

Carcinoma metaplásico de mama variante «productor de matriz». Expresión de CD99 y P63

Matrix-producing metaplastic carcinoma of the breast: CD99 and P63 expression

Alicia Córdoba Iturriagoitia, M.^a Asunción Arrechea Irigoyen, Raquel Beloqui Pérez,
M.^a Luisa Gómez Dorronsoro, José M.^a Martínez-Peñuela Virseda

RESUMEN

Introducción: El carcinoma metaplásico de mama se caracteriza por la transición directa de un carcinoma ductal infiltrante a elementos metaplásicos y/o sarcomatoides. El componente epitelial puede ser escaso o estar ausente y entonces su diferenciación frente a otros tumores de hábito sarcomatoide resulta difícil. La utilización de marcadores inmunohistoquímicos como el p63 y CD99 puede ser eficaz. Estudiamos la expresión de estos marcadores en un caso de carcinoma metaplásico variante productor de matriz (CMPM), haciendo una descripción detallada del componente epitelial y metaplásico. **Material y método:** Presentamos el caso de una mujer de 85 años que presenta una gran masa de 4,7 cm en localización retroareolar. Macroscópicamente, se trata de una masa blanquecina, de aspecto gelatinoso, blando de contorno lobulado, que corresponde a un tumor con múltiples patrones celulares. Muestra varios focos de carcinoma ductal infiltrante, aunque el componente más abundante es de células pequeñas redondeadas con tendencia a la formación de hileras o cordones inmersos en un estroma basófilo y mixoide. **Resultados:** El estudio inmunohistoquímico muestra que la totalidad del tumor expresa queratina AE1/AE3, p63, CD99, EGFR, EMA, S-100 y progesterona. El componente epitelial expresa además CAM 5.2 y e-caderina. El componente metaplásico resulta positivo para queratina 5/6, queratina 14, queratina de alto peso (34,E12), actina y vimentina. Los receptores de estrógeno y Her2/neu son negativos. Se trata de un carcinoma metaplásico variante «productor de matriz» (CMPM). **Conclusiones:** El CMPM resulta positivo para CD99, y es el único subtipo de carcinoma de mama que lo expresa. Por ello se constituye en un marcador útil para su diagnóstico tanto en el tumor primario como en las metástasis. La expresión de p63 en nuestro caso, resulta útil para su diferenciación frente a otros sarcomas o tumores mixtos de mama (fillodes). Este CMPM muestra un fenotipo mioepitelial o basal en el componente

SUMMARY

Introduction: Metaplastic breast carcinoma is characterized by the direct transition from an invasive duct carcinoma to metaplastic or/and sarcomatoid elements. As the epithelial component can be minimal or even absent, it may be difficult to differentiate it from sarcomatoid tumours. In these cases, immunohistochemical markers such as p63 and CD99 can be useful. We study the expression of these markers in a case of metaplastic carcinoma of matrix producing variant and make a thorough immunohistochemical characterization of the epithelial and metaplastic component. **Material and method:** The case of an 85-year-old woman with a 4,7-cm retroareolar mass is presented. Grossly, the specimen revealed a soft, whitish, lobulated mass of gelatinous appearance which microscopically exhibited multiple cellular patterns. Several foci of invasive duct carcinoma were observed although the tumour was composed predominantly of fascicles and chords of small round cells dispersed in a basophilic and myxoid stroma. **Results:** Immunohistochemical study revealed that the entire tumour stained positively with keratin AE1/AE3, p63, CD99, EGFR, EMA S-100 and progesterone. In addition, the epithelial component exhibited keratin CAM 5.2 and e-cadherine. The metaplastic component was positive with keratin 5/6, keratin 14, high molecular weight keratin (34,E12), actin and vimentin. Oestrogen receptors and Her2/neu were negative. It is a metaplastic carcinoma of matrix producing variant. **Discussion:** The metaplastic carcinoma of matrix producing variant is positive for CD99 and it is the only subtype which expresses it. Therefore, it can be diagnostically useful, both in primary tumours and metastases. In this case, p63 expression is valuable in the differential diagnosis with other sarcomas and mixed tumours of the breast (fillodes tumour). This matrix-producing carcinoma shows a myoepithelial or basal phenotype in the metaplastic component and exhibits immunohisto-

Recibido el 9/10/06. Aceptado el 16/2/07.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. C/. Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra.

