### Presentación clínica

La edad de las pacientes osciló entre 37 y 75 años, con una mediana de edad de 63 años y una media de  $61,14 \pm 15,44$  años. Un 71,4% (5/7) de las pacientes

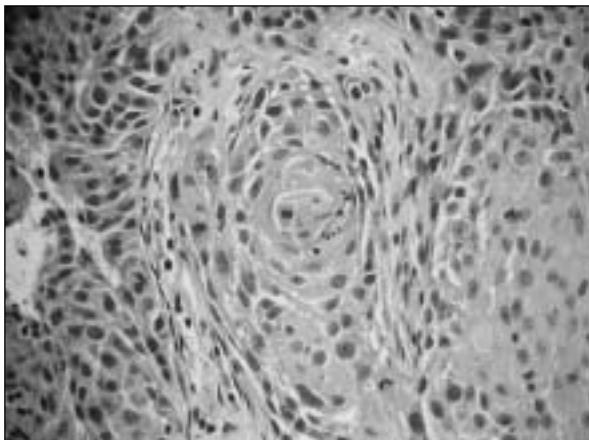


Fig. 1. Foco central de metaplasia escamosa sobre fondo epitelial y sarcomatoido de células fusiformes.

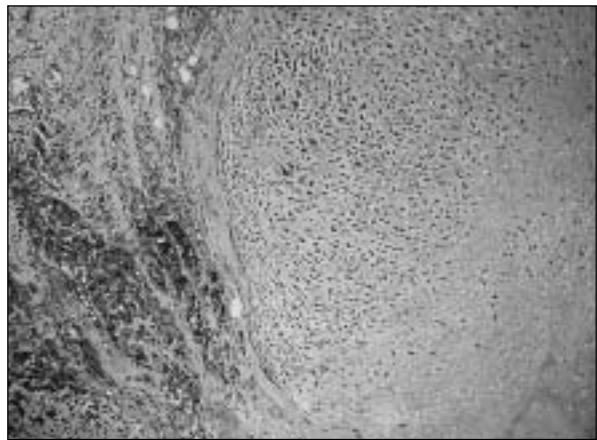


Fig. 3. Metaplasia condroide junto a componente epitelial tumoral.



Fig. 2. Carcinoma productor de matriz hialina condroide.

fueron mayores de 50 años y únicamente el 28,6% (2/7) menores de 50 años.

En el momento del diagnóstico, las pacientes presentaban una tumoración mamaria única, descubierta por ellas mismas en todos los casos. La duración de los síntomas fue corta en todas las pacientes, entre 3 semanas y 2 meses, manifestándose como una masa de crecimiento rápido.

Aunque 6 de 7 tumoraciones eran de un tamaño  $\geq 3$  cm y tres eran  $> 5$  cm, únicamente en un caso hubo infiltración del músculo pectoral y en otro de la piel en el momento del diagnóstico, ambas en tumores  $> 5$  cm de diámetro. No se palparon adenopatías axilares en ningún caso.

El 85,7% de los tumores se localizaron en la mama derecha y únicamente el 14,3% en la mama izquierda.

### Hallazgos radiológicos

Únicamente en 4 casos la mamografía reveló una tumoración mamaria maligna. En los casos restantes, al observarse tumoraciones bien delimitadas fue informada como fibroadenoma, tumor filodes y nódulo bien definido.

### Citopunción

Sugirió malignidad en 6 de los 7 casos, incluyendo los 3 casos con mamografía «no maligna». Fue informada como carcinoma metaplásico en 3 casos, carcinoma ductal en 2, tumor filodes maligno en uno y mastopatía fibroquística en el caso restante (tabla II).

### Hallazgos macroscópicos

El tamaño tumoral osciló entre 1,8 y 7 cm (media,  $4,4 \pm 2,05$ ; mediana, 3,5); en 5 casos se describió como un nódulo bien definido y en 2, como irregular. Se encontraron frecuentemente áreas de hemorragia y de necrosis, y se apreciaron cambios quísticos en 3 casos.

### Hallazgos microscópicos

En todos los casos, el componente carcinomatoso fue de origen ductal y generalmente moderado o escasamente diferenciado. Se observó carcinoma intra-ductal asociado en 3 de los 7 casos y células osteoclásticas gigantes en otros 3 casos (fig. 4).

