

Carcinosarcoma mamario una rara entidad con pronóstico fatal. A propósito de un caso

José Sebastián Villalón-López,¹ Rosalía Souto-del Bosque,² Marco Vinicio Alonso-Briones,³ Ana Patricia Trujillo-de Anda⁴

Resumen

Antecedentes: los carcinomas metaplásticos de la glándula mamaria son un grupo heterogéneo de neoplasias con pobre pronóstico en comparación con el carcinoma ductal invasor. Corresponden a menos de 1% del total de las neoplasias malignas de la glándula mamaria. Casi siempre se manifiestan como tumores de alto grado con menor índice de metástasis ganglionares y menor expresión de receptores de estrógeno y progesterona, Her2 y mayor expresión de Her1 y Ki-67.

Caso clínico: se reporta el caso de una mujer de 52 años de edad con carcinosarcoma mamario que se manifiesta con un tumor mamario izquierdo, fungado, ulcerado, polipoide, de 18 cm de diámetro, con metástasis ganglionares al momento del diagnóstico. Recibió tratamiento multimodal con quimioterapia neoadyuvante seguida de mastectomía y quimioterapia complementaria; evolucionó con metástasis pulmonares y recurrencia local masiva. Falleció por complicaciones derivadas de la enfermedad.

Conclusiones: los carcinomas metaplásticos de la glándula mamaria son padecimientos sumamente raros. Debido a la naturaleza de la enfermedad y su forma de presentación el pronóstico es pobre. Existen varios subtipos histológicos basados en estudios de hematoxilina y eosina o tinciones de inmunohistoquímica. El tratamiento debe ser multimodal (cirugía, radioterapia y quimioterapia) para obtener mejores resultados.

Palabras clave: carcinosarcoma, cáncer de mama, cáncer, carcinoma metaplástico.

Abstract

Background: breast metaplastic carcinomas are a heterogeneous group of neoplasms that exhibit a poor prognosis compared with invasive ductal carcinoma. Correspond less than 1% of all malignant neoplasms of the mammary gland. They usually present as high-grade tumors with a lower rate of lymph node metastases and decreased expression of estrogen and progesterone receptors and Her2 and increased expression of Her1 and Ki-67.

Clinical case: we report a 52 year old woman with a breast carcinosarcoma presented with a left breast tumor fungated, ulcerated, polypoid and 18 cm in major diameter with lymph node metastases at diagnosis. She received multimodal management with neoadjuvant chemotherapy, followed by mastectomy and adjuvant chemotherapy; she presented progression of the disease with lung metastases and local massive recurrence, eventually died from complications associated to the disease.

Conclusions: metaplastic carcinomas of the breast are extremely rare entities. Due the nature of disease and presentation, the prognosis is poor in these patients. There are several histologic subtypes based on studies of hematoxylin and eosin and immunohistochemical stains. It requires multimodal therapy (surgery, radiotherapy and chemotherapy) for best results.

Key words: carcinosarcoma, breast cancer, cancer, metaplastic breast carcinoma.

Introducción

En Estados Unidos el cáncer de mama es la primera causa de consulta por cáncer; la incidencia para el año 2012 se estimó en 226,870 casos nuevos, lo que representa 29% del total de las neoplasias malignas en la mujer, también se estimaron alrededor de 72,590 muertes atribuibles a esta enfermedad, que representan 26% del total de las muertes por cáncer.¹

En México, en el 2006, de acuerdo con el perfil epidemiológico de los tumores malignos, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar de las neoplasias en la población general seguido solamente por el cáncer de piel; en la mujer ocupa el primer lugar de las neoplasias malignas diagnosticadas. En ese mismo año se diagnosticaron 13,706 casos nuevos de cáncer de mama, que corresponden a 12.9% del total de

¹ Servicio de Oncología Quirúrgica, Unidad Médica de Alta Especialidad 48; León, Guanajuato.

² Servicio de Radioterapia.

³ Servicio de Oncología Médica.

⁴ Servicio de Patología.

Unidad Médica de Alta Especialidad 1; León, Guanajuato, México

Correspondencia:

Dr. José Sebastián Villalón López

Servicio de Oncología Quirúrgica.

Unidad Médica de Alta Especialidad 48; Instituto Mexicano del Seguro Social.

Boulevard Adolfo López Mateos e Insurgentes SN
León 37000 Guanajuato, México.