Correspondencia:
Alicia Córdoba Iturriagoitia
Servicio de Anatomía Patológica
C/. Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Navarra
acordobi@cfnavarra.es

metaplásico, y exhibe diferencias de expresión inmunohistoquímica con el componente epitelial. La confirmación de una diferenciación mioepitelial o basal para el CMPM tiene importantes implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras Clave: carcinoma metaplásico, mioepitelial, CD99, p63.

chemical differences from the epithelial component. The confirmation of a myoepithelial or basal component in the metaplastic carcinoma of matrix producing variant has important clinical and therapeutic implications.

Key words: Metaplastic carcinoma, myoepithelial, CD99, p63.

Rev Esp Patol 2008; 41 (1): 57-63

INTRODUCCIÓN

El CMPM (1) es una variante de carcinoma metaplásico incluido en el grupo mixto (epitelial-mesenquimal) que se caracteriza por un carcinoma ductal infiltrante con transición directa a un tumor mesenquimal con matriz ósea o cartilaginosa, sin una zona de transición de células fusiformes, ni osteoclastos.

El CD99 es una proteína de membrana codificada por el gen MIC-2 que se expresa en el grupo de los tumores neuroectodérmicos y en los tumores de célula pequeña de la infancia con un reordenamiento específico EWS/ETS. Se ha demostrado inmunoreactividad para CD99 en otras neoplasias como sarcoma sinovial, condrosarcoma mesenquimal, tumores testiculares, tumor carcinoide de pulmón y gastrointestinal (2). Algunas células no tumorales también expresan intensamente el CD99 como las células de la granulosa, células plasmáticas y otros (3-6). Milanezi (3) estudió la expresión de CD99 en 35 neoplasias de mama, y solo resultaron positivos los CMPM. Este hecho puede ser de utilidad a la hora de diferenciar el carcinoma metaplásico productor de matriz de los sarcomas primarios de mama y sarcomas metastásicos que no expresan CD99 (3,7).

p63 es un miembro de la familia p53 localizado en el cromosoma 3q27. El producto de dicho gen es necesario para el desarrollo de la glándula mamaria. Se expresa en

el núcleo de las células mioepiteliales de los ductos y lobulillos mamarios. El CMPM expresa p63, a diferencia de los tumores fillodes y otros sarcomas primarios (8). El p63 es uno de los marcadores que se utilizan para la clasificación de los carcinomas de mama atendiendo a su expresión génica (2). Es un marcador esencial para definir los carcinomas basales o de célula basal (8,9).

Presentamos un caso de carcinoma metaplásico productor de matriz en el que hemos realizado un amplio estudio inmunohistoquímico que incluye el CD99 y p63, valorando separadamente las diferentes poblaciones celulares. Analizamos la utilidad de estos marcadores en el diagnóstico diferencial de los tumores de sarcomatoides de la mama y su relación con el resto de carcinomas mamarios.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de una mujer de 85 años que presenta una gran masa de 4,7 cm en localización retroareolar. Se realiza una biopsia trucut por palpación y, con un diagnóstico de carcinoma metaplásico o tumor phillodes maligno, se plantea una mastectomía radical, por el tamaño del nódulo y la edad de la paciente.

Se recibe una pieza de mastectomía que muestra, a nivel retroareolar y unión de cuadrantes inferiores, una masa que impronta en la piel que aparece adelgazada sobre la lesión. Al corte, se trata de una masa de contorno lobulado, de aspecto heterogéneo con zonas gelatinosas, otras blanquecinas y de consistencia blanda (fig. 1).

Histológicamente, corresponde a un tumor con múltiples patrones celulares. Muestra varios focos de carcinoma ductal infiltrante de grado III (fig. 2). El componente celular predominante es de células pequeñas redondeadas con tendencia a la formación de hileras o cordones inmersas en un estroma basófilo y mixoide, con cierto aspecto condroide (fig. 3). En una zona periférica se aprecia un foco de células de gran tamaño con hábito fusiforme y gran pleomorfismo, propias de un sarcoma de alto grado.

En la prolongación axilar, se aislaron siete ganglios que no mostraban tumor.

La paciente se encuentra libre de enfermedad transcurridos 18 meses.



Fig. 1: Masa de 4,7 cm de color blanco, contorno lobulado, de aspecto heterogéneo y consistencia gelatinosa.

