



ARTÍCULO ESPECIAL

Tipos histológicos poco frecuentes de carcinoma infiltrante: carcinomas metaplásicos, carcinomas apocrinos y neoplasias neuroendocrinas de la mama



M. Ángeles López García, Gema Civantos Jubera y Begoña Vieites Pérez-Quintela*

UGC Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Recibido el 20 de abril de 2022; aceptado el 5 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Metaplásico;
Apocrino;
Neuroendocrino

Resumen Los carcinomas metaplásicos (CM), las neoplasias neuroendocrinas primarias mamarias (NEN) y los carcinomas apocrinos (CApo), han sufrido diversos cambios en su definición y nomenclatura a lo largo de los años, constituyendo así un grupo de especial atención para su discusión y actualización.

Los CM son un grupo heterogéneo desde un punto de vista histopatológico y de pronóstico, cuya identificación requiere de un muestreo adecuado y la utilización de un amplio panel de técnicas inmunohistoquímicas. Existen diferentes subtipos con características morfológicas muy variables y una marcada heterogeneidad intra e intertumoral; entre ellos están: carcinoma adenoescamoso de bajo grado, CM fibromatosis-like, carcinoma de células escamosas, CM fusocelular, CM con diferenciación mesenquimal heteróloga y CM mixto. Mayoritariamente presentan un inmunofenotipo triple negativo y como grupo presentan mal pronóstico, con escasos resultados con las terapias dirigidas disponibles.

El CApo presenta una apariencia histológica e inmunofenotipo (RA+, RE-, RP-, HER2+/-, GCFP+, AMACR+) característicos, que deben mostrarse mayoritariamente en el tumor. El perfil molecular o firma molecular apocrina (Luminal- RA/carcinoma molecular apocrino) no siempre coincide con el diagnóstico histopatológico de CApo. Los tratamientos dirigidos antiandrogénicos constituyen una diana terapéutica con resultados esperanzadores.

La diferenciación NE puede encontrarse en diferentes tumores mamarios, bien de subtipo no especial, o en subtipos como el carcinoma mucinoso hipercelular o el carcinoma papilar sólido. El diagnóstico de NEN mamaria primaria requiere diferenciación NE morfológica e inmunofenotípica en >90% de las células tumorales, descartándose previamente el carácter metastásico de la lesión. Se distinguen dos tipos de NEN primaria mamaria: Tumor NE (NET) y el Carcinoma NE (NEC), este último de células grandes o pequeñas. El pronóstico y tratamiento de

Abbreviations: WHO, World Health Organization; CM, Carcinoma metaplásico; RE, Receptores de Estrógenos; RP, Receptores de Progesterona; RA, Receptores de Andrógenos; TN, Triple Negativo; CApo, Carcinoma Apocrino; NE, Neuroendocrino; NET, Tumor neuroendocrino bien diferenciado; NEC, Carcinoma Neuroendocrino; CGA, Cromogranina; SNF, Sinaptofisina; NEC-CP, Carcinoma Neuroendocrino célula pequeña; NEC-CG, Carcinoma Neuroendocrino célula grande.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mb.vieites.sspa@juntadeandalucia.es (B. Vieites Pérez-Quintela).

estas lesiones en la actualidad es similar al del resto de carcinomas infiltrantes de mama según grado histológico y estadio al diagnóstico.

© 2022 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Metaplastic;
Apocrine;
Neuroendocrine

Rare histological types of infiltrating carcinoma: Metaplastic carcinomas, apocrine carcinomas and neuroendocrine cancers of the breast

Abstract Metaplastic carcinomas (MCs), primary neuroendocrine cancers of the breast (NECB) and apocrine carcinomas (APCs), have undergone several changes in their definition and nomenclature over the years, and are therefore a group of special interest for discussion and updating.

MCs are a heterogeneous group from a histopathological and prognostic point of view, which require appropriate sampling and a wide panel of immunohistochemical techniques to identify them. There are different subtypes with highly variable morphological characteristics and marked intra- and inter-tumoural heterogeneity. These include low-grade adenosquamous carcinoma, fibromatosis-like MC, squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma, MC with heterologous mesenchymal differentiation, and mixed MC. They mostly have a triple-negative immunophenotype and as a group have a poor prognosis, and poor results with the available targeted therapies.

APC has a characteristic histological appearance and immunophenotype (RA+, ER-, PR-, HER2 +/–, GCFP+, AMACR+), which should show predominantly in the tumor. The molecular profile or apocrine molecular signature (luminal-AR/apocrine molecular carcinoma) does not always coincide with the histopathological diagnóstico of APC. Targeted anti-androgen therapy is a therapeutic target with promising results.

NE differentiation can be found in different breast tumors, either of non-special subtype, or in subtypes such as hypercellular mucinous carcinoma or solid papillary carcinoma. The diagnóstico of primary breast NEN requires morphological and immunophenotypic NE differentiation in >90% of tumor cells, first having ruled out the metastatic nature of the lesion. Two types of primary breast NEN are distinguished: NE tumor (NET) and NE carcinoma (NEC), the latter being either large cell or small cell. The prognosis and treatment of these lesions is currently like that of other infiltrating breast carcinomas according to histological grade and stage at diagnóstico.

