



REPORTE DE CASO

Carcinoma metaplásico escamoso primario de mama: un subtipo infrecuente. A propósito de tres casos en el Hospital Universitario del Caribe



Saúl Andrés Rivero Monterrosa^{a,*}, Karoll D Robles Pérez^a, Olivia Marrugo Grice^b
y César Redondo Bermúdez^b

^a Posgrado de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

^b Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

Recibido el 12 de agosto de 2015; aceptado el 18 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 22 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
metaplásico de
mama;
Carcinoma
escamocelular de
mama;
Carcinoma de mama

KEYWORDS

Metaplastic breast
carcinoma;
Squamous cell
carcinoma of the
breast;
Breast carcinoma

Resumen De todas las neoplasias malignas de mama los carcinomas ductales son los más frecuentes. Menos del 5% son de naturaleza metaplásica y 0,04%-0,1% presentan diferenciación de células escamosas, subtipo que se considera más agresivo. Debido a los pocos casos en la literatura, no hay consenso sobre su diagnóstico y tratamiento. Presentamos tres casos con ese diagnóstico vistos entre 2014 y 2015 en nuestra institución y que corresponden a mujeres de 57, 49 y 65 años sin factores de riesgo y que presentaron cuadros clínicos similares consistentes con aparición de masa de crecimiento rápido. Dos de las pacientes se habían diagnosticado previamente con carcinoma ductal infiltrante de tipo no especial en biopsias por tru-cut con diagnóstico definitivo en la mastectomía radical que reportó en todos los casos carcinoma metaplásico escamoso confirmado por inmunohistoquímica.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Primary breast squamous metaplastic squamous cell carcinoma: of the breast: a rare subtype. Presentation of three cases in the Hospital Universitario del Caribe

Abstract Ductal carcinomas are the most common of all breast malignancies, less than 5% are of metaplastic nature, and 0.04% to 0.1% have squamous cell differentiation. These special subtypes are considered more aggressive. Due to the few cases in the literature, there is no consensus about its diagnosis and treatment. Three cases are presented with this diagnosis, seen in our institution between 2014 and 2015. They were women of 57, 49, and

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: acidriveronucleico@gmail.edu.co, acidriveronucleico2@hotmail.com (S.A. Rivero Monterrosa).

65 years old with no risk factors, and who presented with similar clinical features, consisting of the appearance of a rapid growing mass. Two of the patients had been previously diagnosed with infiltrating ductal carcinoma of no special type by core needle biopsy, with a definitive diagnosis in radical mastectomy, which reported squamous metaplastic carcinoma confirmed by immunohistochemistry.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma metaplásico de mama (MBC) se refiere a un tipo de neoplasias mamarias que muestran características microscópicas que distan de la diferenciación glandular usual. El MBC es infrecuente y tiene una prevalencia de 0,2-5% respecto a todas las neoplasias malignas mamarias^{1,2}, con riesgo de desarrollarlo en otras entidades benignas como papilomas o en el tejido mamario ectópico³. El MBC en la variedad de células escamosas (SCC) es una entidad aún más rara con una prevalencia estimada de 0,1%^{4,5}. Su diagnóstico clínico y radiológico es difícil por lo que muchas veces se confunde con lesiones benignas⁶ aunque su rápido crecimiento alerta sobre su comportamiento agresivo.

Se ha visto que los factores pronósticos más importantes son el tamaño tumoral y la edad, característica que comparte con otros tipos de carcinoma⁷. Su diagnóstico puede representar desafíos principalmente por la dificultad en reconocer el componente metaplásico como primario en mama^{1,2}. Por lo inusual de este subtipo, en la presente revisión se exponen los casos de tres pacientes diagnosticadas con carcinoma metaplásico escamoso de mama que fueron identificados en el Hospital Universitario del Caribe en Cartagena de Indias entre 2014 y 2015. El diagnóstico definitivo fue hecho en espécimen completo; dos de ellas tenían diagnóstico anatomopatológico previo por biopsia con aguja tru-cut de carcinoma ductal infiltrante de tipo no especial. A los tres casos se le hizo confirmación por inmunohistoquímica.

