

CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA. EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA DEL SOH-IVSS

DANIEL LÓPEZ, KATHERYNE KOURY, GUILLERMO PIÑA, TATIANA FANDIÑO, JOSEPMILLY PEÑA, JOSÉ MUÑOZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El carcinoma metaplásico de mama es un tipo de cáncer de mama poco frecuente y de comportamiento agresivo. Comprende el 1 %-2 % de todos los cánceres de mama. **OBJETIVO:** Describir las características clínicas de las pacientes diagnosticadas con carcinoma metaplásico de mama; evaluadas y tratadas en el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS durante el período 2005-2015. **MÉTODO:** Es un estudio retrospectivo, descriptivo no experimental. La muestra está constituida de 6 pacientes. **RESULTADOS:** La edad promedio de nuestras pacientes fue de 56,8 años, 66 % fue diagnosticado en estadio III, la progresión local se observó en el 32 % de los casos. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 75,6 y 80,2 meses respectivamente. **CONCLUSIÓN:** Comportamiento similar al revisado en la literatura mundial, se trata de una entidad agresiva, que continúa diagnosticándose en estadios avanzados, sin embargo, el tratamiento debe continuar los mismos parámetros del carcinoma ductal y lobulillar clásico; el objetivo de las posteriores revisiones y de los estudios experimentales hacia patrones genéticos de comportamiento de la enfermedad, pudiese contribuir a realizar un diagnóstico precoz de la misma, y por lo tanto disminuir sus porcentajes de recaídas y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, mama, estadio, metaplásico, sobrevida.

SUMMARY

The metaplastic breast carcinoma is a rare type of breast cancer and its aggressive behavior. It comprises the 1 %-2 % of all the breast cancer. **OBJECTIVE:** To describe the clinical characteristics of patients diagnosed with breast carcinoma metaplastic; evaluated and treated at the Oncology Hospital of IVSS Service during the period 2005-2015. **METHOD:** A retrospective, descriptive and non-experimental study was performed. The sample consists of 6 patients. **RESULTS:** The average age of our patients was 56.8 years old, 66 % were diagnosed with stage III, the local progression was observed in 32 % of the cases. The progression free survival and the overall survival were 75.6 and 80.2 months, respectively. **CONCLUSION:** In our review the metaplastic breast carcinoma, has a similar course how we revised in the world literature, behavior is an aggressive entity that continues diagnosed in advanced stages, but treatment must continue the same parameters with the ductal carcinoma and the classic lobulillar carcinoma; the purpose of subsequent revisions and the experimental studies to genetic patterns of behavior of the disease, could help us to make an early diagnosis of the same, and therefore reduce their rates of the relapse and mortality.

KEY WORDS: Carcinoma, breast, stage, metaplastic, super life.

Recibido: 19/05/017 Revisado:22/06/2017

Aceptado para publicación: 25/09/2017

Correspondencia: Dr. Daniel López. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, Caracas, Venezuela.
E-mail:daniel_lopez62@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma metaplásico de mama fue descrito por primera vez en 1973 por Huvos y col., fue definido como un carcinoma mamario mixto, compuesto de tejido epitelial y sarcomatoso ⁽¹⁾. Debido a la amplia variación histopatológica, constituye un reto diagnóstico y es confundido con frecuencia con algunas entidades benignas y otras neoplasias ⁽²⁾. El carcinoma invasor de mama muestra ocasionalmente un componente menor de metaplasia, ya sean características de carcinoma escamoso como mesenquimal, sin embargo, cuando el componente metaplásico abarca una proporción significativa dentro del tumor, es denominado entonces carcinoma metaplásico; aunque entre los autores existen diferentes puntos de corte, (usualmente mayor al 10 % según algunos autores, mayor o igual al 20 %; o inclusive mayor o igual al 50 % ⁽³⁾). Más allá, el cáncer metaplásico tiene un comportamiento más agresivo y peores resultados cuando se compara con el adenocarcinoma de mama típico ⁽²⁾.

