

Laura Melé Olivé^a
Vanesa del Barrio Bernabé^a
Juan Ignacio Bermejo Aycart^a
I. Blanco Gómez^b
Olga Montesinos Sánchez-Girón^c

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General de Segovia. Segovia. España.
^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Segovia. Segovia. España.
^cServicio de Radiología. Hospital General de Segovia. Segovia. España.

Correspondencia:

Dra. L. Melé Olivé.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General de Segovia.
Carretera de Ávila, s/n. 40002 Segovia. España.
Correo electrónico: laurameleolive@hotmail.com

Fecha de recepción: 24/8/2006.

Aceptado para su publicación: 19/9/2007.

RESUMEN

El carcinosarcoma mamario es un tumor infrecuente y compuesto de una mezcla de tejido mesenquimal y zonas carcinomatosas epiteliales sin áreas de transición entre ambos componentes. Característicamente, y a diferencia del resto de carcinomas mamarios, suele expresar el gen *EGFR* y menos frecuentemente el *HER-2*. Estas neoplasias no responden al tratamiento hormonal y parcialmente al tratamiento quimioterápico convencional. Con todo, se están proyectando investigaciones para plantear nuevas líneas terapéuticas útiles para el tratamiento de uno de los carcinomas mamarios más agresivos conocidos.

PALABRAS CLAVE

Carcinosarcoma. Terapia adyuvante. *HER-2* negativa.

ABSTRACT

Breast carcinosarcoma is an infrequent tumor composed of a mixture of mesenchymal tissue and epithelial carcinomatous regions without transitional

Carcinosarcoma mamario

93

Breast carcinosarcoma

areas between the two components. Unlike other breast carcinomas, these tumors characteristically express the *EGFR* gene and, less frequently, the *HER-2* gene. These neoplasms do not respond to hormone therapy and respond only partially to conventional chemotherapy. Research is being planned to find new and useful therapies for the treatment of carcinosarcoma, which is one of the most aggressive breast carcinomas known.

KEY WORDS

Carcinosarcoma. Adjuvant therapy. *HER-2* negative.

INTRODUCCIÓN

Clasificación del carcinoma mamario

Dependiendo de su origen (histogénesis topográfica) o de la morfología que el tumor adopta en su desarrollo, el carcinoma mamario se clasifica en lobulillar o ductal. Dependiendo de su circunscripción a las estructuras anatómicas de las que se originó o de la infiltración del estroma vecino, el carcinoma puede ser *in situ* o infiltrante.

94

Los tipos de carcinoma mamario pueden ser:

1. Ductal in situ: tipo sólido, comedo, cribiforme, micropapilar y papilar no infiltrante.
2. Lobulillar in situ.
3. Ductal infiltrante: el más frecuente.
4. Lobulillar infiltrante: histiocitoide, carcinoma de células en anillo de sella y carcinoma infiltrante pleomórfico.
5. Otros tipos:

- Papilar infiltrante.
- Apocrino.
- Escamoso
- Tubular.
- Mucinoso.
- Medular.
- Juvenil secretor.
- Paget.
- Inflamatorio.
- Metaplásico: peor pronóstico que el carcinoma convencional; carcinoma de células fusiformes, carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma), carcinoma de células escamosas, carcinoma productor de matriz y carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclásticas.

6. Tumores malignos del estroma mamario

- Tumor *phyllodes*.
- Sarcoma del estroma mamario.
- Angiosarcoma.
- Fibrosarcoma.
- Liposarcoma.
- Condrosarcoma.
- Osteosarcoma: rabdomiosarcoma y leiomiosarcoma.

El carcinosarcoma mamario representa una tumoración de histogénesis controvertida, cuya incidencia supone menos del 1% de los tumores mamarios. También es conocido como carcinoma metaplásico bifásico, ya que son tumoraciones que entremezclan componente epitelial y mesenquimal. La diferencia con otras neoplasias de estirpe similar radica en su estudio immunohistoquímico o microscópico, que define ambos componentes de forma independiente, es decir, sin áreas de transición entre ellos.

Describimos un caso de carcinosarcoma mamario diagnosticado recientemente, centrándonos en el estudio clínico, las pruebas complementarias y el análisis anatomo-patológico que ha requerido nuestra paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años, sin antecedentes personales de interés, que consultó por la aparición de un nódulo de 6 meses de evolución en la mama izquierda. En la historia clínica de la paciente consta un control mamográfico normal 2 meses previos al momento actual.