Caso 1

Paciente de 57 años natural de Barranquilla, no fumadora sin antecedentes personales ni familiares de neoplasia, con cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en sensación de masa dolorosa en mama izquierda con aumento de tamaño. Presentó mamografía que reportaba BIRADS III probablemente benigna. En otra institución se le solicitó biopsia mediante aguja tru-cut y reportó carcinoma escamocelular de mama. En la valoración clínica se identificó lesión ulcerada en mama izquierda con secreción serohemática compatible con sobreinfección bacteriana. Madre de dos hijos obtenidos por vía vaginal, antecedente quirúrgico de enucleación de ojo izquierdo secundario a trauma. Se recibió en el laboratorio de patología producto de mastectomía radical izquierda con vaciamiento ganglionar con nódulo blanquecino localizado en cuadrante inferior

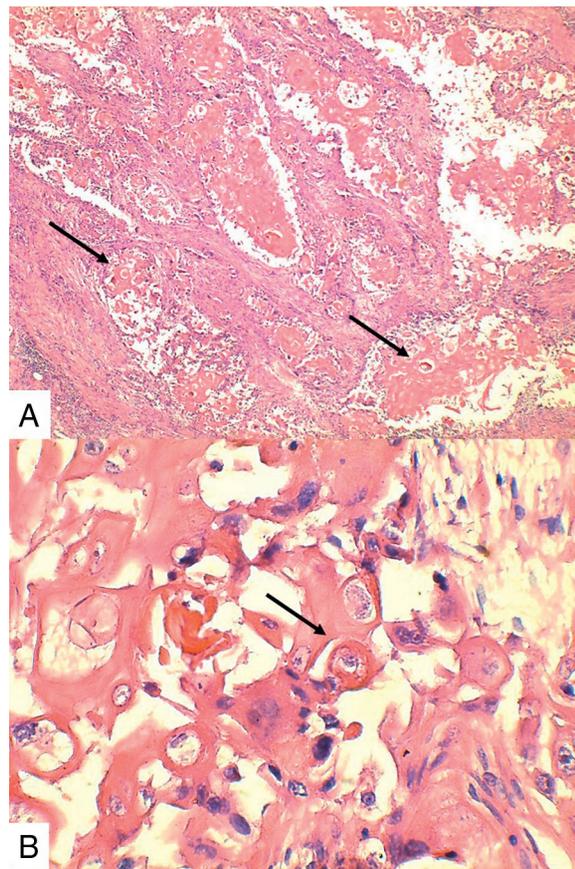


Figura 1 A. (4x) Células grandes escamoides con franca queratinización (flechas). B. (40x) Perlas de queratina dentro de los nidos de células escamoides, algunas con nucléolo prominente.

interno. Al corte se reconoció lesión cavitada de 6x5 cm en relación con nódulo antes descrito. Al disecar la grasa axilar se obtuvieron siete nódulos que en promedio midieron 2x2 cm. Los hallazgos histológicos evidenciaron lesión tumoral maligna de linaje epitelial constituido por proliferación de células grandes pleomórficas, con núcleos grandes e hiper cromáticos con mitosis atípicas, que se disponen en nidos sólidos invadiendo el estroma, con formación de perlas de queratina y necrosis, sin compromiso de vasos linfáticos dérmicos (fig. 1). La lesión estaba en contacto con el margen de resección profundo. Todos los ganglios linfáticos se encontraron comprometidos por lesión tumoral.

