

## Casos Clínicos

### Cáncer de metaplásico de mama: revisión de dos casos clínicos

Ortega Marcilla S; Adiego Calvo I; Villalobos Salguero FJ; Laborda Gotor R; José Gutierrez Y; Vicente Gómez I.

---

Departamento de Ginecología y Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España).

#### RESUMEN

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer infiltrante que asemeja un carcinoma de alto grado histológico, pero cuya incidencia es muy baja (< 1%). Desde el punto de vista anatomopatológico presenta un componente mixto epitelial y mesenquimal; siendo lo más característico su comportamiento clínico altamente agresivo junto con unas características anatomopatológicas, inmunohistoquímicas concordantes, como son el HER2/neu negativo, los receptores hormonales negativos, el tamaño tumoral grande y el alto grado histológico. Por todo ello, resulta de especial interés conocer esta entidad, con la finalidad de realizar un diagnóstico preciso y llevar a cabo un tratamiento adecuado en estas pacientes. En el presente artículo se presenta la revisión de dos casos clínicos de cáncer de mama metaplásico, diagnosticados y tratados en nuestro Hospital durante el año 2015 y 2018.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de mama metaplásico. Carcinoma in situ. Receptores hormonales, Expresión de HER2/neu. Sarcoma.

#### ABSTRACT

The metaplastic breast cancer is a subtype of an infiltrating breast cancer and it's usually high grade. However it is a rare subtype of cancer (incidence <1%). This cancer has an epithelial and connective tissues, which has an epithelial invador ductal breast cancer with high grade and sarcomas breast. The main characteristic of the metaplastic breast cancer is their high aggressive behavior as clinical as anatomopathological, which immunohistochemical expression is like a triple negative breast cancer. Because of this we consider that their knowledge is very important with the purpose of being diagnosed in women. In this paper it is showed a revision of two cases of metaplastic breast cancer, whose diagnostic and treatment were reported in our Centre.

**KEYWORDS:** Metaplastic breast cancer. In situ breast cancer. Hormon Receptors. HER2/neu. Sarcoma.

---

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer infrecuente que suele diagnosticarse en pacientes de edad avanzada, con unas características anatomopatológicas mixtas asociando un componente epitelial ductal con un componente conectivo/mesenquimal malignos. Según su componente mesenquimal se diferencian varios subtipos de carcinoma metaplásico: sarcomatoso, fibromatoso y angiosarcoma.<sup>1</sup> Está descrito tanto su aparición de novo, como de forma secundaria en aquellas mamas con un antecedente de radioterapia o linfedema crónico secundario a una cirugía de mama previa.<sup>2</sup>

Debido a su rareza, existen pocos datos publicados; por lo que el diagnóstico, tratamiento y pronóstico puede resultar difícil. A menudo, el tratamiento va a estar basado en la cirugía convencional del cáncer de mama asociado a un tratamiento adyuvante similar al de los sarcomas de tejidos musculares que aparecen en las extremidades y tórax. Así pues, el tratamiento quirúrgico será cirugía conservadora de mama vs mastectomía total simple; siguiendo los mismos criterios que se usan en la cirugía del carcinoma ductal infiltrante de mama con asociación de biopsia selectiva de ganglio centinela o bien linfadenectomía cuando exista afectación ganglionar (la cual solamente está presente entre el 1-20% de los casos).<sup>3</sup> En cuanto, al tratamiento adyuvante no existe un consenso claro establecido, pero suele estar basado en la asociación de radioterapia y quimioterapia. Esto implica, la necesidad de un abordaje multidisciplinar en Centros Hospitalarios de Referencia que debiera incluir a ginecólogos, anatomopatólogos, radiólogos, radioterapeutas y oncólogos; con el propósito de ofrecer a las pacientes el tratamiento más adecuado y un asesoramiento individualizado. El factor pronóstico más importante, parece ser el tamaño tumoral, y es vital en la cirugía la obtención de márgenes quirúrgicos libres. Aunque se tratan de tumores altamente agresivos, no suelen ser multicéntricos, ni presentar adenopatías positivas en el momento diagnóstico.

