Rev Venez Oncol 2013;25(1):39-45

# CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA EN UNA PACIENTE MENOR DE 30 AÑOS

ANA MARÍA ROMERO VELÁSQUEZ, JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES, BLAS CHACÍN, JACKSON PARRA

*SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL. HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO" CARACAS, VENEZUELA.*

## RESUMEN

Los carcinomas metaplásicos de mama son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas poco frecuentes poco diferenciadas; que representan menos del 1 % de todos los tumores de mama invasivos, en los que un segmento de células epiteliales ha sufrido metaplasia, son bifásicos, capaces de adoptar un fenotipo variable, con receptores de estrógeno, progesterona, Her2 negativos. Los carcinomas metaplásicos de mama son más frecuentes en mujeres mayores de 55 años. Su pronóstico es peor que los carcinomas convencionales se relaciona con el tamaño tumoral, tipo histológico, y grado de componente mesenquimático. El tratamiento inicial es quirúrgico y se considera imprescindible el empleo de técnicas de inmunohistoquímica para diagnosticarlos. Presentamos el caso de una paciente joven de 28 años de edad a quien se le realizó en clínica particular, una mastectomía parcial que reportó carcinoma metaplásico, acudiendo a nuestro servicio, donde se le realiza mastectomía radical modificada tipo Madden preservadora de piel.

**PALABRAS CLAVE:** Mama, carcinoma, metaplásico, células escamosas, mastectomía.

## SUMMARY

Metaplastic breast carcinomas are heterogeneous group of malignancies poorly differentiated and rare, representing less than 1 % of all invasive breast tumors, in which a segment has undergone metaplasia epithelial cells are biphasic which can take a variable phenotype, with negative estrogen and progestagen receptors Her2 negative. Metaplastic breast carcinomas are more common in women over 55 years, however, most reports ascribed different characteristics to those of infiltrating ductal carcinoma, found larger tumors, high grade, lymphatic glandular less affected with hormone receptor negative. The prognosis is worse than conventional carcinomas is related to tumor size, histological type, type degree of mesenchymal component. The treatment is surgical is considered essential to the use of immunohistochemistry for diagnosis. We report the case of 28 year woman who was held in private clinic, a partial mastectomy reported metaplastic carcinoma, going to our service, which performs modified radical mastectomy Madden type of skin sparing.

**KEY WORDS:** Breast, carcinoma, metaplastic, squamous cell carcinoma, mastectomy

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cánceres de la mama se originan del epitelio glandular, se describe que en algunos casos el epitelio maligno puede sufrir un proceso llamado metaplasia hacia un patrón de crecimiento no glandular, y que esto puede ocurrir en menos de 5 % [1-5]. Los carcinomas metaplásicos de

Recibido:18/08/2012 Revisado:12/09/2012
Aceptado para publicación:06/10/2012

Correspondencia: Dra. Ana M Romero. Conjunto Residencial Francisco Solano.Torre B. Apartamento 1408, piso 14 Av.Francisco Solano c/c negrin . Sabana Grande. Caracas.Venezuela Tel: 0414-1932789/0414-2455794.
E-mail : anamaria_rv@hotmail.com.

mama son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas poco frecuentes y poco diferenciadas; que representa menos del 1 % de todos los tumores de mama invasivos, en los que un segmento de las células epiteliales ha sufrido metaplasia, son bifásicos (un componente epitelial y un componente mesenquimal); y pueden adoptar un fenotipo variable (escamoso, óseo, condroide, o fusiforme), con receptores de estrógeno, receptores de progesterona (RE/ RP/) y HER2 negativos, son más frecuentes en mujeres mayores de 55 años, sin embargo, puede presentarse en pacientes jóvenes, las áreas ganglionares suelen estar libres de enfermedad y los receptores hormonales suelen ser negativos. Su pronóstico es peor que los carcinomas convencionales y se relaciona con el tamaño tumoral, tipo histológico, tipo y grado de componente mesenquimático. El tratamiento inicial es quirúrgico y se considera imprescindible el empleo de técnicas de inmunohistoquímica para diagnosticarlos pues permite demostrar la naturaleza epitelial de la lesión [6-10].