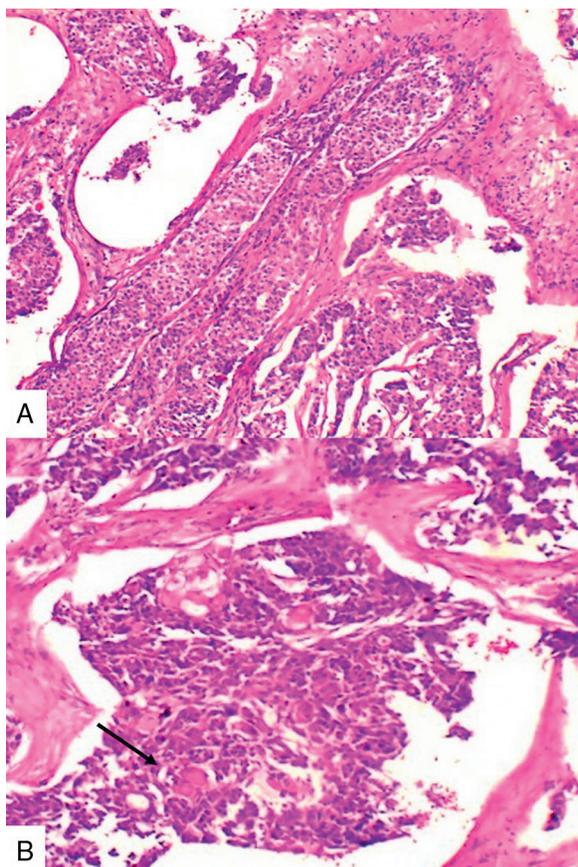


Figura 2 A. (4x) Nidos de células escamoides de núcleo hiper-crómico. B. (10x) Perlas de queratina dentro de los nidos de células escamoides (flechas).

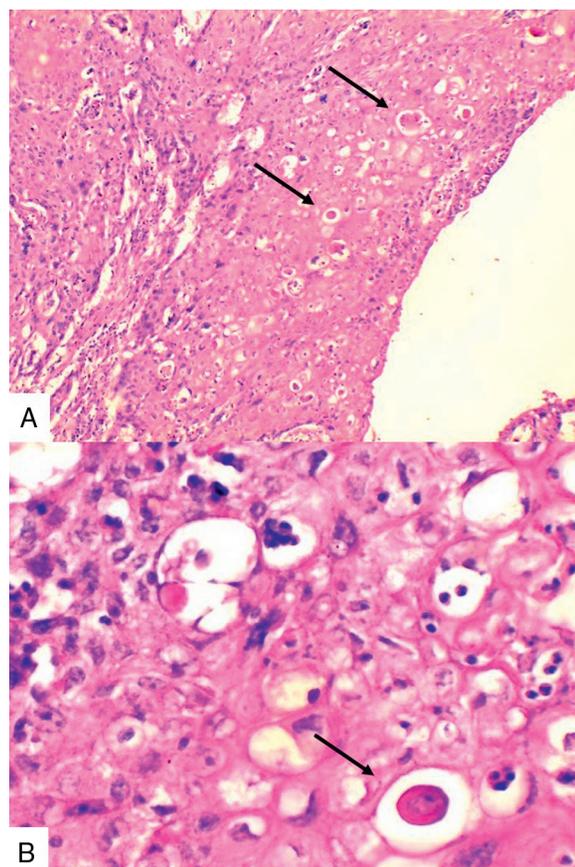


Figura 3 A. (4x) Extensa proliferación de nidos de células grandes escamoides con perlas de queratina (flechas). B. (40x) perlas de queratina (flecha), se puede ver un infiltrado inflamatorio asociado.

Caso 2

Paciente de 49 años natural de Cartagena, no fumadora con antecedente de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento oral. En una biopsia por aguja tru-cut en 2014 se diagnosticó carcinoma ductal infiltrante de tipo no especial. La inmunohistoquímica reportó triple negatividad. Se le inició tratamiento neoadyuvante que fue suspendido debido a trámites administrativos. Dos meses después consultó por masa en axila derecha, dura, fija y dolorosa a la palpación. Durante su valoración se encontró una segunda masa indolora en el cuadrante superior de la mama derecha. Se le practicó mastectomía radical modificada derecha con vaciamiento axilar. En la superficie de corte se mostró masa de 5,2x5 cm con áreas de necrosis central y hemorragia, distante del margen de resección profundo a 0,65 cm. Se disecaron 9 nódulos, el mayor de 1,2x1 cm. Microscópicamente se identificó proliferación de células de tamaño pequeño de aspecto epidermoide pleomorfas, con alta tasa de figuras mitóticas que formaban perlas de queratina y se disponían en nidos sólidos (fig. 2), acompañado de componente *in situ*. Se evidenció invasión linfovascular. Todos los ganglios linfáticos resecados se vieron comprometidos, con extensión extranodal.

