



REPORTE DE CASO

CARCINOMA METAPLÁSICO DE LA MAMA TIPO CÉLULAS ESCAMOSAS: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Squamous cell-type metaplastic breast carcinoma: case report and literature review

Lucía Mercedes Niño-Hernández, M.D.*, Raúl García-Tolosa, M.D.**,
Fabiola Donado, M.D.***, Jesús Pérez, M.D.***, Cindy Arteta-Acosta, M.D.****,
Gustavo Aroca, M.D.*****

Recibido: octubre 4/10 – Aceptado: septiembre 22/11

RESUMEN

Introducción: el carcinoma metaplásico de la mama tipo células escamosas es una neoplasia maligna poco frecuente que representa un 0,04% de los carcinomas mamarios. Su diagnóstico clínico e imagenológico es complejo dado la similitud con lesiones benignas; sin embargo, su rápido crecimiento alerta sobre su comportamiento agresivo. Debido a los pocos casos en la literatura, no hay un consenso general sobre su diagnóstico y tratamiento. Se presenta un caso con el objetivo de hacer una revisión sobre el tema respecto al diagnóstico histopatológico y factores pronósticos.

Caso clínico: se presenta el caso clínico de una paciente de 51 años, con una masa de 6 cm en mama derecha, cuyos estudios ecográficos reportaron una probable lesión benigna (*Breast Imaging Reporting and Data System - BIRADS III*). El estudio histopatológico

revela una lesión tumoral maligna, constituida por células escamosas que tapizan espacios quísticos.

Materiales y métodos: para la revisión de la literatura se exploró la base de datos PubMed, con el fin de buscar revisiones sistemáticas, presentación de casos clínicos, estudios clínicos y epidemiológicos con las palabras clave: *metaplastic breast carcinoma, metaplastic carcinoma*, durante el período comprendido entre el 2000-2011.

Conclusiones: histopatológicamente, el carcinoma metaplásico de células escamosas puede presentarse como una mezcla de adenocarcinoma con áreas dominantes de diferenciación escamosa, e incluso, en formas escamosas puras, representando plasticidad fenotípica del tumor. El sistema modificado de Scarf-Bloom-Richardson no es aplicable en esta lesión. Los factores pronósticos más importantes son la edad y el tamaño tumoral; sin embargo, algunos estudios consideran las metástasis nodales y el estado de los receptores.

Palabras clave: cáncer de mama, metaplasia, carcinoma de células escamosas.

SUMMARY

Introduction: squamous cell-type metaplastic breast carcinoma is an unusual malign neoplasia, accounting for 0.04% of breast carcinomas. Its clinical and imagenologic diagnosis is complex,

* Residente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena (Colombia). Correo electrónico: lu_dharma@hotmail.com

** Patólogo. Docente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

*** Patólogo. Docente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Libre. Barranquilla (Colombia).

**** Médico Interno, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena (Colombia).

***** Médico Nefrólogo, Clínica de la Costa. Docente del Departamento de Medicina, Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular. Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

given its similarity with benign lesions; however, its rapid growth alerts doctors concerning its aggressive behavior. No general consensus was found about its diagnosis and treatment due to the few pertinent cases published to date in the literature. A case is presented, aimed at reviewing the topic regarding histopathological diagnosis and prognostic factors.

Clinical case: a clinical case of a 51 year-old patient is presented; she had a 6 cm mass in her right breast and ecographic studies (Breast Imaging Reporting and Data System - BIRADS III) reported a probable benign lesion. The histopathological study revealed a malignant tumor consisting of squamous cells lining cystic spaces.

Materials and methods: the PubMed database was explored for the literature review, seeking systematic reviews, presentations of clinical cases, clinical and epidemiological studies, using the key words: metaplastic breast carcinoma, metaplastic carcinoma and 2000-2011.

Conclusions: histopathologically, metaplastic carcinoma of squamous cells could become presented as a mixture of adenocarcinoma having dominant areas of squamous differentiation and even pure squamous forms, representing the tumor's phenotypical plasticity. The modified Scarff-Bloom-Richardson system was not applicable regarding this lesion. The most important prognostic factors were age and tumor size; however, some studies considered nodal metastasis and the state of the receptors.