A la exploración se palpa un nódulo de unos 4 cm en el cuadrante superior de la mama izquierda, móvil y con bordes irregulares. En la mama contralateral se delimita una placa de mastopatía fibroquística en el cuadrante superoexterno sin otros hallazgos.

Durante el seguimiento de la paciente, se realizaron diversos estudios complementarios. Primeramente se solicitó un estudio radiológico de la mama, y se objetivó una masa heterogénea e irregular de unos 3 cm con zonas de infiltración subyacente sugerente de malignidad y se clasificó como BIRADS-5. Se completó el estudio con una resonancia magnética de ambas mamas (fig. 1) y se objetivó una masa de 32 mm en la unión de los intercuadrantes superiores de densidad heterogénea, relativamente bien delimitada, de contorno policíclico y con una curva de captación-tiempo de tipo progresivo, aunque con ascenso inicial rápido.

Con todos estos hallazgos, se practicó tumorectomía de la lesión y se confirmó en el estudio anatomo-patológico la presencia de un carcinoma metaplásico bifásico (carcinosarcoma o tumor mixto maligno) con el componente sarcomatoide heterólogico (fig. 2); los bordes de la lesión estaban afectados. En función de ese resultado, se procedió a la realización de una mastectomía con linfadenectomía, que proporcionó la estadificación del tumor (T3 N0 M0).

Posteriormente, se realizó el análisis immunohistoquímico de la lesión. Se confirmó la presencia de células tumorales con positividad difusa-intensa para la vimentina, S-100, CEA y positividad en menor cuantía para AE1/AE3 (fig. 3), y negativas para el EMA (fig. 4) y la citoqueratina CK20 y CK34. El in-

