

Carcinoma metaplásico de la mama

Metaplastic carcinoma of the breast

Sindelys Marrero Rodríguez^{1*} <https://0000-0003-3517-7992>

Yaillet María Almarales Milpt¹ <https://0000-0002-9073-2058>

¹ Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba

*Autor para la correspondencia: sindelys.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el carcinoma metaplásico es un tumor raro e infrecuente que constituye el 0,2-1 % de los carcinomas infiltrantes de la mama. Se caracteriza por presentar diferenciación atípica de células escamosas, fusiformes, mesenquimatosas o productoras de matriz y se asocia con un mal pronóstico.

Objetivo: presentar un caso de carcinoma metaplásico de la mama diagnosticado por el departamento de Anatomía Patológica.

Presentación del caso: paciente femenina, color de la piel blanca, 69 años de edad que acude por presentar aumento de volumen de la mama derecha de rápido crecimiento acompañado de dolor punzante. Por lo anterior se interpreta clínicamente como un tumor secundariamente abscedado. Se aplicó tratamiento quirúrgico consistente en mastectomía y se realizó el diagnóstico histológico de carcinoma metaplásico de la mama variante bifásico con diferenciación escamosa.

Conclusiones: el carcinoma metaplásico de la mama es un tumor de baja incidencia caracterizado por diferenciación atípica heterogénea, con tratamiento

de elección quirúrgico, constituyendo la biopsia asociada a la inmunohistoquímica el pilar del diagnóstico.

Palabras clave: cáncer de mama; histología; inmunohistoquímica; biomarcadores tumorales; mastectomía.

ABSTRACT

Background: metaplastic carcinoma is a rare tumor of low incidence that constitutes 0.2-1% of infiltrating breast carcinomas. It is characterized by atypical differentiation of squamous, spindle-shaped, mesenchymal or matrix-producing cells and it is associated with a poor prognosis.

Objective: to present a case with metaplastic breast carcinoma diagnosed by the Pathology Department.

Case presentation: female patient, white skin color, 69 years old, who presented with a rapidly growing increase in volume of the right breast accompanied by stabbing pain. Therefore, it is clinically interpreted as a secondarily abscessed tumor. Surgical treatment consisting of mastectomy was applied and the histological diagnosis of biphasic variant metaplastic carcinoma of the breast with squamous differentiation was made.

Conclusions: metaplastic breast carcinoma is a low-incidence tumor characterized by heterogeneous atypical differentiation, with surgical treatment of choice, with biopsy associated with immunohistochemistry being the mainstay of diagnosis.

Keywords: breast neoplasms; histology; immunohistochemistry; biomarkers tumor; mastectomy.

Recibido: 01/09/2023

Aceptado: 20/12/2023

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino y es, al mismo tiempo, el que mayor mortalidad representa en esta población a nivel mundial, detectándose aproximadamente más de un millón de defunciones como consecuencia de esta entidad. Esta neoplasia fue descrita por primera vez en un tratado médico antiguo que data de la dinastía XVIII de Egipto, llamado Papiro de Edwin Smith, escrito entre los años 3000 y 2500 a.C.⁽¹⁾

En Cuba, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad entre las neoplasias malignas de la mujer. Para el sistema de salud es todo un reto la detección precoz de esta neoplasia, ya que se ha descrito la reducción de la mortalidad mediante programas de pesquisas mamográficas.⁽²⁾

Histológicamente se clasifican en in situ o invasivos y dentro de este último grupo predomina por excelencia el carcinoma ductal de tipo no especial con el 70-80 % de incidencia, seguido del carcinoma lobulillar. Otros subtipos menos frecuentes son el mucinoso, tubular, medular, papilar, metaplásico, entre otros.⁽²⁾

El carcinoma metaplásico engloba un grupo heterogéneo de tumores malignos que son raros e infrecuentes, siendo su incidencia entre el 0.2-1 % de los carcinomas de mama infiltrantes. La primera descripción de un carcinoma metaplásico de la mama fue en 1973, describiéndolo como un carcinoma mamario mixto, compuesto de tejido epitelial y sarcomatoso, y esta definición se le atribuye al Dr. Andrew Huvos y colaboradores.⁽³⁾ Debido a la amplia variación histopatológica que posee, su baja incidencia y los escasos artículos relativos a su estudio actualmente constituye un reto diagnóstico y es confundido con frecuencia con algunas entidades benignas y otras neoplasias. Por ello nos resulta de gran importancia la presentación de este caso.