Key words: breast cancer, metaplasia, squamous cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma metaplásico de la mama (CMM) tipo células escamosas es una neoplasia maligna poco frecuente que representa un 0,04% de los carcinomas mamarios¹ y un 0,2% a 1% de todos los carcinomas mamarios invasivos.^{2,3} En el 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en un intento por unificar los criterios diagnósticos, definió el carcinoma metaplásico de la mama (CMM) como

un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una mezcla estrecha de adenocarcinoma con áreas dominantes de células fusiformes, escamosas y/o de diferenciación mesenquimal.² La mayoría de estos tumores son esporádicos, pero puede haber una tendencia leve que se derivan de lesiones preexistentes, como papilomas, lesiones complejas, lesiones esclerosantes y adenomas del pezón.⁴ Su diagnóstico clínico e imagenológico es complejo dado la similitud con lesiones benignas;⁵ sin embargo, su rápido crecimiento alerta sobre su comportamiento agresivo. Respecto a los factores de riesgo, diferentes series publicadas definen el rango de edad entre 53 a 62 años como un elemento característico de esta entidad, aspecto que se ha observado de manera similar en otros tipos de cáncer.⁶ De igual forma, se han asociado como factores de riesgo abscesos, quistes mamarios,⁷ enfermedad crónica relacionada con implantes que motiva la asociación con procesos inflamatorios crónicos.⁸ Debido a los pocos casos en la literatura, no existe un consenso general sobre su diagnóstico y tratamiento. Generalmente, al momento de identificarse la presencia de carcinoma metaplásico, este tiende a estar en un estadio avanzado con propensión a la recurrencia local. Los estudios que detallan los hallazgos imagenológicos son limitados, tanto en la mamografía como en la ecografía, por tal motivo no se ha podido establecer ninguna forma de presentación característica.⁹ Es importante reconocer este tipo de carcinoma ya que existen algunos subtipos caracterizados por su alta agresividad, en especial, de células fusiformes, carcinoma sarcomatoide y carcinosarcomas, así como la alta tasa de metástasis extranodal de esta entidad. Se presenta un caso con el objetivo de hacer una revisión sobre el tema respecto al diagnóstico histopatológico y sus factores pronósticos.

REPORTE DE CASO

Mujer de 51 años no fumadora, sin antecedentes familiares de cáncer u otros antecedentes significativos. La paciente presentó su menarquía a los 12 años, tuvo 2 embarazos de parto natural,

sin manifestación de abortos y ningún índice de cesárea. Por un tiempo la paciente planificó con anticonceptivos orales, pero no recuerda exactamente la longitud del período expuesto al tratamiento. Además, refiere masa palpable en mama derecha y niega tumefacción y secreción por el pezón. La ultrasonografía evidenció formación sólida quística en el cuadrante inferior externo con un diámetro de 60 mm x 40 mm, asociada a imágenes sólidas en cuadrantes superiores de 11 mm y de 6 mm, y lesiones quísticas retroareolares de 6 mm, 10 mm y 6 mm en el cuadrante superior interno y externo, respectivamente. No se evidenciaron calcificaciones ni cambios en el tejido celular subcutáneo reportado por el *BIRADS Ecográfico III* (probablemente benigno). Se realizó biopsia incisional de mama derecha, en donde el reporte histopatológico informa lesión tumoral maligna de linaje epitelial constituida por células hipercromáticas, pleomorfas, algunas con nucléolo prominente de abundante citoplasma eosinófilo y de apariencia escamoide; asociada a numerosas mitosis que se disponen tapizando estructuras quísticas en donde surgen nidos de infiltración al estroma (**figura 1**). Los estudios de inmunohistoquímica mostraron inmunopositividad para citoqueratina 7, CK 5/6 y p63, negatividad para CK20, RE y RP (**figura 2**). El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) fue 1+ negativo, por lo cual se diagnosticó un carcinoma metaplásico de la mama de células escamosas, triple negativo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la revisión de la literatura se exploraron las bases de datos PubMed y se buscaron revisiones sistemáticas, presentación de casos clínicos, estudios clínicos y epidemiológicos con las palabras clave tomadas del MeSH: *Metaplastic carcinoma*, *Metaplastic breast carcinoma*, *Squamous cell carcinoma of the breast* en el período comprendido entre el 2000-2011. Se encontraron 383 artículos, 31 fueron revisiones y/o casos clínicos, de los cuales se seleccionaron 20 para la revisión histopatológica de la entidad.