Se describieron componentes mesenquimales heterólogos en 2 casos; en uno de ellos metaplasia ósea y

TABLA I. Hallazgos clinicopatológicos

CASO	EDAD (AÑOS)	LOCALIZACIÓN	TAMAÑO	AP MACROSCÓPICA	CARCINOMA EPITELIAL	CARCINOMA MESENQUIMAL	CDIS	COG	METÁSTASIS AXILAR	EVOLUCIÓN
1	75	MD/UCS	3	Nódulo irregular/ cambios quísticos	CDI	Diferenciación mixoide	Sí	No	–	SLE 16 meses
2	37	MD/CIE	3,5	Nódulo regular/ necrosis	CDI	Metaplasia escamosa	No	Sí	Sí	SLE 38 meses
3	42	MD/CSI	1,8	Nódulo regular/ hemorragia	CDI	Metaplasia cartilaginosa	No	No	No	SLE 15 meses
4	63	MD/CIE	3	Nódulo regular	CDI	Metaplasia ósea, escamosa y cartilaginosa	Sí	No	No	SLE 32 meses (ganglionar, pulmonar y hepática)/SG con enfermedad (local y a distancia) 56 meses
5	74	MD/CSE	6,5	Nódulo irregular/ necrosis	CDI	Células fusiformes	Sí	Sí	–	SLE 11 meses (pulmón)/SG 11 meses (fallecida por enfermedad)
6	66	MI/UCE	7	Nódulo regular/ necrosis/cambios quísticos/ afeción músculo pectoral	CDI	Células fusiformes	No	Sí	No	SLE 3 meses (local + pulmón)/SG 4 meses (fallecida por enfermedad)
7	71	MD/CII	6	Nódulo regular/ cambios quísticos/ Necrosis	CDI	Células fusiformes	No	No	No	SLE 16 meses (pulmón)/SG 19 meses (fallecida por enfermedad)

MD: mama derecha; MI: mama izquierda; UCS: unión cuadrantes superiores; CIE: cuadrante inferoexterno; CSI: cuadrante superointerno; CSE: cuadrante superoexterno; UCE: unión cuadrantes externos; CII: cuadrante inferointerno; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma intraductal; COG: células osteoclásticas gigantes; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; AP: anatomía patológica.

TABLA II. Hallazgos mamográficos y citológicos

CASO	ANATOMÍA PATOLÓGICA	MAMOGRAFÍA	ECOGRAFÍA	PAAF
1	Carcinoma metaplásico productor de matriz	Tumor filodes	–	Carcinoma ductal
2	Carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa	Nódulo bien definido	Fibroadenoma	Carcinoma metaplásico
3	Carcinoma metaplásico con diferenciación cartilaginosa	Nódulo bien definido	Nódulo quístico	Filodes maligno
4	Carcinoma metaplásico con diferenciación ósea, escamosa y cartilaginosa (células fusiformes)	Carcinoma	–	Carcinoma ductal
6	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes) con seudosteoclastos	Carcinoma	Carcinoma	Carcinoma metaplásico
7	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes)	Carcinoma	–	Carcinoma ductal
				Mastopatía fibroquística

cartilaginosa asociada a metaplasia escamosa, y en el otro, diferenciación cartilaginosa. Otros elementos metaplásicos incluyeron componente escamoso, mixoide y de tejido fusocelular escasamente diferenciado.

Se observaron metástasis a adenopatías axilares en un único caso (se realizó linfadenectomía axilar en 5

casos, obviándose en un caso por edad y en otro por ser un carcinoma localmente avanzado en el diagnóstico).

Los receptores de estrógenos fueron negativos en 5 de los 6 casos en los que se analizaron, y los de progesteron fueron positivos en uno de los 5 casos estudiados.

TABLA III. Inmunohistoquímica

CASO	ANATOMÍA PATOLÓGICA	INMUNOHISTOQUÍMICA
1	Carcinoma metaplásico productor de matriz	RE-/RP-/c-erb B2-
2	Carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa	RE-/RP-/c-erb B2+++
3	Carcinoma metaplásico con diferenciación cartilaginosa	RE-/RP-/c-erb B2-
4	Carcinoma metaplásico con diferenciación ósea, escamosa y cartilaginosa	RE-/RP-/c-erb B2-
5	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes)	No disponible
6	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes) con células seudosteoclastos	RE-/RP-
7	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes)	RE+

Los hallazgos inmunohistoquímicos se muestran en la tabla III.

### Tratamiento

Una paciente en etapa IIIB requirió quimioterapia neoadyuvante con régimen con antraciclinas (FEC-75), dado que en el momento del diagnóstico afectaba a la piel, con ulceración (T4b). Los restantes pacientes recibieron tratamiento quirúrgico inicial. En cuatro casos se realizó mastectomía (en dos mediante la técnica de Madden, en una con el procedimiento de Patey y en otra, una mastectomía simple) y en dos casos cirugía conservadora. Se administró quimiotera-

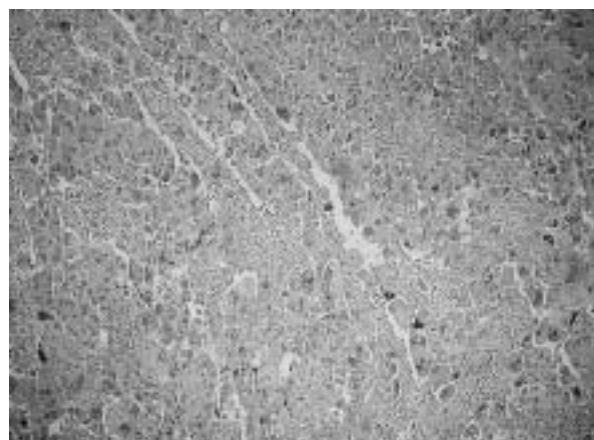


Fig. 4. Zona pleomórfica sarcomatoide con abundantes células gigantes multinucleadas.

pia adyuvante en tres casos (tipo CMF), y en la paciente que requirió quimioterapia neoadyuvante se realizó quimioterapia de consolidación con FEC-75.