El carcinoma metaplásico de mama es el término que arropa a una heterogénea variedad de cáncer caracterizado por la presencia de células neoplásicas que presentan diferenciación escamosa y mesenquimal, pudiendo ser células ahusadas, condroides, óseas, o 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. A pesar de ser un grupo heterogéneo, el 90 % son triple negativo y tienen mutación del gen TP53 ⁽⁴⁾.

El carcinoma metaplásico se puede desarrollar en el sitio anatómico de otras condiciones benignas como papilomas, adenomas de pezón

y lesiones esclerosantes complejas, cicatriz radial o tejido mamario ectópico. Difiere del adenocarcinoma típico en diversas variables clínico patológicas, incluyendo: pacientes de edad avanzada, tumores voluminosos, menor enfermedad ganglionar, riesgo elevado de recurrencia, potencial elevado de metástasis hematógena, ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona. De igual forma, la gran mayoría de los casos resulta negativa para la sobre expresión del HER2 y su amplificación tanto por inmuno histoquímica y/o hibridación *in situ*. Estos hallazgos, combinados con los perfiles de mRNA, indican que la mayoría de los carcinomas metaplásicos son triple negativos al igual que los tipos basaloides. Sin embargo, estos últimos tienen una respuesta totalmente diferente a la quimioterapia, mientras que el CMM presenta ese patrón de quimio resistencia, reduciendo la respuesta del tumor al tratamiento, y haciendo que varios estudios dirijan su objetivo a determinar parámetros que definan *targets*, sobre todo en recaídas y metástasis de carcinoma metaplásico de mama ⁽¹⁻⁸⁾.

En Venezuela, las experiencias publicadas consisten en casos clínicos por Velázquez y col. ⁽⁵⁾ del Hospital Oncológico Padre Machado, Romero y col. ⁽⁶⁾ del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” de Caracas, y una revisión de diez años de experiencia del Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” en Valencia, publicada por Muñoz Y col. ⁽⁷⁾, con una muestra de 8 pacientes.

MÉTODO

El objetivo del trabajo es hacer una revisión de los pacientes diagnosticados y tratados en el servicio de patología mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS de Caracas, durante el período 2005 al 2015.

Se realizó una revisión retrospectiva no experimental de las 6 pacientes con diagnóstico

de carcinoma metaplásico de mama, encontradas en el registro de tumores del hospital, revisando las características clínicas, imaginológicas y de seguimiento de las mismas.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 6 historias, de un registro de 2 886 casos de cáncer de mamas tratadas en nuestro centro durante el período 2005-2015, obteniendo un 0,2 % de los casos para carcinoma metaplásico de mama. Todas fueron de sexo femenino, con edades comprendidas entre 40 a 85 años, con un promedio de 56,8 años; 33,33 % de las pacientes tienen antecedentes familiares positivos para cáncer de mama. Una de las pacientes (16,67 %) presenta también neurofibromatosis.

Cabe destacar que a pesar de que la mayoría de las pacientes fueron cánceres de mama localmente avanzados solo en el 16,67 % de los casos fue reportado como un BIRADS 4, 50 % tuvo un diagnóstico mamográfico de probablemente benigno o benigno; y el 33,33 % tuvo un diagnóstico de BIRADS 0. Por el contrario, la sospecha diagnóstica mediante ultrasonido se obtuvo en el 50 % de los casos (BIRADS 4 y 5). Solo el 33,33 % de las pacientes tienen PAAF reportados positivo para malignidad, el 66,67 %, el diagnóstico está confirmado mediante biopsia por aguja gruesa. En el 33 % de los casos existe correlación citológica e histopatológica.

En cuanto a la variedad histológica, el 33,33 % es carcinoma metaplásico puro variedad células escamosas, 50 % tuvo diferenciación matriz condroide y 16,67 % tuvo diferenciación mixta con células fusiformes y escamosas.