Tabla 1. Listado de antígenos

Antígeno	Clon	Dilución	Recuperación antigénica	Distribución
Queratina CAM 5.2	CAM 5.2	prediluido	—	Becton Dickinson
Queratina AE1/AE3	AE1/AE3	prediluido	—	Menarini
Queratina 5/6	D5/16B4	prediluido	4 mn	Master D.
Queratina 34βE12	34BE12	1:50	3 mn	DAKO
Queratina 14	LL002	prediluido	3 mn	Master D.
Actina	α sm-1	1:50	4 mn	Menarini
Estrógeno	6F11	prediluido	4 mn	ATOM
Progesterona	1AG	prediluido	4 mn	ATOM
HER2/neu	CB11	1:50	4 mn	ATOM
E-caderina	36B5	prediluido	3 mn	Menarini
P 53	BP53-11	prediluido	4 mn	ATOM
P63	JUL	1:25	4 mn	Master D.
CD 10	56C6	1:25	3 mn	Master D.
CD99	O13	prediluido	3 mn	Master D.
EMA	E29	prediluido	4 mn	Master D.
S-100	s-100	prediluido	3 mn	DAKO
Vimentina	V9	1:50	3 mn	Master D.
EGFR		prediluido	-	DAKO
Ki-67	SP6	prediluido	4 mn	Master D.

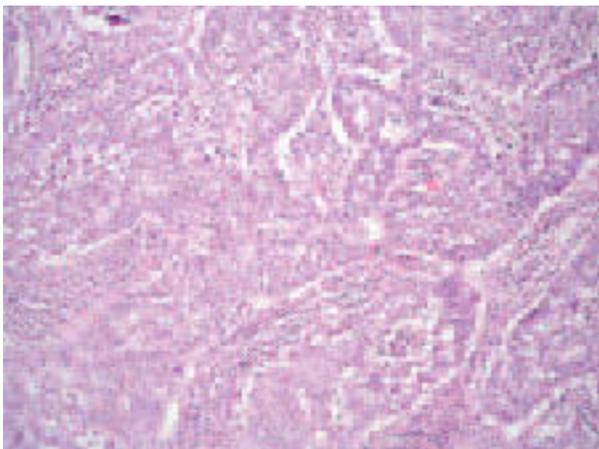


Fig. 2: Area de carcinoma ductal infiltrante grado III (HE x200).

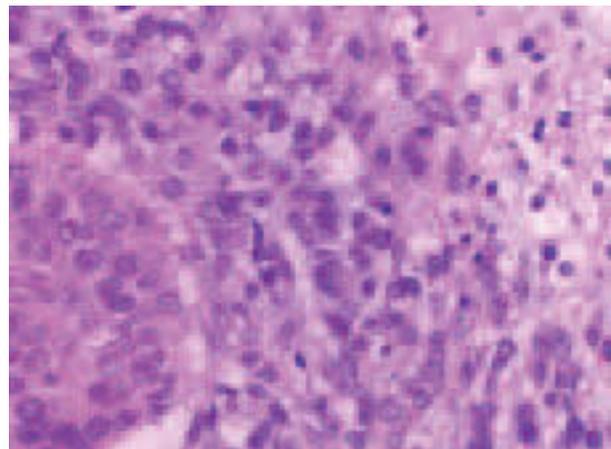


Fig. 3: Transición directa carcinoma/sarcoma (HE x600).

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Se realiza un amplio panel inmunohistoquímico recogido en la tabla 1 con los siguientes anticuerpos: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her2/neu, e-caderina, queratina CAM 5.2, queratina AE1-AE3, queratina 5/6, queratina de alto peso molecular (34,E12), queratina 14, Ki-67, Bcl-2, p63, actina tipo músculo liso específica, vimentina, CD99, CD10, EMA, EGFR y S-100. Se utiliza teñidor automático, diaminobencidina como cromógeno y se contrasta con hematoxilina.

Se analiza por separado la expresión inmunohistoquímica para el componente epitelial y el que llamamos componente metaplásico (de células redondas). Ambos componentes comparten la expresión positiva para queratina AE1/AE3, p63, CD99, EGFR, EMA, S-100 y receptores de progesterona (figs. 4, 5, 6, 7 y 8) y negati-

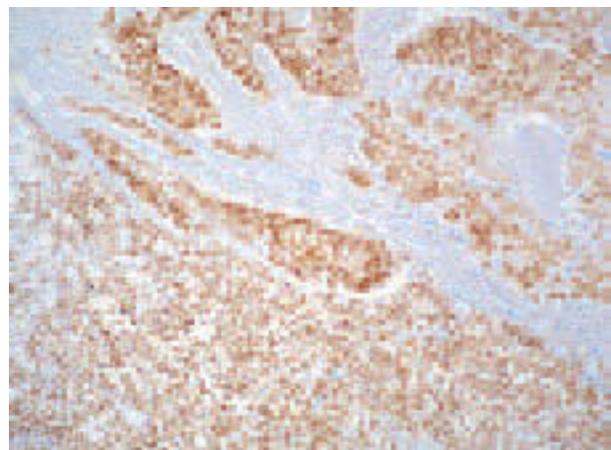


Fig. 4: Expresión de p63 en los núcleos del componente epitelial y metaplásico (x200).