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad portadora de prótesis mamaria; quien refirió enfermedad actual en el año 2010 cuando presenta nódulo en mama izquierda de crecimiento progresivo, acude a cirujano plástico para realización de pexia, y realiza mastectomía parcial en mama izquierda que reporta: carcinoma metaplásico, por lo cual acude a nuestro servicio. Al examen físico: cicatriz de mamoplastia de aumento, mamas simétricas, péndulas. Mama izquierda: cicatriz peri areolar, se palpa nódulo de 0,5 cm en cuadrante superior izquierdo (CSI) móvil en hora 10, a 2 cm de complejo areola pezón. Axila izquierda negativa. Sin alteraciones en complejo areola pezón (CAP). Fosa supraclavicular izquierda negativa. Mama derecha: sin alteraciones. Axila y fosa supraclavicular derecha negativa. Antecedentes quirúrgicos: mamoplastia de aumento 2006 con colocación de prótesis vía axilar. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquía a los 14 años. IG, 0P, 0A, IC FPP 25 años. CM 4/28 FUR 22-9-2011. DIU niega. ACO niega. Oncológicos: madre fallecida cáncer de ovario, prima materna cáncer de mama. Biopsia N° 319245 (15-09-11) (nódulo extraído por cirujano plástico): lesión compuesta por hiperplasia epitelial atípica asociada a inflamación crónica linfohistiocitaria con zona de necrosis. Definir diagnósticos diferenciales entre lesión nodular linfoepitelial, carcinoma medular o carcinoma metaplásico. Inmunohistoquímica (IHQ) del bloque 319245 (nódulo extraído por cirujano plástico) (23-09-11): receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) negativos, Ki-67 +2, Catepsina negativo, Her-2 + 1. Hallazgos compatibles con carcinoma metaplásico de la mama. Mamografía: (10-10-11) prótesis mamaria de aspecto normal. Mamas de alta densidad que ameritan estudio complementario con nódulo sólido en CSI y área de distorsión de arquitectura en relación a cicatriz en cuadrante superior externo (CSE) (Figura 1). RX tórax: 10-10-11 Sin evidencia de proceso activo pleuro-pulmonar ni imágenes de metástasis.

Ultrasonido mamario (19-10-11): en mama izquierda abundante tejido glandular se identifica imagen nodular sólida de aspecto ovoideo contorno regular hipoecogénica que se ubica en CSI de 8 mm x 5 mm de diámetro homogénea no atenúa al paso del sonido entre eje 10 y 11 del horario, a 2 cm del CAP (Figura 2). Ultrasonido abdominal (21-10-11) sin alteraciones.

RMN mamas con gadolinio (02-11-11): mamas de predominio fibro-glandular, la mama derecha sin evidencia de patología tumoral. Mama izquierda en el CSI nódulo hipercaptante de aspecto morfológico y comportamiento cinético sospechoso. Presencia de prótesis mamarias bilaterales de aspecto satisfactorio (Figura 3).

Biopsia N° (6478-2011) (9-11-11) t*ru-cut* de mama izquierda nódulo. Escasos fragmentos

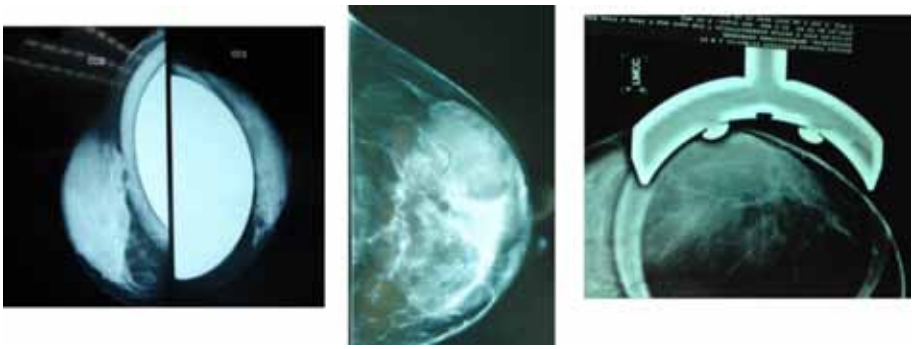

Figura 1.

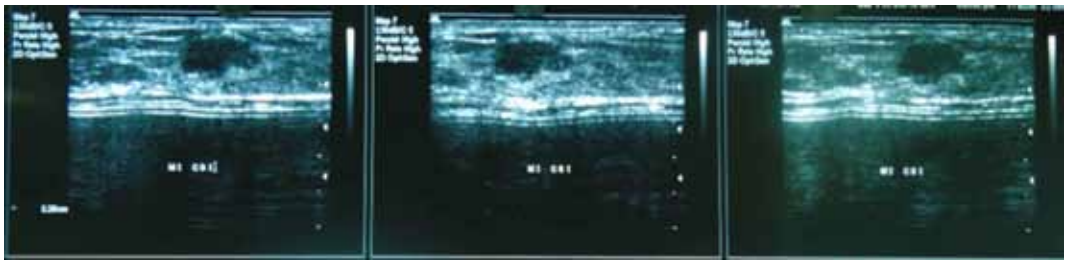

Figura 2.