La inmunohistoquímica reporta positividad para RE en 16,67 % y RP y HER 2neu en 1,67 %. El 66,67 % de las pacientes fue triple negativa. En 33,33 % de las pacientes el Ki 67 es mayor al 50 %. Otros marcadores inmunohistoquímicos

registrados fueron: P53 (positivo en 16,67 % de los casos) vimentina (positiva en el 16,67 % de los casos), citoqueratina 7, y AE 1-3 (positiva en 16,67 % respectivamente).

Al momento del diagnóstico, el 66,67 % fue estadio III, 50 % de las pacientes se presentó con eritema, edema, extensión clínica piel (T4) y 16,66 %, T3, T2 y T1 respectivamente. El 66,67 % de los casos tuvo afectación ganglionar al momento del diagnóstico, el 33,33 % con plastrón ganglionar, en nuestra revisión no hubo pacientes con metástasis. El 50 % de los casos recibió terapia neoadyuvante, y de estas, el 33,33 % recibió dos líneas de tratamiento, obteniendo solo una respuesta parcial de la misma en el 16,67 % de los casos.

A pesar de ser un tumor poco frecuente, y la mayoría de las casuísticas tienen escasos números, la cirugía se describe en la mayoría de las series; en nuestro hospital el 83,36 % se le practicó una mastectomía radical modificada, 16,67 % una mastectomía total, porque ya previamente había sido disecada. El 33,33 % de las pacientes recibió quimioterapia adyuvante y radioterapia como parte de su tratamiento multimodal, respectivamente. La sobrevida libre de progresión fue de 75,6 meses (3-132 meses) y la sobrevida global fue de 80,2 meses (rango comprendido entre 26-132 meses). La progresión documentada en el 32 % de los casos fue local.

DISCUSIÓN

Desde el año 2000, el carcinoma metaplásico de mama fue definido por la OMS por primera vez, como un subtipo diferente patológico. 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. Desde entonces, ha habido revisiones continuas en la OMS acerca de la clasificación y hallazgos

histopatológicos ⁽⁵⁾.

La OMS clasifica al carcinoma metaplásico de mama en tipo epitelial puro (carcinoma escamoso, carcinoma fusocelular, carcinoma adenoescamoso) y mixto epitelial/mesenquimatoso (carcinoma con metaplasia ósea, carcinoma con metaplasia condroide, carcinoma productor de matriz y carcinosarcoma). Otra clasificación que se usa con frecuencia es la de Wargotz and Norris, la cual establece cinco (5) subtipos: células escamosas, células fusiformes, carcinosarcoma, carcinoma productor de matriz y con células gigantes osteoclasticas. La variante de carcinoma metaplásico fusocelular de bajo grado “*fibromatosis-like*”, ha sido revisada recientemente debido a su bajo potencial metastásico ⁽²⁾.

Diferentes estudios han tratado de definir si este tipo de cáncer se origina de la transformación de varias líneas celulares en la glándula mamaria, o si son células en diferentes estadios de diferenciación. Inicialmente se pensó que podría originarse de células pluripotenciales o células mioepiteliales, dado que estas son capaces de mostrar los patrones de diferenciación observados en el carcinoma metaplásico ⁽⁴⁾. Otro fascinante e inexplorado tema es el hecho de que este tipo de cáncer pudiese constituir un fenotipo convergente (el resultado final de diversas combinaciones de aberraciones genéticas y epigenéticas). En consonancia con este concepto, está el hecho de que tanto el carcinoma escamocelular de alto grado y el carcinoma mioepitelial puede tener áreas evidentes de morfología celular ahusada, y obviamente constituida en su mayoría por células ahusadas, y ambos son clasificados como carcinoma metaplásico con metaplasia fusocelular. Determinar si estos diferentes tipos de carcinomas fusocelulares son comandados por aberraciones genéticas o epigenéticas similares será crucial en el entendimiento de la patogénesis de estas lesiones y su clasificación. Este tipo de cáncer está caracterizado generalmente por

inestabilidad genética elevada, y portar una elevada copia de mutaciones genéticas, similar a las observadas en los otros tumores triple negativos ⁽⁵⁾.

