

# Carcinoma de mama productor de matriz. A propósito de un caso

Elena Gallego<sup>1</sup>  
Lidia Pérez Villa<sup>2</sup>  
Juan J. Jiménez  
Martín<sup>3</sup>  
Luis Vicioso Recio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Facultad de  
Medicina de Málaga  
Médico especialista  
en Anatomía  
Patológica

<sup>2</sup>Hospital Universitario  
Virgen de la Victoria  
de Málaga. Médico  
Interno Residente  
de Anatomía  
Patológica

<sup>3</sup>Hospital de  
Antequera, Málaga  
Médico especialista  
en Anatomía  
Patológica

<sup>4</sup>Hospital Universitario  
Virgen de la Victoria  
de Málaga  
Facultad de Medicina  
de Málaga  
Médico especialista  
en Anatomía  
Patológica

Correspondencia:  
Elena Gallego Domínguez  
Depto. de Anatomía  
Patológica  
Facultad de Medicina  
Boulevard Louis Pasteur,  
s/n 29010 Málaga  
E-mail:  
elenag313@yahoo.es

## Resumen

El carcinoma de mama productor de matriz es una rara variante de carcinoma metaplásico de mama que puede presentar dificultades diagnósticas, siendo confundido con sarcomas de mama. Presentamos el caso de una mujer de 61 años con un nódulo en unión de cuadrantes externos de mama izquierda, con características mamográficas sospechosas de malignidad, que en el estudio anatomopatológico estaba constituido por una abundante matriz estromal de tipo condroide, con células neoplásicas de hábito epitelial, sin componente fusocelular interpuesto, característico de carcinoma productor de matriz. El comportamiento biológico de estos carcinomas es más agresivo que el del carcinoma de tipo habitual, y no responde al tratamiento quimioterápico habitual del cáncer de mama, aunque se asocia a un mejor pronóstico que otras formas de carcinoma metaplásico.

**Palabras claves:** Carcinoma metaplásico. Mama. Células mioepiteliales.

## Summary

Matrix-producing carcinoma of de breast is an infrequent variant of metaplastic carcinoma of the breast that can be confused with breast sarcomas. We report a case of a 61 years old woman with a mass in left breast that histopathologically showed carcinoma with direct transition to a stromal cartilaginous matrix, without intervening spindle cell zone, characteristic of matrix-producing carcinoma. This type of carcinoma has a more aggressive biologic behaviour than conventional breast carcinoma and it is not responsive to standard chemotherapy. However, it is associated to a better prognosis than other forms of metaplastic carcinoma.

**Key words:** Metaplastic carcinoma. Breast. Myoepithelial cell.

## Introducción

El carcinoma productor de matriz (CMP) es un peculiar subtipo de carcinoma de mama metaplásico que

se caracteriza por la abundante producción de una matriz estromal cartilaginosa u ósea sin presencia de células fusiformes que produzcan una transición hasta un fenotipo mesenquimal y sin presencia de células multinucleadas de tipo osteoclasto<sup>1</sup>. Los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos apuntan a un origen de estas neoplasias en células con doble capacidad de transformación en células epiteliales y mesenquimales<sup>2,3</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 61 años con un nódulo en unión de cuadrantes externos de mama izquierda. En el estudio anatomopatológico fue diagnosticado de carcinoma de mama productor de matriz, una rara variante de carcinoma metaplásico de mama que puede presentar dificultades diagnósticas, siendo confundido con sarcomas de mama.

## Caso clínico

Se trataba de una paciente mujer de 61 años de edad que presentaba como único antecedente personal hipertensión arterial y taquicardia supraventricular. Antecedentes obstétrico-ginecológicos: menarquia a los 13 años; menopausia a los 52 años; embarazos: 4; abortos: 0. No tratamiento hormonal sustitutivo. Entre sus antecedentes familiares, una tía había padecido cáncer de mama. Refería haberse notado un nódulo en la mama, sin dolor ni secreciones patológicas.