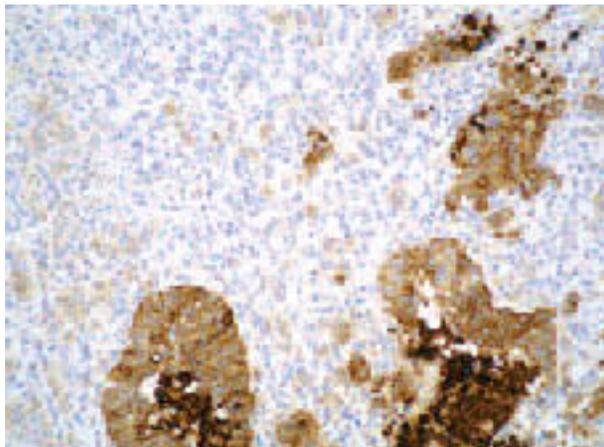


Fig. 5: Expresión difusa e intensa para queratina AE1/AE3 en el carcinoma ductal infiltrante y de célula aislada para el componente metaplásico (x200).

va para receptores de estrógeno, Her2/neu, CD10. Por otra parte, el componente metaplásico resultó positivo para queratina 5/6, queratina 34,E12, CD99, queratina

14, vimentina y actina (figs. 9, 10 y 11) mientras que el componente epitelial aparece negativo con estos marcadores. Estos resultados se resumen en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Bajo el término de carcinoma metaplásico, se reúne un grupo muy heterogéneo de neoplasias que incluye tumores epiteliales puros con diferenciación escamosa y otros puramente mesenquimales, pasando por las neoplasias mixtas (epitelial-mesenquimal) (1,9-13). Se considera que el componente sarcomatoide tiene un origen epitelial, como en los carcinomas metaplásicos de otros órganos (14). Los estudios moleculares apoyan esta teoría (14).

Además de agrupar a gran variedad de subtipos morfológicos, bajo este término se clasifican neoplasias de agresividad muy diversa. Así se engloban neoplasias de bajo grado (tipo fibromatosis) con otras neoplasias de alto grado (carcinoma ductal infiltrante grado III, carci-

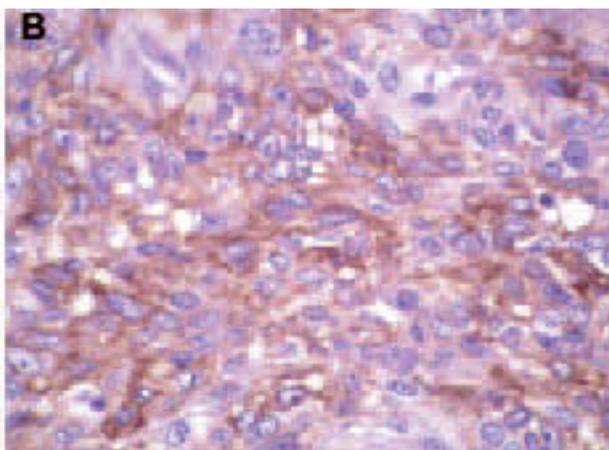
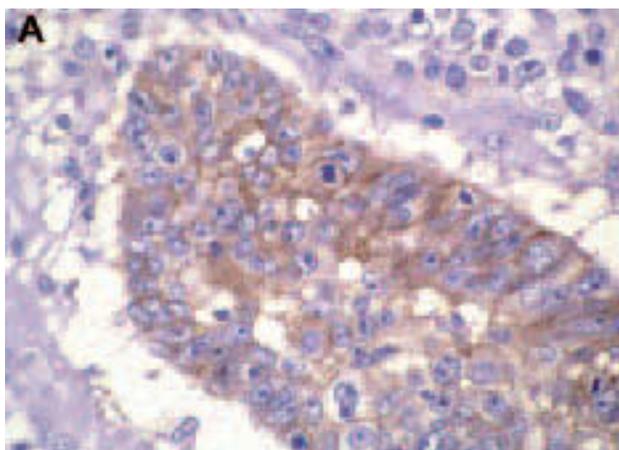


Fig. 6: El EGFR se expresa en la membrana en ambos componente (A y B) (x600).