Caso 3

Mujer de 65 años natural de Cartagena, no fumadora, con antecedente de cardiopatía isquémica que presentaba cuadro de cinco meses de evolución caracterizado por masa indurada en mama derecha, dolorosa y de crecimiento rápido en el último mes. La mamografía reportaba BIRADS v. En abril de 2015 se le hizo biopsia por aguja tru-cut y se reportó carcinoma ductal infiltrante grado histológico 3. Posteriormente se le realizó terapia neoadyuvante y se le practicó mastectomía radical modificada, espécimen que pesó 1060 g. Al corte se identificó lesión cavitada de 6x5,5 cm en la confluencia de los cuadrantes laterales, distando 0,7 cm del margen profundo. Al disecar la grasa axilar se obtuvieron 12 nódulos, el mayor de 2 cm. En los hallazgos histológicos se observó una neoplasia maligna epitelial conformada por células epidermoides intermedias, muy pleomórficas con queratinización y alta tasa de mitosis que formaban nidos sólidos infiltrando el estroma circundante (fig. 3). Se evidenciaron dos ganglios comprometidos por macrometástasis sin extensión extranodal.

La inmunohistoquímica de los tres casos mostró positividad para P63, CK 5/6 y negatividad para RE y RP (figs. 4, 5 y 6), así como para el receptor del factor de