Presentación del caso

Paciente femenina de 69 años, piel blanca, con antecedentes de buena salud, que acude refiriendo que desde hace varios meses ha notado un aumento de volumen en la mama derecha que se ha ido incrementando en tamaño y comienza con dolor de tipo punzante. Al examen físico se constata un aumento de volumen hacia cuadrante superior externo de la mama derecha, de aproximadamente 10 cm de diámetro, ligeramente doloroso a la palpación, poco móvil, de consistencia dura, adherido a planos profundos, que retrae la piel de la areola. Se palpa una adenomegalia en la región axilar derecha, ligeramente dolorosa. En las cadenas cervicales y supraclaviculares no se palpan ganglios.

Se realizó ultrasonografía de mama que informó imagen heterogénea hacia cuadrante superior externo de la mama derecha, de bordes mal definidos, vascularizada, con un área sólida que mide 22x17 mm, rodeada por edema perilesional, así como la presencia de microcalcificaciones. Se observó en la axila derecha varias adenomegalias, la mayor de estas de 15 mm. Se concluye como BIRADS 5 (Breast imaging-reporting and data system-5).

. Se observa retracción de la piel. Ante los datos recogidos en la anamnesis y los resultados de imagenológicos, sospechan un tumor abscedado de la mama.

Se solicitó citología aspirativa por aguja fina, cuyo diagnóstico anatomopatológico informa: positivo de células neoplásicas malignas; tumor epitelial maligno de alto grado con citomorfología a predominio de células sueltas muy pleomórficas, con marcada atipia nuclear e hiperchromasia, no formación de ductos. No contamos con biomarcadores tumorales en nuestra institución, (fig. 1).

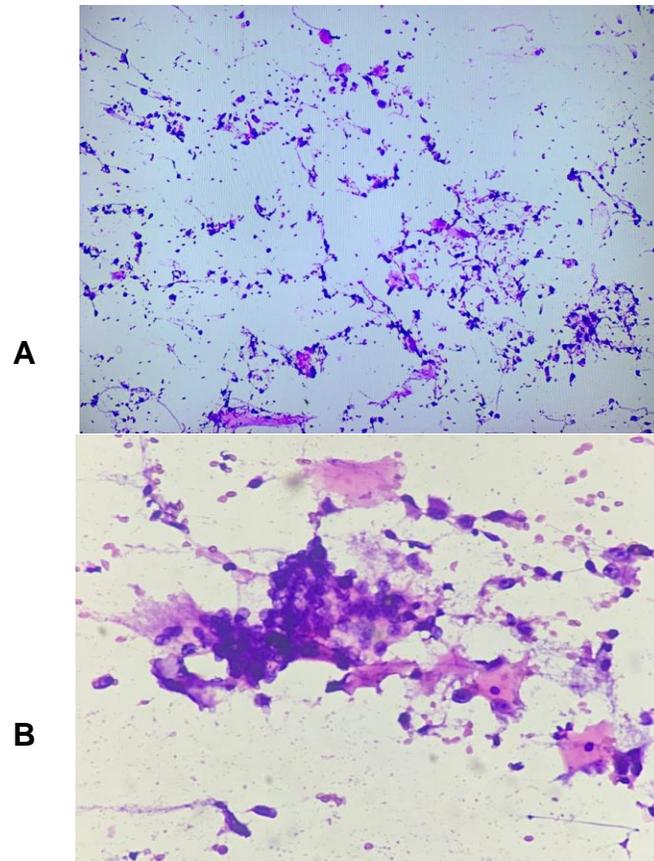


Fig. 1- Extendido citológico. **A,** Se observa la disposición a predominio de células sueltas. **B,** A mayor aumento se observa el pleomorfismo celular y mitosis anómalas. (Coloración Hematoxilina/Eosina 10x y 40x respectivamente),