## CASOS CLÍNICOS

El primer caso es una paciente de 47 años nuligesta y premenopáusica diagnosticada y tratada en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, durante el año 2015. Se trataba de una paciente fumadora, sin otros

antecedentes médico/quirúrgicos de interés. La paciente acudió a nuestra Consulta tras palparse un nódulo en la mama izquierda. En la exploración mamaria se objetivó un nódulo de 30 x 30mm en CSI de mama izquierda de contorno irregular, no fijo. No se palpaban adenopatías. Ante estos hallazgos se solicitó una mamografía + biopsia con aspiración gruesa (BAG), revelando los siguientes datos:

- Estudio radiológico: nódulo sólido, de contornos irregulares, sospechoso de malignidad de 27mm de diámetro. Asociado a microcalcificaciones en su interior (BIRADS 4). No adenopatías sospechosas.
- BAG: lesión fusocelular con atipia leve e inmunorreactividad con queratinas (34-beta-E12, CK 5/6, p63, CK17 y CK8) compatible con carcinoma metaplásico tipo fibromatosis.
- RM: realce nodular en plano posterior de CSI de mama izquierda de 33x32x27.5mm con criterios de malignidad, con nódulo adyacente acorde a multifocalidad. Se descarta multicentricidad y adenopatías sospechosas. *Figura 1 y 2.*
- Estudio de extensión: negativo.

Con los siguientes hallazgos se decidió en el Comité de Tumores de Patología Mamaria, realizar una tumorectomía con biopsia selectiva de ganglio centinela de mama izquierda.

El estudio anatomopatológico definitivo confirmó un carcinoma metaplásico (Carcinoma fusocelular fibromatosis-like) de 2cm de diámetro máximo, márgenes libres y crecimiento unifocal. Grado 2, Score 6. Ausencia de invasión linfovascular, de tejido cutáneo y de vasos dérmicos. IHQ: positividad para CKAE1/AE3, CK34BE12, CK5/6, vimentina, actina músculo liso, p63 y CD10. Por otro lado, receptores de estrógeno y progesterona, HER2, CD34, E-cadherina, Desmina, EMA y beta-catenina negativos. Se aisló un único ganglio centinela, realizado según técnica convencional, con resultado negativo. Clasificación TNM: pT2N0. Estadio FIGO IIA

En el Comité se consensuó el tratamiento adyuvante basado en la asociación de radioterapia glandular seguido de 4 ciclos de quimioterapia con Taxanos y Antraciclina.

El segundo caso es una paciente de 67 años de edad entre cuyos antecedentes personales destacaba únicamente un carcinoma de mama ductal in situ derecho (CDIS) tratado en nuestro Hospital mediante cirugía conservadora de mama (cuadrantectomía) seguido de radioterapia y hormonoterapia con Tamoxifeno (como quimioprevención durante 5 años) en el año 2010. Desde entonces, seguía sus controles

anuales rutinarios con normalidad en la Unidad de Proceso de Mama.

En enero del 2018, la paciente consultó por la reciente aparición de un nuevo nódulo palpable de 2-3 cm en la mama derecha, coincidiendo con un traumatismo fortuito sobre dicha mama.

En la exploración clínica se detectó un nódulo de 2-3 cm de diámetro mal definido y bordes irregulares en el cuadrante superexterno de mama derecha, que no retraía la piel. No presentaba otras alteraciones en el complejo areola pezón y tampoco se detectaron adenopatías palpables.

Se solicitó un estudio mamario completo con mamografía y biopsia mediante aspiración con aguja gruesa (BAG) complementario cuyos resultados fueron:

- Mamografía/ ecografía de mama: Mama derecha con área hipocóica de distribución irregular y calcificaciones distróficas en CSE de 30 mm. Mama izquierda sin hallazgos de malignidad. (Figura 3, 4,5)
- BAG: tumoración mesenquimal fusocelular con aislada actividad sin atipia con aislada actividad mitótica sugestivo de proceso benigno o de proceso de baja agresividad. A descartar fascitis nodular, carcinoma fusocelular o tumor Phyllodes. Actina: positivo. CK AE1/AE3: positivo. p63: positivo (+). CK 5/6: negativo. Receptores de progesterona y estrógeno: negativos. Herb 2: negativo.
- Estudio de extensión: negativo.

Ante los anteriores hallazgos, se le practicó una cirugía conservadora de mama derecha (tumorectomía) en marzo del 2018. Cuyo resultado anatomopatológico definitivo en diferido fue: Carcinoma de mama metaplásico de células fusiformes con diferenciación heteróloga a osteosarcoma, de 36 mm de diámetro con componente de osteosarcoma g2. SB: 7. Ki 67 20%. p63 (+). ILV dudosa; márgenes quirúrgicos afectos. Ausencia de carcinoma intraductal in situ, ausencia de carcinoma lobulillar in situ. Microcalcificaciones en el seno de la tumoración.

El estudio inmunohistoquímico fue: CKAE1/AE3 negativo, CK 5/6. Negativas, CK 34BE12: negativos. p63: positividad aislada. Corroborando el diagnóstico de carcinoma metaplásico con diferenciación sarcomatosa o osteosarcoma. Clasificación pTNM: pT2pNx.