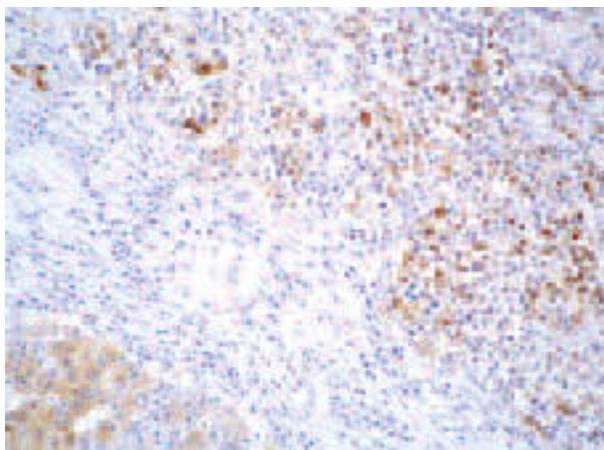


Fig. 7: Con el antígeno S-100 se marcan los núcleos de las células metaplásicas y el citoplasma en el carcinoma (x200).

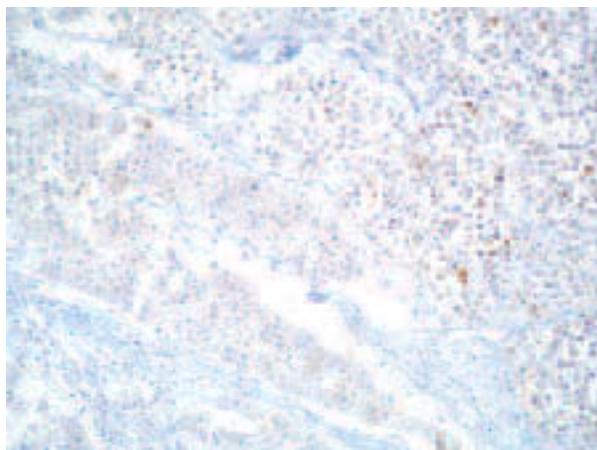


Fig. 8: La progesterona se expresa en los núcleos de ambos componentes (x200).

Tabla 2. Resultados del estudio inmunohistoquímico

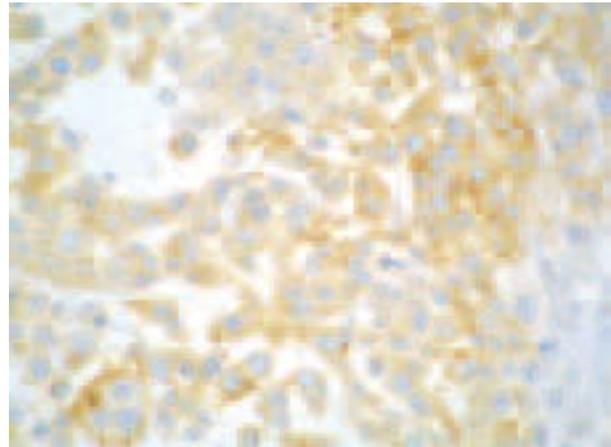
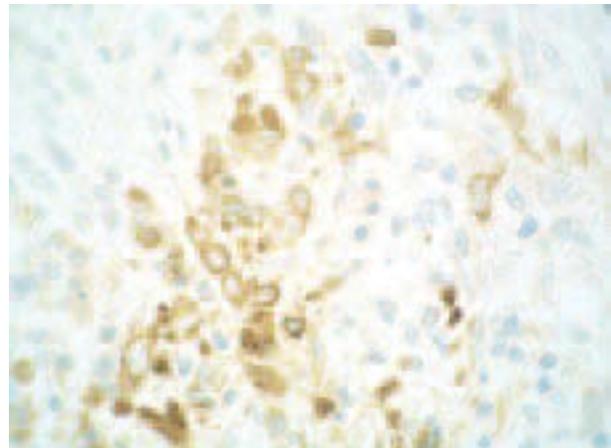
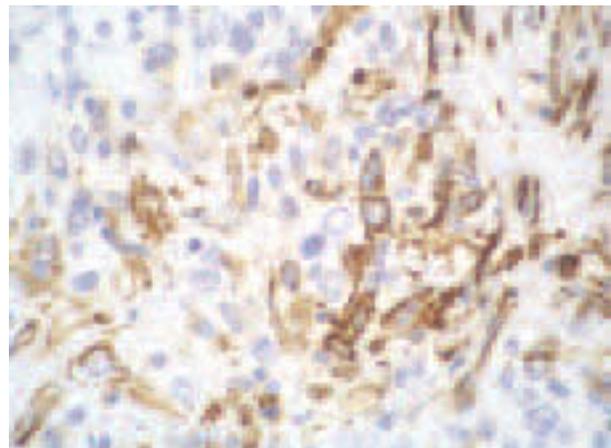
Antígeno	Componente epitelial	Componente metaplásico
Queratina CAM 5.2	Positivo +	Negativo
Queratina AE1/AE3	Positivo ++	-/+ aislado
Queratina 5/6	Negativo	Positivo +
Queratina 34βE12	Negativo	Positivo +
Queratina 14	Negativo	Positivo +
Actina	Negativo	Positivo +
Estrógeno	Negativo	Negativo
Progesterona	Positivo +	Positivo +
Her2/neu	Negativo	Negativo
E-caderina	Positivo	Negativo
P63	Positivo +++	Positivo +++
CD 10	Negativo	Negativo
CD 99	Positivo	Positivo
EMA	Positivo +++	Positivo +
S-100	Positivo ++	Positivo ++
Vimentina	Negativo	Positivo +++
EGFR	Positivo +	Positivo +
Ki-67	Positivo ++	Positivo++
Bcl 2	Negativo	Positivo ++