© 2022 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Entre los distintos subtipos histológicos especiales de carcinoma de mama, los carcinomas metaplásicos, las neoplasias neuroendocrinas primarias mamarias y los carcinomas apocrinos, han sufrido diversos cambios en cuanto a su definición, criterios diagnósticos mínimos necesarios y nomenclatura en las sucesivas clasificaciones de la WHO. Esto, sumado a su escasa prevalencia, ha impactado de forma significativa en la interpretación de este tipo de lesiones.

Estos tipos histológicos especiales son tratados a continuación con el fin de actualizar y aclarar su naturaleza y su posición entre los distintos tipos de carcinoma de mama y discutir su pronóstico.

Cáncer metaplásico de la mama

El cáncer metaplásico (CM) de la mama engloba un grupo heterogéneo de tumores malignos que se caracteriza por la

diferenciación heteróloga del epitelio neoplásico hacia elementos escamosos y/o mesenquimales tales como células fusiformes, tejido condroide u óseo o rhabdomioblastico¹.

Suponen entre el 0.2–1% de los carcinomas de mama infiltrantes²; este amplio rango en la prevalencia puede estar determinado bien por la variabilidad en la apariencia morfológica, como por las diferentes nomenclaturas que se han utilizado para denominar a estos tumores.

Su presentación clínica y distribución por edad es similar a otros carcinomas de mama de subtipo histológico no especial receptores de estrógenos (RE) negativos, si bien suelen presentarse con mayor frecuencia en estadios avanzados². Típicamente se presentan como masas palpables y la presencia de microcalcificaciones asociadas es infrecuente.

Desde el punto de vista macroscópico no tienen una presentación característica pudiendo estar bien delimitados o presentar márgenes irregulares. No son infrecuentes los cambios quísticos degenerativos especialmente en los carcinomas con diferenciación escamosa. En general, en comparación con carcinomas infiltrantes de subtipo no especial, suelen ser de mayor tamaño.

Patogenia, características histopatológicas, clasificaciones y subtipos

A pesar de estar constituido por un grupo heterogéneo de neoplasias con características morfológicas distintivas y una marcada heterogeneidad intra e intertumoral, estudios genéticos han demostrado un origen clonal de los distintos componentes que se pueden observar en una misma neoplasia³. Sin embargo, se desconoce actualmente si existen mutaciones patognomónicas o que permitan la diferenciación hacia los distintos tipos histológicos de CM.

Como parte del grupo de carcinomas de mama triple-negativo (TN) se caracterizan por una expresión baja de genes reguladores de GATA3 y relacionados con la transición epitelio-mesénquima y la adhesión célula-célula con expresión alta de vimentina y moléculas represoras de ecadherina (SNAIL, SLUG, TWIST)⁴.

Así, no solo existe heterogeneidad en términos de apariencia morfológica, no siendo infrecuente que coexistan varios patrones en una misma neoplasia, sino del pronóstico asociado a cada uno de los subtipos. Por este motivo, y dada la falta de características clínicas o hallazgos moleculares específicos, en las últimas ediciones de la WHO se ha propuesto un sistema de clasificación descriptivo que se ha basado en el tipo de elemento metaplásico presente en la neoplasia¹.

Los CM pueden ser

1. *monofásicos*, con un solo componente metaplásico
2. *bifásicos*, con dos o más componentes asociados. Dentro de este último grupo ambos componentes pueden ser metaplásicos, en cualquiera de las variantes posibles (escamosa, condroide, de tipo mesenquimal...) o asociar un componente de tipo adenocarcinoma (más frecuentemente de subtipo histológico no especial).

Desde un punto de vista del patrón histopatológico los CM pueden ser agrupados en

1. *carcinomas epiteliales puros* (adenoescamoso de bajo y alto grado y escamoso puro)
2. *sarcomatoides puros monofásicos* (de células fusiformes o productor de matriz)
3. *carcinomas epiteliales y sarcomatoides bifásicos*.

En aquellos casos en los que coexiste más de un componente se recomienda especificar en el informe anatopatológico tanto el tipo histológico, como el porcentaje estimado. En algunos carcinomas infiltrantes de subtipo histológico no especial puede identificarse algún componente focal metaplásico, recomendándose en estos casos igualmente, anotar el tipo de componente.

En la última edición de la WHO se propone un sistema de clasificación descriptivo, como se ha comentado previamente, incluyendo los siguientes tipos de tumores¹.

Carcinoma adenoescamoso de bajo grado

Es una variante inusual que se caracteriza por la formación de pequeñas estructuras glandulares y tubulares de contornos redondeados, así como de cordones sólidos de células epiteliales que pueden presentar diferenciación

escamosa tanto en forma de células escamosas aisladas, perlas cónicas o formación de quistes escamosos.

Característicamente muestra un patrón estrellado, en ocasiones con un área central esclerosante, altamente invasivo, con tendencia a infiltrar entre los conductillos y lobulillos, siendo frecuente la presencia un infiltrado linfocitario en la periferia de la lesión.

Este subtipo asocia un buen pronóstico; se debe distinguir, por tanto, de otros carcinomas adenoescamosos de alto grado.

Entidades que deben entrar en el diagnóstico diferencial son el adenoma de pezón y las fases tempranas (más celulares) de cicatrizes radiales/lesión esclerosante radial.

Carcinoma metaplásico fibromatosis-like

Al menos el 95% de la neoplasia está constituida por células fusiformes de citoplasma eosinófilo claro y núcleos alargados con cromatina homogéneamente distribuida y contornos afilados, en el seno de un estroma que puede presentar distintos grados de colagenización. La atipia es ligera. Las células se disponen en forma de fascículos que, o bien se entrecruzan o se extienden a modo de proyecciones infiltrando el parénquima mamario circundante.

