

METÀSTASI DE CARCINOMA METAPLÀSTIC MAMARI A PULMÓ, UN REpte DIAGNÒSTIC A RAÓ D'UN CAS

Alexandra Matrero Ferrer; Eider Rodiño Díaz; Oriol Gibert Vigué; Alba Zanca Càlix; Alejandro Lozano Figueras; Eva Mancebo Marco; Rosa María Campos de Pablo; María Cruz García Díaz; Nuria Baixeras Gonzalez.
Hospital Universitari de Bellvitge; Hospitalet de Llobregat.

INTRODUCCIÓ

El carcinoma metaplàstic de mama és una neoplàsia maligna poc freqüent. La bibliografia és molt limitada i les publicacions solen presentar un número baix de casos, encara menor en casos de punció aspiració amb agulla fina (PAAF). Així doncs és complicat obtenir conclusions extrapolables(1). Presentem un cas del nostre hospital, i a propòsit d'aquest cas es realitza revisió i discussió de la literatura.

HISTORIA CLÍNICA

Dona de 78 anys fumadora passiva pel marit i antecedents oncològics familiars amb mare èxitus per tumor cerebral.

Arriba al nostre hospital derivada del CAP per ulceració i sagnat de mugró de mama esquerra amb detecció de nòdul sòlid-quístic retroareolar sense ganglis axil·lars sospitosos. Es realitza una BAG amb diagnòstic de Carcinoma ductal invasiu grau 3, triple negatiu, CK19, p63 i CK 5/6 positives i ki67 del 80 %. Degut al diagnòstic es decideix abordatge quirúrgic amb mastectomia simple esquerra, i durant l'estudi preoperatori a la radiografia de tòrax es detecta massa pulmonar a lòbul superior dret (LSD). Tot i això es continua amb el pla quirúrgic per posteriorment realitzar estudi d'extensió de la massa pulmonar. La mastectomia revela un carcinoma metaplàstic escamós mamaglobina i GCDFP15 positius, i GATA-3 i SOX-10 negatius.

L'estudi d'extensió es realitza per mitjà d'ecobroncoscòpia amb estadificació dels ganglis 4L, 7 i 4R resultant negatius, i raspallat, PAAF i biòpsia de LSD.

Troballes citològiques

A les extensions citològiques del raspallat i PAAF de massa LSD s'observa cel·lularitat epitelial abundant disposada en petits i grans grups cohesius, d'aspecte sincitial, amb desordre i superposició cel·lular (Figura 1). Les cèl·lules presenten anisonucleosi, cromatina granular i nuclèol prominent, i citoplasmes amplis i densos. Als grups destaca la presència d'algunes cèl·lules amb un vacúol gran que rebutja el nucli (Figura 2).

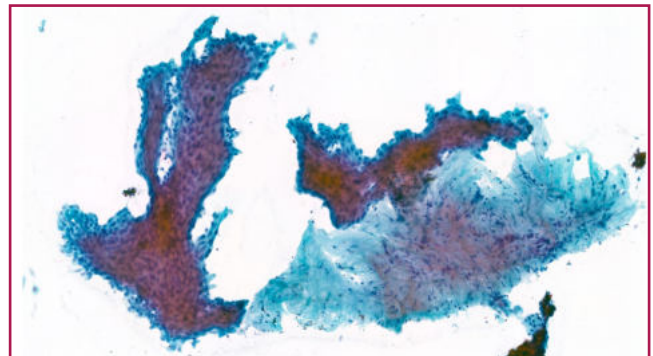


FIGURA 1: Grups epitelials grans amb desordre i solapament cel·lular, associats a fragments d'estroma (PAP 4X)