noma epidermoide e histiocitoma fibroso maligno) (9). Incluso entre los tumores de alto grado se consideran en el mismo grupo carcinomas y sarcomas con diferencias en su biología así como en las formas de diseminación. Por todo ello, las series publicadas muestran datos contradictorios respecto al comportamiento clínico y evolución de esta neoplasia analizada de forma conjunta (9,14-17).

Considerando el carcinoma metaplásico globalmente, se observa que la supervivencia es baja (49% a los 5 años) y se presentan en mujeres de edad avanzada, como en el caso que referimos. En general, se trata de tumores de gran tamaño con una media de 3,7 mm (9). Por otra parte, la incidencia de afectación axilar es baja (31%) (9,15-17). Respecto a la evolución en las series más largas se evidencia un mal pronóstico con supervivencia libre de enfermedad de 53% a los dos años (9). El CPM presenta un comportamiento clínico más benigno que el resto de variantes del grupo, con una supervivencia a los 5 años de un 68% (8).

El carcinoma metaplásico puede mostrar un componente epitelial extenso aunque puede ser muy escaso o incluso estar ausente. Por ello, podemos decir que se trata de un carcinoma con un aspecto morfológico propio de un sarcoma. Esta circunstancia obliga a diferenciar el carcinoma metaplásico de otros sarcomas primarios o metastásicos, de los tumores mixtos (fibroepiteliales) y de algunos tumores mioepiteliales.

La utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre estas neoplasias es esencial y se ha ampliado el panel de marcadores a través de los años (2,8,9,14). La demostración de coexpresión de queratinas y marcadores mesenquimales (vimentina, actina, etc.) en los primeros años de implantación de la immuno-

**Fig. 9:** Expresión de CD99 en el componente metaplásico (x200).**Fig. 10:** La citoqueratina 14 se expresa en las células fusiformes y actina (x600).**Fig. 11:** Expresión de actina en el componente metaplásico (x600).

histoquímica ha producido un moderado aumento de su frecuencia en las últimas décadas.

La limitación que se objetiva es que las queratinas (queratina 5,6, queratina 14, CAM5.2 y AE1/AE3)

muestran una expresión muy focal y, en un porcentaje alto de casos (hasta el 50%) (8), son negativos. Se han probado otros marcadores como CD34, Bcl-2 que se expresan en el carcinoma metaplásico, pero su eficacia es limitada porque los tumores filloides «borderline» o malignos son también positivos con estos marcadores.

Entre los nuevos marcadores, hemos destacado el p63 y el CD99. Hemos observado que nuestro caso presenta intensa positividad nuclear en todos los componentes para p63. Otros autores han corroborado este punto (3,8). Koker (8) estudia 201 tumores de mama (174 carcinomas, 15 carcinomas metaplásicos, 10 tumores filloides y 5 sarcomas primarios) y se evidencia que el carcinoma metaplásico es el único que expresa p63 (8). La expresión de p63 es, por tanto, muy útil para diferenciarlo de un tumor filloides.