La presencia de células fusiformes de mayor tamaño o de hábito epitelioide que, característicamente se disponen adoptando un patrón perivascular, es poco frecuente. Se observa así mismo frecuentemente una transición de este componente epitelioide al fusocelular. Focalmente se puede identificar diferenciación escamosa.

Desde un punto de vista inmunohistoquímico estos tumores expresan p63 y citoqueratinas (CK) de forma consistente; éstas últimas pueden expresarse focalmente y en ocasiones se restringe su expresión a las células de hábito epitelioide.

Su diagnóstico debería considerarse ante cualquier proliferación de células fusiformes de la mama, con atipia ligera. Para ello, es necesario demostrar la presencia de diferenciación epitelial histopatológica y/o mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas. Dado su relativo buen pronóstico, es necesario distinguir esta entidad de su mucho más frecuente contrapartida de alto grado, el carcinoma metaplásico de células fusiformes de alto grado.

Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas puro generalmente se presenta en forma de lesión quística revestida por células escamosas que presentan distintos grados de atipia y pleomorfismo. Infiltran el estroma adyacente bien de forma difusa o en nidos y cordones provocando una reacción desmoplásica evidente. Si bien el frente invasivo suele adoptar una morfología fusocelular, pueden observarse diferentes grados de diferenciación escamosa. Así mismo es frecuente la presencia de infiltrado inflamatorio prominente asociado.

Existe una variante de carcinoma escamoso denominada *acantolítica* que se caracteriza por la disposición en espacios irregulares revestidos por células escamosas atípicas que confieren un aspecto pseudoglandular o pseudoangiosarcomatoso debido a la degeneración del epitelio.

Puede presentarse de forma pura o coexistir con otros tipos de carcinoma metaplásico, generalmente de tipo

fusocelular o con un carcinoma infiltrante de subtipo no especial (patrón adenoescamoso).

El diagnóstico de carcinoma escamoso de mama primario debe únicamente establecerse cuando se ha descartado que exista un primario en la piel o un carcinoma metastásico de otras localizaciones (pulmón, cérvix...).

Carcinoma de células fusiformes/fusocelular

Se caracteriza por la presencia de células fusiformes que muestran atipia moderada-severa que se disponen adoptando distintos patrones, desde fascículos alargados entrelazados o con disposición en "espiga", hasta fascículos cortos que adoptan un patrón estoriforme, frecuentemente coexistiendo en la misma lesión. Se reconocen así mismo áreas en que la disposición es en forma de nidos con células de aspecto más epitelioide o diferenciación escamosa.

Este grupo de tumores incluye neoplasias que probablemente constituyen el espectro final de los carcinomas de células escamosas fusiformes, así como mioepiteliomas malignos/carcinomas mioepiteliales; en principio no existen criterios definitivos que diferencien ambas lesiones ni datos que apoyen un comportamiento clínico diferente.

Su diagnóstico está sujeto a la identificación de diferenciación epitelial desde el punto de vista histopatológico y/o inmunohistoquímico. Así mismo, la presencia de carcinoma *in situ* en el seno de la lesión o en la periferia de la misma es útil para el diagnóstico de esta entidad.

Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal de tipo heteróloga

Está constituido por una mezcla de elementos mesenquimales (condroide, óseo, rabdoide o neuroglial) con áreas francas de carcinoma (que pueden disponerse en forma de glándulas, nidos sólidos o incluso focos de diferenciación escamosa).

Aunque generalmente el componente mesenquimal se caracteriza por un aspecto "blando", pueden acompañarse de áreas de atipia severa simulando las características morfológicas propias de los sarcomas de partes blandas.

Clásicamente se denominaron *carcinomas productores de matriz* a aquellos carcinomas con elementos mesenquimales en los que la transición entre ambos componentes es abrupta, sin elementos fusiformes. Sin embargo, existen casos en los que se observa de forma puntual la presencia de componente mesenquimal y, en estos casos, la presencia de diferenciación condroide/ósea es esencial para su diagnóstico.

En ocasiones, es necesaria una inclusión exhaustiva para identificar el componente carcinomatoso y así poder descartar el diagnóstico de un posible sarcoma de partes blandas o hueso. La expresión de CK, especialmente de alto peso molecular, característica de estos tumores, es útil para establecer el diagnóstico.

Carcinoma metaplásico mixto

En un porcentaje importante de casos y con una importante contribución de la calidad del muestreo, en un mismo tumor pueden identificarse diferentes elementos metaplásicos e incluso componentes metaplásicos y de tipo adenocarcinoma convencional. Estos casos deberían clasificarse como carcinomas metaplásicos y detallar en el informe anatomo-patológico los distintos componentes identificados.

Inmunohistoquímica y patología molecular

La mayor parte de los CM (>90%) presentan un inmunofenotipo *TN* (RE, progesterona (RP) y HER2) y muestran expresión para CK de alto peso molecular (CK5/6, CK14), p63 y EGFR^{2,5}.

La identificación de diferenciación epitelial en el contexto del CM requiere en ocasiones de un amplio panel inmunohistoquímico que incluye distintas queratinas (CKAE1/AE3, MNF116, 34betaE12, CK5/6, CK14, con rangos de positividad de 75–85%) y p63 (con expresión en el 77% de los casos). Las queratinas de bajo peso molecular (CK19, CK8/18 o CK7) son positivas en un porcentaje menor de casos.

