

CONTENIDO

COMUNICACIONES

▶ Abstract

▶ PDF

▶ Comentarios

▶ Título

▶ Resumen

▶ Introducción

▶ Material

▶ Resultados

▶ Discusión

▶ Conclusiones

▶ Referencias

▶ Imágenes

CARCINOMA METAPLÁSICO VERSUS CARCINOSARCOMA DE MAMA. ¿DOS NOMBRES, UNA ENTIDAD?. REVISIÓN DE 7 CASOS.

B. Pérez-Mies, D. Hardisson, E. Tejerina, I. Esteban, A. Suárez.

Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

IV-CVHAP 2001 COMUNICACIÓN-E - 040

Fecha recepción: 14/02/2001

Fecha publicación: 06/05/2001

Evaluación: Ver "Taller de Patología de la Mama"

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Carcinoma Metaplásico (CM) y el Carcinosarcoma (CS) de mama son tumores inusuales que plantean problemas de nomenclatura y diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron los 7 tumores diagnosticados como CM o CS desde 1990. Se revisaron: edad, localización, tamaño, tipo y grado del componente epitelial, tipo de diferenciación mesenquimal y status ganglionar. Se realizó estudio inmunohistoquímico y se recogieron datos del tratamiento y seguimiento de las pacientes.

RESULTADOS: La edad media fue de 61 años (rango: 30-80 años). El 42,8% de los tumores se localizaron en CSE. El tamaño medio fue de 4,1 cm (rango: 2-11 cm). Histológicamente, 6 casos se diagnosticaron como CM y sólo 1 como CS. En todos los tumores el componente epitelial correspondió a un carcinoma ductal de alto grado. Entre los CM la diferenciación condroide fue la más frecuente (57%), 1 caso presentó diferenciación escamosa pura y otro patrón fibrohistiocitario. El componente mesenquimal del CS fue tipo sarcoma pleomórfico. El 30% de los casos tenían metástasis ganglionares axilares. No existieron metástasis a distancia. Todas las pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia adyuvante. Cuatro pacientes permanecen asintomáticas en la actualidad (seguimiento medio: 4 años; rango: 3 meses-7 años). Una paciente falleció por el tumor. No se pudo hacer seguimiento de dos pacientes.

CONCLUSIÓN: El CM y el CS de mama son un grupo heterogéneo de tumores con doble diferenciación, epitelial y mesenquimal. Hasta ahora se asumía que en los CM el componente mesenquimal surge de la desdiferenciación del epitelio mientras que el término CS se reserva para aquellas neoplasias bifásicas donde se demuestra por inmunohistoquímica o microscopía electrónica la independencia de ambos componentes. Sin embargo, estudios recientes sugieren un único origen de la célula tumoral en ambas lesiones, lo que apunta a que en realidad pueda tratarse de una única entidad con dos nombres diferentes.

Palabras clave: carcinosarcoma | carcinoma metaplásico | mama



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

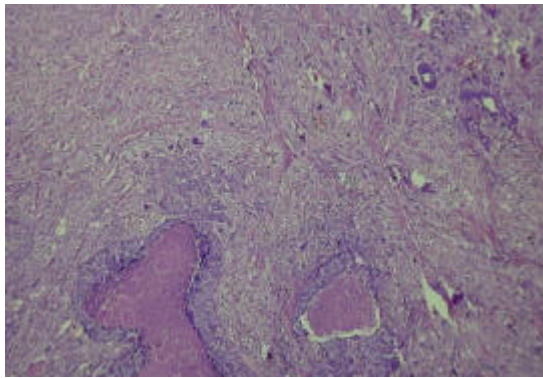


Figura 4.

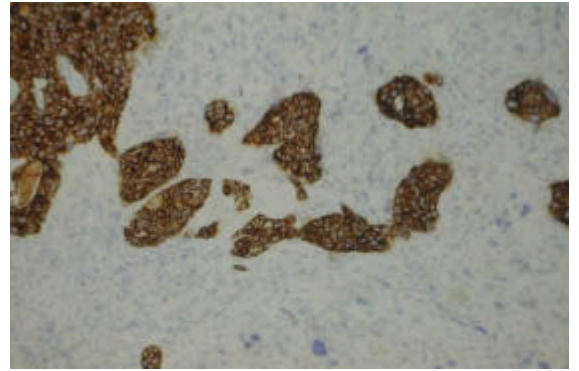


Figura 5.