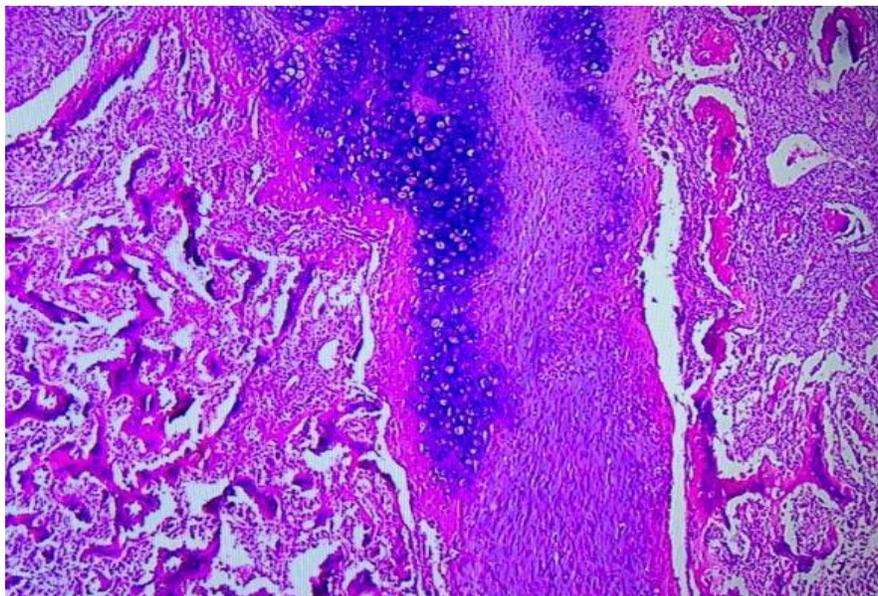
Se sugirió por las características citomorfológicas del estudio, realizar biopsia excisional de la lesión para mayor grado de clasificación.

Se programa intervención quirúrgica. Durante el acto quirúrgico se envía un fragmento de tejido mamario para estudio transoperatorio. El espécimen enviado estaba constituido por porción ovoide de tejido de 0,7 x 0,5 x 0,5 cm, pardo oscuro de consistencia aumentada. Histológicamente se observan características citológicas compatibles con un tumor epitelial maligno productor de matriz osteoide con necrosis asociada, sin poder precisar si es primario o metastásico vs. carcinoma metaplásico de la mama. Con este resultado y ante la sospecha de un carcinoma metaplásico de la mama, deciden realizar mastectomía total

izquierda y envían la pieza quirúrgica para evaluación mediante cortes en parafina.

Se recibe el espécimen quirúrgico en el departamento de anatomía consistente con mama derecha de 22 x 14,5 x 5 cm con fragmento de piel elíptica de 18 cm con areola y pezón, donde se observan puntos focales de retracción. En los cortes seriados se observa hacia cuadrante superior externo y cola, una lesión de aspecto tumoral de 10x8x4,5 cm, bordes irregulares, que es escirro al corte, superficie heterogénea donde alternan áreas amarillentas y otras blanco-grisáceas de consistencia firme, rodeada de hemorragia focal y necrosis. Borde de sección quirúrgica de 0 cm en relación con la piel. Se disecan 9 ganglios.

El estudio microscópico revela infiltración neoplásica constituida por gran heterogeneidad de elementos epiteliales y sarcomatoides entre los que se encuentran células escamosas, células fusiformes, trabéculas óseas y cartílago, con atipia nuclear e hiper cromasia (fig. 2 y 3). Se observó índice mitótico bajo y muy escasos túbulos mamarios neoplásicos mezclados con los elementos fusocelulares antes descritos. Se asociaron abundantes áreas de necrosis. El componente epitelial se encontraba bien diferenciado. Los ganglios disecados mostraron hiperplasia sinusal reactiva, no metástasis (0/9)



A

Fig. 2- Imagen que muestra elementos heterogéneos de estirpe mesenquimal representados por células fusiformes, cartílago y trabéculas óseas. (Coloración Hematoxilina/Eosina 4x)