Marcadores mioepiteliales tales como actina de músculo liso (AML) o CD10 son frecuentemente positivos (50–70% de los casos). CD34 es invariablemente negativo en el 100% de los carcinomas metaplásicos y frecuentemente muestran ausencia de expresión para desmina.

Desde un punto de vista transcriptómico estos tumores se clasifican como *basal-like* o *claudin-low*, como subtipo intrínseco^{6,7} o como *basal-like, mesenquimal-like* en base a la clasificación propuesta por Lehman y cols⁷.

Distintos estudios de secuenciación de exoma o dirigida han descrito numerosas alteraciones relativas a número de copias, siendo *MYC* el gen que con más frecuencia está amplificado, seguido *EGFR* y con menor prevalencia distintos genes asociados al control del ciclo celular (*CCND1, CCNE1, CDK4...*) o receptores tirosin-cinasa (*FGFR1, ERBB2*)^{8,9}.

Con respecto a las distintas mutaciones somáticas se han descrito en genes como *TP53, RB1*, relacionados con la remodelación de la cromatina (*ARID1A, KMT2C*), de la vía PI3K (*PIK3CA, PIK3R1, PTEN*), de la vía MAPK (*NF1, KRAS, NRAS*) o de la vía WNT (*FAT1, CCN6 [WISP3]*)^{8,9}.

En comparación con otros tipos de carcinomas de mama TN, los CM presentan un mayor porcentaje de mutaciones en genes relacionados con la vía PI3K que otros carcinomas basal-like, pero similar al descrito para tumores TN con expresión de receptores de andrógenos (RA)^{8,9}.

Estadio, pronóstico y respuesta a terapia sistémica

Como se ha mencionado previamente, los CM se presentan, frecuentemente, en estadios más avanzados que otros carcinomas de subtipo histológico no especial de alto grado⁽²⁾. Se ha descrito que la incidencia de metástasis ganglionar, sin embargo, es significativamente inferior que en carcinomas infiltrantes de subtipo no especial del mismo grado y tamaño¹⁰.

Como ocurre en otros carcinomas de mama TN, las metástasis a distancia preferentemente afectan a sistema nervioso central y pulmón.

Actualmente no hay evidencia de la existencia de marcadores pronósticos (incluyendo el grado histológico) y/o predictivos de respuesta a tratamiento específicos para los CM.

Subtipos tales como el carcinoma de tipo fibromatosis o el adenoescamoso de bajo grado sí parecen presentar un comportamiento más indolente en comparación con otros tipos de carcinomas de subtipo histológico no especial^{11,12}.

La supervivencia global a 3, 5 y 10 años es del 77%, 62% y 53% respectivamente, no solo siendo peor su pronóstico que el de otros carcinomas de subtipo histológico no especial, sino también en comparación con otros carcinomas TN^{13,14}.

Como grupo, parece que los CM asocian tasas de respuesta a tratamiento adyuvante convencional más bajas y un pronóstico peor tras tratamiento quimioterápico que otros carcinomas de mama TN^{13,15}.

A pesar del enorme avance que se ha hecho en los últimos años por identificar las alteraciones moleculares asociadas a este grupo de neoplasias, no existen, exceptuando algunos resultados preliminares con inhibidores de m-TOR¹⁶, iPARP o inmunoterapia, dianas terapéuticas específicamente indicadas para los CM.

Ideas clave:

- Grupo heterogéneo de neoplasias desde un punto de vista histopatológico y de pronóstico
- Manejo adecuado del muestreo y de un panel amplio de técnicas inmunohistoquímicas para identificar casos en los que el componente carcinomatoso es escaso/ carcinoma fusocelular
- Especificar componentes y porcentajes en informe anatómopatológico
- Mal pronóstico, con escasos resultados en terapias dirigidas que requieren de un conocimiento mucho más profundo de las alteraciones moleculares específicas de los diferentes subtipos histológicos.

Carcinoma con diferenciación apocrina

El Carcinoma con Diferenciación Apocrina de mama (CApo) es un subtipo muy infrecuente que supone en torno al 1% de todos los carcinomas de mama. Hasta fechas recientes no se han establecido de forma clara criterios definitorios del carcinoma apocrino, lo que ha contribuido a contradicciones e inconsistencias tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de estos tumores. Según la última edición de la WHO (2019)¹⁷, se define como criterio necesario la presencia de más del 90% de células neoplásicas con características apocrinas: citoplasma amplio eosinófilo granular, bordes bien definidos y núcleo aumentado de tamaño con nucleolo prominente. Se considera un criterio deseable pero no obligado, el inmunofenotipo apocrino, entendiendo como tal la expresión nuclear de receptores de andrógenos (RA) en al menos el 10% de las células neoplásicas, con negatividad de RE y RP¹⁸.

El contexto clínico en estos pacientes resulta ser similar al del carcinoma de mama subtipo no especial según las series publicadas hasta el momento, si bien la edad de presentación en estas pacientes es superior y está asociado a un estado post-menopáusico en la mayoría de ellas.

La mayoría de los CApo son esporádicos. No obstante, se ha observado una mayor prevalencia en pacientes con Síndrome de Cowden, Lhermitte-Duclos y Bannayan-Zonana, todos ellos de herencia autosómica dominante y caracterizados por mutaciones en línea germinal del gen PTEN¹⁹.

Características histopatológicas, inmunofenotipo y perfil molecular

La imagen macroscópica es inespecífica y similar a la del carcinoma infiltrante subtipo no especial.