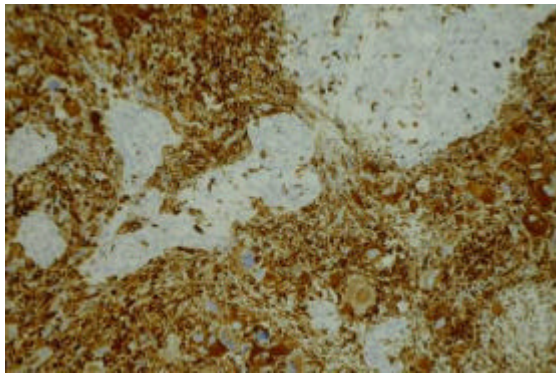


Figura 6.

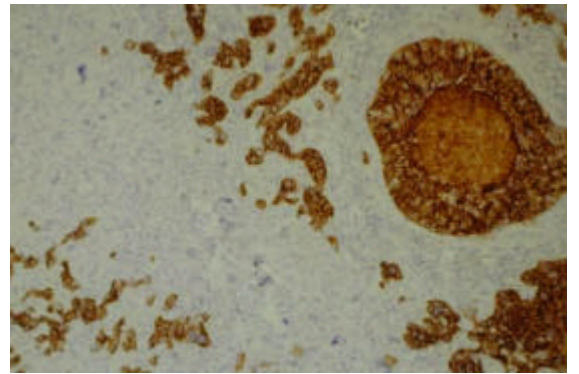


Figura 7.

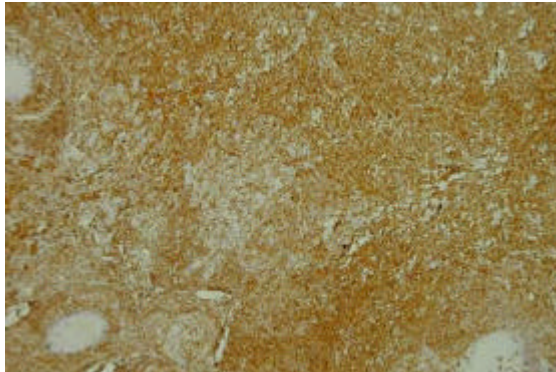


Figura 8.

Tabla 1: Datos generales de las pacientes.
Tabla 2: Resultados de Inmunohistoquímica.

INTRODUCCION

Los carcinomas metaplásicos y los carcinosarcomas son neoplasias infrecuentes en la mama que se caracterizan por mezclar un componente epitelial y un componente mesenquimal que puede adoptar un fenotipo variable (escamoso, óseo, condroide, fusiforme...) (1-12). La falta de consenso en cuanto a la naturaleza de estos tumores ha originado una nomenclatura confusa: carcinoma de células fusiformes, carcinoma metaplásico, carcinosarcoma, carcinoma epidermoide con estroma pseudosarcomatoso, carcinoma con metaplasia pseudosarcomatosa, etc. (2). Según Tavassoli (4), el término carcinosarcoma debe reservarse para aquellos tumores bifásicos malignos donde el componente mesenquimal no expresa marcadores epiteliales en el estudio inmunohistoquímico ni a nivel ultraestructural. (4, 9-11). Por el contrario, en los carcinomas metaplásicos es posible demostrar por estas mismas técnicas la naturaleza epitelial del componente de aspecto mesenquimatoso asumiendo que el epitelio ha sufrido un proceso metaplásico. La supervivencia de estos tumores a los 5 años, considerados en conjunto, oscila entre 35-65% según las series y parece ser algo inferior en los verdaderos carcinosarcomas. (1-7).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron del archivo de nuestro departamento los 7 tumores diagnosticados como carcinoma metaplásico o carcinosarcoma desde 1990 según los criterios de Tavassoli (4). En cada uno de los casos se revisó: edad de la paciente, localización y tamaño del tumor, tipo y grado de componente epitelial, tipo de diferenciación mesenquimal, y estadio ganglionar. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en cada caso con los siguientes antisueros: citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3), Vimentina, S-100, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, p53 e índice de proliferación (Ki-67). Cada uno de los antisueros se evaluó de forma independiente en el componente epitelial y mesenquimal. En último lugar, se recogió el tratamiento recibido y el seguimiento de las pacientes.