Figura 1. **A.** (4x) proliferación de células grandes no queratinizantes tapizando espacios quísticos; **B.** (40x) células grandes hipercromáticas, algunas con nucléolo prominente y ocasionales figuras de mitosis; **C.** (40x) brotes tumorales originados de los espacios quísticos infiltrando el estroma; **D.** (60x) células sueltas que infiltran el estroma con mayor pleomorfismo.

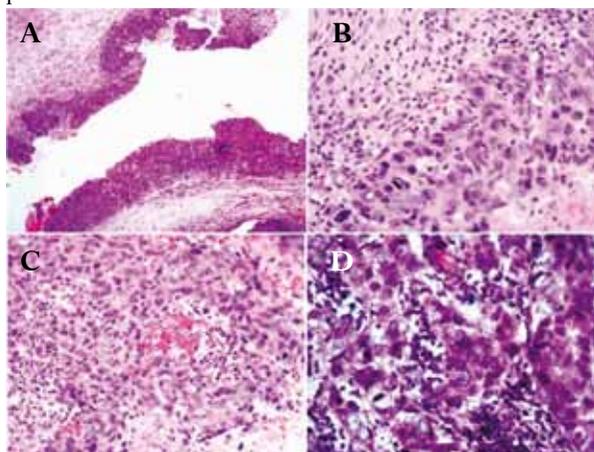
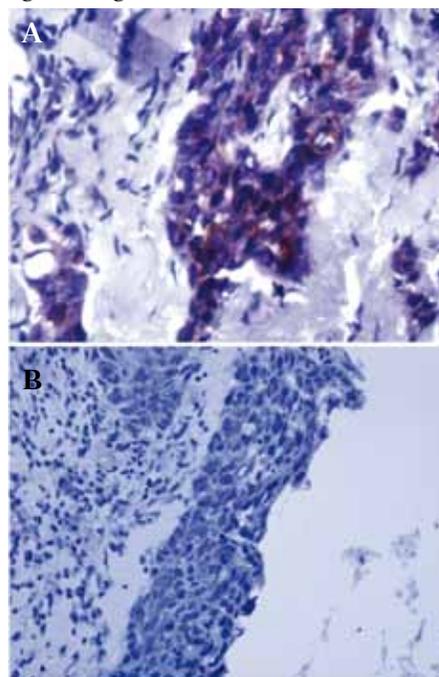


Figura 2. **A.** (60x) citoqueratina 5/6 (CK5/6) fuertemente positivo en un patrón citoplasmático; **B.** (40X) receptores de estrógenos negativo.



DISCUSIÓN

Diagnóstico

Las lesiones malignas de la mama se originan, en la mayoría de los casos, en el epitelio glandular, y suelen presentar características de un

adenocarcinoma, sin embargo, menos del 5% de los casos pueden desarrollar parcial o totalmente un patrón de crecimiento no glandular.¹⁰ Los hallazgos metaplásicos no indican histogénesis a partir de elementos como epitelio escamoso o células estromales, sino por el contrario plasticidad de la expresión fenotípica de un tumor.¹¹ El caso descrito corresponde a CMM de fenotipo epitelial con predominio de células escamosas no queratinizante.

Aspecto macroscópico

Los CMM son sólidos, firmes, bien delineados² y pueden presentar áreas de necrosis.¹² El subtipo de células escamosas presenta áreas brillantes de color blanco perlado, que se asocian en un 50% de los casos a un quiste de gran tamaño o a múltiples quistes.¹ La metástasis a nodos axilares es relativamente común en el tipo de células escamosas, con un 10% a 15% a nodos axilares y un 21% de metástasis a distancia (pulmón).²

Aspecto microscópico

Histopatológicamente el carcinoma metaplásico de células escamosas asume muchos fenotipos incluyendo células grandes queratinizantes, no queratinizantes y menos frecuente células fusiformes y acantolíticas, incluso, se han reportado casos con metaplasia transicional.³ Este puede presentarse en forma pura o en combinación de estos patrones.²