Morfológicamente se observa un patrón de crecimiento predominantemente sólido. Las células neoplásicas muestran characteristicamente un citoplasma amplio, eosinófilo, granular o vacuolado, con bordes bien definidos y con núcleo aumentado de tamaño, redondo u oval, con nucleolo prominente. Es frecuente que estos tumores infiltrantes asocien un componente *in situ*, de características morfológicas similares, de grado nuclear intermedio o alto, con presencia de necrosis y calcificaciones.

La mayoría de los CApo de mama, según los estudios publicados hasta la fecha, muestran un grado de diferenciación intermedia (G2), frente a la mayoría de los tumores TN y HER2-enriched, que a menudo presentan un mayor grado histológico²⁰.

El “inmunofenotipo apocrino” se caracteriza por la expresión invariable de RA, con negatividad de RE y RP. Aunque clásicamente los CApo se consideraban neoplasias TN, la activación de RA puede estar asociada con la sobreexpresión de HER2 y/o amplificación de ERBB2 hasta en un 30–60% de los casos, de ahí que, puedan presentar un perfil tanto TN como HER2 positivo.

Entre otros marcadores que habitualmente expresan los CApo está la gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), una proteína presente en el epitelio de las células apocrinas^{21,22}, así como la alfa-Methylacyl-CoA racemasa (AMACR), recientemente descrita en neoplasias de mama con diferenciación apocrina (tanto carcinoma invasivo, como *in situ*), con una elevada sensibilidad similar a la de GCDFP-15 (97%) e incluso con mayor especificidad que esta última (77.9 vs 37.2%)¹⁸.

Otro marcador de utilidad a tener en cuenta es GATA3, que se expresa en el 90% de los CDA, así como en el 70% de los tumores TN con expresión de RA. Los marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina y CD56) son típicamente negativos en este tipo histológico²².

Estudios recientes²⁰ han demostrado una alta heterogeneidad en el perfil de expresión génica de los CApo, con una carga mutacional significativa y alteraciones que principalmente afectan a los genes PIK3CA (72.2%), PTEN (33.3%) y TP53 (27.8%). Se han encontrado mutaciones singulares en PTEN, así como una fusión entre los genes FGFR2-TACC, previamente descrita en tumores de vejiga y pulmón y no habitual en neoplasia mamarias.

La presencia de alteraciones genómicas relevantes en la vía MAPK (KRAS, NRAS y BRAF), en el ciclo celular o en vías relacionadas con receptores de factores de crecimiento es menos frecuente, pero puede estar presente y en ocasiones constituyen alteraciones accionables que podrían mejorar el tratamiento dirigido de estos tumores.

Farmer P y cols²³, utilizando perfiles de expresión génica, definieron la *firma molecular apocrina*, caracterizada por la sobreexpresión de RA, sin activación de RE; en base a esta firma génica se habla del *subtipo luminal AR / carcinoma con perfil molecular apocrino*. Sin embargo, hay que señalar que el subtipo molecular apocrino, puede no correlacionarse con el patrón morfológico de un carcinoma apocrino puro^{23,24}.

EL diagnóstico diferencial de los CApo mamarios se establece principalmente con entidades como: el *carcinoma secretor*, que suele mostrar menor atipia citológica, afectar a pacientes jóvenes (<30 años) y mostrar una fusión génica característica (ETW6-TRK3). El carcinoma oncocítico que, desde un punto de vista morfológico, puede resultar

indistinguible del CApo, siendo sin embargo su inmunofenotipo claramente diferenciado, con negatividad de GCDFP15 y positividad de RE, así como una característica expresión del Ac Antimitocondrial. Entre otros posibles diagnósticos diferenciales menos habituales están las *proliferaciones histiocitarias*, que característicamente muestran expresión de CD68 y negatividad para marcadores epiteliales, y el *tumor de células granulares* que, morfológicamente puede mostrar similitudes con el CApo, pero cuyo inmunofenotipo (S100+/CD68+) característico.

Estadio tumoral, pronóstico y tratamiento

La evolución y pronóstico de los pacientes con CApo en comparación con otros subtipos de tumores TN o con el carcinoma de subtipo no especial, muestra resultados contradictorios, debido a la ausencia de criterios unificados para el diagnóstico del CApo en las distintas series. Por otro lado, la respuesta al tratamiento neoadyuvante en este tipo de tumores parece ser limitada.

La expresión de RA supone una posible diana terapéutica, con resultados prometedores con la utilización de terapias basadas en inhibidores de RA (bicalutamida, enzutalamida, abiraterona²²). Actualmente se están estudiando nuevos biomarcadores, como el AMACR, que podrían suponer un avance en el tratamiento dirigido de estos tumores. Se ha apuntado también la posible utilidad de los paneles de secuenciación de cara a identificar alteraciones genéticas accionables o la indicación de terapias inmunes; no obstante, son necesarios estudios en series muestrales mayores que permitan determinar su utilidad tanto pronóstica, como terapéutica en un futuro próximo.

Ideas clave:

- El diagnóstico de Carcinoma con Diferenciación Apocrina requiere de la presencia de >90% de las células tumorales con características apocrinas (citoplasma amplio eosinófilo, granular o vacuolado, bordes bien definidos y núcleo aumentado de tamaño)
- Perfil inmunohistoquímico: RA+, RE-, RP-, HER2+/-, GCFP+, AMACR+.
- Firma molecular apocrina (Luminal- RA/carcinoma molecular apocrino): Sobreregulación RA, ausencia de activación de RE.
- **El perfil molecular no siempre coincide con el diagnóstico histopatológico de CDA.**
- El subtipo surrogado puede ser triple negativo o Her2 + .
- Tratamiento: avances en el tratamiento dirigido de estos tumores con terapias antiandrogénicas, y otras en estudio.