Tel.: (477)-717-4800 ext. 31389

jsvillalon@yahoo.com

Recibido: 14 de marzo 2012

Aceptado: 29 de septiembre 2012

los tumores malignos en la mujer. En cuanto a la mortalidad, en el 2008 se registraron 4,835 defunciones atribuibles al cáncer de mama que representaron 14.1%; con una tasa de 8.9 defunciones por cada 100,000 habitantes.²

Los tumores metaplásicos de la glándula mamaria representan 1% del total de los casos de cáncer de mama. Son neoplasias mamarias con conducta biológica y pronóstico adverso cuando se comparan con el carcinoma ductal invasor.³

Puesto que la enfermedad casi siempre se manifiesta en etapas avanzadas su diagnóstico es difícil por métodos convencionales; para categorizar la neoplasia se requieren tinciones especiales de inmunohistoquímica.⁴

Caso clínico

Paciente femenina de 52 años de edad, que fue enviada al servicio de Oncología Quirúrgica de la Unidad Médica de Alta Especialidad 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tenía un tumor en la glándula mamaria izquierda polipoide, fungado y ulcerado de 5×4 cm de diámetro mayor, libre en relación con el pectoral, pétreo, sangrante, firmemente adherido al parénquima mamario. También tenía un conglomerado de adenopatías axilares ipsilaterales de 3 cm de diámetro, móviles entre sí, e irregulares, pétreas ubicadas en los niveles I y II, las regiones supraclaviculares sin evidencia de metástasis. Los estudios de extensión tumoral (radiografía de tórax, ultrasonido hepático, pruebas de funcionamiento hepático y gammagrama óseo) se reportaron dentro de la normalidad; no se realizó mastografía por las condiciones locales de la enfermedad. La biopsia de la lesión teñida con hematoxilina y eosina demostró que se trataba de una neoplasia maligna anaplásica, con elementos epiteliales y fusocelulares no concluyentes de carcinosarcoma mamario izquierdo. Puesto que se requirió la complementación del estudio histopatológico de la biopsia mediante tinciones de inmunohistoquímica, el material de la biopsia se envió para su estudio.

La paciente tenía antecedentes de autodetección del tumor mamario izquierdo seis meses previos a su llegada a la atención médica. Acudió a un hospital de primer nivel de atención donde la mastografía de escrutinio se reportó con cambios probablemente benignos. Recibió tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroides hasta que fue valorada en un hospital de segundo nivel de atención con el tumor polipoideo, y fue referida a un tercer nivel de atención.

Debido a la extensión inicial de la enfermedad, de acuerdo a la clasificación TNM, que correspondió a cT4b, cN2, M0, etapa IIIB, se recomendó tratamiento neoadyuvante con quimioterapia; recibió dos ciclos con docetaxel (Taxo-

tere®) 120 mg (80 mg/m^2 de superficie corporal [SC]), 4-epirubicina 100 mg (60 mg/m^2 SC) y ciclofosfamida 1000 mg (600 mg/m^2 SC) ciclos cada 21 días. Al término de ese tratamiento tuvo progresión clínica de la enfermedad manifestada por incremento del volumen inicial de la lesión, que alcanzó 18 cm de diámetro.

Debido a la progresión clínica local de la enfermedad fue enviada a la consulta quirúrgica en donde se actualizaron los estudios de extensión tumoral, que resultaron normales, por lo que se decidió operarla. Se le realizó mastectomía de limpieza (Toillete) izquierda, con resección de ambos músculos pectorales por extensión tumoral directa a la pared del tórax. También se efectuó linfadenectomía axilar hasta el nivel III (Figura 1). Se dio de alta del hospital al segundo día de la cirugía, sin complicaciones aparentes.

El reporte histopatológico final fue de neoplasia maligna de alto grado de la glándula mamaria izquierda, con un tumor de 18×16 cm de diámetro, con áreas fusocelulares en 60% de la neoplasia estudiada (panel A Figura 2) y componente de células de carcinoma ductal infiltrante en 40% del tumor, sugerentes de carcinosarcoma mamario (panel B, Figura 2); metástasis en 13 de 13 ganglios linfáticos del contenido axilar, tres de ellos con ruptura de la cápsula e invasión de tejidos blandos periaxilares. El perfil inmunohistoquímico de la lesión demostró citoqueratina AE-1 y AE-3 fuertemente positivo en las células neoplásicas del componente epitelial (panel A Figura 3), vimentina igualmente positiva en las células neoplásicas del componente fusocelular (panel B Figura 3), HER2 positivo 3+, actina positivo en el 20% (focal) y p53 positivo en 20% (focal), proteína s-100 negativo al igual que los receptores de es-



Figura 1. Pieza de mastectomía radical de un tumor mamario fungante, ulcerado y polipoide. Nótense las adenopatías en la prolongación axilar (flechas).