Salimoglu y col., identificaron 8 pacientes con carcinoma escamoso puro y tres con histologías mixtas: carcinomas escamosos y con diferenciación ósea ⁽⁹⁾. En las publicaciones que revisamos relacionadas con CMM, lo que se observa usualmente son casos clínicos donde se describen los hallazgos histológicos y los diferentes subtipos definidos en las clasificaciones patológicas. En nuestra serie tuvimos un caso (16,67 %) con células fusiformes y escamosas (mixto), dos casos (33,33 %) puros de células escamosas; y tres casos (50 %) productores de matriz condroide.

Revisando la literatura, existe un caso publicado de una paciente portadora de neurofibromatosis (NF), con carcinoma metaplásico de mama. La asociación entre ambas entidades es extremadamente rara, sin embargo, la NF es un trastorno multi-sistémico autosómico dominante, asociado con varias neoplasias tales como gliomas ópticos y tumores de la vaina de los nervios periféricos. Existen tres casos publicados en la literatura inglesa, de pacientes portadoras de NF1 y carcinoma metaplásico de mama ⁽¹¹⁾. En nuestra serie, evidenciamos una paciente con dicha asociación.

Rakha y col., publicó una revisión de varias series de casos de hospitales entre el Reino Unido, Singapur, Suiza, Gales, China, España y Holanda, en el cual reunieron 405 pacientes con diagnóstico de carcinoma metaplásico diagnosticadas entre 1991 y 2002. Hicieron especial énfasis en definir las características histopatológicas de cada una de las lesiones; estatus inmunohistoquímico, estatus hormonal de las pacientes (pre o pos menopausia), tratamiento recibido, desarrollo de recurrencia y supervivencia global. Ellos identificaron algunos detalles que les permitieron establecer algunas diferencias

entre las pacientes con cáncer metaplásico de mama, partiendo del punto de que evaluaron grupos orientales vs., occidentales. Por ejemplo, las pacientes asiáticas tuvieron mayor sobrevida, pudiendo tratarse que las pacientes occidentales fueran diagnosticadas mayormente en estadios avanzados; adicionalmente, las asiáticas recibieron con mayor frecuencia mastectomía y quimioterapia, cuando se compararon los protocolos de tratamiento. Otro aspecto que consideraron fue excluir a las pacientes estadio IV de los protocolos de estudio; de ese modo lograron mejorar el análisis de resultados, siendo estos similares a las series publicadas de carcinoma de mama convencional, por lo que el pronóstico del CMM no tendría que ser diferente a este. Finalmente, es importante mencionar que de este análisis concluyeron que los diferentes tipos de cáncer metaplásico de mama están asociados con diferentes resultados. Por ejemplo, el carcinoma productor de matriz tuvo el mejor resultado, por su parte, los de células fusiformes y escamosos, fueron asociados a peores pronósticos; y se consideró a ambos como una variable de pronóstico independiente⁽³⁾.

Según la literatura en general, el carcinoma metaplásico de mama afecta con mayor frecuencia a mujeres mayores de 55 años^(10,11). El promedio de edad del grupo evaluado fue de 56,8 años. Para Salimoglu y col.⁽⁹⁾, la mediana encontrada fue de 57,8 años, con un rango entre 43 a 73 años; Rakha y col., encontraron un promedio de 60 años con un rango entre 27 y 96 años⁽³⁾. En un estudio poblacional de 892 pacientes con CMM publicado por Pezzi y col., se comparó a dicho grupo con un grupo de pacientes con carcinoma de mama no metaplásico y se encontró que las primeras fueron de mayor edad, con tumores de mayor tamaño y diagnosticadas en estadios más avanzados, con inmunohistoquímica negativa para receptores de estrógeno y poco diferenciados⁽¹²⁾.