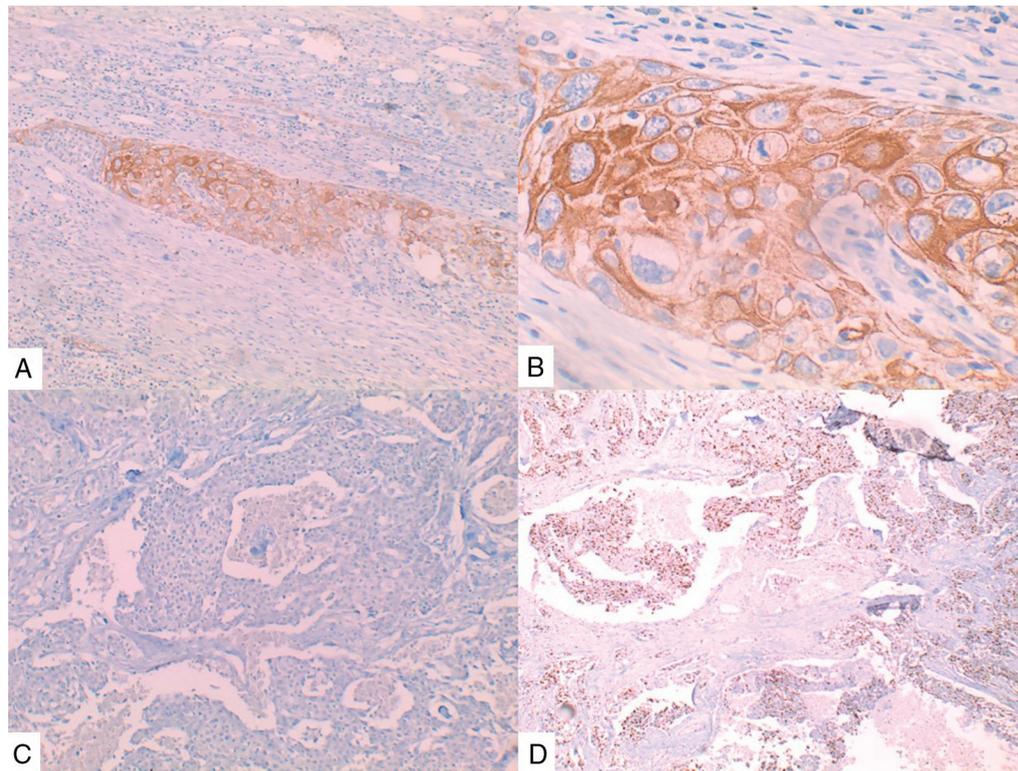


Figura 4 Caso 1: Marcación de inmunohistoquímica: positividad para CK 5/6 4x (A) y 40x (B). Receptores de estrógeno negativos (C). Tasa de proliferación del 40% establecida por Ki 67 (D).

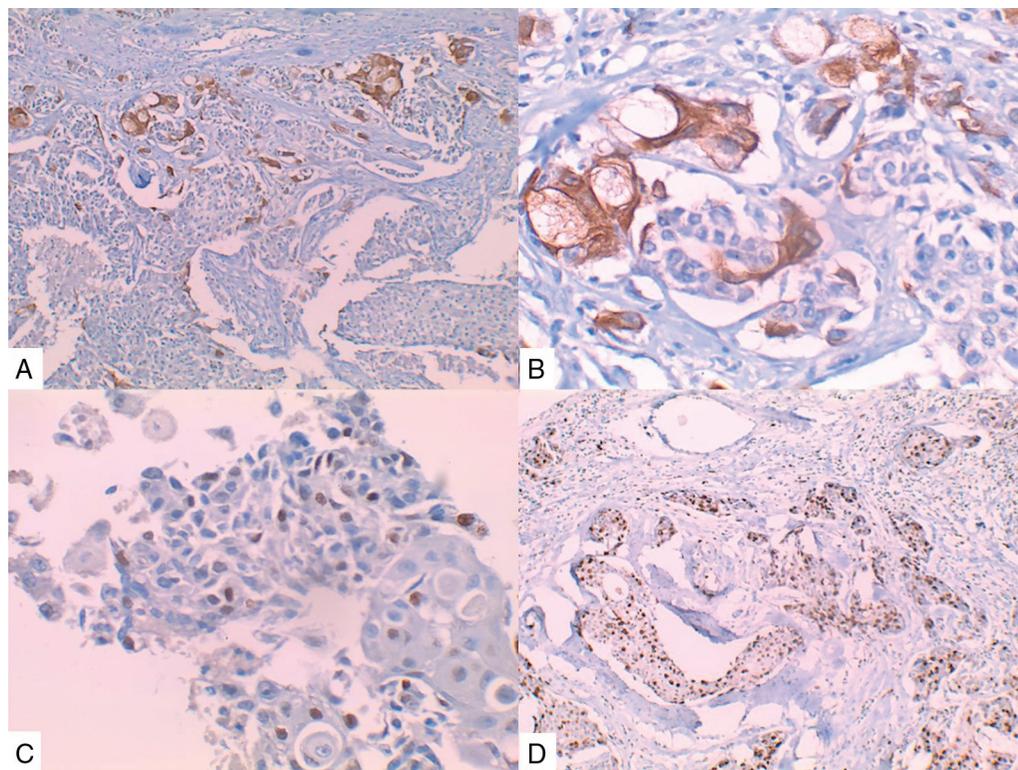


Figura 5 Caso 2: A. CK 5/6 (4x); B. CK 5/6 (40x). C. P63 (40x). D. Ki 67 30% (40x).