En la exploración presentaba, en unión de cuadrantes externos de mama izquierda, un nódulo de consistencia firme, sin afectación de la piel, de aproximadamente dos centímetros de diámetro. La palpación axilar no sugirió existencia de metástasis ganglionares.

El estudio ecográfico (Figura 1) demostró la existencia de un nódulo sólido, bien definido, mientras que en la mamografía (Figura 2) presentaba límites irre-

gulares, siendo sospechoso de malignidad. Se indicó la realización de una punción-biopsia con aguja gruesa ecoguiada que fue diagnosticada de carcinoma invasor, tras lo que se procedió a realizar cuadrantectomía izquierda con estudio intraoperatorio de ganglio linfático centinela.

El estudio histopatológico confirmó la existencia de carcinoma, especificando un diagnóstico de carcinoma metaplásico de tipo productor de matriz.

La paciente fue posteriormente sometida a tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo y remitida a la unidad de radioterapia para valoración de tratamiento.

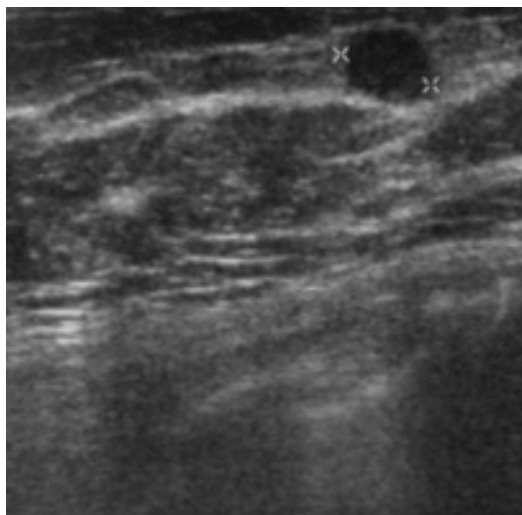
### **Estudio anatomopatológico**

La pieza quirúrgica consistió en un fragmento de tejido mamario de 10×7×4 cm, en cuyo seno existía una tumoración nodular, de límites redondeados, de 1,7 cm de diámetro máximo, que no afectaba a los bordes quirúrgicos ni piel. La tumoración era de consistencia firme y con superficie de corte sólida, blanquecina y homogénea.

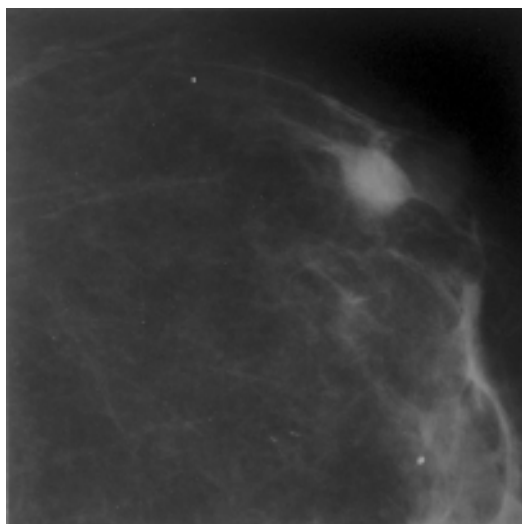
Microscópicamente, la lesión presentaba un borde circunscrito, contorno lobulado y rodeado de una banda de tejido conectivo fibroso. La periferia del tumor era densamente celular mientras que el centro estaba casi exclusivamente formado por matriz estromal con muy escasa celularidad (Figura 3). Entre ambas zonas, se observaba una transición con celularidad decreciente hacia el centro e incremento progresivo de la matriz extracelular. Las células de carcinoma eran monomorfas, con abundante citoplasma eosinófilo redondeado y núcleo hiper cromático, redondo u oval con nucléolo evidente (Figura 4). Se disponían en nidos sólidos, hileras y trabéculas en la periferia y de forma aislada en el seno de la matriz hacia el centro. La matriz era de tipo condroide y estaba constituida por sustancia fundamental positiva para azul alcian a pH 2,5. No se observó matriz ósea ni células gigantes tipo osteoclasto. Con la técnica de PAS se detectó mucina intracitoplásmica en las células tumorales, mientras que la matriz fue negativa.