Neoplasias Neuroendocrinas De La Mama

La diferenciación neuroendocrina (NE) determinada mediante técnicas histoquímicas o inmunohistoquímicas, puede encontrarse en hasta el 10–30% de los carcinomas de mama de subtipo no específico^{25,26} en cuantía y/o intensidad variables, y ser aún más frecuente en ciertos subtipos histológicos especiales como el carcinoma mucinoso hipercelular (20%) y el carcinoma papilar sólido (70%).

La definición de neoplasia neuroendocrina primaria de la mama requiere unas características morfológicas y una

expresión de marcadores específicos, evidente y uniforme en >90% de la lesión; en caso contrario, el diagnóstico deberá ser de carcinoma "con diferenciación neuroendocrina".

Aunque la definición y denominación de los diferentes tipos de tumores con diferenciación NE en la mama se ha modificado a lo largo de los años, en la actualidad se recomienda aplicar la clasificación del grupo de consenso IARC-WHO para neoplasias NE²⁵, que unifica los términos y definiciones de este tipo de tumores para todos los órganos.

Se establecen dos categorías de neoplasias NE primarias según el grado de diferenciación:

- 1- Tumor Neuroendocrino (NET) bien diferenciado
- 2- Carcinoma Neuroendocrino (NEC) poco diferenciado: de células pequeñas o de células grandes

Las neoplasias NE primarias mamarias son muy poco frecuentes^{26,27}, con series que varían desde <0'1% hasta el 20% de los tumores de mama; sin embargo, su incidencia exacta es difícilmente estimable, debido a la variación en los criterios diagnósticos (porcentaje de extensión de diferenciación NE) y a la falta de análisis de marcadores NE de rutina, por lo que podría existir una infraestimación.

Clinicamente las neoplasias NE mamarias muestran una presentación similar a otros tipos de carcinomas de mama con o sin afectación ganglionar axilar. Mientras que el NET pueden presentarse en estadíos iniciales, el 40% de los NEC de células pequeñas (NEC-CP) debutan con afectación ganglionar y hasta el 20% con metástasis a distancia.

Los síndromes clínicos por secreción hormonal relacionados con tumores NE mamarios son excepcionales.

El diagnóstico de un NET/NEC mamario primario debe realizarse tras excluir la posibilidad de que se trate de una lesión metastásica, de probable origen gastro-intestinal o pulmonar principalmente.

Tumor Neuroendocrino mamario (NET)

Tumor infiltrante, de grado bajo-medio, de morfología NE (patrón y características citológicas típicas), con presencia de gránulos neurosecretores e inmunorreactividad uniforme y difusa para cromogranina (CGA) y/o sinaptofisina (SNF).

Su patogenia no está clara pero parece ser el resultado de una diferenciación divergente de la stem-cell mamaria a una línea de células epiteliales y otra NE.

Y dado que es posible encontrar este tipo de diferenciación celular en otros tipos de carcinoma de mama, infiltrante o in situ, se considera que los NETs pueden tener la misma etiología que otros carcinomas de mama con expresión de RE, compartiendo con éstos los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad.

No se ha demostrado progresión de tumor NE (NET) a carcinoma NE (NEC) en la mama, por lo que ambos podrían desarrollarse a partir de vías patogénicas diferentes.

Características histopatológicas, inmunofenotipo y perfil molecular

Histológicamente se trata de una neoplasia compuesta por nidos sólidos y trabéculas, con alta densidad celular, que adoptan un patrón de crecimiento insular, alveolar o

papilar. Las células son de morfología variable, de fusiforme a poligonal, caracterizadas por citoplasmas eosinófilos granulares, pudiendo mostrar también citoplasmas amplios y claros sobre un estroma fibrovascular.

El grado histológico se estima de acuerdo a la clasificación de Nottingham para los carcinomas infiltrantes de mama, y no así la gradación habitualmente utilizada en los tumores NE de otros órganos (G1,G2,G3), basada en la necrosis, mitosis y valor de Ki67²⁹.

En extendido citológico encontramos grupos celulares de bordes marcados y células aisladas de apariencia plasmocitoide, con gránulos citoplasmáticos Giemsa +.

La característica inmunofenotípica principal es la expresión de marcadores NE, CGA y/o SNF (tinción intensa y difusa), así como la expresión de receptores hormonales (RE+, RP+,-) y negatividad para HER2, con un bajo índice de proliferación celular (Ki67). CD56(NCAM) puede estar también expresado, aunque con dificultosa interpretación.

Marchiò y cols estudiaron el perfil mutacional de los tumores NE mamarios²⁸ utilizando secuenciación masiva en paralelo (población NE y población luminal), incluyendo los principales genes que intervienen en la patogénesis del cáncer de mama. Los autores demuestran que los NET presentan mutaciones somáticas principalmente en genes relacionados con factores de transcripción y con el remodelamiento de cromatina, como GATA3, FOXA1, TBX3 y ARID1A, mostrando sin embargo una menor frecuencia de mutaciones en PIK3CA y TP53, frecuentes en carcinomas luminales (RE+). El perfil mutacional de los NET se asemeja más al del subtipo molecular luminal B, que al luminal A.