Tras el diagnóstico definitivo de Carcinoma metaplásico de mama con componente sarcomatoso, se expuso el caso en el Comité de Tumores de

Patología Mamaria del Hospital consensuándose como tratamiento la realización de una mastectomía total simple de mama derecha asociada a biopsia selectiva de ganglio centinela axilar derecha mediante método convencional. Dicha cirugía fue realizada en el mes de abril del 2018.

El resultado anatomopatológico final fue: dos ganglios centinelas con resultado negativo y con ausencia de invasión linfovascular. En la pieza de la mastectomía: aislados focos microscópicos residuales de carcinoma metaplásico y células fusiformes con diferenciación heteróloga de tipo osteosarcoma; márgenes quirúrgicos libres. Además, microcalcificaciones aisladas intraductales y adenosis esclerosante. Clasificación pTNM: pT2N0. Estadio FIGO IIA.

Como tratamiento adyuvante se decidió: quimioterapia en régimen de 4 ciclos con taxanos y antraciclinas.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de mama metaplásico con diferenciación a osteosarcoma presenta un comportamiento muy agresivo a pesar de su baja incidencia en la población. En nuestro Centro la incidencia en los últimos 5 años ha sido del 0,14% de un total de 1460 cánceres de mama tratados en él. Esto implica que existan muy pocos estudios sobre él, con la consiguiente dificultad añadida tanto en el diagnóstico de la entidad, como a la hora de establecer un consenso en el tratamiento, seguimiento y pronóstico; de ahí la importancia de conocer este tipo histológico de cáncer de mama e intentar arrojar luz sobre el mismo.

Entre los factores de riesgo, se describen los mismos que para los sarcomas localizados en otros tejidos musculares, como puedan ser el antecedente de radioterapia, tamoxifeno, traumatismo o linfedema secundario a una cirugía previa. En nuestra serie de casos, se identificó una paciente en la que sí se presentaban estos factores de riesgo: radioterapia y tamoxifeno, como tratamiento administrado previamente por un carcinoma de mama in situ.

El diagnóstico definitivo es siempre anatomopatológico, pero puede resultar complejo. Es necesaria la obtención de la muestra mediante biopsia por aspiración gruesa (BAG) o vacío (VAG).<sup>4</sup> Se trata de tumores que presentan un componente epitelial agresivo con alto grado histológico (g2-3), generalmente con ausencia de receptores hormonales y el HER2/neu negativo. Resulta relevante tanto la experiencia del anatomopatólogo

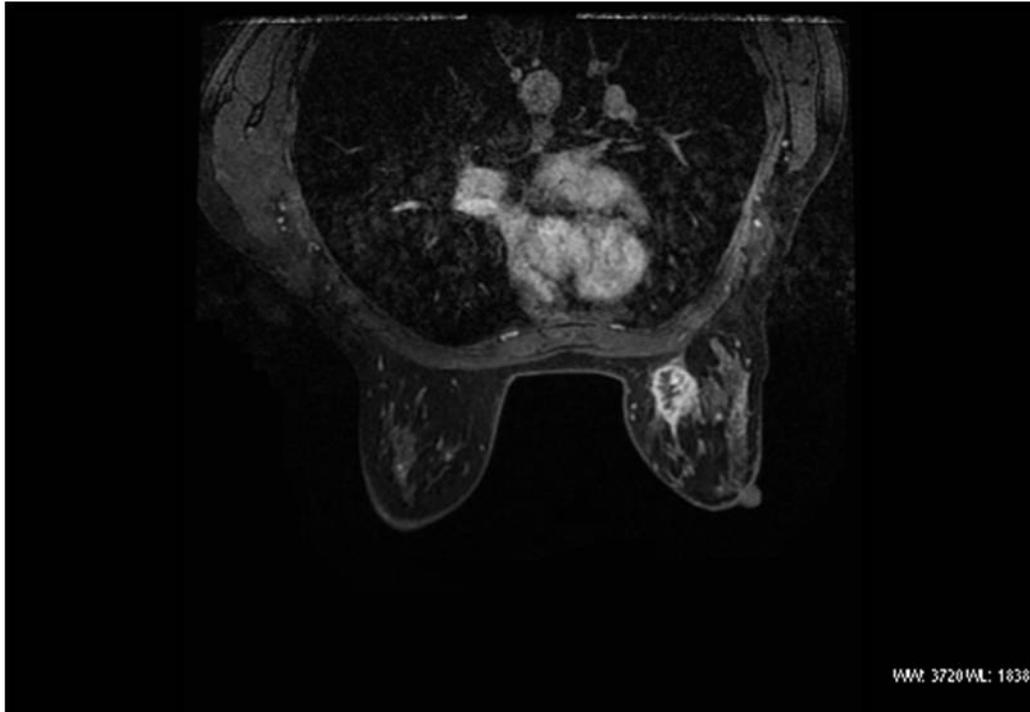
como las técnicas de inmunohistoquímica. En lo referente a estas últimas destacan las características típicas de tumores mesenquimales benignos (tales como el Phyllodes), pero con la diferencia de presentar el p63 positivo.<sup>6</sup> En nuestra serie se describe un caso de carcinoma metaplásico de tipo sarcomatoide y otro fibromatosolike.