Leibl (2) además añade al p63 otros marcadores propios de las células de naturaleza mioepitelial como CD10, actina músculo liso específica y S-100 (2,8,14,18) En su revisión se observa el amplio espectro de expresión inmunohistoquímica de los carcinomas metaplásicos: unos muy «carcinomatosos» y otros muy «sarcomatosos». Por ello Leibl (2) opina que el carcinoma metaplásico debe considerarse como un carcinoma con diferenciación mioepitelial y no un auténtico carcinoma mioepitelial.

Milanezi (3) realizó un estudio de expresión de CD99 aplicado a los tumores de mama con el fin de distinguir diferentes subtipos, identificar diferencias en el comportamiento biológico y definir marcadores del origen mamario de algunas metástasis (3,7). En este trabajo, se pone de manifiesto que el único tipo de tumor primario de mama que expresa CD99 es el carcinoma metaplásico variante productor de matriz (3). En el caso que presentamos, se evidencia una positividad de membrana focal y exclusiva del componente metaplásico productor de matriz.

Otro marcador que ha alcanzado gran relevancia en el manejo del cáncer de mama es el Her2/neu. La sobreexpresión y amplificación de Her2/neu se asocian a un mal pronóstico por mayor agresividad tumoral y los carcinoma que expresan Her2/neu son susceptibles de terapia dirigida contra esta proteína con actividad tirosin-quinasa. Existen pocos datos en la literatura referidos a la expresión y amplificación de Her2/neu en los carcinomas metaplásicos. En general, se considera al carcinoma metaplásico un subtipo de carcinoma de mama con baja expresión y amplificación (9). Barnes (9) reúne una serie de 26 casos para evaluar la sobreexpresión de Her2/neu y considera positivos aquéllos que muestran tinción intensa (3+). En esta serie de carcinomas metaplásicos, sólo se detecta sobreexpresión en un 4% de los casos y se trata de aquellos que presentan extensas áreas de carcinoma ductal infiltrante (9).

Desde hace algún tiempo se trata de reclasificar las neoplasias de mama desde su perfil de expresión génica

en cuatro grandes grupos: basal, luminal, Her2 positivo y carcinoma semejante a la mama normal. Reis-Filho (19) ha estudiado una serie de 65 carcinomas metaplásicos utilizando Her2/neu, EGFR, receptores de estrógeno, queratina 5/6, queratina 14, p63 y receptores de progesterona. El 90,8% de los carcinomas metaplásicos en conjunto expresan un fenotipo de tipo basal. Los 16 casos de CMPM que revisan en su trabajo muestran un patrón basal que se caracteriza por expresar EGFR, queratina 5/6 y queratina 14 y por no expresar receptores de estrógeno y Her2/neu. El caso que presentamos nosotros muestra el mismo fenotipo. (tabla 2). La definición de estos patrones de expresión tiene gran impacto en el conocimiento de la biología y manejo de estos pacientes. El carcinoma de mama de tipo basal muestra un comportamiento más agresivo y menor respuesta a las antraciclinas que el grupo luminal y el grupo semejante a la mama normal. Por el contrario, el grupo de carcinomas de tipo basal resulta especialmente sensible a los taxanos (14,19).

Carter (14) considera que, tanto la expresión de marcadores mioepiteliales, como el fenotipo de célula basal, como la ausencia de componente de carcinoma intraductal o lobulillar in situ próximo a los carcinomas metaplásicos, reafirman la teoría de su origen mioepitelial.

En ninguno de los trabajos revisados se realiza una descripción diferenciada del fenotipo del componente epitelial y del componente metaplásico. Nosotros hemos observado que existen coincidencias en algunos marcadores en ambos componentes (p63, S-100, CD99 y EGFR) mientras que los marcadores mesenquimales resultan positivos en el componente metaplásico (actina y vimentina). El componente epitelial expresa e-caderina y CAM 5.2, que resultan negativas en el área sarcomatoide.

En nuestra opinión, las diferencias de expresión fenotípica entre el área epitelial y el área metaplásica nos hace compartir la impresión de Liebl (2) de su origen epitelial y que desarrolla áreas de metaplasia con diferenciación mioepitelial (2,14,21,22). Por el contrario, otros autores consideran que el carcinoma metaplásico es, en si mismo, un carcinoma mioepitelial (21,23).