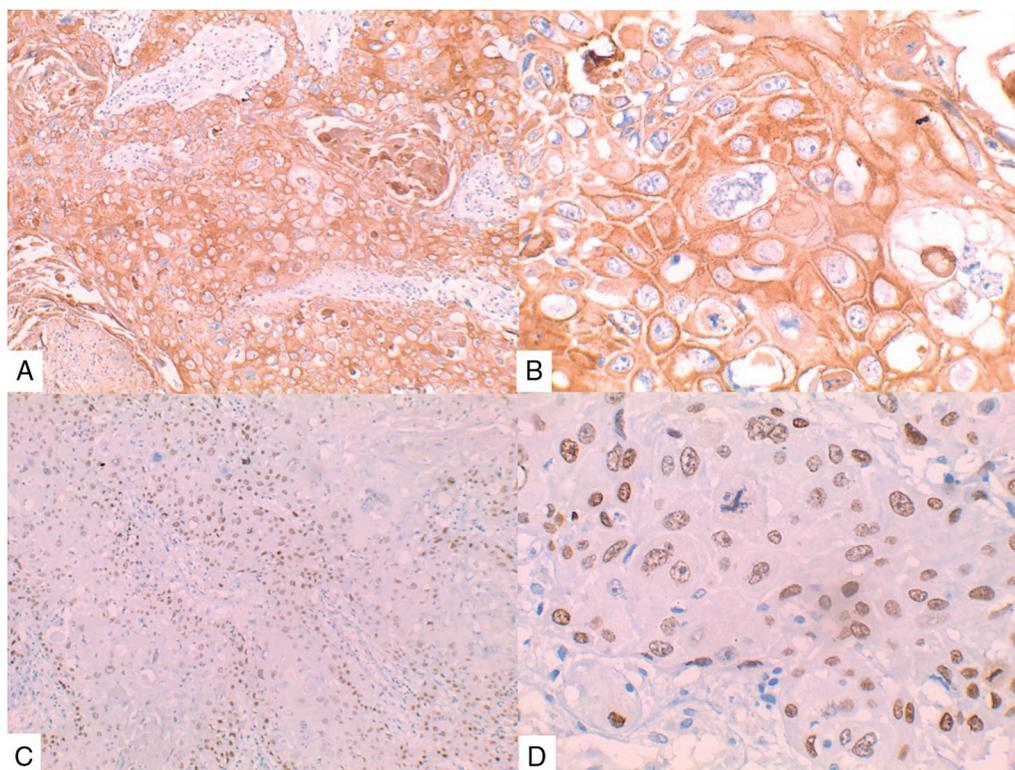


Figura 6 Caso 3: Extensa marcación citoplasmática del componente escamoides para CK 5/6 a 10x (A) y 40x (B). Nótese la marcación nuclear para P63 a 4x (C) y a 40x (D).

crecimiento epidérmico humano (HER2) con tasa de proliferación superiores al 14% (medida por Ki 67). Considerando los hallazgos se diagnosticó MBC de células escamosas con inmunoperfil triple negativo. Todos los casos tenían componente ductal infiltrante grado nuclear II: el caso 1y3 en un 5% y el caso 2 en un 10%.

Discusión

El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente de todas las neoplasias malignas de mama. Eventualmente todo o una porción del epitelio maligno detectado en un carcinoma de mama se somete a un proceso de metaplasia, siguiendo un patrón de crecimiento diferente del glandular y suele caracterizarse por una mezcla de dos o más componentes. Los carcinomas metaplásicos corresponden al 5% de todos los carcinomas primarios de mama¹, pudiendo presentar manifestaciones clínicas similares y distribución por edad igual a otros carcinomas invasivos de mama^{1,8}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el MBC en tipo epitelial y de tipo mixto⁹. El primero se clasifica a su vez en carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma de células fusiformes, y carcinoma adenoescamoso^{9,10}. El pronóstico en cada uno de ellos varía ampliamente, lo que suele ser un problema en la práctica clínica. Es recurrente la carencia de una correlación entre el patrón microscópico y el pronóstico, concluyendo que la subclasificación patológica no tiene significación clínica por lo que el MBC debe ser considerado como una sola entidad^{2,10-13}. Los 3 casos descritos corresponden a un MBC escamoso.