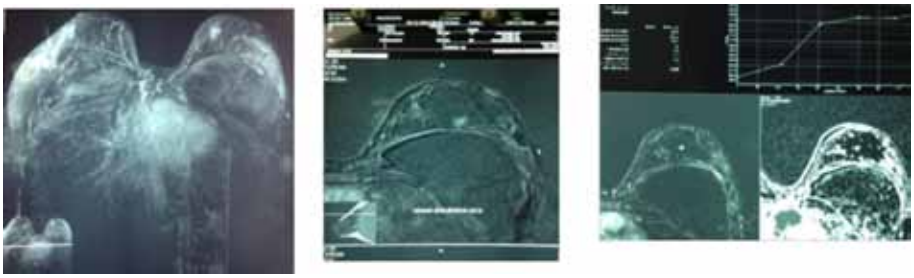

Figura 3.

de células atípicas compatibles con carcinoma ductal. Gammagrama óseo (12-11-11) negativo para la presencia de metástasis.

Revisión de biopsia en el Hospital Militar**:** (nódulo extraído de cirujano plástico) N° 319245 el (01-12-11): carcinoma metaplásico tipo escamoso con producción de mucina extracelular e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con áreas de necrosis tipo comedo.

Se evalúa la paciente en vista de la edad, los antecedentes familiares, el antecedente quirúrgico como procedimiento no oncológico, la ubicación lesión en el CSI y la mastectomía parcial a través de una incisión peri-areolar (en

otro centro), se plantea realizar: mastectomía total preservadora de piel más ganglio centinela a pesar de ser un carcinoma metaplásico y con el antecedente en la colocación de prótesis por vía axilar, con un alto chance de no migración del azul patente (de no teñir el ganglio de azul patente; se realizara la disección de los niveles I y II de Berg), se explican las diversas opciones. Se discute con el servicio de cirugía plástica quien decide no realizar procedimiento en primer momento, por prótesis *in situ* (desde hace 4 años) simplemente síntesis primaria. Se firma consentimiento informado.

Se realiza una mastectomía radical modificada preservadora de piel con disección de los niveles I y II de Berg, no hubo migración del azul patente. (Figura 4 y 5).

Hallazgos: fibrosis en región axilar izquierda, cicatriz peri-areolar arciforme en unión de cuadrantes externos, nódulo de 0,5 cm móvil en CSI a 2 cm CAP, prótesis mamaria *in situ*, múltiples nódulos en nivel I axila izquierda de características inflamatorias (Figura 6).

Biopsia 7541-11 del (15-12-11) definitiva: múltiples nódulos de carcinoma ductal *in situ* rodeado por marcada respuesta linfocítica. Piel libre de neoplasia. No se observa invasión vasculo-linfática y perineural. Ganglios linfáticos: 23, veintidós (22) con hiperplasia folicular reactiva, uno (1) con metástasis (1/23). Patología mamaria asociada no tumoral: ectasia ductal, adenosis, fibrosis, y metaplasia apocrina. Diagnóstico posoperatorio: 1. Carcinoma metaplásico de mama izquierda pTxN1M0 ST IIA. 2. Triple negativo. IHQ del bloque 7541-11 pieza final (18-01-12): RE y RP negativos, Ki-67 +3, Catepsina + 3 Her-2 negativo.

Figura 4.

Figura 5.

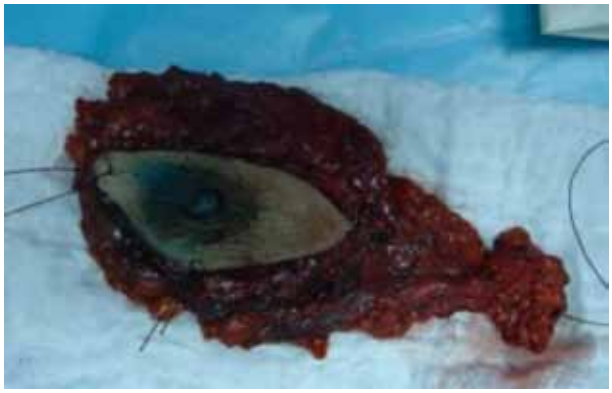

Figura 6.