Carcinoma Neuroendocrino mamario (NEC)

Se trata de un carcinoma infiltrante de la mama, de alto grado histológico, con características NE; está compuesto por células grandes (NEC de células grandes) o pequeñas (NEC de células pequeñas).

No existen datos acerca de la patogenia de los NEC mamarios de células grandes (NEC-CG), mientras que la asociación de NEC-CP con diferentes tipos de carcinomas mamarios (infiltrantes o *in situ*), sugiere que los NEC-células pequeñas resultan de una línea específica de diferenciación de la "stem cell" mamaria hacia diferenciación NE y no de la transformación maligna de una célula NE específica de la mama³⁰.

Características histopatológicas, inmunofenotipo y perfil molecular

NEC-CP muestra características superponibles a su homólogo pulmonar, mostrando un patrón de crecimiento infiltrativo, con nidos compactos de células uniformes, hiperchromáticas y con citoplasma escaso. Por el contrario, el NEC-CG, está compuesto por células de citoplasma evidente y una marcado pleomorfismo nuclear. Ambos tipos muestran un alto índice mitótico, con áreas de necrosis tumoral y frecuente permeación de vasos linfáticos.

El extendido citológico del NEC-CP muestra grupos celulares con marcado amoldamiento intercelular, cromatina granular fina y escaso citoplasma, y fondo necrótico.

El inmunofenotipo de los NEC mamarios incluye la expresión de marcadores epiteliales (CK) y NE en variable proporción, con positividad para cromogranina y sinaptofisina en >2/3 y en la mayoría también para CD56 (NCAM), enolasa neuronal específica y PGP9.5. Los NEC-CP presentan también característicamente positividad para BCL2 y GATA3, con un inmunofenotipo luminal B-like (RE + 30–50, RP + < 30%, HER2-).

Se han demostrado alteraciones somáticas de los genes TP53 y RB1 en el 75% y 19% de los casos de NEC-CP respectivamente. El perfil molecular de estos tumores presenta grandes similitudes con su homólogo pulmonar, con una mayor incidencia de mutaciones de PIK3CA en el NEC-CP mamario, que podría ampliar las opciones terapéuticas para estos tumores en la mama³¹.

Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en base a las características morfológicas de los NEC-CP destacan: las metástasis de carcinoma de células pequeña habitualmente pulmonar, tumor de células de Merkel, linfoma, o melanoma, así como algunos subtipos especiales de carcinomas de mama, como la variante sólida del carcinoma adenoide-quístico, el carcinoma metaplásico, o el carcinoma con características basaloïdes.

Ante la sospecha de NEC-CG debe descartarse que se trate de una lesión metastásica, o bien un carcinoma infiltrante mamario no especial de alto grado.

Estadio tumoral, pronóstico y tratamiento de las neoplasias NE mamarias

Los NET y NEC mamarios se estadifican según la clasificación TNM 8^{ed} para carcinomas de la mama.

Los principales factores pronósticos son el grado histológico y el estadio al diagnóstico. Aunque clásicamente la diferenciación NE se consideraba un factor de mal pronóstico en la mama, en la actualidad dicha afirmación no está clara debido a la variación de criterios diagnósticos en las series analizadas.

Los NEC-CP de la mama parecen tener un pronóstico mejor que los pulmonares, excepto en aquellos casos con enfermedad metastásica a distancia de inicio.

No hay datos pronósticos sobre los NEC-CG de la mama debido a su baja incidencia, aunque su alto grado histológico y habitual estadio avanzado al diagnóstico, suelen asociarse a un comportamiento agresivo.

La diferenciación NE no tiene hasta el momento implicaciones terapéuticas, siendo el tratamiento habitual de los NET mamarios el mismo que el de otros carcinomas de la mama. Sin embargo, esta vía de diferenciación podría servir en un futuro para la utilización de nuevos fármacos específicos.

Mensajes finales

- NEN mamaria requiere diferenciación NE (características morfológicas típicas), con expresión de CGA y/o SNF extensa (>90%).
- Tumores con diferenciación NE en la mama:

- o Carcinomas subtipo no especial "con diferenciación NE" focal.
- o Subtipos especiales con diferenciación NE: carcinoma mucinoso hipercelular, carcinoma papilar sólido.
- o Metástasis de Neoplasia NE de otro órgano (pulmón, gastro-intestinal,...)
- o Neoplasia NE primaria mamaria (NET o NEC)
- Tipos de NEN primaria mamaria:
 - o Tumor NE (NET): grado 1 / 2.
 - o Carcinoma NE (NEC): grado 3
 - NEC de células pequeñas
 - NEC de células grandes
- Perfil inmunohistoquímico: CGA+, SNF+, RE+, RP+, HER2-, Ki67 bajo.
- Pronóstico y tratamiento: el mismo que el del resto de carcinomas infiltrantes de mama según grado histológico y estadio al diagnóstico.

Financiación

No se ha recibido ningún fondo de financiación específico para la realización de esta revisión.