La variedad de células escamosas (SCC) es una entidad muy rara con muy pocos casos publicados en la literatura médica. Su prevalencia se estima del 0,04% al 0,1%^{4,5} de todas las neoplasias malignas de mama siendo incluso difícil esta prevalencia de definir^{1,9,12,13}. Al revisar las bases de datos disponibles de Latinoamérica se encontró un solo caso documentado en Colombia en 2011¹³ que tenía un patrón histológico escamoso puro lo que es coherente con la prevalencia planteada antes.

Macrocópicamente el SCC suele ser un tumor sólido y bien delineado⁹, ocasionalmente con áreas de necrosis^{2,9}. En algunas series, macroscópicamente pueden presentar áreas de color blanco asociadas en un 50% de los casos a cavidades quísticas de gran tamaño⁴, como en el caso 3. Las metástasis son comunes en el SCC (15% a ganglios axilares y 21% metástasis a distancia principalmente pulmón)^{9,13}.

No existe un consenso en los criterios diagnósticos del SCC y la OMS no ha establecido el porcentaje de células escamosas, sin embargo, algunos enlistan los siguientes aspectos: origen diferente de la piel y el pezón; ausencia de otros elementos neoplásicos invasivos; exclusión de otros sitios primarios (piel, pulmón, cuello uterino, vejiga, esófago y orofaringe), y la presencia de más del 90% de las células de tipo escamoso que ayuda a distinguir entre un verdadero SCC y una metaplasia escamosa dentro de un carcinoma intraductal. En el SCC puro, la mayoría de las células tienen queratinización¹⁰ e infiltran el estroma adyacente en forma de trabéculas, cordones y nidos^{1,9,10}. Al intentar distinguirlo de las metástasis, en la mayoría de las situaciones la variante epitelial del SCC no plantea problemas diagnósticos, no así en el tipo mixto¹⁴.

En la mayoría de los casos el SCC expone: positividad en su elemento epitelial para un amplio espectro de citoqueratinas de alto peso molecular como CK5/6, y arreactividad para marcadores vasculares endoteliales, receptores de estrógenos y progestágenos y para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2); esto quiere decir que se comportan como triple negativos¹⁵⁻¹⁷ aunque existen reportes de expresión de receptores hormonales entre un 0%-25%¹⁴.

No se conocen muy bien los mecanismos moleculares que conducen al desarrollo de MBC. Algunos estudios apoyan la hipótesis de que derivan fenotípicamente de un carcinoma ductal convencional; favoreciendo el concepto de dediferenciación tumoral¹⁸, idea que debemos considerar dados los hallazgos en biopsias previas de los casos 2 y 3.

Al no ser un carcinoma de origen glandular, en teoría no sería útil graduarlo, por lo que el sistema de estratificación del carcinoma ductal (sistema de Nottingham) no sería aplicable para estas neoplasias^{1,10,12}. La OMS recomienda hacerlo basándose en los hallazgos nucleares^{9,15} y se entiende que su pronóstico suele ser aciago¹⁹ pese a que se ha observado que puede ser comparable al de un carcinoma ductal²⁰ en similares grupos etarios, estadio TNM^{13,15,21,22}, grado y receptores hormonales². Más allá de eso, se considera que la supervivencia global es ostensiblemente baja, incluso al compararlo con el carcinoma ductal infiltrante triple negativo^{19,23}.

En este estudio se determinó lo siguiente: los factores pronósticos más importantes del SCC son la edad, el tamaño, el compromiso ganglionar y las metástasis; no se pudieron establecer factores de riesgo definibles; la media de edad de los tres casos fue coherente con la reportada en la literatura; el perfil de inmunohistoquímica fue el esperado; en algunos de los casos presentados las imágenes fueron correlacionables al resultado histológico de alto grado, interrogándose variabilidad imagenológica como se sugiere en la literatura²⁴, y los resultados anatomopatológicos previos de los casos 2 y 3 sugieren plasticidad fenotípica de este subtipo histológico por lo que se apoya la recomendación global de hacer el diagnóstico definitivo en el espécimen completo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Laboratorio de Patología de la E.S.E. Hospital Universitario del Caribe. Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia.