Se administró radioterapia en los dos casos en los que se realizó cirugía conservadora y se planificó en la paciente con un tumor que infiltraba el músculo pectoral, pero la rápida y desafortunada evolución de la enfermedad contraindicó su realización. En todos los casos en que se aplicó radioterapia, se inició tras finalizar la quimioterapia correspondiente. En ningún caso se diagnosticó enfermedad metastásica en el momento de diagnóstico inicial.

### Seguimiento

El período de seguimiento osciló entre 4 y 56 meses (media,  $22,71 \pm 18,02$ ; mediana, 16). Se ha producido diseminación metastásica en 4 pacientes (en 3 casos ha afectado al pulmón y en el cuarto a los ganglios axilares, pulmón e hígado), en dos de ellos, asociada a una recidiva local (uno sincrónico y otro metacrónico). La diseminación metastásica ocurrió entre los 3 y 32 meses del diagnóstico (media,  $15,5 \pm 12,23$ ; mediana, 13,05). Se ha diagnosticado un caso de carcinoma inflamatorio en una mama intervenida previamente mediante cirugía conservadora y asociada en la actualidad a enfermedad metastásica (en tratamiento con docetaxel en pauta semanal). En la actualidad viven 4 pacientes, tres de ellas libres de enfermedad y una con recidiva local en forma de carcinoma inflamatorio asociado a enfermedad metastásica (caso 4).

En nuestra casuística, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) actuarial es del 71,43 y 53,57% a los 12 y 24 meses, respectivamente, y la supervivencia global (SG) actuarial es del 71,43 y 47,62% al año y dos años del diagnóstico inicial.

De las 4 pacientes con enfermedad metastásica, 3 fallecieron a los 15 días, un mes y 3 meses del diagnóstico de enfermedad a distancia. La cuarta paciente está viva a los 24 meses del diagnóstico de enfermedad metastásica con un carcinoma inflamatorio de reciente diagnóstico.

En nuestra casuística, los tumores de mayor tamaño han tenido una evolución más desfavorable que los de menor tamaño, a pesar de no presentar afección axilar. La única paciente con una axila anatopatológico positiva está libre de enfermedad a los 31 meses del diagnóstico inicial.

La estadificación, el tratamiento y la evolución se presentan en la tabla IV.

TABLA IV. Estadificación, tratamiento y evolución

CASO	EDAD (AÑOS)	ANATOMÍA PATOLÓGICA	TNM	ESTADIO	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN
1	75	Carcinoma metaplásico productor de matriz	pT2 pNx	II	Mastectomía simple	16 meses Viva sin enfermedad
2	37	Carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa	pT2 pN1a	II B	MRM (Madden) + QMT (CMF)	38 meses Viva sin enfermedad
3	42	Carcinoma metaplásico con diferenciación cartilaginosa	pT1c pN0	I	CC + QMT (CMF) + Rtx	15 meses Viva sin enfermedad
4	63	Carcinoma metaplásico con diferenciación ósea, escamosa	pT2 pN0	II A	CC + QMT (CMF) + Rtx	SLE: 32 meses (enfermedad ganglionar, pulmonar y hepática)/carcinoma inflamatorio ipsilateral (a los 53 meses de diagnóstico inicial)/SG: 56 meses (con enfermedad)
5	74	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes)	T4b pNx	II B	QMT (FEC) neoadyuvante + mastectomía Simple + QMT (FEC) consolidación	SLE: 11 meses (pulmón)/SG: 11 meses/fallecida por la enfermedad
6	66	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes) con seudosteoclastos	pT3 pN0*	II B	MRM (Madden)	SLE: 3 meses (local + pulmón)/SG: 4 meses/fallecida por la enfermedad
7	71	Carcinoma metaplásico sarcomatoide (células fusiformes)	pT3 pN0	II B	MRM (Patey-Kodama)	SLE: 16 meses (pulmón)/SG: 19 meses/fallecida por la enfermedad

\*Infiltración de músculo pectoral.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores mamarios, tanto benignos como malignos, se originan en el epitelio glandular. Sin embargo, ocasionalmente, el epitelio glandular se diferencia en tejido mesenquimal no glandular a través de un proceso denominado metaplasia. La verdadera incidencia de este proceso es desconocida, puesto que muchas veces, si se encuentra en focos aislados, no es definida en los informes de anatomía patológica. Se estima que comprende menos del 5% de los adenocarcinomas mamarios humanos<sup>1</sup>. La porción tumoral metaplásica puede formar una parte significativa del tumor, de forma que caracterice el tipo tumoral como una entidad diferente e incluso puede sustituir por completo al tejido glandular, definiendo entonces la variante monofásica del carcinoma metaplásico. Se ha documentado la presencia de metaplasia escamosa en el 3,7% de adenocarcinomas infiltrantes mamarios y metaplasia heteróloga, generalmente ósea o cartilaginosa, en el 0,2%, aunque esta última se describe con mayor frecuencia cuando está presente<sup>2,3</sup>.