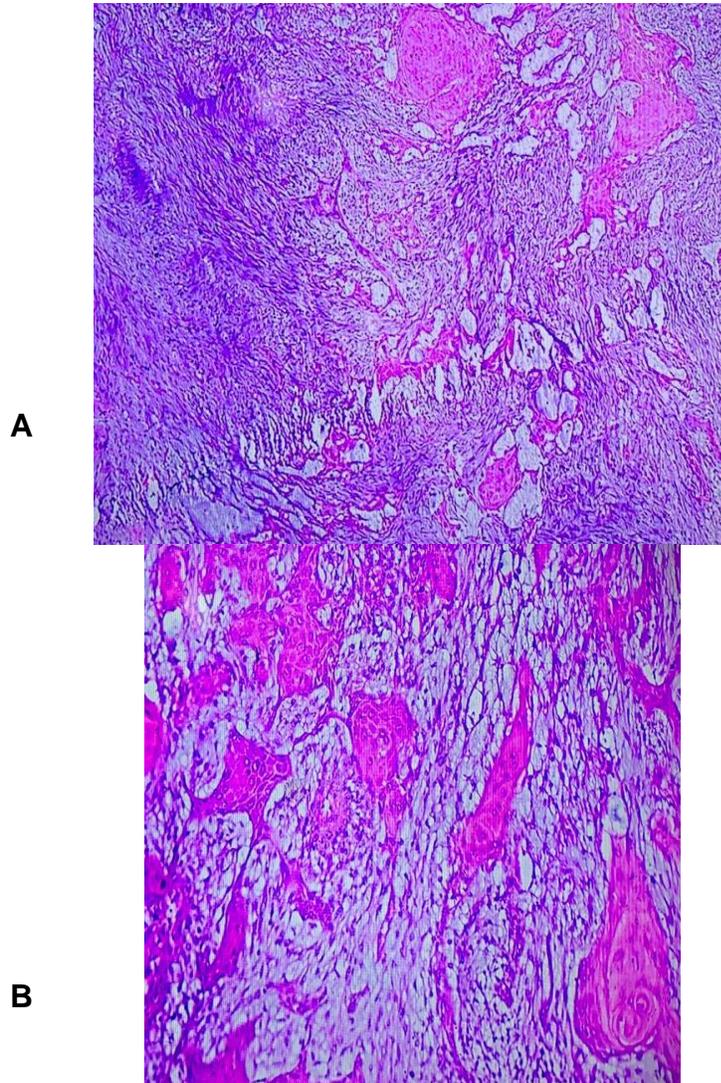


Fig. 3- Elementos epiteliales. **A,** Se observan células escamosas entremezcladas con células fusocelulares. **B,** A mayor aumento se observa la formación de perlas de queratina por las células escamosas. (Coloración Hematoxilina /Eosina 4X y 10x respectivamente).

Se envían muestras para el Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica para estudio inmunohistoquímico que informa: RE negativo, RP

negativo, HER2 negativo, Ki67 positivo (80 %), lo cual lo clasifica como tumor triple negativo y se confirma el informe histológico de carcinoma metaplásico de la mama variante bifásico con diferenciación escamosa.

Discusión

Todos los cánceres de mama pueden presentar pequeñas áreas de metaplasia, sin embargo, el término de carcinoma metaplásico es usado únicamente en tumores densos con focos heterogéneos caracterizados por la presencia de células neoplásicas que presentan diferenciación epitelial escamosa y mesenquimal (fusiformes, condroides, óseas, rabdoides). Dada la diversidad histológica que presentan, se les han dado varios sinónimos, incluyendo carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide, carcinoma con estroma sarcomatoso, carcinoma productor de matriz, carcinoma adenoescamoso y tumor metaplásico con diferenciación fibromatosa, entre otros.⁽⁴⁾ Sin embargo estos términos actualmente no son recomendados, el término aceptado es carcinoma metaplásico de la mama de tipo no especial.⁽⁵⁾

Su etiología es multifactorial aunque en su fisiopatología se mencionan en la literatura el posible origen monoclonal a partir de diversos componentes heterogéneos y las combinaciones de aberraciones genéticas y epigenéticas. Suele diagnosticarse en edades más tardías que el carcinoma ductal infiltrante. La bibliografía revisada abre el diapasón entre los 45 y los 75 años de edad, con un pico mayor de incidencia entre los 55 y los 65 años⁽⁵⁾ coincidiendo con el caso presentado.