Las células que lo constituyen varían de acuerdo al grado de diferenciación desde una apariencia blanda, bien diferenciadas, con puentes intercelulares, perlas de queratina y gránulos de queratohialina; hasta células pleomorfas, no queratinizantes. Estas células frecuentemente tapizan los espacios quísticos, de los cuales emanan ramas tumorales que infiltran el estroma circundante asociado a áreas de necrosis. Algunas veces el tumor tiene predominantemente células fusiformes con nidos escasos de epitelio escamoso claramente identificable.¹²

La variante acantolítica está caracterizada por una mezcla de células fusiformes y focos edematosos de

aparición espongiótica, que forman canales llenos de material mucoso. Estos canales anastomosantes simulan un tumor vascular (pseudangiomas) en donde la positividad para citoqueratina (CK) y la negatividad para marcadores endoteliales es bastante útil.¹² La morfología de las metástasis en la mayoría de las situaciones recapitula el tumor original, por lo cual, la variante epitelial no plantea problemas diagnósticos en la identificación de metástasis; sin embargo, en los tipos bifásico puede estar ausente el componente epitelial dificultando su reconocimiento.⁴

La utilidad de calificar en grados el carcinoma de células escamosas es incierta. El sistema de estratificación por grados del carcinoma ductal (sistema modificado de Scarf-Bloom-Richardson) no es aplicable para este tumor.⁷ La OMS recomienda graduarlo basándose principalmente en los hallazgos nucleares y en un menor grado en la diferenciación citoplasmática.² El carcinoma metaplásico de células escamosas muestra positividad en el componente epitelial para un amplio espectro de citoqueratinas de alto peso molecular, como CK5/6 y CK34 beta E12, y negatividad para marcadores vasculares endoteliales.² La expresión de receptores de estrógenos y progestágenos en el carcinoma metaplásico de células escamosas es por lo general triple negativo,^{2,13,14} con reportes de expresión de receptores hormonales entre un 0%-25%.⁴ Las características ultraestructurales en microscopía electrónica incluyen células grandes unidas por desmosomas bien desarrollados y por la presencia de haces de tonofilamentos en el citoplasma.⁸ El carcinoma metaplásico de células escamosas de la mama puede plantear el diagnóstico de un carcinoma de las estructuras cutáneas locales, o metástasis de un carcinoma de células escamosas.¹⁵

Criterios diagnósticos

No existe consenso respecto a los criterios específicos para su diagnóstico. Desde esta perspectiva, la OMS no especifica el porcentaje necesario de células escamosas presentes en el

tumor, ni la exclusión de otros elementos, sin embargo, algunos autores enumeran determinados criterios histopatológicos como los siguientes:^{1,9,12}

1. Origen tumoral independiente a la piel adyacente y el pezón.
2. Componente infiltrante de células escamosas mayor que 90%.
3. Ausencia de otros elementos neoplásicos invasivos.
4. Exclusión de otros sitios primarios (pulmón, cuello uterino, vejiga, esófago y orofaringe).

A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo de carcinomas invasivos de la mama, los eventos moleculares que conducen al desarrollo de carcinomas metaplásicos siguen siendo desconocidos. Recientemente se ha reportado la activación de la señalización de la vía de *Wnt* con el descubrimiento de las mutaciones CTNNB1, APC, y WISP3.¹⁶ Estudios de perfiles de expresión genética apoyan la hipótesis de que al menos algunos carcinomas metaplásicos se derivan de la transición fenotípica de un adenocarcinoma mamario convencional; contradiciendo la teoría de la célula de origen para la carcinogénesis de mama y favoreciendo el concepto de desdiferenciación tumoral.¹⁷

Pronóstico

Respecto al pronóstico de la entidad, las revisiones son contradictorias incluso algunas asignan un peor pronóstico,¹⁸ sin embargo, se ha encontrado que su pronóstico es comparable al de un cáncer de mama típico,¹⁹ en similares grupos etáreos, estadiaje⁹ TNM, grado y receptores hormonales.¹² Estudios de supervivencia global en pacientes con carcinoma metaplásico fue significativamente deficiente, no obstante, en lo que respecta a la supervivencia libre de la enfermedad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.¹⁸