Consideraciones éticas

Al tratarse de un artículo de revisión no aplica la aprobación por parte del comité de ética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reis-Filho JS, Gobbi H, AE McCart Reed, Rakha EA, Shin SJ, Sotiriou C, Vincet-Salomon A. Metaplastic carcinoma. WHO Classification of Tumors. Breast Tumors. WHO Classification of Tumors series, 5thed Lyon (Francia): International Agency for Research on Cancer; 2019. <https://publications.iarc.fr/581>.
2. Schroeder MC, Rastogi P, Geyer CE, Miller LD, Thomas A. Early and locally advanced metaplastic breast cancer: presentation and survival by receptor status in Surveillance, Epidemiology, and END results (SEER) 2010–2014. *Oncologist*. 2018;23(4):481.
3. Lien HC, Lin CW, Mao TL, Kuo SH, Hsiao CH, Huang CS. P53 overexpression and mutation in metaplastic carcinoma of the breast: genetic evidence for a monoclonal origin of both the carcinomatous and the heterogeneous sarcomatous components. *J Pathol*. 2004;204(2):131–9.
4. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, Milanezi F, Carvalho S, Savage K, et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol*. 2006;209(4):443–5.
5. Rakha EA, Coimbra ND, Hodin Z, Juneinah E, Ellis IO, Lee A. Inmunoprofile of metaplastic carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2017;109(1):25–32.
6. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization in the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
7. Piscuoglio S, CKY Ng, Geyer FC, Burke KA, Cowell CF, Martelotto LG, et al. Genomic and transcriptomic heterogeneity in metaplastic carcinoma of the breast. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:48.
8. Ng CKY, Piscuoglio S, Geyer FC, Burke KA, Pareja F, Eberle CA, et al. The landscape of somatic genetic alterations in metaplastic breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3859–70.
9. McCart Reed AE, Kalaw E, Nones K, Bettington M, Lim M, Bennett J, et al. Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. *J Pathol*. 2019;247(2):214–27.
10. Song Y, Liu X, Zhang G, Song H, Ren Y, He X, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol*. 2013;11:1–9.
11. Rakha EA, Tan PH, Varga Z, Tse GK, Shaaban AM, Climent F, et al. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. *Br J Cancer*. 2015;112(2):283–9.
12. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T, et al. Clinicopathologic study of 43 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol*. 2010;41(5):679–85.
13. Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):627–37.
14. Li Y, Zhang N, Zhang H, Yang Q. Comparative prognostic analysis for triple-negative breast cancer with metaplastic and invasive ductal carcinoma. *J Clin Pathol*. 2019;72:418–24.
15. Han M, Salamat A, Zhu L, Zhang H, Clark BZ, Dabbs DJ, et al. Metaplastic breast carcinoma: A clinical-pathologic study of 97 cases with subset analysis of response to neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol*. 2019;32:807–16.
16. Basho RK, Yam C, Gilcrease M, Murthy RK, Helgason T, Karp DD, et al. Comparative effectiveness of an mTOR-based systemic therapy regimen in advanced metaplastic and non-metaplastic triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2018;23:1300–9.
17. Provenzano E, Gatalica Z, Vranic S. Carcinomas with apocrine differentiation. In: WHO Classification of Tumors.Breast Tumors. Lyon (Francia). International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumors series, 5thed.; vol.2): <https://publications.iarc.fr/581>.
18. Vranic S, Gatalica Z. An update on the molecular and clinical characteristics of apocrine carcinoma of the breast. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec 27. S1526–8209(21)00370–0.
19. Banneau G, Guedj M, MacGrogan G, de Mascarel I, Velasco V, Schiappa R, et al. Molecular apocrine differentiation is a common feature of breast cancer in patients with germline PTEN mutations. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R63.
20. Sun X, Zuo K, Yao Q, Zhou S, Shui R, Xu X, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features and comprehensive genomic profiling of 18 pure triple-negative apocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2020;33:2473–82.
21. D'Arcy C, Quinn CM. Apocrine lesions of the breast: part 2 of a two-part review. Invasive apocrine carcinoma, the molecular apocrine signature and utility of immunohistochemistry in the diagnóstico of apocrine lesions of the breast. *J Clin Pathol*. 2019;72:7–11.
22. Vranic S, Schmitt F, Sapino A, Costa JL, Reddy S, Castro M, Gatalica Z. Apocrine carcinoma of the breast: A comprehensive review. *Histol Histopathol*. 2013;28:1393–409.
23. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumors by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24(29):4660–71 Jul 7.
24. Doane AS, Danso M, Lal P, Donaton M, Zhang L, Hudis C, Gerald WL. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene*. 2006;25(28):3994–4008 Jun 29.
25. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardakani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for

- neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770–86 Dec.
- 26. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2014(14):147 Mar 4.
 - 27. Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L, Marconi M, Sommaggio M, et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology.* 2016;68(3):422–32 Feb;.
 - 28. Marchiò C, Geyer FC, Ng CK, Piscuoglio S, De Filippo MR, Cupo M, et al. The genetic landscape of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. *J Pathol.* 2017;241(3):405–19 Feb.
 - 29. Rakha EA, Reis-Filho JS, Wu Y. Neuroendocrine tumor.WHO Classification of Tumors. Breast Tumors. Lyon (Francia). International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumors series, 5thed.; vol.2): <https://publications.iarc.fr/581>.
 - 30. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1231–8. <https://doi.org/10.1097/00000478-200,009,000-00006> Sep. PMID: 10976697.
 - 31. McCullar B, Pandey M, Yaghmour G, Hare F, Patel K, Stein K, Feldman R, Chandler JC, Martin MG. Genomic landscape of small cell carcinoma of the breast contrasted to small cell carcinoma of the lung. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158(1):195–202. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3867-z> Jul. Epub 2016 Jun 21. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(1):243. PMID: 27329168.