Se ha sugerido la relación entre el tamaño

tumoral, y tasas de recurrencia y sobrevida; sin embargo, existen otros estudios que no logran demostrar dicha relación^(5,6). Además de ser tumores grandes, suelen ser de rápido crecimiento. En nuestra serie, el 83,33 % de las pacientes tuvo un tumor mayor de 2 cm; pero una característica adicional, es que el 50 % de ellas tuvo un T4 clínico. La serie de casos publicada por Salimoglu y col., en 2015, encontraron 657 pacientes tratadas por cáncer de mama durante 6 años (2009-2014), de las cuales 11 fueron diagnosticadas con CMM⁽⁹⁾. El 100 % debutó con tumor palpable y doloroso de la mama. Solo una paciente tenía antecedentes de cáncer de mama y había sido operada previamente por cáncer. Rahka y col.⁽³⁾, Ross J⁽¹⁰⁾, Agrawal T y col.⁽¹¹⁾ describen el compromiso ganglionar entre 8 % a 4 % de los casos. Puede metastatizar a pulmón y hueso, de preferencia por vía hematogena⁽¹⁾. Nuestra serie difiere de las revisadas porque tuvimos un 66,67 % de compromiso ganglionar y no tuvimos pacientes en estadio IV, sin embargo, cabe destacar que el 66,6 % de las pacientes fueron cánceres de mama localmente avanzados y de ellas el 50 % fueron estadios IIIB.

En cuanto al tratamiento, el régimen óptimo no está claramente establecido. Definitivamente la mastectomía es la cirugía más frecuente realizada, sobre todo porque las pacientes presentan tumores voluminosos, receptores negativos, con patrón de quimio resistencia, reduciendo la respuesta del tumor al tratamiento. Sin embargo, algunas investigaciones han mostrado que no hay diferencia en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global entre las pacientes a las cuales se les realizó una mastectomía vs., una cirugía preservadora de mama^(3,10). En nuestra serie, la mastectomía radical modificada fue la intervención quirúrgica más frecuente con un 83,36 % de los casos, al igual que la experiencia reportada por Muñoz V⁽⁷⁾; el 16,67 % de nuestras pacientes se practicó una mastectomía total, (esta paciente ya previamente había sido operada

en otro centro). Diferentes publicaciones de la literatura nacional describen reportes de casos, lo que ratifica una vez más la poca frecuencia y la dificultad en el diagnóstico de este tipo de lesiones. Romero y col., informan de una paciente de 28 años, con diagnóstico de carcinoma metaplásico, portadora de prótesis mamaria, a la cual se le realizó una mastectomía radical modificada tipo Madden preservadora de piel ⁽⁶⁾. El caso presentado por Agrawal y col., reporta cáncer metaplásico con diferenciación condroide extensa, la conducta de inicio ante un tumor T2N0M0 fue la mastectomía radical ⁽¹¹⁾. Velázquez y col., describen el manejo de una paciente con carcinoma metaplásico de mama, que había sido operada en otro centro una cirugía preservadora de mama y disección axilar, a la cual se decidió completar la mastectomía y se realizó reconstrucción inmediata con músculo dorsal ancho y prótesis ⁽⁵⁾. Reiterando una vez más el manejo debe ser multidisciplinario para obtener un mayor beneficio para la paciente.

Para Rahka y col. ⁽³⁾ la quimioterapia en estos casos puede tener beneficios significativos, sin embargo, pareciera evidente que el beneficio disminuye en los estadios tempranos. Existen autores que la consideran menos efectiva en los pacientes con cáncer metaplásico. Por otro lado, no identificaron beneficios a la asociación de radioterapia y mejores resultados.