Debido al bajo número de series publicadas no existe consenso en el tratamiento. No obstante, el más adecuado parece ser la asociación de cirugía mamaria basándose en los protocolos actuales del manejo del cáncer infiltrante de mama incluyendo la asociación de ganglio centinela o linfadenectomía con la obtención de márgenes quirúrgicos libres.<sup>5</sup> Posteriormente, lo más común es asociar radioterapia/quimioterapia adyuvante siguiendo los mismos criterios que en el manejo de los sarcomas musculares. Siguiendo estas pautas, en el primer caso expuesto se realizó una cirugía mamaria seguido de radioterapia glandular y posterior administración de quimioterapia; y en el segundo caso sólo quimioterapia, dado que se había realizado una mastectomía total simple y los ganglios axilares resultaron negativos (no siendo preciso pues la administración de radioterapia).<sup>7,8,9</sup>

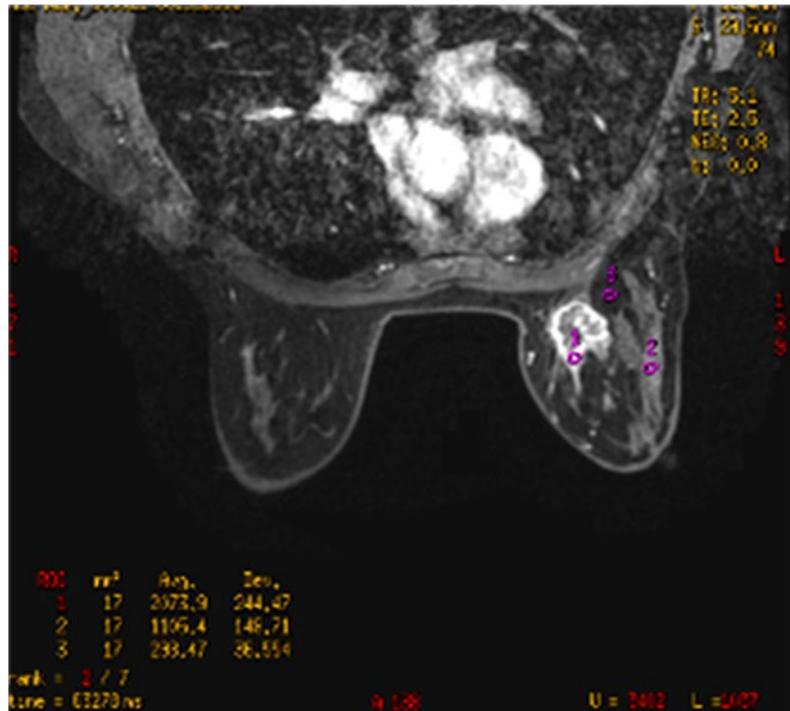
## BIBLIOGRAFÍA

1. Ángel Lazo-Valladares, Marco Fallas-Muñoz, Eduardo Alfaro-Alcocer. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión de 6 casos diagnosticados en el Hospital México, durante el período 2000-2006. Acta méd. costarric vol.49 n.4 San José Oct. 2007.
2. Rashmi Chugh, MD; Michael S Sabel, MD; Mary Feng, MD. Breast Sarcoma: Treatment. Uptodate 2018.
3. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. PublicacionesSEGO, Juny 2017.
4. Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19(1):48-55.106. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. Radiol Clin North Am 2007;45(1):45-67.
5. Al-Benna S; Poggeman K; Steinau HU, Steinstrasser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. Breast Cancer Res Treat 2010: 12:6-19.
6. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Hernández-Hernández B, Bautista-Piña V, Labastida-Almendaro S, Rodríguez-Cuevas S. [Metaplastic carcinoma of the breast and the impact of the p63 and cytokeratin 5/6: experience of 40 patients]. Ginecol Obstet Mex. 2016 Mar;84(3):127-35. Spanish. PubMed PMID: 27424438.
7. Barrow BJ; Danian NA; Gutman H; et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast: retrospective review of the MD Anderson experience. Radiother Oncol 199; 52:173.
8. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE et al. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. Am J Surg 2008, 196: 559.
9. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v8-30..