El estudio del ganglio linfático centinela y el vaciamiento axilar fueron negativos.

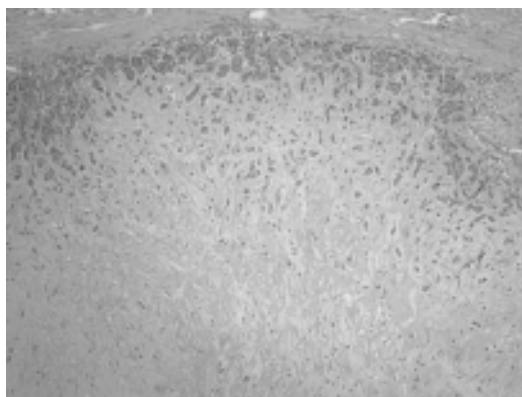
En el estudio inmunohistoquímico las células carcinomatosas resultaron positivas para citoqueratinas AE1/AE3 y Cam5.2, antígeno epitelial de membrana (EMA), proteína S-100, vimentina, CD99 y c-Kit. No obstante, se apreció un gradiente inverso de positividad entre las citoqueratinas (más intensas en las células de la periferia de la lesión) y otros marca-



*Figura 1.*  
Imagen ecográfica de la tumoración, que aparece como un nódulo sólido, bien definido

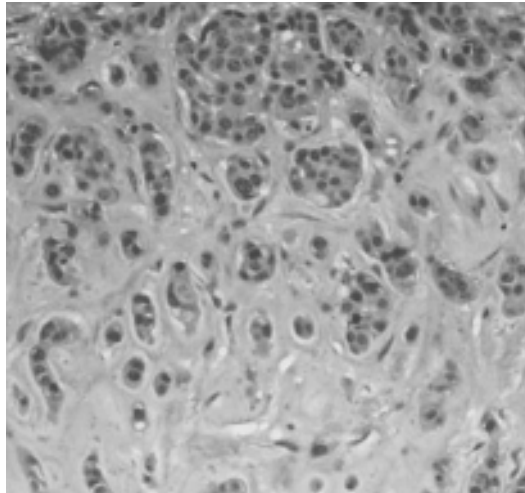


*Figura 2.*  
Imagen de la mamografía donde la lesión presenta límites irregulares, sospechosos de malignidad



*Figura 3.*  
Histopatología de la neoplasia, mostrando la transición entre una periferia densamente celular y una zona central con abundante matriz estromal y escasas células (H&E, 40x)

**Figura 4.**  
Células atípicas en pequeños nidos sólidos en el seno de matriz de tipo condroide (H&E, 200x)



dores como vimentina y S-100 (más intensos en células de zonas centrales con abundante matriz). Se advirtió positividad focal para citoqueratina 34betaE12, citoqueratina 7, CEA, siempre en la periferia; y negatividad para CD10, citoqueratina 20, cromogranina, sinaptofisina, HMB-45, desmina, actina, CD31 y CD34. La p53 fue positiva en el 20% de las células tumorales, MIB-1(Ki-67) en el 50% y el c-kit en el 100%. Los receptores de estrógeno y progesterona fueron negativos.

## Discusión

En este artículo describimos un caso de carcinoma de mama productor de matriz, una rara forma de carcinoma metaplásico que se caracteriza por una transición directa entre las células tumorales y la matriz cartilaginosa u ósea, sin presencia de un componente de células fusiformes u osteoclasticas<sup>1</sup>.

En la literatura, este tipo de tumor está reflejado de forma confusa, ya que casos con características similares al CPM se encuentran bajo diversas denominaciones como tumor mixto maligno<sup>4</sup>, adenocarcinoma con metaplasia<sup>5</sup>, o incluso han sido comunicados como condrosarcomas, osteosarcomas o adenomas pleomórficos<sup>1</sup>. El primer estudio clínico-patológico de una serie amplia de CPM, con criterios de diagnóstico bien definidos, lo realizaron Wargotz y Norris en 1988, incluyendo 26 casos, todos con un mínimo de 5 años de seguimiento, y estudio ultraestructural e inmunohistoquímico<sup>1</sup>.