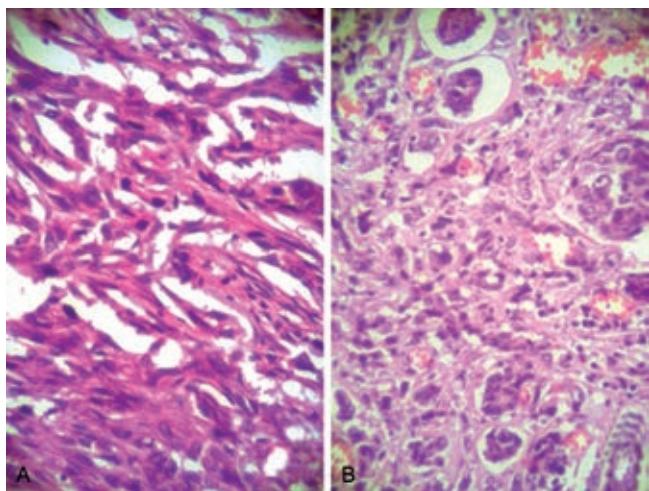


Figura 2. Microfotografía de luz con hematoxilina y eosina que muestran elementos con un patrón fusocelular (panel A) y elementos de un carcinoma ductal infiltrante (panel B) (400 AR).

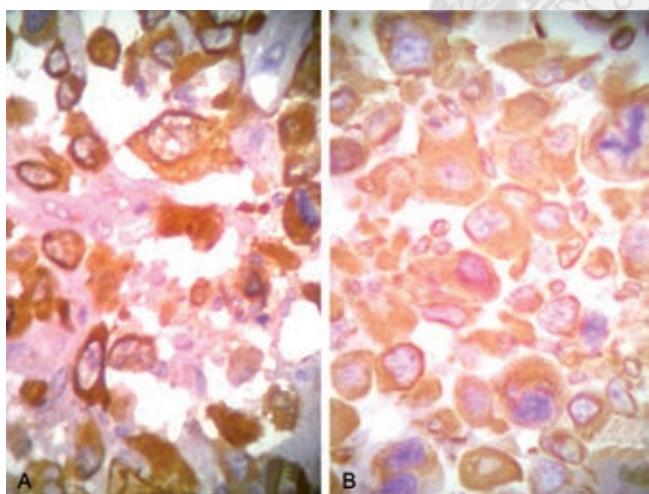


Figura 3. Tinción de inmunohistoquímica de la lesión que muestra alta positividad a citoqueratina (panel A) y vimentina (panel B) (400 AR).

trógeno y progesterona que también fueron negativos. El diagnóstico histológico fue de carcinoma metaplásico de la glándula mamaria compatible con carcinosarcoma mamario izquierdo.

La paciente recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia, con paclitaxel 220 mg (165mg/m² SC) y capecitabine (Xeloda®) 1500 mg (1000mg/m² SC). Al cuarto ciclo de tratamiento se le encontró un derrame pleural izquierdo y metástasis pulmonares; la paciente decidió abandonar el tratamiento.

Tres meses después la paciente experimentó la progresión de la enfermedad y metástasis masivas contralaterales

en la pared torácica y la glándula mamaria derecha en donde le apareció una ulceración de 90% de la piel.

La paciente decidió retomar el tratamiento paliativo con quimioterapia y recibió dos ciclos con docetaxel (Taxotere®) 135 mg (85mg/m² SC) y gemcitabine (Gemzar®) 1600 mg días 1 y 8 (1200 mg/m² SC).

Ingresó a la Unidad dos semanas después del último ciclo de quimioterapia por disnea y deterioro del estado general. Se le realizó una toracocentesis paliativa con resultó en mejoría clínica parcial de la mecánica ventilatoria. Falleció a consecuencia de la insuficiencia respiratoria por metástasis pulmonares bilaterales múltiples y progresión de la enfermedad.