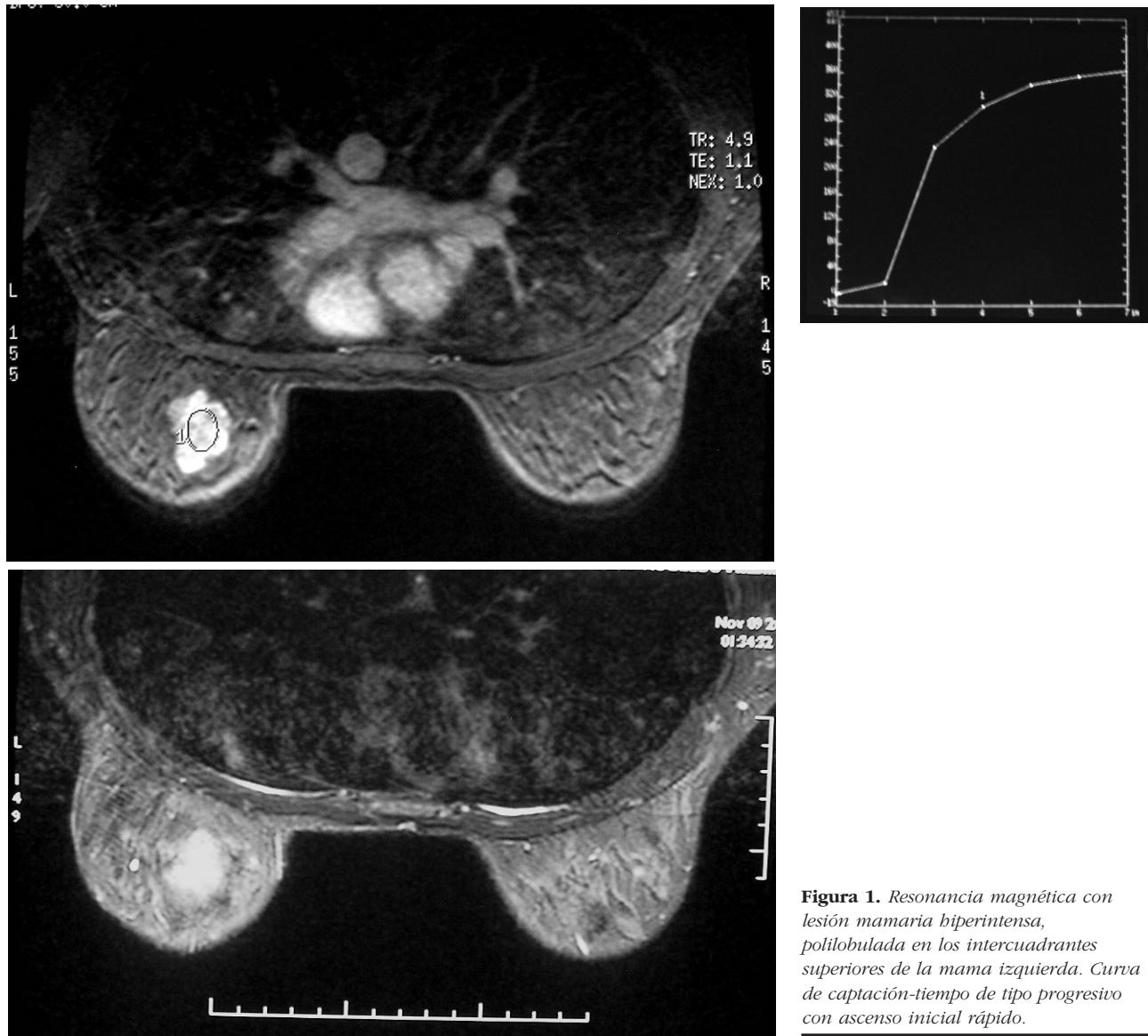


Figura 1. Resonancia magnética con lesión mamaria hiperintensa, polilobulada en los intercuadrantes superiores de la mama izquierda. Curva de captación-tiempo de tipo progresivo con ascenso inicial rápido.

dice proliferativo (ki-67) era aproximadamente del 20% y se encontró positividad para p53 en un 30%.

Tanto los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) como el HER-2 resultaron negativos. Se realizó un estudio de extensión de la enfermedad, con gammagrafía ósea y ecografía abdominal negativas.

Previa discusión del caso en el comité de tumores de nuestro hospital, se decidió tratar con quimioterapia adyuvante según el esquema FAC (5-FU,

adriamicina y ciclofosfamida) durante 6 ciclos. La paciente ha recibido, de momento, 2 ciclos, permanece asintomática y presenta buena tolerancia al tratamiento.

DISCUSIÓN

El carcinosarcoma mamario es un tipo de neoplasia infrecuente y agresivo. En realidad, se define

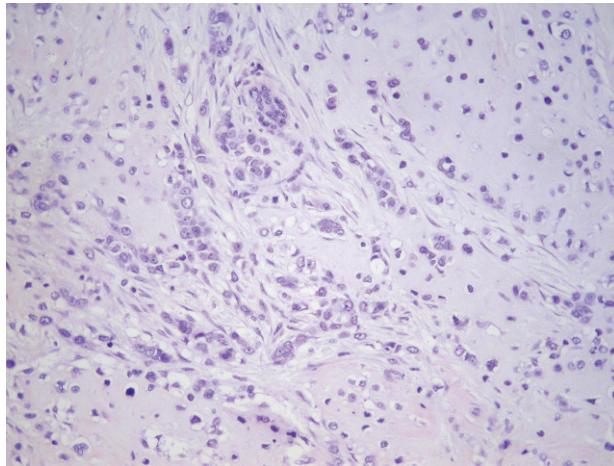


Figura 2. Componente sarcomatoso heterólogo sin lesión de continuidad con el componente ductal infiltrante.

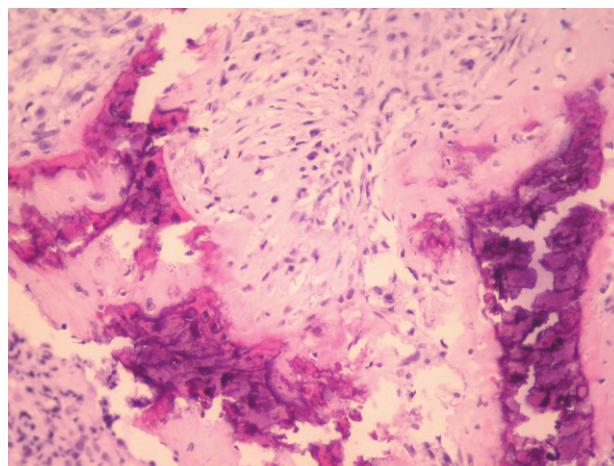


Figura 3. Detalle de áreas heterólogas de metaplasia osteocartilaginosa con calcificaciones.

como un tumor mixto, compuesto por componente carcinomatoso epitelial y tejido mesenquimal sin áreas de transición entre ellos¹. Debemos diferenciar este tipo de tumor de otros carcinomas metaplásicos, como el carcinoma de células fusiformes (también conocido erróneamente como carcinosarcoma), el tumor *phyllodes* maligno y el sarcoma estromal. De este modo, el término carcinosarcoma lo reservaremos para aquellos tumores bifásicos en que, por el estudio immunohistoquímico por microscopía electrónica, se demuestra la independencia del teji-