Bibliografía

- Rosen PP. Carcinoma with metaplasia. En: Rosen PP, editor. *Breast Pathology*. 3rd ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 471-505.
- Moinfar F. Special types of breast carcinomas. Metaplastic carcinomas. En: Moinfar F, editor. *Essentials of diagnostic breast pathology*. Leipzig: Distribution Center GmbH; 2007. p. 234-6.
- Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg*. 2006;191:657-64.
- Aparicio I, Martínez A, Hernández G, Hardisson D, De Santiago J. Squamous cell carcinoma of the breast. *Eur J ObstetGynecol-ReprodBiol*. 2008;137:222-6.
- Gupta C, Malani AK, Weigand RT, Rangineni G. Pure primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast. *PatholResPract*. 2006;202:465-9.
- Yang WT, Hennessy B, Broglio K, Mills C, Sneige N, Davis WG, et al. Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:1288-93.
- Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, Stenson K, List M, Humerickhouse R, et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J ClinOncol*. 2000;18:1652-61.
- Yigit S, Pehlivan F, Evcim G, Etit D. Clinicopathologic features of the mixed epithelial and mesenchymal type metaplastic breast carcinoma with myoepithelial differentiation in a subset of six cases. *Pathol Res Pract*. 2012;208:147-50.
- Reis-Filho JS, Lakhani SR, Gobbi H, Sneige N. Metaplastic carcinoma. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editores. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast*. Lyon, Francia: IARC Press; 2012. p. 48-52.
- Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J SurgPathol*. 1987;11:918-29.
- Ng SP, Sheu CY, Cheng SM. Small Metaplastic Carcinoma of the Breast: A Case Report. *J Med Ultrasound*. 2003;11:118-21.
- Carbonea S, Lobo R, Lamacchia A, Almenar Gil A, Martín Hernández R, Lopez Guerra JL, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: A rare case report. *Rep PractOncolRadiother*. 2012;17:363-6.
- Niño-Hernández L, García-Tolosa R, Donado F, Pérez J, Arteta-Acosta C, Aroca G. Carcinoma metaplásico de la mama tipo células escamosas: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev ColombObstetGinecol*. 2011;62:261-6.
- Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J ClinPathol*. 2006;59:1079-83.
- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. Metaplastic carcinomas. En: Tavassoli FA, Devilee P, editores. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization of Classification of Tumours. Lyon, Francia: IARC Press; 2003. p. 37-40.
- Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, Tamura N, Akashi-Tanaka S, Hojo T, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 2010;41:960-70.
- Grenier J, Soria JC, Mathieu MC, Andre F, Abdelmoula S, Velasco V, et al. Differential immunohistochemical and biological profile of squamous cell carcinoma of the breast. *Anticancer Res*. 2007;27:547-55.

18. vanDeurzen CH, Lee AH, Gill MS, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Ellis IO, et al. Metaplastic breast carcinoma: tumourhistogenesis or dedifferentiation? *J Pathol.* 2011;224:434–7.
19. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:349–53.
20. Park HS, Park S, Kim JH, Lee JH, Choi SY, Park BW, et al. Clinicopathologic features and outcomes of metaplastic breast carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma of the breast. *Yonsei Med J.* 2010;51:864–9.
21. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg.* 2005;71:725–30.
22. Rivero León A, Núñez Calatayud M, Rivero Núñez H, Rivero León A. Carcinoma metaplásicoepidermoide primario de la mama. Reporte de un caso. *Cancer.* 2009;48:321–4.
23. Bae SY, Lee SK, Koo MY, Hur SM, Choi MY, Cho DH, et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:471–8.
24. Choi BB, Shu KS. Metaplastic carcinoma of the breast: multi-modality imaging and histopathologic assessment. *Acta Radiol.* 2012;53:5–11.