## DISCUSIÓN

Los carcinomas metaplásicos (CM) de mama son más frecuente en mujeres mayores de 55 años [1,2], son definidos como un grupo heterogéneo de neoplasias malignas poco frecuentes y poco diferenciadas caracterizado por una mezcla de dos o más componentes, que puede adoptar un fenotipo variable (escamoso, óseo, condroide, fusiforme). Los componentes pueden ser homólogos, tanto que parecen ser de origen epitelial (por ejemplo, adenoescamosos) o heterólogos: con un componente que parece ser de origen epitelial por ejemplo, adenocarcinoma, y un componente mesenquimal (por ejemplo, una matriz de células fusiformes, y/o sarcomatosa) [2,3]. Se han planteado múltiples clasificaciones de estos tumores: algunos autores lo subdividen en tres grupos: carcinomas productores de matriz, carcinomas fusocelulares y carcinosarcomas. Los carcinomas productores de matriz tienen un estroma abundante con diferenciación ósea o cartilaginosa maligna o benigna, sin que la transición entre ambos elementos adopte fenotipo fusiforme pseudosarcomatoso. El fusocelular tiene un componente mesenquimal abundante con disposición en fascículos y escasa atipia citológica. Los carcinosarcomas, son aquellos tumores bifásicos donde más del 50 % del tumor presenta un fenotipo mesenquimal maligno. Wargotz y col. [4] lo clasifica en cinco tipos de acuerdo a los factores anatomopatológicos. Tse y col. [6] tan solo en tres grupos: carcinoma bifásico epitelial, carcinoma sarcomatoide y carcinoma de células fusiformes monofásico. Oberman [7] en carcinoma de células fusiformes, carcinoma ductal invasivo con metaplasia escamosa extensa y carcinoma invasivo con metaplasia sarcomatosa, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud lo divide en: epitelial puro, epitelial mixto y tipo mesenquimal, independientemente de la clasificación usada, la mayoría de los estudios reportados implican una muestra pequeña, debido a lo poco frecuente de esta lesión por lo que su manejo muchas veces es poco descrito. Se ha tratado de relacionar el patrón histológico con el pronóstico de la lesión; un ejemplo de ello es Yamaguchi y col. [5] que lo dividió en 4 tipos: epitelial escamoso, células fusiformes, osteocartilaginosos y productores de matriz, al mismo tiempo, todos los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de células fusiformes, de los 53 casos reportados los que tenían elementos escamosos y células fusiformes tuvieron peor pronóstico, una mayor tasa de recurrencia locorregional y a distancia, fueron en 24 casos que tuvieron células fusiformes presentes. El CM por ser una neoplasia inusual, el diagnóstico no es sencillo para el patólogo y esto lo vemos reflejado en las diferentes clasificaciones ya mencionadas; el componente metaplásico o no adenocarcinomatoso puede ser pequeño, o encontrarse asociado a una condición benigna como papilomas, lesiones esclerosantes o cicatrices radiales, y otras veces, se obtienen con la pieza del estudio anatomopatológico definitivo, tal como sucedió en nuestro caso, la IHC tiene un rol fundamental en la diferenciación de estas lesiones, cuando la metaplasia escamosa está presente, la IHC es positiva para las citokeratinas (AE1/AE3, CAM5,2, pancitoqueratina); el probable origen de los CM basado en las diferentes hipótesis pato-genéticas producto de la clonación de células mioepiteliales, basales o sus precursoras, podrían explicar los diferentes marcadores debido a los diversos fenotipos histológicos (P63, cadeherina, actina músculo liso, S-100 y CD-10) [8]. Este CM puede llegar a mostrar un componente epitelial extenso aunque algunas veces pueden ser escasos o incluso estar ausentes, por ello, podemos decir que se trata de un carcinoma con un aspecto morfológico parecido a un sarcoma. Entre 1984 y 2005 se identificaron 16 publicaciones con series de 10 o más pacientes con carcinoma metaplásico un total de 505 casos [1,4], el promedio del tamaño del tumor fue de 2,5 cm a 5 cm, con baja incidencia de metástasis axilar donde el

tratamiento multidisciplinario, y el pronóstico es comparable con las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (CDI) con las mismas características al momento de presentación [9]. El pronóstico se relaciona con el tamaño tumoral, tipo histológico, tipo y grado de componente mesenquimático [10,11]; la mayoría de los reportes le atribuyen diferentes características a las del CDI, por lo cual nos encontramos con tumores más grandes, de alto grado, con menor afectación ganglionar linfática y con receptores hormonales negativos; el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es descrito en un 38 % comparado con 64 % con el infiltrante, la baja tasa de CDIS en el CM puede reflejar el origen en las células mioepiteliales de este tipo de cáncer. Asimismo, en series de estudios se han reportado presentación a edades tempranas por mutación del gen BRCA1 [12-14]. Estos tumores no suelen expresar receptores de estrógenos o progesterona, lo que constituye factores de mal pronóstico.