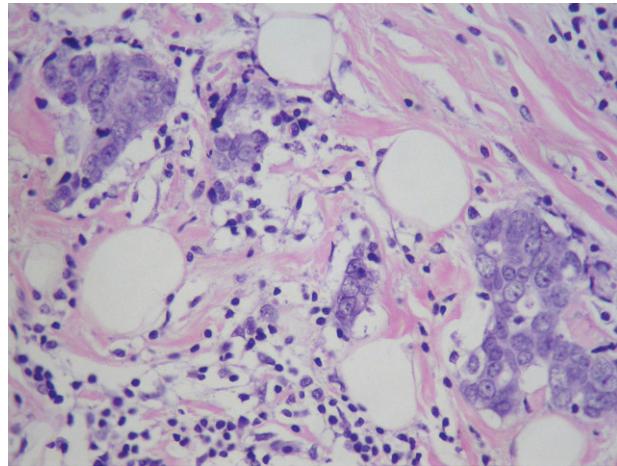


Figura 4. Detalle del componente ductal.

do mesenquimatoso de las áreas de carcinoma ductal².

La incidencia de este tipo de neoplasia mamaria es aproximadamente el 0,1-0,2%³ de los tumores malignos de mama. La mayoría se presenta en mujeres con edades comprendidas entre los 37 y los 53 años⁴.

Realmente, el origen de este tumor es controvertido. Una de las hipótesis⁵ surge de la proliferación de células epiteliales o mioepiteliales con elevada angiogénesis; en técnicas immunohistoquímicas se demuestra la positividad para la citoqueratina del componente epitelial del tumor, mientras que el componente sarcomatoide es positivo para la actina del músculo liso. Paralelamente, ambos componentes son positivos para vimentina. Así, el potencial bifásico del tumor puede quedar demostrado. De esta forma, el factor epitelial puede estar constituido por un carcinoma *in situ*, un carcinoma ductal infiltrante o de células escamosas, mientras que el área mesenquimatoso lo está por células osteoblásticas, condroblásticas o fibroblásticas.

Otro parámetro que se debe considerar es la posibilidad de aparición de ese tumor a partir de fibroadenomas o tumores *phyllodes* preexistentes en la localización donde posteriormente aparece el tumor. Este punto no ha podido demostrarse de forma significativa, aunque se han detectado células de estirpe *phyllodes* subyacentes en tumores bifásicos que podrían corresponder al componente epitelial de ese tumor.

La diferenciación entre ellos se basa en la zona de transición entre el componente mesenquimal y epitelial, la cual es inexistente⁵ en el carcinosarcoma.

La supervivencia de este tipo de tumor es aproximadamente del 49% a los 5 años; el pronóstico de supervivencia del carcinoma de células fusiformes es del 64% y de los tumores productores de matriz, del 68%⁵.

Estudio molecular del carcinosarcoma

Recientemente, y como consecuencia de los avances en ingeniería genética, se han identificado varios genes que codifican proteínas relacionadas con la capacidad proliferativa de los tumores.

En los últimos años, la literatura científica se ha basado en estudiar la familia de los receptores de crecimiento epidermoide para así analizar nuevas terapias disponibles. Esta familia incluye 4 receptores de tirosincinasa: EGFR (HER-1/c-erb B1), HER-2, HER-3 y HER-4.

Todos los miembros de esta familia se caracterizan por una región extracelular de unión al ligando, una zona de *spanning* y un dominio citoplasmático que contiene una tirosincinasa.

La expresión de estos receptores de membrana se ha estudiado en el contexto de múltiples tumores, pero sólo se ha comprobado que desempeñen un papel importante en los distintos tipos histológicos del cáncer de mama el EGFR y HER-2.

El EGRF (HER-1) es un receptor de membrana que al unirse a su ligando EGF (factor de crecimiento epidermoide) estimula el crecimiento tumoral y su expresión se considera de mal pronóstico.

EGFR ha sido el primer receptor de tirosincinasa unido directamente al cáncer descrito en humanos. El gen de EGFR se encuentra entre 7p11.2-p2 y codifica una proteína transmembrana de 170 kDa. El gen de EGFR se ha descrito en oligodendroglomas, glioblastomas, carcinomas pulmonares, carcinomas gástricos y, recientemente, en carcinomas mamarios.