La media de edad de presentación del CPM se encuentra en torno a los 60 años. Mayoritariamente ocurre en postmenopáusicas y no se han comunicado casos en varones. El síntoma de inicio suele ser la palpación de una masa indolora de consistencia firme, generalmente móvil. La localización más habitual son los cuadrantes externos de la mama. Aunque frecuentemente muestra un contorno lobulado, no presenta características mamográficas especiales. El tamaño medio (3 a 4 cm) tiende a ser mayor que en los carcinomas en general.

Microscópicamente, los CPM presentan áreas claramente de carcinoma, generalmente de grado histológico moderado o alto, junto a otras con células metaplásicas en el seno de una matriz condroide u osteoide. La distribución peculiar de la celularidad de nuestro caso, con notable densidad celular en la periferia y muy escasa en el centro, se observa hasta en un tercio de los casos.

Con técnica de inmunohistoquímica, pueden diferenciarse dos tipos celulares en esta neoplasia<sup>6</sup>. Las células carcinomatosas muestran un inmunofenotipo principalmente epitelial (EMA y citoqueratinas positivas) con positividad a S-100 y más infrecuente a vimentina, mientras que las células metaplásicas de la matriz presentan un inmunofenotipo esencialmente mesenquimal (positividad difusa de S-100 y vimentina) con menor reactividad para antígenos epiteliales. La detección inmunohistoquímica de CD99 (MIC 2) ha surgido recientemente como una nueva forma de identificar este tipo de tumor. CD99 se une a un receptor transmembrana, posiblemente involucrado bien en la adhesión celular o bien en la reducción del crecimiento tumoral, con importante valor diagnóstico en tumores de Ewing/PNET. Milanezi, *et al.*<sup>3</sup>, en una serie de 35 carcinomas de mama, observaron positividad difusa o focal de membrana en los tres casos de CPM, y en sólo dos de los restante (uno metaplásico y otro apocrino), considerando la utilidad de este marcador como ayuda diagnóstica de estos carcinomas. La expresión de marcadores tanto de células epiteliales como mesenquimales en las células del CPM puede indicar un origen en una célula progenitora con doble potencial de transformación, en célula epitelial y mioepitelial. Los hallazgos ultraestructurales apoyan igualmente esta hipótesis<sup>1,7</sup>. Células con esta capacidad han sido descritas *in vitro* en tejido glandular mamario<sup>8</sup>. Este origen clonal en una célula pluripotencial ha sido también propuesto para adenomas pleomorfos o tumores mixtos de glándula salival con base en hallazgos biomoleculares<sup>9</sup>.

El diagnóstico diferencial histopatológico hay que realizarlo principalmente con sarcomas, especialmen-

te con condrosarcomas, aspecto que hay que cuidar sobre todo cuando se estudian muestras de punción-aspiración o de biopsia con aguja gruesa. La escasez de matriz estromal puede dificultar su diferenciación de los carcinomas metaplásicos fusocelulares más habituales. Por otro lado, producción de matriz similar a las del CPM puede presentarse también en adenomioepiteliomas malignos<sup>7</sup>. Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar, aunque no de manera definitiva, en el diagnóstico diferencial. A diferencia de los adenomioepiteliomas los CPM son frecuentemente, aunque no siempre, positivos para p53, y los carcinomas metaplásicos fusocelulares raramente expresan EMA y citoqueratinas en sus células.

La posible relación de los CPM con tumores mamarios de tipo glándula salival ha sido comentada por Malcolm, *et al*<sup>10</sup>. Estos autores comunican tres casos de carcinoma ex adenoma pleomorfo de mama de los que al menos uno presenta áreas convicentes de CPM en el componente maligno. Este hecho puede tratarse de un fenómeno coincidente derivado del común origen de ambas neoplasias en células mioepiteliales.