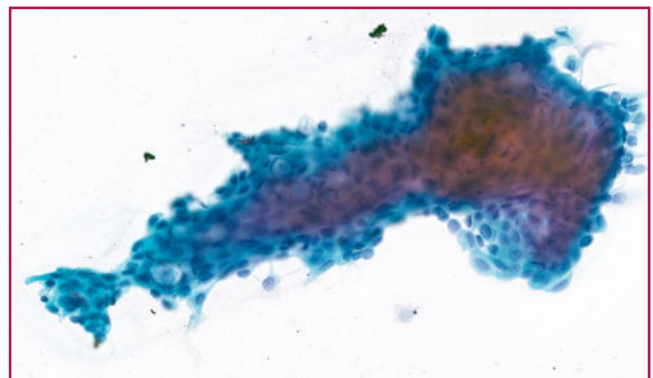


FIGURA 2: Cèl·lules amb citoplasmes densos i anisonucleosi, on destaquen cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli. (PAP 10X)

Diagnòstic citològic

El diagnòstic representa un repte al haver de determinar si es tracta de metàstasi de carcinoma metaplàstic escamós de mama o carcinoma escamós primari pulmonar. I és que el CMM tendeix a fer metàstasi a distància, principalment a pulmó i cervell, sense afectació ganglionar, fet que es dona a la nostra pacient. Però, alhora, presenten un major risc de presentar un segon primari (5 % a pulmó).

Distingir al pulmó carcinomes escamosos primaris de metàstàtics quan hi ha primaris coneguts a altres regions és un repte pels citotecnòlegs i patòlegs. A diferència dels adenocarcinomes, els carcinomes escamosos no hi ha panells immunohistoquímics que puguin discriminar metàstasi d'escamosos d'altres localitzacions. Ambdós són negatius per TTF-1 i Napsina, i positius per p63, p40 i citoqueratines d'alt pes molecular (CK 5/6). Només la sobreexpressió de p16

es considera un marcador d'infecció d'HPV, i afavoreix el diagnòstic de metàstasi de carcinomes escamosos procedents de la regió orofaríngia i anogenital (2).

I per últim, la possibilitat d'altres diagnòstics com el carcinoma mucoepidermoide (és però molt infreqüent).

El diagnòstic es va basar en la comparativa morfològica entre bloc cel·lular, biòpsia LSD i mostra de CMM mamari (Figura 3). Tots tres, presentaven característiques estructurals similars amb nusos de cel·lularitat escamosa amb nuclis atípics, presència de queratinització i ocasionals cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli que es tenyien amb blau alcian.

Pel que fa a la immunocitoquímica ambdues localitzacions eren negatives per GATA-3. Mamaglobina i GCDFP15 eren positius en la mama, tot i que s'observava una expressió variable segons les zones arribant a evidenciar-se àrees negatives.