Los estudios imagenológicos presentan gran variabilidad de interpretación y suelen confundirse en ocasiones con lesiones benignas o coexistir con las mismas. Los datos ecográficos incluyen masas grandes de bordes microlobulados y los márgenes bien circunscritos en la mayoría de los casos, con áreas sólidas, una ecogenicidad interna compleja o presencia de áreas hipoeoicas y/o quísticas, siendo relacionadas con necrosis y degeneración quística.^(5,6) Estas características imagenológicas unidas al hecho de que suelen

detectarse primeramente por las pacientes al notar aumento de volumen de rápido crecimiento de la mama, apoyan el diagnóstico clínico de carcinoma inflamatorio de la mama en muchos casos, como se ve evidenciado en el nuestro. Por lo anterior se deriva que su diagnóstico definitivo es concerniente al estudio histológico de la lesión apoyado en técnicas de inmunohistoquímica. Según la OMS y las guías actualizadas de patología, histológicamente pueden ser:

- carcinomas epiteliales solamente (se incluyen el carcinoma de células escamosas y el carcinoma adenoescamoso de bajo y alto grado),
- carcinomas sarcomatoides puros (también denominados monofásicos, donde se incluye el carcinoma metaplásico de tipo fibromatosis-like) y los
- carcinomas mixtos o bifásicos constituidos por elementos epiteliales y sarcomatoides de gran heterogeneidad entre los que se pueden encontrar elementos condroides, óseos, rabdoides, angiomasos, lipomatosos, con diferenciación neuroglial, solos o en combinación y pueden mostrar gran variabilidad de espectros desde mínima atipia a una franca malignidad.^(5,6)

El carcinoma metaplásico por lo general suele ser de grandes dimensiones en el momento del diagnóstico, lo que se evidencia en este caso. Los que presentan elementos mesenquimales suelen asociarse con mayor índice de recidiva y metástasis, es por ello crucial la obtención de márgenes quirúrgicos libres. En el caso expuesto el margen a la piel es de 0 cm con infiltración a la dermis. Aunque se trata de tumores altamente agresivos, por lo general no suelen ser multicéntricos, ni presentar adenopatías positivas en el momento del diagnóstico lo cual coincide con el caso presentado, sin embargo, poseen baja respuesta a la terapia neoadyuvante. Se describe la inmunohistoquímica, en los casos en que sea posible, como gran pilar para la detección de los componentes epiteliales de esta lesión que, en algunos casos, suelen estar eclipsados por los elementos mesenquimales.^(6,7)

Actualmente se han ido incorporando la evaluación de los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), receptor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el marcador de proliferación Ki67. Esto se traduce

en la combinación de la clasificación histológica con la molecular agrupando los tumores malignos de mama en cuatro grupos: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo, donde el subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el triple negativo el de peor pronóstico.⁽⁸⁾

El carcinoma metaplásico, según la clasificación molecular es, en un gran porcentaje, triple negativo (RE, RP y Her-2 negativo), como ocurre en este caso. Otros estudios inmunohistoquímicos han mostrado la coexpresión de marcadores epiteliales (Citoqueratinas), mesenquimales (Vimentina) y mioepiteliales, proteína S-100, actina y citoqueratinas de alto peso molecular (34BE12, CAM52, AE1/AE3 y CK7; lo que es compatible con la diferenciación heterogénea de esta variante de carcinoma mamario.^(6,8)

Se plantea que la relación entre el tamaño del tumor, la presencia de metástasis en ganglios regionales y la etapa clínica constituyen factores pronósticos relacionados con la supervivencia de estas pacientes. Estos parámetros en conjunto con el uso de biomarcadores tumorales, no solo han permitido establecer una clasificación más precisa del cáncer de mama, también facilitan un tratamiento oncológico más certero y específico para cada paciente y se considera un factor predictivo de supervivencia o riesgo de recaída de la enfermedad.^(9,10)