Las metástasis ganglionares están en torno al 25 % - 30 % [12,13] y metastatiza el componente epitelial aunque pueden hacerlo ambos, en una serie de las 24 pacientes estudiadas 17 fueron ganglios negativos y 7 metastásicos con un promedio de 1,7 ganglios, a 9 pacientes se le realizó linfadenectomía selectiva de ganglio centinela de los cuales dos resultaron positivos con la subsiguiente disección axilar; la variedad escamosa tiende a recurrir y ocurre más frecuentemente en los tumores grandes, pero las metástasis pueden aparecer en tumores menores de 1,5 cm [4,15]. Los estudios son aislados, el número de muestra escaso, son pocas las series con más de 20 pacientes por lo que se ha descrito todo tipo de tratamiento quirúrgico: mastectomías parciales oncológicas, mastectomías radicales modificadas, ganglio centinela; sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en recomendar que el tratamiento quirúrgico debe ser agresivo en vista de la etiología, biología y el comportamiento del tumor.

La supervivencia de estos tumores a los 5 años, considerados en conjunto, oscila entre 35 % -65 % según las series de estudios y parece ser algo inferior en los verdaderos carcinosarcomas, con un pobre pronóstico, la supervivencia libre de enfermedad es descrita alrededor de 53 % a los 2 años [16]. En nuestro estudio se presenta el diagnóstico de CM en una paciente menor de 30 años, sin entrar en el rango epidemiológico del mismo, por biopsia e IHQ, se definió un componente heterólogo a predominio fusiforme, con RE/RP/HER2 negativos, por lo cual no descartamos mutaciones de línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 en esta paciente aunque rara vez se encuentran, o se describe general en los CM. Podemos concluir que el tratamiento inicial es la cirugía, y a pesar de que estas pacientes son consideradas de alto riesgo con peor pronóstico, con receptores estrógeno, progesterona y Herb 2 Neu negativo, la mayoría coincide que el tratamiento debe ser agresivo, multidisciplinario, basado en la clínica, el estadiaje patológico del cáncer y los marcadores moleculares para el manejo del mismo.

## REFERENCIAS


1. David J, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: Clinical significance. J Am Surg. 2006;191:657-664.
2. Nafussi A. Spindle cell tumors of the breast: Practical approach diagnosis. Histopathology. 1999;35:1-13.
3. Reis-Filho JS, Milanezi F, Paredes J, Silva P, Pereira EM, Maeda SA, et al. Novel and classic myoepithelial stem cell markers in metaplastic carcinomas of the breast. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2003;11:1-8.
4. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the

breast: IV squamous cell carcinoma of ductal origin. Cancer. 1990;65(2):272-276.

5. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T, et al. Hum Pathol. 2010;41:679-685.
6. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: A clinic pathological review. J Clin Pathol. 2006;59(10):79-83.
7. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: A clinic pathologic study of 29 patients. Am J Surg Pathol. 1987;11:918-929.
8. Córdoba A, Arrechea A, Pérez R, Gómez M, Martínez J, Virseda P. Carcinoma metaplásico de mama variante productor de matriz. Expresión de CD99 y P63. Rev Esp Patol. 2008;41(1):57-63.
9. Grenier J, Soria JC, Mathieu MC, Andre F, Abdelmoula S, Velasco V, et al. Differential immunohistochemical and biological profile of squamous cell carcinoma of the breast. Anticancer Res. 2007;27(1):547-555.
10. Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. Cancer. 1984;53:1908-1917.
11. Catroppo J, Lara JF. Metastatic metaplasic carcinoma of the breast. A uncharacteristic pattern of presentation with clinic pathology correlation. Diag Cytopathol. 2001;25:285-291.
12. Chhieng C, Cranor M, Lesser ME, Rosen PP. Metaplastic carcinoma of the breast with osteo-cartilaginous heterologous elements. Am J Surg Pathol. 1998;22:188-194.
13. Rashid M, Shah M, Azhar R, Syedf A, Amin A, Hamann U. A deleterious BRCA1 mutation in a young Pakistani woman with metaplastic breast carcinoma. Pathol Res Pract. 2011;207(9):583-586.
14. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. Spindle cell carcinoma. Hum Pathol. 1989;20:732-740.
15. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol. 2007;14(1):166-173.
16. Iturriagagoitia A, Irigoyen A, Pérez R, Gómez D, Martínez JM, Virseda P. Carcinoma metaplásico de mama variante «productor de matriz». Expresión de CD99 y P63. Rev Esp Patol. 2008;41(1):57-63.