El término carcinoma metaplásico fue introducido en 1973 por Huvos<sup>4</sup>. Desde entonces, se han empleado varios términos en la bibliografía para describir estos tumores con componente carcinomatoso y sarcomatoso, incluyendo el tumor mixto mamario, el seudosarcoma, el carcinoma sarcomatoide, el carcinoma con metaplasia seudosarcomatosa, el carcinosarcoma, el carcinoma con metaplasia ósea, el carcinoma de células fusiformes (*spindle cell*), el carcinoma con estroma seudosarcomatosa y el carcinoma de células escamosas similar al fibrosarcoma. Con el fin de agruparlos en una misma denominación, se ha sugerido que todos los tumores con las denominaciones descritas se incluyan dentro del epígrafe de carcinoma metaplásico<sup>5</sup>, aunque parece que su subclasificación tiene más interés patológico que clínico<sup>6</sup>.

El origen de las células sarcomatosas ha sido extensamente discutido en la bibliografía y, aunque la mayoría de los estudios, tanto de microscopía electrónica como inmunohistoquímicos muestran características propias de las células epiteliales en las células sarcomatosas y se sugiere una posible transición de células carcinomatosas a sarcomatosas, el mecanismo

de conversión a fenotipo mesenquimal es desconocido<sup>7</sup>. La presencia de carcinoma intraductal asociado a carcinoma ductal infiltrante en muchos de estos tumores y la transición observada de estos focos carcinomatosos a componentes metaplásicos sugieren que estos carcinomas derivan de células epiteliales glandulares mamarias<sup>8</sup>.

Independientemente del patrón morfológico del carcinoma metaplásico, tanto estudios inmunohistoquímicos como ultraestructurales han sugerido que el CMM deriva de células totipotenciales indiferenciadas<sup>3,9</sup>.

Estudios inmunohistoquímicos han mostrado la coexpresión de marcadores epiteliales (citoqueratinas), mesenquimales (vimentina) y mioepiteliales (proteína S-100, actina y citoqueratinas de alto peso molecular), lo que es compatible con el origen epitelial o mioepitelial de ambos componentes<sup>7,9</sup>.

Aunque la teoría más popular sobre la histogénesis del componente sarcomatoso es la transformación de las células mioepiteliales<sup>7,10-13</sup>, una teoría alternativa descrita es que las células epiteliales malignas sufren una metaplasia miofibroblástica<sup>14,15</sup>.

Ánalisis de mutación de p53 indican que, en casos de carcinoma metaplásico, tanto el componente ductal infiltrante como el escamoso y condrosarcomatoso presentan la misma mutación, no así el epitelio normal, de forma que su origen parece encontrarse en la misma célula ductal progenitora<sup>16</sup>.

La edad de presentación no difiere de la del carcinoma típico mamario y ocurre con más frecuencia en mujeres mayores de 50 años<sup>3-5</sup>. En general, estos tumores son detectados por la propia paciente y no en estudios de cribado, y no es raro que las pacientes refieran un rápido crecimiento de una masa palpable, que con frecuencia se encuentra bien circunscrita. Se han descrito casos asociados a embarazo y con presentación clínica de carcinoma inflamatorio<sup>17</sup>. Las lesiones voluminosas pueden estar complicadas, con fijación a la piel, ulceración e incluso fijación a la pared torácica<sup>18</sup>.

El primer síntoma es generalmente una tumoración mamaria palpable con un tamaño medio de 3-4 cm, de crecimiento rápido, por lo que la paciente suele referir una corta duración de los síntomas antes del diagnóstico.

Radiológicamente no hay hallazgos específicos, aunque los tumores tienden a estar bien circunscritos. En el estudio mamográfico aparecen como masas no asociadas a microcalcificaciones, con bordes bien circunscritos, redondeados u ovales, pero a veces con alguna porción de su contorno espiculada<sup>19,20</sup> y, ocasionalmente, asociados a distorsión arquitectural<sup>21</sup>. Son masas de baja sospecha que deben ser incluidas en el

diagnóstico diferencial de masas mamográficas circunscritas no calcificadas.

Parece ser que las lesiones espiculadas en la mamografía presentan un curso clínico más desfavorable que las bien definidas, las cuales, salvo por la presencia de microcalcificaciones, presentan una apariencia radiológica similar al mioepitelioma benigno descrito por Wagotz<sup>18</sup>. En nuestra serie, tres de las cuatro pacientes con tumores mal definidos en el estudio mamográfico han fallecido, y la cuarta vive con enfermedad local y metastásica. Los tres casos con tumores bien definidos están libres de enfermedad.