El HER-2 es un gen que codifica una proteína de membrana que posee actividad tirosincinasa. Se encuentra en 17q21 y codifica para una glucoproteína de 185 kDa y es reconocido que existe una sobreexpresión de este gen en diferentes tipos de tumores, entre ellos un 30% de los tumores mamarios. Se

estima que las pacientes con amplificación de este protooncogén tienen menor supervivencia⁶.

En relación con el carcinosarcoma mixto maligno se ha demostrado la sobreexpresión frecuente del gen *EGFR* y en menor medida de *HER-2*. En estudios recientes, se ha encontrado en alrededor del 83% de los tumores metaplásicos mamarios la presencia de EGFR. En otros estudios, la frecuencia del hallazgo no llega al 60%; la diferencia estadística radica en los anticuerpos monoclonales usados y los diferentes métodos de recuperación de antígenos. En análisis multicéntricos se ha determinado que la amplificación del gen *EGFR* es estadísticamente más prevalente en el carcinoma metaplásico maligno que en otros tipos de cáncer de mama.

En conclusión, podemos decir que, a pesar de que existen datos que sugieren que únicamente los tumores que albergan mutaciones de *EGFR* son sensibles al tratamiento con tirosincinasa, se han publicado nuevas referencias que demuestran que los tumores que contienen amplificaciones de *EGFR* también pueden responder adecuadamente⁶.

Este subtipo tumoral se trata con mastectomía habitual con linfadenectomía axilar, aunque algunos autores proponen la mastectomía como único tratamiento⁵.

El carcinosarcoma metastatiza en el sistema linfático primariamente, y de forma secundaria produce metástasis hematógenas, de ahí que se aconseje de forma rutinaria la linfadenectomía axilar. Se han descrito otras localizaciones sistémicas de diseminación tumoral, como la pleural y la pulmonar, y, con menos frecuencia, esqueléticas, hepáticas y cerebrales. Las recurrencias locales pueden presentarse a corto o a largo plazo, y su resolución es básicamente quirúrgica⁵. Se han sugerido varios esquemas de quimio y radioterapia, aunque ninguno de ellos ha demostrado ser claramente efectivos. Entre ellos, podemos destacar la pauta de adriamicina y ciclofosfamida como tratamiento adyuvante.

CONCLUSIONES

A pesar de los intentos terapéuticos y de las pautas de investigación propuestas, nos encontramos frente a un tumor de mal pronóstico, sobre todo a expensas del tamaño del tumor, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la limita-

98 ción del componente mesenquimal del tumor. Todo ello en conjunto nos hace permanecer expectantes a nuevas líneas de tratamiento futuras, que permitan aumentar la supervivencia de uno de los carcinomas de mama más agresivos que se conoce.

La baja incidencia de esta clase de tumoraciones no permite establecer la presentación clínica más frecuente, aunque podríamos concluir que, de la bibliografía consultada, la forma de aparición más frecuente es tras el hallazgo de un nódulo mamario.

Teniendo en cuenta que los tumores carcinomatosos son negativos para receptores de estrógenos y

progesterona, son insensibles al tratamiento hormonal. Además, al ser mayoritariamente negativos para *HER-2*, el tratamiento con anticuerpos monoclonales tipo trastuzumab tampoco es una opción terapéutica efectiva.

Todo ello limita las posibilidades de tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad avanzada. De ahí la necesidad de encontrar nuevas líneas terapéuticas. Actualmente se investiga en el beneficio que los inhibidores del receptor de tirosincinasa (gefitinib, cetuximab) puedan aportar en el tratamiento de esta neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and HER2/neu expression. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91:173-8.
2. Santiago Pérez JT, Perez Vazquez MR, De Rivera Valdespino AL, Gil Valdes D. Carcinosarcoma of the breast: a tumour with controversial histogenesis. *Clin Transl Oncol.* 2005;7:255-7.
3. Cornette J, Tjalma WA, Buytaert P. Biphasic sarcomatoid carcinoma or carcinosarcoma of the breast: prognosis and therapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:514-6.
4. Leibl S, Moinfar F. Metaplastic breast carcinosarcomas 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;58:700-4.
5. Tokudome N, Sakamoto G, et al. A case of carcinosarcoma of the breast. *Breast Cancer.* 2005;12:149-53.
6. Reis-Filho JS, Milanezi F, et al. Metaplastic breast carcinosarcomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic *in situ* hybridization analysis. *Breast Cancer Research.* 2005;7:1028-35.