En la revisión de casos de Salimoglu y col., el seguimiento de las pacientes fue durante un período promedio de 15 meses (6-40 meses) evidenció solo una paciente fallecida por falla cardíaca, no identificándose recaídas locales o a distancia. La supervivencia global fue de 90 % ⁽⁹⁾. La experiencia publicada por Muñoz y col. ⁽⁷⁾, en 9 pacientes posterior a un seguimiento de 14 años, 8 pacientes presentaron una supervivencia global en 5 años de 77,4 %.

En nuestra revisión, tuvimos una paciente (1,66 %) sin seguimiento registrado, por lo que la supervivencia libre de progresión en 5 pacientes

(83,3 %) tuvo un promedio de 75,6 meses (entre 3 y 132 meses) y la supervivencia global fue de 80,2 meses (24-132 meses).

Hasta el momento, y en base a los datos extraídos de nuestras pacientes, el carcinoma metaplásico de mama constituye el 0,2 % del total de pacientes tratadas en el servicio. Este tiene un comportamiento similar al revisado en la literatura mundial. Son pacientes con un promedio de edad por encima de los 55 años, con tumores voluminosos al momento del diagnóstico, con una frecuencia de afectación ganglionar que ronda al 30 %, sin embargo, nuestra serie muestra un mayor porcentaje de afectación ganglionar llegando este último a 66,67 %. La expresión de receptores hormonales y HER 2neu; las tasas de supervivencia y recaída tiene un patrón similar al reportado en diversas revisiones bibliográficas. Sería conveniente continuar evaluando las características de las pacientes con este diagnóstico y correlacionarla con el total de pacientes tratadas en el servicio para tener una proyección más amplia de la situación de del carcinoma metaplásico en el país, ya que estamos en uno de los principales centros de referencia de tratamiento y seguimiento del cáncer en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Mc Kinnon E, Xiao P. Metaplastic carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;139:819-822.
2. Abd El hafez A, El-aty Shawky A. Analysis of metaplastic breast carcinoma: FNAC; histopathology and immunohistochemistry are complementary for diagnosis. *Breast Dis.* 2013;34 67-75.
3. Rahka E A, Tan P H, Varga Z, Tse G M, Shaaban A M, Climent F, et al. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: A multi- institutional study. *Br J Cancer.* 2015;11:283-289.
4. Chaundhry US, Yang L, Askenland R, Fajardo L. Metaplastic breast cancer in a patient with neurofibromatosis. Case report. *J Clin Imaging Sci.* 2015;5:17.

5. Velásquez Y, Barrios G, Smaili N, Suárez J, Tirado E, Quintero C. Carcinoma metaplásico de mama, a propósito de un caso. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(2):108-110.
6. Romero VAM, Peña J, Chacín B, Parra J. Carcinoma metaplásico de mama en una paciente menor de 30 años. *Rev Venez Oncol.* 2013;25(1):39-45.
7. Muñoz V, Prince J, Dos Santos T, Ramos S, Malaspina M, Saldívar F. Carcinoma metaplásico de mama: Revisión de casos en 15 años. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño". *Rev Venez Oncol.* 2016;28(2):87-91.
8. Weigelt B, Eberle C, Cowell C, Ng C, Reis-Filho J. Metaplastic breast carcinoma: More than a special type. Disponible en: URL: <http://www.nature.com/nrc/journal/v14/n3/full/nrc3637.html>.
9. Salimoglu S, Sert I, Emiroglu M, Karaali C, Kuzukiram D, Kirmizi Y et al. Metaplastic breast carcinoma: Analysis of clinical and pathologic characteristics. A case series. *J Breast Health.* 2016;12:63-66.
10. Ross J, Bavde S, Wang K, Sheehan C, Boguniewicz A, Otto G, et al. Genomic profiling of advanced-stage, metaplastic breast carcinoma by next-generation sequencing reveals frequent, targetable genomic abnormalities and potential new treatment options. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:642-649.
11. Agrawal T, Shrinivas T, Permi H, Kukreja P, Shetty J. Metaplastic carcinoma of breast with extensive chondroid differentiation: A case report with review of literatura. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):ED11-13.
12. 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;14:166-173.