Ecográficamente se comportan como tumoraciones generalmente bien definidas, de ecogenicidad compleja, con componentes sólidos asociados a zonas quísticas<sup>19,21</sup>, lo que se relaciona con los hallazgos anatopatológicos de hemorragia o necrosis quística. Parece ser que las áreas quísticas se asocian generalmente con componentes escamosos en el estudio anatopatológico<sup>22</sup>.

El diagnóstico puede proceder de la citología por aspiración o biopsia *core*, pero la biopsia escisional es preferida por algunos autores para evitar errores diagnósticos en casos asociados a necrosis o hemorragia<sup>19</sup>. El criterio diagnóstico de carcinoma metaplásico incluye la identificación de dos o más componentes malignos diferentes, de forma que se debe sospechar el diagnóstico de carcinoma metaplásico en el material obtenido por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) si se encuentran tanto componentes epiteliales como metaplásicos<sup>23-25</sup>.

En el 57% de los casos, las muestras de aspirados celulares sólo presentan un único componente, lo que puede conducir a falsos diagnósticos de carcinoma o sarcoma, por lo que se debe realizar una búsqueda extensa de elementos epiteliales y mesenquimales para poder diagnosticar o no excluir el carcinoma metaplásico<sup>26,27</sup>.

La presencia de células gigantes multinucleadas, tanto de tipo benigno como maligno, se puede asociar al carcinoma metaplásico, aunque también se encuentran ocasionalmente en tumores fibroepiteliales mamarios (tumor filodes, fibroadenoma) y en carcinoma mamario con seudosteoclastos<sup>28,29</sup>.

Histológicamente, la extensión de los componentes metaplásicos oscila desde focos microscópicos en un tumor típico mamario hasta la completa sustitución del adenocarcinoma por elementos metaplásicos. El carcinoma metaplásico clásico es un tumor con componente tanto epitelial como mesenquimal y adquiere el término de carcinoma sarcomatoide bifásico. Se ha descrito una variante monofásica en la que aparece únicamente tejido mesenquimal puro en el estudio

con microscopio óptico, pero el componente epitelial puede ser detectado en el estudio inmunohistoquímico con citoqueratinas<sup>30,31</sup>.

El componente carcinomatoso es, en general, escasamente diferenciado y se puede presentar con o sin carcinoma intraductal asociado. El componente carcinomatoso es generalmente un carcinoma ductal infiltrante, en ocasiones con pequeños focos de metaplasia escamosa, aunque también se pueden asociar a carcinoma lobulillar<sup>32</sup>. Se ha detectado carcinoma intraductal en el 25% de los casos de carcinoma metaplásico mamario<sup>7</sup> (en nuestra serie, en el 42,86%), y en el 66% de los casos de carcinoma ductal infiltrante (CDI) habitual<sup>33</sup>. El componente carcinomatoso puede ser puramente intraductal, carcinoma infiltrante o puramente escamoso. En los casos en los que el componente carcinomatoso no puede ser identificado por histología, la inmunorreactividad para citoqueratinas y la microscopía electrónica pueden demostrarlo, describiendo la variante monofásica previamente referida.

El componente mesenquimal puede variar entre la apariencia sarcomatosa pleomórfica y la de fascitis nodular, fibromatosis o tejido de granulación<sup>17,27,34</sup>. Se ha descrito una modalidad de carcinoma metaplásico monofásico con una apariencia de fibromatosis con una alta tasa de recidiva local (26,7%) en un período de seguimiento que oscila entre 5 y 72 meses, pero sin fallo regional o a distancia<sup>31</sup>, aunque trabajos posteriores sugieren que el poder metastásico es similar al de otros carcinomas metaplásicos<sup>32</sup>.

Una publicación reciente ha asociado el carcinoma metaplásico de mama con la cicatriz radial o lesión esclerosante compleja, lesiones que son carcinomas adenoescamosos de bajo grado. La naturaleza precisa de esta asociación no está clara<sup>35</sup>.

Existen tumores metaplásicos que exhiben células gigantes multinucleadas que semejan osteoclastos. La presencia de estas células está asociada con mayor frecuencia a metaplasia ósea o cartilaginosa, pero también pueden estar presentes en carcinomas de células fusiformes sin metaplasia cartilaginosa<sup>36</sup>.

Los CMM son tumores que generalmente no expresan receptores de estrógeno ni de progesterona, ni en las áreas de adenocarcinoma ni en las de elementos heterólogos, como consecuencia de que se suelen asociar a elementos carcinomatosos escasamente diferenciados<sup>18</sup>.