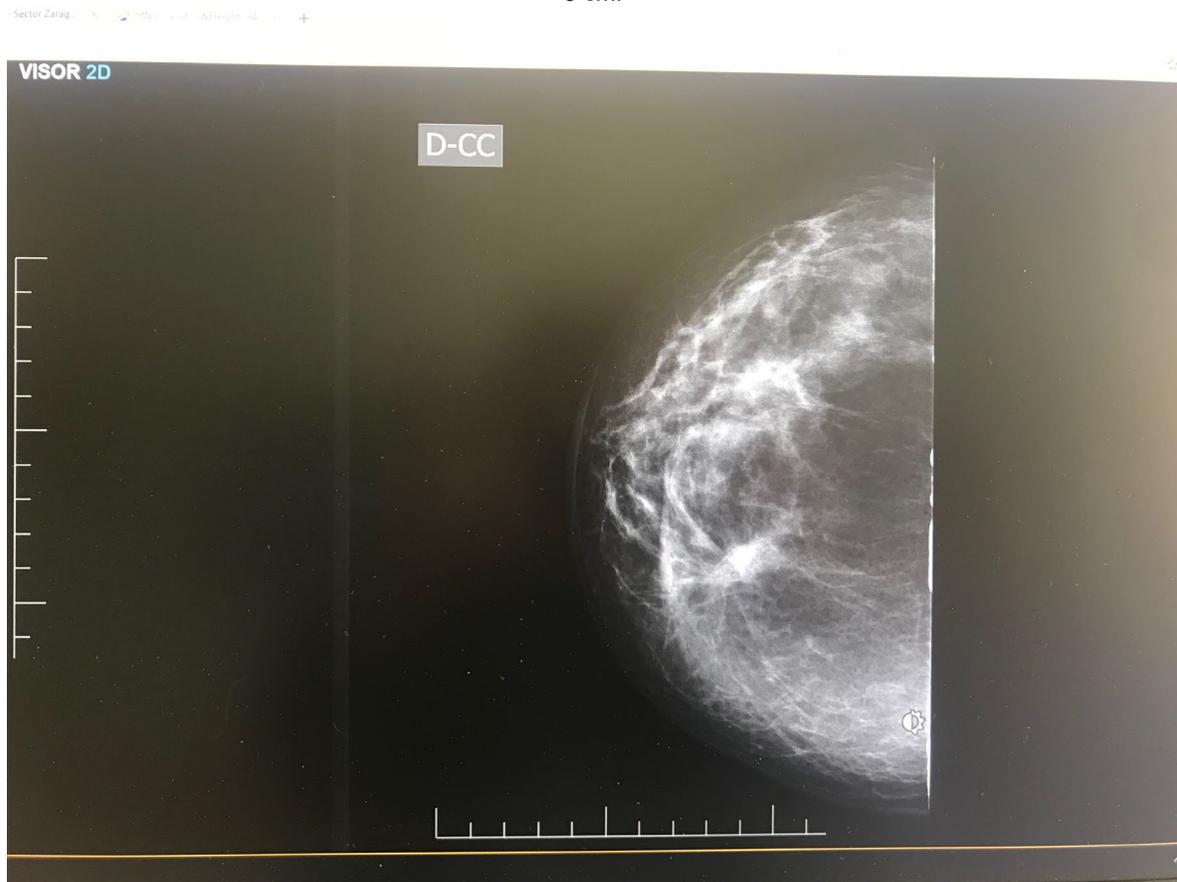
**Figura 1:** RM: Secuencia axial FSE potenciada en T1 (estudio dinámico al primer minuto de la inyección de gadolinio): realce nodular en plano posterior de CSI de MI con criterios morfofuncionales sospechosos de malignidad.



**Figura 2:** Curvas funcionales en secuencia dinámica T1. ROI 1: región periférica del tumor con curva tipo 2 (meseta) sospechosa de malignidad ROI 2: tejido glandular y ROI 3: tejido graso circundante con curvas funcionales inespecíficas.



**Figura 3:** Mamografía: Lesión con calcificaciones distróficas en cuadrante superexterno de mama derecha de 3 cm.



**Figura 4:** Ecografía de mama derecha donde se objetiva punción con aspiración con aguja gruesa (BAG) ecoguiada de la lesión



**Figura 5:** Ecografía de mama derecha: área hipoecoica con calcificación distrófica en CSE de mama derecha de 3 cm.