RESULTADOS

La incidencia de carcinomas metaplásicos/carcinosarcomas con respecto a todos los carcinomas de mama diagnosticados en nuestro Departamento fue de 0,3% (7/2043). La edad media de las pacientes fue de 61 años, con un rango entre 30 y los 80 años. Ninguna de ellas tenía antecedentes personales de interés. Cuatro tumores (42,8%) se localizaron en el CSE (Tabla1). Se realizó mastectomía y linfadenectomía en 5 casos y tumorectomía con linfadenectomía axilar en los dos restantes. Todos los tumores estaban bien delimitados y eran de gran tamaño con un diámetro medio de 4,1 cm (rango: 2-11 cm). Histológicamente, 6 casos se diagnosticaron como carcinoma metaplásico y uno como carcinosarcoma en base a los criterios anteriormente descritos (4). En todos los casos el componente epitelial correspondió a un carcinoma ductal infiltrante de alto grado. Dentro de los 6 carcinomas metaplásicos, la diferenciación condroide fue la más frecuente con 4 casos (57%) (Figura 1). Un caso presentó diferenciación escamosa pura por lo que se diagnosticó de carcinoma epidermoide (Figura 2). El caso restante mostró fenotipo fibrohistiocitario (Figura 3). El componente mesenquimal del carcinosarcoma fue de tipo sarcoma pleomórfico (Figura 4). Dos casos (carcinosarcoma y carcinoma escamoso) presentaron metástasis en ganglios axilares al diagnóstico y ninguno metastatizó a distancia (Tabla 1).

En el estudio inmunohistoquímico (Tabla 2), epitelio y mesénquima, expresaron AE1/AE3 y vimentina de forma focal o difusa en todos los casos diagnosticados como carcinoma metaplásico (Figura 5, Figura 6), mientras que el caso diagnosticado como carcinosarcoma mostró una imagen en espejo: el componente epitelial fue únicamente positivo para queratina de amplio espectro y el mesenquimal lo fue sólo para vimentina (Figura 7, Figura 8). Todos los tumores, exceptuando el carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa, mostraron inmunoreactividad frente a proteína S-100 de forma focal o difusa. Ninguno de los tumores expresó receptores de estrógenos o progesterona. En 4 casos (42,8%), los dos componentes sobreexpresaron P53. El índice de proliferación medio en ambos elementos tumorales está en torno al 30%, con un rango en el

componente epitelial entre 15 y 70% y en el mesenquimal entre 10% y 60%.

Las 5 pacientes en las que se dispuso de seguimiento clínico (seguimiento medio de 4 años, rango 3 meses-7 años) recibieron quimioterapia y radioterapia coadyuvante. Una paciente falleció a los 2 años por el tumor y 4 permanecen asintomáticas en la actualidad.

DISCUSIÓN

Los tumores bifásicos son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por mezclar en proporciones variables áreas de carcinoma, generalmente ductal y de alto grado, con un componente mesenquimal benigno o maligno (1-12). La confusión terminológica que existe en estos tumores (carcinoma sarcomatoide de mama, carcinoma de células fusiformes, pseudosarcoma de mama, carcinosarcomas) se debe al fenotipo variable que puede adoptar el componente mesenquimal. Este puede ser homólogo remedando un fibrosarcoma o un fibrohistiocitoma maligno, o heterólogo mostrando diferenciación adiposa, cartilaginosa, ósea, músculo...(1-9).