Discusión

El carcinoma metaplásico de la glándula mamaria representa menos de 1% del total de las neoplasias malignas de la mama; suele aparecer después de la séptima década de la vida, con un pico de incidencia aproximado a los 61 años de edad.³

Wargotz y su grupo intentaron agrupar estos carcinomas metaplásicos de la mama mediante la división en cinco variedades diferentes: carcinomas productores de matriz, carcinomas fusocelulares, carcinosarcoma mamario, carcinoma de células escamosas de origen ductal y carcinoma metaplásico de células gigantes osteoclásticas.⁴⁻⁸

Estas neoplasias de la glándula mamaria son un grupo heterogéneo que comparte algunas características patológicas, tienen elementos epiteliales y no-epiteliales. El término carcinosarcoma mamario se utiliza para neoplasias malignas de la glándula mamaria de origen bifásico, con al menos 50% del tumor compuesto de elementos fusocelulares que consisten en células en huso y con patrones de crecimiento ligados a sarcoma (sarcoma-like), incluidos los elementos heterogéneos semejantes a hueso y cartílago, además de un carcinoma compuesto por células escamosas largas, ductales o mixtas, que está contiguo o admitido al componente sarcomatoso.^{3,6} El componente sarcomatoso de la neoplasia suele ser inmunorreactivo a varios marcadores, incluidas las citoqueratinas 1 y 3 incluso en 55%, EMA en 21%, vimentina en 98%, actina en 77% y la proteína s-100 se expresa en hasta en el 60% de las células neoplásicas.⁶

Los receptores de estrógeno y progesterona suelen ser negativos en los carcinomas metaplásicos de la glándula mamaria, sólo aparecen en 3.9 y 5.9% de los casos y el Her2 sólo aparece en 15.7% de los tumores.^{9,10} EGFR se ha identificado incluso en 70 a 80% de los casos^{11,12} y se ha demostrado mayor expresión de Ki-67 incluso en 35.5 ± 26.2%.⁹

Estos factores se han asociado con mal pronóstico de la enfermedad, excepto en el estudio de Kyu-Hyoung y su

grupo¹⁰ del Hospital Universitario Nacional de Seoul en donde se revisaron 51 pacientes con carcinoma metaplásico de la glándula mamaria, de las que 41 tenían tumores triple negativo (TNMC) y 10 tumores no triple negativo (NTNMC), sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. La supervivencia global a tres años es de 93.4% en los TNMC vs 58.2% en los NTNMC, con una *p* de 0.007, con sobreexpresión del HER2, NTNMC, tamaño tumoral mayor de 3 cm y metástasis ganglionares, factores pronósticos de supervivencia global en el análisis univariado y en el análisis multivariado. Los NTNMC y el estado ganglionar fueron los factores pronósticos independientes para supervivencia global. No hubo diferencias en supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos estudiados. Esos investigadores concluyeron que las pacientes con carcinomas metaplásicos de la glándula mamaria triple negativo tienen mejor pronóstico de supervivencia global de la enfermedad cuando se comparan con pacientes con tumores no-triple negativos. Se requiere más investigación al respecto con la finalidad de explorar los mecanismos de la enfermedad.

Se ha reportado una baja incidencia de metástasis ganglionares por carcinomas metaplásicos de la glándula mamaria en comparación con el carcinoma ductal. Las pacientes con ganglios negativos (N0) suelen representar de 50 a 78.1% de los casos.^{3,13} Los carcinomas metaplásicos de la glándula mamaria tienen más tumores poco diferenciados incluso 67.8% de los casos en comparación con 38.8% del carcinoma ductal y habitualmente los tumores son de mayor tamaño, con límites de 0.9 a 19 cm de largo.⁶ En un reporte de caso, Esses KM y sus colaboradores, del University of South Alabama Medical Center, reportaron un tumor de 22 cm de diámetro.¹⁴

Las características mastográficas de los carcinomas metaplásicos de la mama revelan tumores microlobulados o debidamente circunscritos en un patrón mamario predominantemente graso o heterogéneo-denso. No suele haber asociación con microcalcificaciones o distorsión de la arquitectura mamaria.^{15,16} Por eso han llegado a confundirse con lesiones de riesgo bajo de malignidad.

El examen sonográfico suele revelar tumores bien circunscritos o microlobulados, pueden ser masas con áreas sólidas y quísticas, con márgenes infiltrantes.¹⁶

Las imágenes de resonancia magnética nuclear muestran lesiones de contornos irregulares con espículaciones. Las señales con intensidad T2 muestran un patrón moteado con áreas de hiperseñal que intercalan con áreas de iso o hiposeñal o hiperseñales intratumorales homogéneas; en raras ocasiones también suelen mostrar un patrón isointenso.¹⁷

El tratamiento óptimo del carcinoma metaplásico de la glándula mamaria es aún motivo de controversia pues debido a lo infrecuente de la enfermedad no hay un patrón de referencia para el tratamiento.