El CMPM constituye una variante morfológica, con una transición abrupta desde las células epiteliales propias de un carcinoma ductal infiltrante a un crecimiento difuso de células pequeñas con cierta disposición cordonal en estroma mixoide y condroide. Estas células muestran un fenotipo con rasgos de célula mioepitelial (p63, actina, S-100), con rasgos de célula basal (receptores de estrógeno negativo, Her2/neu negativo, queratina 5/6 positivo) y con algunas semejanzas con otros tumores mesenquimales como el condrosarcoma mesenquimal (CD99) (3-7). Estas peculiaridades tienen también una repercusión clínica. El CMPM parece tener un mejor pronóstico frente a otros subtipos dentro del carcinoma metaplásico (13,19). Presenta diferentes vías de diseminación frente a los carcinomas. El CMPM manifiesta

también diferencias respecto a la sensibilidad a los esquemas terapéuticos habituales en el carcinoma de mama (14,16,17,19). La expresión de EGFR puede abrir nuevas opciones terapéuticas (14,19).

Por ello, parece necesario separar las diferentes entidades dentro de este grupo para que su evaluación diferenciada nos permita conocer mejor su biología y comportamiento clínico y para conseguir estrategias terapéuticas más eficaces, como los inhibidores de EGFR (19).

El estudio inmunohistoquímico completo nos permite hacer el diagnóstico diferencial frente a otros sarcomas primarios, metastásicos y tumores mixtos (fibroepiteliales). El perfil inmunohistoquímico es además imprescindible para avanzar en la reclasificación de los tumores de este grupo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, y cols. Invasive breast carcinoma. En Tavassoli FA, Devilee P, eds WHO Classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon. France: IARC Press; 2003. p. 13-59.
2. Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, Denk H, Moinfar F. Metaplastic breast carcinoma: are they of myoepithelial differentiation? Immunohistochemical profile and the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 347-53.
3. Milanezi F, Pereira EM, Ferreira FV, Leitao D, Schnitt FC. CD99/ MIC-2 surface protein expression in breast carcinomas. *Histopathol* 2001; 39: 578-83.
4. Ambros Im, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M. MIC-2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886-93.
5. Kovar H, Dworzak M, Strehl S. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *Oncogene* 1990; 5: 1067-70.
6. Delattre O, Zucman J, Melot. The Ewing family of tumors: a subgroup of small-round-cell-tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331: 294-99.
7. Walker JA, Carder PJ. Utility of immunohistochemistry for CD99 in the identification of matrix-producing carcinoma of the breast. *Histopathology* 2003; 42: 300-8.
8. Koker MM, Kleer CG. p 63 expression in breast cancer. A highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1506-12.
9. Barnes PJ, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and Her2/neu expression. *Breast Can Res Treat* 2005; 91: 173-8.
10. Tavassoli FA: Classification of metaplastic carcinoma of the breast. *Pathol Annual* 1992 Pt 2: 89-119.
11. Rosen pp. *Rosen's breast pathology* 2nd ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 425-52.
12. Elston CW, Ellis IO. *The Breast*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1998; 323-330.
13. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: iii. Carcinosarcoma. *Cancer* 1989; 64: 1490-9.
14. Carter MR, Hornick JI, Lester S, Fletcher CDM. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 300-9.
15. Wargotz Es, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: II Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 732-40.
16. Gutman H, Pollock RE, Janjan NA, y cols. Biological distributions and therapeutic implications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 193-99.
17. Rayson d, Adjei AA, Suman VJ et al. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Annals of Oncol* 1999; 10: 403-10.
18. Dunne B, Lee AH, Pinder SE, et al. An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phyllodes tumor and fibromatosis of the breast. *Hum Pathol* 2003; 34: 1009-15.
19. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, Pereira EM. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49: 10-21.
20. Popnikolov NK, Ayala A, 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.
21. Hungermann D, Buerger H, Oehlschlegel C, Herbst H, Boecker W. Adenomyoepithelial tumours and myoepithelial carcinomas of the breast-a spectrum of monophasic and biphasic tumours dominated by immature myoepithelial cells. *BMC Cancer* 2005; 5: 92.
22. Hayes MM, Lesack D, Girardet C, Del Vecchio M, Eusebi V. Carcinoma expleomorphic adenoma of the breast. Report of three cases suggesting a relationship to metaplastic carcinoma of matrix-producing type. *Virchows Arch* 2005; 446: 142-9.
23. Leibl S, Moinfar F. Mammary NOS-type sarcoma with CD10 expression. A rare entity with features of myoepithelial differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 450-6.
24. Walker JA, Carder PJ. Utility of immunohistochemistry for CD99 in the identification of matrix-producing carcinoma of the breast. *Histopathology* 2003; 42: 300-8.