A pesar de que, en general, son tumores de mayor tamaño que el carcinoma mamario convencional, la incidencia de metástasis axilares oscila entre un 6 y un 25% de los casos<sup>3,5,7,32</sup>, frente al 47% de este último<sup>37</sup>. En los casos que describimos, únicamente en uno de los 5 en los que se estudió la grasa axilar (20%) se apreció afección metastásica.

Las metástasis derivadas de CM pueden estar compuestas en su totalidad por adenocarcinoma o por elementos metaplásicos, o pueden contener una mezcla de ambos. Los tumores con metaplasia escamosa presentan a menudo diferenciación escamosa en sus metástasis axilares o a distancia<sup>3</sup>. Incluso es posible encontrar cambios metaplásicos escamosos en metástasis ganglionares axilares y no encontrarlos en el tumor primario tras una revisión exhaustiva de la muestra.

En casos de recidiva local en CMM con componentes heterólogos o en metástasis viscerales, es frecuente la presencia de elementos heterólogos, aunque generalmente las metástasis axilares están compuestas en su totalidad por áreas de adenocarcinoma<sup>3,5</sup>. No parece encontrarse una relación entre el tipo y la cantidad de elemento heterólogo en el tumor primario y en su representación metastásica. Sin embargo, cuando en las metástasis se encuentran focos metaplásicos, generalmente son de mayor cuantía que en el tumor primario<sup>38</sup>.

El diagnóstico de carcinoma metaplásico debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier tumor sarcomatoide monofásico o bifásico de mama.

El principal diagnóstico diferencial de estos tumores incluye el tumor filodes y el sarcoma primario de mama<sup>39</sup>. El principal problema en el diagnóstico anatomo-patológico del carcinoma metaplásico se encuentra en la variante monofásica. En estos casos nos podemos servir del uso de la inmunohistoquímica para queratinas de bajo peso molecular, a través del cual podemos reconocer islotes de células epiteliales. El EMA está generalmente limitado a estructuras epiteliales claramente reconocidas; en cambio la vimentina se expresa tanto en estructuras epiteliales como en el sarcoide<sup>25,40</sup>.

Estudios de inmunohistoquímica tienen un importante papel en el diagnóstico diferencial de carcinoma metaplásico con el sarcoma. El carcinoma metaplásico es positivo para queratina, EMA y S-100 y presenta reactividad negativa para vimentina (marcador mesenquimal); sin embargo, células metaplásicas en la matriz ósea o cartilaginosa tienen una positividad difusa para S-100 y una reactividad variable para vimentina y EMA. A pesar de que algunos autores han observado una coexpresión de los marcadores epiteliales (citoqueratina y EMA) y mesenquimales (vimentina) en la porción de células fusiformes de carcinoma metaplásico<sup>6,41,42</sup>, otros sólo han encontrado una expresión de citoqueratinas en elementos epiteliales y una coexpresión de vimentina en células fusiformes y elementos epiteliales<sup>43</sup>.

Aunque no hay series suficientemente amplias para determinar el pronóstico, la supervivencia depende del tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado tumoral, la afección axilar y, quizás más directamente, del tipo y grado del componente mesenquimal.

Algunos autores manifiestan que el pronóstico del carcinoma metaplásico es esencialmente el mismo que el del carcinoma ductal<sup>3,5,9,18</sup>, mientras otros estudios sostienen que el pronóstico es menos favorable<sup>5,6</sup>.

Se ha descrito que el pronóstico de los pacientes con carcinoma metaplásico con elementos heterólogos osteocartilaginosos no es más desfavorable que el de pacientes con CDI convencional. Sin embargo, algunos autores refieren un impacto negativo en el pronóstico, lo que quizás refleje la naturaleza escasamente diferenciada de estos tumores<sup>3</sup>. La metaplasia escamosa no parece influir en el pronóstico, pero una extensa metaplasia de células fusiformes asociada a focos escamosos también puede tener un efecto adverso en la evolución.

Se ha sugerido que el tamaño tumoral en el momento de diagnóstico inicial es uno de los principales predictores de supervivencia<sup>5</sup>, de forma que si es menor de 4 cm, es un indicador de pronóstico favorable.

Los hallazgos de la bibliografía sugieren que la afección metastásica axilar no se relaciona con el pronóstico, aunque en muchos estudios las pacientes con afección axilar en el momento del diagnóstico presentaron afección metastásica, lo que sugiere que la axilar es un importante factor pronóstico<sup>44</sup>. En nuestra serie, la única paciente con afección axilar se encuentra libre de enfermedad a los 38 meses del diagnóstico; en cambio, las cuatro pacientes que han desarrollado enfermedad a distancia no presentaban enfermedad axilar.

La tendencia a la diseminación metastásica pulmonar en ausencia de diseminación linfática axilar sugiere que el sistema de estadificación clínica TNM tiene una utilidad limitada como factor pronóstico. La mayoría de los datos de metástasis publicados en casos de carcinomas metaplásicos han sido hematogénos, en concordancia con el fenotipo sarcomatoso, y tienen predilección por la pleura, los pulmones, el hígado y las vísceras<sup>27,32</sup>.