La cirugía, en especial la mastectomía, es el proceder más realizado y el de elección, debido a que estos tumores se presentan como grandes masas. En el caso del carcinoma metaplásico y en los tumores triple negativos, aún no se establece un esquema óptimo para el tratamiento adyuvante. Algunos estudios plantean que su aplicación no modifica significativamente los pronósticos de supervivencia, apoyándose en la alta agresividad biológica que los caracteriza y la alta tasa de recaídas. Otros ensayos clínicos y consensos multidisciplinarios abogan por el uso de un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos. El primero obtuvo buenos resultados de supervivencia global en un estudio realizado en Cuba por Soriana *et al.*⁽¹⁰⁾

Son escasos los estudios epidemiológicos del carcinoma metaplásico publicados, por lo que el diagnóstico, tratamiento y pronóstico puede resultar

difícil y no suelen ser concluyentes. Por esta razón resulta necesario conocer y profundizar en esta variante infiltrante de cáncer de mama, particularmente en nuestro centro hospitalario, donde este caso resultó ser el único de esta variante registrado durante un periodo de 10 años. Los criterios divergentes entre los investigadores, las subclasificaciones moleculares existentes y la baja cobertura que presentan muchos centros hospitalarios en cuanto al estudio biomolecular solo demuestra que existe todavía mucho camino por explorar para lograr una mejor calidad en el manejo y tratamiento de estas pacientes.

Referencias bibliográficas

1. McKinnon E, Xiao P. Metaplastic carcinoma of the Breast. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015 139 (6):819-822. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0358-RS>
2. Palmero PJ, Lassard RJ, Juárez ALA, Medina NCA. Cáncer de mama: una visión general. Acta Med Grupo Angeles [Internet]. 2021; 19 (3): 354-360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/101727>
3. Ruiz Jorge L, Alegret Rodríguez M, Machado Puerto I, Llombart-Bosh A. Propuesta de un índice pronóstico cubano en pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes. Patología Rev Latinoam. [Internet]. 2019 [consultado 23/05/2022]; 57:127. http://www.revistapatologia.com/content/250319/2019/1501201245_001.pdf
4. Ortega Marcilla S., Adiego Calvo I., Villalobos Salguero F.J., Laborda Gotor R., Gutierrez Y. José, Gómez I. Vicente. Cáncer de metaplásico de mama: revisión de dos casos clínicos. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2018 [consultado 23/05/2022]; 83(6):606-613. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000600606&lng=es

5. Zhang Y, Toy K, Klee C. Metaplastic breast carcinomas are enriched in markers of tumor-initiating cells and epithelial to mesenchymal transition. *Mod Pathol* [Internet]. 2012 25:178–184. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.167>
6. Martínez-Navarro J, Rodríguez-Pino M, Rodríguez-Navarro V, Fumero-Roldán L. Carcinoma metaplásico sarcomatoide de la mama. Reporte de un caso. *Medisur* [Internet]. 2018 [consultado 24/05/2022]; 16(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3950>
7. Rodríguez Sarria YM, Delisle Ureña G, Sagaró del Campo NM, Escalona Fonseca M. Factores pronósticos y supervivencia de mujeres con cáncer de mama en Santiago de Cuba. *MEDISAN* [Internet]. 2018 Mayo [consultado 10/08/2023]; 22(5):477-482. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000500004&lng=es
8. Rivero-Monterrosa SA, Robles-Pérez KD, Olivi-Marrugo G, Redondo-Bermúdez C. *Rev Colomb Cancerol*. [Internet]. 2016; [consultado 11/05/2023]; 20(4):183---189 <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901516300063>
9. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal*. [Internet]. 2021 [consultado 11/05/2023]; 32(2):155-59. Disponible en: https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2021/Cir_Andal_vol32_n2_09.pdf
10. Soriano García JL, Batista Albuerne N, Tacoronte Martínez R, Concepción I, Lima Pérez M, González González J, *et al*. Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapas tempranas. *RevCubOncol* [Internet]. 2020 [consultado 18/07/2023]; 18(3). Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/45>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Sindelys Marrero y Yaillet M. Almarales

Investigación: Sindelys Marrero y Yaillet M. Almarales

Administración del proyecto: Sindelys Marrero

Supervisión: Yaillet M. Almarales

Visualización: Sindelys Marrero

Redacción – borrador original: Sindelys Marrero

Redacción – revisión y edición: Sindelys Marrero y Yaillet M. Almarales

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de la investigación o publicación del manuscrito.