El tratamiento de elección es la mastectomía o la excisión local. El estudio de Wargotz y Norris<sup>1</sup> obtiene una tasa de supervivencia a los 5 años del 70% en pacientes con mastectomía, mientras que es del 50% cuando sólo se realiza resección local. Se observaron recurrencias en el 35% de los pacientes, todas ellas dentro de los 2,5 años desde la exéresis inicial, y se encontraron asociadas a un mayor tamaño tumoral, y a otras características histológicas como celularidad difusa de la matriz estromal y metaplasia cartilaginosa atípica. Estos autores dejan constancia de una escasa efectividad de la radioterapia y la quimioterapia en este tipo de tumores, lo que puede estar relacionado con el peor pronóstico de estas neoplasias en relación al del carcinoma convencional<sup>11,12</sup>. La tasa de supervivencia acumulada a los 5 años parece ser más favorable que la del resto de los carcinomas metaplásicos.

En resumen, los CPM se encuadran dentro de los carcinomas metaplásicos de la mama, aunque presentan unas características microscópicas especiales. Su histología, ultraestructura e inmunofenotipo coloca a este tipo de tumores cercanos a otros derivados de células mioepiteliales, como los adenomioepiteliomas, o a tumores mixtos, aunque no se ha aclarado esta relación. Su forma de presentación clínica y mamográfica no difiere del carcinoma de tipo habitual, pero su respuesta al tratamiento quimio y radioterápico parece ser más deficitaria. Comparado con otros carcinomas metaplásicos se le

asocia a un mejor pronóstico, si bien se precisan estudios con mayor casuística para precisar el comportamiento biológico de estos tumores.

## Bibliografía

1. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20:628-35.
2. Walter JA, Carder PJ. Utility of immunohistochemistry for CD99 in the identification of matrix-producing carcinoma of the breast. *Histopathology* 2003;42:300-8.
3. Milanezi F, Pereira EM, Ferreira FV, Leitao D, Schmitt FC. CD99/MIC-2 Surface protein expression in the breast carcinomas. *Histopathology* 2001;39:578-83.
4. Llombart-Bosch A, Peydro A. Malignant mixed osteogenic tumours of the breast. An ultrastructural study of two cases. *Virchows Arch* 1975;366:1-14.
5. Smith BH, Taylor HB. The occurrence of bone and cartilage in mammary tumors. *Am J Clin Pathol* 1969; 51:610-8.
6. Popnikolov NK, Ayala AG, Graves K, Gatalica Z. Benign myoepithelial tumors of the breast have immunophenotypic characteristics similar to metaplastic matrix-producing and spindle cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;120:161-7.
7. Sugano I, Nagao T, Tajima Y, Ishida Y, Nagao K, Oeda Y, Takahashi T. Malignant adenomyoepithelioma of the breast: a non-tubular and matrix-producing variant. *Pathol Int* 2001;51:193-9.
8. Stingl J, Eaves CJ, Kuusk U, *et al*. Phenotypic and functional characterization in vitro of a multipotent epithelial cell present in the normal adult human breast. *Differentiation* 1998;63:201-13.
9. Lee PS, Sabbath-Solitare M, Redondo TC, Ongcapin EH. Molecular evidence that the stromal and epithelial cells in pleomorphic adenomas of salivary gland arise from the same origin: clonal analysis using human androgen receptor gene (HUMARA) assay. *Hum Pathol* 2000;31:498-503.
10. Hayes MM, Lesack D, Girardet C, Del Vecchio M, Eusebi V. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the breast. Report of three cases suggesting a relationship to metaplastic carcinoma of matrix-producing type. *Virchows Arch* 2005;446:142-9.
11. Sahoo S, Recant WM. Pathologic quiz case: a 49-year-old woman with a lower outer quadrant left breast mass. Matrix-producing metaplastic carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1385-6.
12. Kinkor Z, Boudova L, Ryska A, Kajo K, Svec A. Matrix-producing breast carcinoma with myoepithelial differentiation-description of 11 cases and review of literature aimed at histogenesis and differential diagnosis. *Ceska Gynekol* 2004;69:229-36.