La supervivencia global a los 5 años oscila entre un 38 y un 65%<sup>3,5,12,37</sup> y se relaciona con el estadio del tumor y con el tamaño tumoral.

Más del 50% de estos tumores se asocian con recidivas locales, a distancia o ambas, antes de los 5 años. La supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 40%<sup>39</sup>, siendo del 56% en el estadio I, del 26% en el II y del 18% en el III<sup>3</sup>.

Se han descrito casos con presentación clínica de carcinoma inflamatorio rebeldes a la quimioterapia neoadyuvante, pero con una larga supervivencia libre de enfermedad tras la mastectomía<sup>45</sup>.

En la bibliografía se describe una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del diagnóstico del 40% (IC del 95%, 23-73%) y una supervivencia global de 71% (IC del 95%, 51-97%)<sup>46</sup>. De modo similar a nuestros casos, el 50% de los pacientes desarrollaron enfermedad metastásica, con una mediana de SLE de 2,4 años. La mediana de supervivencia tras la aparición de la enfermedad metastásica ha sido de 8 meses. Las pacientes de nuestro estudio que han desarrollado enfermedad metastásica han fallecido entre 0 y 3 meses tras su diagnóstico, salvo en un caso, en que la paciente está viva con enfermedad a los 24 meses del diagnóstico de enfermedad a distancia.

Se han utilizado al menos 10 regímenes quimioterápicos para la enfermedad metastásica, y únicamente se ha observado una respuesta parcial y no se ha objetivado ninguna respuesta al tamoxifeno<sup>6</sup>. Por consiguiente, las pacientes con enfermedad metastásica pueden ser candidatas adecuadas para regímenes terapéuticos innovadores.

No está claro que la quimioterapia proporcione una mejoría en el pronóstico, puesto que no ha sido posible analizar series amplias que muestren la respuesta del carcinoma metaplásico a la quimioterapia. Tampoco es valorable la influencia de la extensión de la cirugía, puesto que la mayoría de los investigadores han realizado mastectomía radical modificada (MRM) en los tumores resecables<sup>3,5,6</sup>.

En conclusión, los pacientes con una mayor duración de síntomas, un estadio TNM avanzado, un tamaño tumoral grande y afección axilar metastásica tienen un pronóstico menos favorable. Sin embargo, el tipo de tratamiento quirúrgico y el papel de la radioterapia y la quimioterapia precisan posteriores estudios. En la actualidad, seguir las guías de actuación clínica del carcinoma infiltrante es justificable.

## RESUMEN

El carcinoma metaplásico es un tumor poco frecuente que a menudo se confunde con otras afecciones, tanto benignas como malignas. Es un tumor heterogéneo que se caracteriza por contener áreas de adenocarcinoma combinadas con otras de tejido mesenquimal no glandular, de fenotipo generalmente fusiforme, escamoso, condroide o con diferenciación ósea. A pesar de ser tumores de tamaño grande, en el momento del diagnóstico no suelen presentar afección metastásica axilar ni a distancia.

En este trabajo analizamos el comportamiento clínico-patológico y el seguimiento de 7 casos de carcinoma metaplásico mamario (CMM).