En nuestra serie, la incidencia de estos tumores considerados en conjunto ha sido de tan sólo el 0.3%, mucho más baja que la recogida en la literatura (alrededor del 5%) (4,5,7,8). Atribuimos esta disparidad de cifras al uso, en nuestra serie, de criterios estrictos (4) para el diagnóstico tanto de carcinomas metaplásicos como de carcinosarcomas. Al igual que en otras revisiones, son tumores grandes (media 4,1 cm) donde el componente epitelial corresponde a un carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado. Estos tumores no suelen expresar receptores de estrógenos o progesterona, lo que constituye un factor de mal pronóstico. Paradójicamente la supervivencia a los 5 años está entre 38-65% (1-5,7-9), siendo en nuestra serie algo mayor (80%), posiblemente por el bajo número de pacientes en la revisión. Las metástasis ganglionares están en torno al 25-30% y suele metastatizar el componente epitelial aunque pueden hacerlo ambos (1-5,9). Aunque en nuestra serie no hemos recogido ninguno, en la literatura se han descrito casos donde el carcinoma es de tipo lobulillar o medular (5).

Se han propuesto diversas teorías histogenéticas y clasificaciones de estos tumores: Wargortz y cols (1-3) subdividen los carcinomas metaplásicos en tres grupos: carcinomas productores de matriz, carcinomas fusocelulares y carcinosarcomas. Los primeros incluyen aquellos carcinomas que presentan un estroma abundante con diferenciación ósea o cartilaginosa maligna o benigna, sin que la transición entre ambos elementos adopte fenotipo fusiforme pseudosarcomatoso. El carcinoma fusocelular tendría un componente mesenquimal abundante con disposición en fascículos y escasa atipia citológica. El término carcinosarcoma se reserva para aquellos tumores bifásicos donde más del 50% del tumor presenta un fenotipo mesenquimal maligno. Sin embargo, para Oberman y cols (6), carcinosarcomas son únicamente aquellos tumores bifásicos donde por microscopía óptica es imposible demostrar continuidad entre carcinoma y sarcoma. Tavassoli (4) consideran imprescindible el empleo de técnicas de inmunohistoquímica o microscopía electrónica para diagnosticar estos tumores en la mama. Carcinosarcomas son aquellos tumores en los que el componente mesenquimal no presenta ningún tipo de diferenciación epitelial, mientras que en los carcinomas metaplásicos los dos componentes de la neoplasia muestran características epiteliales en el estudio inmunohistoquímico o de microscopía electrónica. Debe tenerse en cuenta que la proporción entre ambos componentes puede ser altamente variable. En ocasiones el tumor puede adoptar un patrón monofásico, con predominio de fenotipo de aspecto pseudosarcomatoso sobre el epitelial. Sin embargo, el uso de técnicas de inmunohistoquímica o microscopía electrónica permiten demostrar la naturaleza epitelial de la lesión.

A pesar de esta disparidad de criterios, la mayoría de los autores consideran que el carcinosarcoma y los carcinomas metaplásicos son epiteliales o mioepiteliales en origen debido a que existe coexpresión de proteína S-100, Keratina y Vimentina en ambos elementos tumorales (1-5,9). Sin embargo, el mecanismo por el que surge el fenotipo mesenquimal no está claro. Existen dos teorías que tratan de explicar la histogénesis de estos tumores: la llamada hipótesis de convergencia, que propone un origen desde una o más células progenitoras epiteliales y mesenquimales (hipótesis multiclonal); la teoría de la divergencia, donde el tumor se originaría de una única célula que a

continuación tendría diferenciación divergente hacia epitelio y mesénquima (hipótesis monoclonal) (4,9,10).