Los factores pronósticos adversos más importantes en CMM son el tipo histológico, el

estado de los receptores hormonales, la edad, el tamaño, el compromiso linfático, y la presencia de metástasis. En cuanto al CMM de células escamosas existen factores indicativos de agresividad, recidiva local, invasión progresiva y metástasis a distancia, como lo es: la edad menor de 40 años, tamaño tumoral mayor de 3 cm y la presencia de células escamosas en los ganglios linfáticos.^{13,15} Otro elemento importante lo constituye la estadificación del TNM al igual que el estado de los receptores hormonales que representan factores importantes a la hora de adoptar un manejo clínico.²⁰

Adicionalmente, estudios recientes han relacionado los hallazgos histopatológicos de células fusiformes de alto grado con un peor pronóstico, indicando un comportamiento agresivo.²¹ Los carcinomas metaplásicos con diferenciación escamosa tienen una mejor sobrevida con un 65% a los 5 años, en comparación a aquellos con componente sarcomatoso con un 40%.¹⁵ Estudios comparativos de carcinoma ductal infiltrante triple negativo y CMM triple negativo, ambos con metástasis linfática, han reportado un peor pronóstico en este último grupo de pacientes.²² Al comparar los CMM no triple negativos con los CMM triple negativos se presenta un mejor pronóstico, contrario a lo que sucede usualmente en el carcinoma ductal donde el mecanismo subyacente a estos hallazgos aún no se encuentra claro.²³

CONCLUSIÓN

Histopatológicamente el carcinoma metaplásico de células escamosas cuando se presenta en formas epitelial pura es claramente identificable, pero este carcinoma asume muchos fenotipos dada su similitud con otras lesiones escamosas malignas; aspectos que van desde una apariencia blanda, bien diferenciadas, hasta células pleomorfas, no queratinizantes.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Gabriel Alcalá-Cerra y a la Doctora Belkys Siciliano.

REFERENCIAS

1. Aparicio I, Martínez A, Hernández G, Hardisson D, De Santiago J. Squamous cell carcinoma of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:222-6.
2. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. Metaplastic carcinomas. En: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization of Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003. p. 37-40.
3. Hemalatha AL, Rao S, Nataraju G, Kumar BD, Shashidhar HB. Metaplastic carcinoma of the breast—a rare neoplasm with transitional cell differentiation: an exceptional feature. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:356-8.
4. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006;59:1079-83.
5. 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.
6. 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 Clin Oncol* 2000;18:1652-61.
7. 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. *Pathol Res Pract* 2006;202:465-9.
8. Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N, Trott PA, Gui GP. Squamous cell carcinoma of the breast: clinicopathologic implications and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:386-9.
9. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg* 2005;71:725-30.
10. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001.
11. Lazo-Valladares A, Fallas-Muñoz M, Alfaro-Alcocer E. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión de 6 casos diagnosticados en el Hospital México, durante el período 2000-2006. *Acta Médica Costarricense* 2007;49:226-9.
12. Moinfar F. Special types of breast carcinomas. Metaplastic carcinomas. En: Moinfar F, editor. *Essentials of diagnostic breast pathology*. Berlin; Distribution Center GmbH; 2007. p. 234-36.
13. 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.
14. 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.
15. Cardoso F, Leal C, Meira A, Azevedo R, Mauricio MJ, Leal da Silva JM, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *Breast* 2000;9:315-9.
16. Znati K, Chahbouni S, Hammas N, Bennis S, Abbas F, Harmouch T, et al. Twelve cases of metaplastic carcinoma of the breast: experience of the university hospital of Fez Morocco. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:845-9.
17. van Deurzen CH, Lee AH, Gill MS, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Ellis IO, et al. Metaplastic breast carcinoma: tumour histogenesis or dedifferentiation? *J Pathol* 2011;224:434-7.
18. 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.
19. 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.
20. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg* 2006;191:657-64.
21. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T, et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol* 2010;41:679-85.
22. 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.
23. Lim KH, Oh DY, Chie EK, Han W, Im SA, Kim TY, et al. Metaplastic breast carcinoma: clinicopathologic features and prognostic value of triple negativity. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:112-8.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.