El tratamiento quirúrgico de elección del carcinoma metaplásico de la glándula mamaria es la mastectomía radical, debido a más de tumores mayores de 5 cm de diámetro al momento del diagnóstico. Sin embargo, la cirugía conservadora se ha empleado en varias series^{3,9,10,13,18,19} y suele estar reservada para pacientes con tumores menores de 5 cm de diámetro y sin metástasis axilares.

Tseng y Martinez¹⁸ evaluaron la utilidad de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma metaplásico de la mama en una revisión de más de 1,500 pacientes del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute. En el análisis multivariado encontraron que las pacientes que recibieron radioterapia tuvieron mayor supervivencia global y específica de la enfermedad, que las pacientes que no la recibían, independientemente del tipo de cirugía utilizada.

La quimioterapia ha sido adyuvante de la cirugía y radioterapia, la falta de respuesta de los regímenes de tratamiento convencionales sugiere que deben indicarse fármacos innovadores.

No hay un régimen de tratamiento estándar en estas pacientes. Ante el elevado margen de positividad de EGFR (70 a 80%) se ha propuesto la indicación de inhibidores de la tirosina cinasa, como gefitinib (Iressa[®]) o cetuximab (Erbitux[®]), aunque aún no está aprobado su uso en esta neoplasia.¹¹

En el carcinoma metaplásico de la mama se han identificado como factores pronósticos adversos: la edad, subtipo carcinosarcoma, tumores mayores de 5 cm o con invasión a la piel o pectoral, metástasis ganglionares y metástasis a distancia.¹⁸ Las metástasis óseas y pulmonares son las más frecuentes en la enfermedad.³

Conclusiones

Los tumores metaplásicos de la glándula mamaria son raros, el diagnóstico debe basarse en estudios de hematoxilina y eosina, con confirmación mediante marcadores de inmunohistoquímica. Tienen diferencias significativas con el carcinoma ductal invasor. Es habitual encontrar la enfermedad en etapas más avanzadas, y se ha descrito mayor número de tumores poco diferenciados con receptores de estrógeno, progesterona, Her2 negativos, Ki-67 y Her1 positivos. Las metástasis axilares ocurren con menor frecuencia. Se requiere que el diagnóstico de la enfermedad sea temprano, con tratamiento agresivo con radioterapia complementaria a la cirugía (mastectomía o cirugía conservadora). La quimioterapia debe incluir agentes terapéuticos innovadores; las terapias blanco deben considerarse en este tipo de tumores siempre que expresen el marcador EGFR.

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. (consultado el 20 julio 2012). Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.pdf
3. Tzu-Chieh C, Chia-Siu W, Shin-Cheh C, Miin-Fu C. Metaplastic carcinomas of the breast. J Surg Oncol 1999;71:220-225.
4. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. Hum Pathol 1989;20:628-635.
5. Wargotz ES, Does PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. Hum Pathol 1989;20:732-740.
6. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. Cancer 1989;64:1490-1499.
7. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. Cancer 1990;65:272-276.
8. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. Hum Pathol 1990;21:1142-1150.
9. 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;120:627-637.
10. Lim KH, Oh DY, Chie EK, Han W, Sa Im, Kim TY, et al. Metaplastic breast carcinoma: Clinicopathologic features and prognostic value of triple negativity. Jpn J Clin Oncol 2010;40:112-118.
11. Leibl S, Moinfar F. Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR (Her-1): potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? J Clin Pathol 2005;58:700-704.
12. Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, et al. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic *in situ* hybridization analysis. Breast Cancer Res 2005;7:R1028-R1035.
13. 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.
14. Esses KM, Hagmaier RM, Blanchard SA, Lazarchick JJ, Riker AI. Carcinosarcoma of the breast: two case reports and review of the literature. Cases J 2009;2:15.
15. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1997;169:709-712.
16. Günham-Bilgen I, Memis A, Üstün EE, Zekioğlu O, Özdemir N. Metaplastic Carcinoma of the Breast: Clinical, Mammographic, and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. AJR Am J Roentgenol 2002;178:1421-1425.
17. Velasco M, Santamaría G, Ganau S, Farrús B, Zanón G, Romagosa C, et al. MRI of Metaplastic Carcinoma of the Breast. AJR Am J Roentgenol 2005;184:1274-1278.
18. Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic Breast Cancer: To Radiate or Not to Radiate? Ann Surg Oncol 2011;18:94-103.
19. Dave G, Cosmatos H, Do T, Lodin K, Varshney D. Metaplastic carcinoma of the breast: A retrospective review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:771-775.