El objetivo de este estudio es caracterizar el curso clínico, el tratamiento y los factores pronósticos de este tipo tumoral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith DM, Rongaus VA, Wehmann TW, Agarwal PJ, Classen GJ. Metaplastic breast carcinoma. *J Am Osteopath Assoc* 1996;96:419-21.
- Fisher ER, Gregorio RM, Palekar AS, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia and giant cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;7:15-27.
- Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. *Cancer* 1984;53:1908-17.
- Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary cancer. *NY State J Med* 1973; 73:1078-82.
- Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:918-29.
- Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, Rouse RW, Esteban J, Frierson HF, et al. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. *Am J Clin Pathol* 1991;95:623-32.
- Wagotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20:628-35.
- Palmer JO, Ghiselli RW, McDermott RW. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast diseases. *Pathol Annu* 1990;25:287-315.
- Kline TS, Kline IK. Metaplastic carcinoma of the breast: diagnosis by aspiration biopsy cytology: report of two cases and literature review. *Diagn Cytopathol* 1990;6:63-7.
- Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinoma of the breast. *Pathol Annu* 1992;27:89-119.
- Foschini MP, Dina RE, Eusebi V. Sarcomatoid neoplasm of the breast: proposed definitions for biphasic and monophasic sarcomatoid mammary carcinomas. *Sem Diagn Pathol* 1993;10:128-36.
- Wagotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcomas. *Cancer* 1989;64:1490-9.
- Sapino A, Papotti M, SanFilippo B, Gugliotti P, Bussolati G. Tumour types derived from epithelial and mioepithelial cell lines of R3230AC rat mammary carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:1553-60.
- Ferrara G. Sarcomatoid carcinoma of the breast: pathology of four cases. *Breast Dis* 1995;8:283-94.
- Balercia G, Bhan AK, Dickersin GR. Sarcomatoid carcinoma: an ultrastructural study with light microscopic and immunohistochemical correlation of 10 cases from various anatomic sites. *Ultrastructural Pathol* 1995;19:249-63.
- Wang X, Mori I, Tang W, Yang Q, Nakamura M, Nakamura Y, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: p53 analysis identified the same point mutation in the three histologic components. *Modern Pathology* 2001;14:1183-6.
- Jhonson TL, Kini SR. Metaplastic breast carcinoma: a cytologic and clinical study of 10 cases. *Diagn Cytopathol* 1996;14:226-32.
- Wagotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20: 732-40.
- Günhan-Bilgen I, Memis A, Üstün EE, Zekioglu O, Özdemir N. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1421-5.
- Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:709-12.
- Park JM, Han BK, Moon WK, Choe YH, Ahn SH, Gong G. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2000;28:179-86.
- Wagotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol* 1990;21:1142-50.
- Cook SS, DeMay R. Adenocarcinoma of the breast with osseous metaplasia. Report of a case with needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1984;28:317-20.
- Gal R, Gukovsky-Oren S, Lehman JM, Schwartz P, Kessler E. Cytodiagnosis of a spindle cell tumor of the breast using antisera to epithelial membrane antigen. *Acta Cytol* 1987; 31:317-21.
- Stanley MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast: fine-needle aspiration cytology of seven cases. *Diagn Cytopathol* 1989;5:22-8.
- Castella E, Gómez-Plaza MC, Urban A, Llatjos M. Fine-needle aspiration biopsy of metaplastic carcinoma of the breast: report of a case with abundant myxoid ground substance. *Diagn Cytopathol* 1996;14:325-7.
- Catroppi JF, Lara JF. Metastatic metaplastic carcinoma of the breast (MCB): An uncharacteristic pattern of presentation with clinicopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 2001;25:285-91.
- Moreno J, Díez J, Urquijo E, Eizaguirre B, Luján S, Rodríguez-Escudero FJ. Carcinoma mamario con células gigantes osteoclast-like. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2002;29:34-8.
- Tse GM, Law BK, Chan KF, Ma TK. Multinucleated stromal giant cells in mammary phyllodes tumours. *Pathology* 2001;33:153-6.
- Ostrowski JL, Horgan K, Krausz T, Quinn CM. Monophasic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Histopathology* 1998;32:184-6.
- Gobbi H, Simpson JF, Borowsky A, Jensen R, Page DL. Metaplastic breast tumours with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer* 1999;85:2170-82.
- Kurian KM, Al-Nafussi A. Sarcomatoid/metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology* 2002;40:58-64.
- Matsukuma A, Enjoji M, Toyoshima S. Ductal carcinoma of the breast: an analysis of proportions of intraductal and invasive component. *Pathol Res Pract* 1991;187:62-7.
- Weidner N. Malignant breast lesions that may mimic benign tumours. *Sem Diagn Pathol* 1995;12:2-13.
- Denley H, Pinder SE, Tan PH, Sim CS, Brown R, Barker T, et al. Metaplastic carcinoma of the breast arising within complex sclerosing lesion: a report of five cases. *Histopathology* 1999;35:1-13.
- Wagotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol* 1990;21:1142-50.
- Chhieng C, Cranor M, Lesser ME, Rosen PP. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous differentiation. *Cancer* 1999;85:2170-82.

- gous elements. *Am J Surg Pathol* 1998;22:188-94.
38. Rosen PP. Metaplastic mammary carcinoma. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 411-3.
39. Al-Nafusi AN. Spindle cell tumours of the breast: practical approach to diagnosis. *Histopathology* 1999;35:1-13.
40. Guarino M, Tricomi P, Giordano F, Cristofori E. Sarcomatoid carcinomas: pathological and histogenetic considerations. *Pathology* 1996;28:298-300.
41. Ellis IO, Bell J, Ronan JE, Elston CW, Blamey RW. Immunocytochemical investigation of intermediate filament proteins and epithelial membrane antigen in spindle cell tumours of the breast. *J Pathol* 1988;154:157-65.
42. Santensario G, Pascal RR, Bisceglia M, Costantino AM, Bosman C. Metaplastic breast carcinoma with epithelial phenotype of pseudosarcomatous components. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:82-5.
43. Meis JM, Ordone NG, Gallager HS. Sarcomatoid carcinoma of the breast: an immunohistochemical study of six cases. *Virchows Arch A* 1987;410:415-21.
44. Chao TC, Wang CS, Chen SC, Chen MF. Metaplastic carcinomas of the breast. *J Surg Oncol* 1999;71:220-5.
45. Kuo SH, Chen CL, Huang CS, Cheng AL. Metaplastic carcinoma of the breast: analysis of eight Asian patients with special emphasis on two unusual cases presenting with inflammatory-type breast cancer. *Anticancer Res* 2000;20:2219-22.
46. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 1999;10:413-9.