Recientemente se han hecho diversos estudios de biología molecular que apuntan hacia la monoclonalidad tanto de carcinomas metaplásicos como de carcinosarcomas. Así, estudios de hibridación genómica comparativa (CGH) analizando los dos tipos celulares, muestra una superposición en las alteraciones cromosómicas de ambos (12). Además, se ha demostrado que la forma de inactivación del cromosoma X es idéntica ambos componentes (11). Finalmente, la sobreexpresión de p53, presente en el 30-60% de carcinomas y sarcomas, muestra un patrón inmunohistoquímico similar en epitelio y mesénquima. (7,11). Por tanto, aunque clásicamente los estudios ultraestructurales y de inmunohistoquímica parecían separar los carcinomas metaplásicos de los carcinosarcomas, los últimos trabajos apoyan el origen desde una única célula que tendría capacidad divergente adoptando fenotipo epitelial o mesenquimal (10-12). Dado que el pronóstico de ambos es más o menos similar y está en función del estadio tumoral al diagnóstico (5), proponemos el nombre de carcinoma metaplásico para todos ellos. Aunque no está claro que el subtipo mesenquimal, sea factor pronóstico (6), convendría añadir una descripción del mismo para completar el informe anatomopatológico del tumor. Por otro lado, es conveniente separar de este grupo a los carcinomas ductales que sufren una metaplasia escamosa focal, dado que, aunque se trata de un proceso metaplásico del epitelio, lo es hacia otro componente epitelial y no mesenquimatoso. Además, no existe consenso en cuanto a la importancia pronóstica de la metaplasia escamosa. (5,6). El término carcinoma escamoso quedaría para aquellos tumores donde el componente tumoral está compuesto por epitelio escamoso atípico queratinizante, tenga o no componente fusocelular añadido.

CONCLUSIONES

Es necesario unificar la nomenclatura de carcinomas metaplásicos y carcinosarcomas de mama puesto que estudios recientes de biología molecular demuestran que ambos tumores son monoclonales en origen.

NOTAS AL PIE DE PÁGINA

Correspondencia: B. Pérez-Mies. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. <mailto:bepemies@yahoo.com>

REFERENCIAS

1. Wargotz E.S, Norris H.J. Metaplastic Carcinomas of the Breast. I.Matrix producing carcinomas. Hum Pathol. 1989; 20:628-35.
2. Wargotz E.S, Deos P.H, Norris H.J. Metaplastic Carcinomas of the Breast II. Spindle cell carcinoma. Hum Pathol 1989; 20:732-40.
3. Wargotz E. S., Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the Breast III. Carcinosarcoma. Cancer 1989; 64: 1490-1499.
4. Tavassoli F.A. Pathology of the breast. 2º ed.1999. Appelton&Lange. Chapter 10 pp 481-504. Chapter 11 pp 614-623.
5. Rosen P.P, Oberman H.A. Tumors of the mamary gland. Atlas of tumor Pathology. Armed forces institute of pathology. Third series. 1993. pp194-203.
6. Oberman H.A. Metaplastic Carcinoma of the Breast. A clinicopathologic Study of 29 patients. Am J Surg Pathol 1987; 11(12): 918-929.
7. Chieng C, Cranor M., Lesser M.E, Rosen P.P. Metaplastic carcinoma of the breast with

Osteochondrogenous Heterologous Elements. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (2): 188-194.

8. Kuo S.H, Chen C.L, Huang C.S, Cheng A.L. Metaplastic Carcinoma of breast. Analysis Of Eight Asian Patients with special emphasis on two unusual cases presenting with Inflammatory-Type Breast cancer. *Anticancer Research* 2000; 20:2219-2222.

9. Brenner R.J, Turner R.R, Schiller V, Arndt R.D, Giulano A. Metaplastic Carcinoma of Breast. Report of three cases. *Cancer* 1998; 82:1082-1087.

10. Thompson L, Chang B, Barsky S. Monoclonal origins of Malignant Mixed Tumors (Carcinosarcomas). Evidence for Divergent Histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(3): 277-285.

11. Wada H, Enomoto T, Tsujimoto M, Nomura T, Murata Y, Shroyer K.R. Carcinosarcomas of the Breast: Molecular Analysis of Histogenesis. *Hum Pathol* 1998; 29(11): 1324-1328.

12. Torenbeek R, Hermsen M, Meijer A, Baak A, Meijer L. Analysis by Comparative Genomic Hybridization of epithelial and Spindle cell Components In Sarcomatoid Carcinomas and Carcinosarcoma: Histogenetic Aspects. *J Pathol* 1999; 189: 338-343.