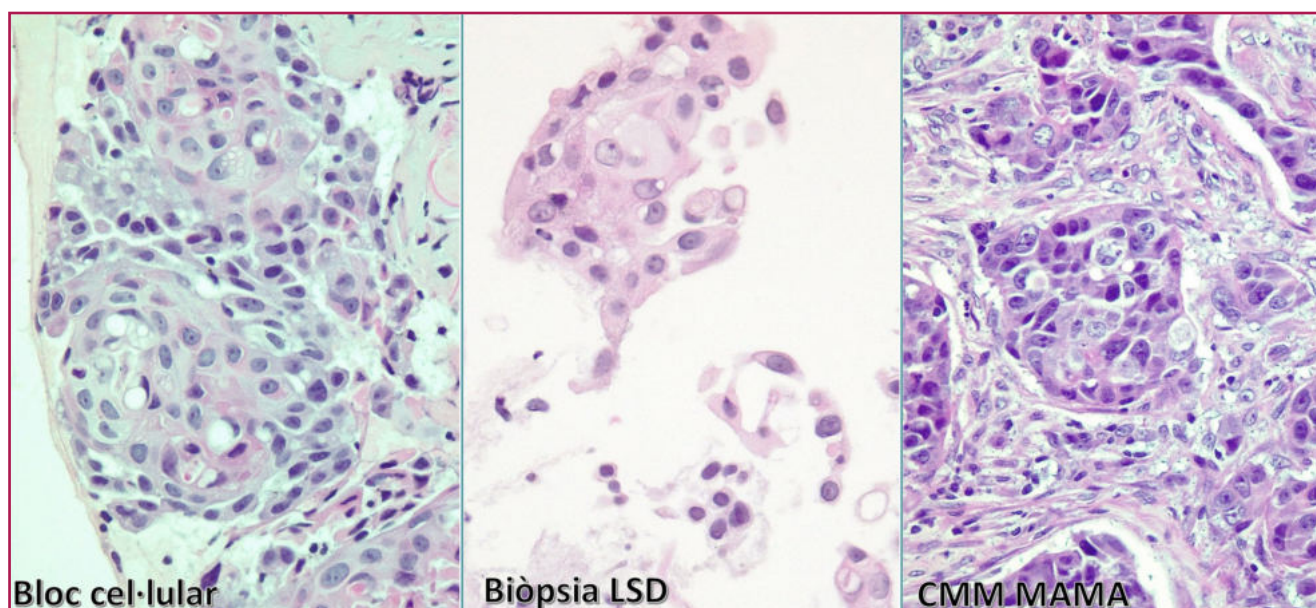


FIGURA 3: Comparativa morfològica entre bloc cel·lular, biòpsia LSD i carcinoma metaplàstic escamós de mama. Tots tres presenten nusos de cèl·lules escamoses atípiques, zones de queratinització i cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli.

Per aquestes raons es va diagnosticar que era més probable una metàstasi del carcinoma metaplàstic de mama que un carcinoma escamós primari pulmonar.

DISCUSSIÓ

El CMM és una neoplàsia heterogènia que es caracteritza per la diferenciació metaplàstica de l'epiteli neoplàstic cap a cel·lularitat escamosa i/o elements mesenquimals (fusiforme, condroide i ossi). La patogènesi és incerta,

però existeixen diferents hipòtesis: alguns estudis genètics suggereixen un origen monoclonal, altres un origen metaplàstic dels elements sarcomatosos a partir del component carcinomatós (recolzat en que són positius per citoqueratines, S100 i vimentina) i altres que deriven de cèl·lules progenitores diferents. També s'ha suggerit un origen mioepitelial donat que freqüentment són positius per marcadors mioepitelials (CD10, p63 i actina) (3).

És una neoplàsia maligna infreqüent (0,2 a 1 % dels càncers invasius de mama). Sol presentar-se com a masses grans palpables, sense predilecció per cap quadrant i ràpid creixement, en dones majors de 55 anys. Presenten una clínica similar a altres carcinomes invasius mamaris, però tenen pitjor pronòstic amb una taxa de supervivència als 5 anys del 62%.⁴ El tractament principal és el quirúrgic, i en diferents estudis s'ha vist que la resposta del CMM a la quimioteràpia sistèmica i neoadjuvant es mínimament efectiva (5).

Macroscòpicament solen presentar-se com tumors circumscriuats, a vegades mal delimitats, sense microcalcificacions i poden presentar zones quístiques i/o necròtiques prominents, sobretot els de diferenciació escamosa. Més del 90 % són triple negatiu (ER, PR i HER2). La majoria d'estudis coincideixen que tenen una menor freqüència de metastasi ganglionar (6-26 %) a diferència dels carcinomes invasius grans (>50 %)⁵, però dins dels triple negatiu tendeixen a presentar metastasi a distància (preferentment cervell i pulmó) en absència de ganglis afectats (4).

Classificació

Al ser una neoplàsia heterogènia la Organització Mundial de la Salut la subclassifica en 6 categories (4):

- Carcinoma adenoescamós de baix grau: cel·lularitat glandular i escamosa.
- Carcinoma de cèl·lules fusiformes: cel·lularitat fusiforme atípica. Poden donar-se zones de diferenciació escamosa i infiltrat inflamatori.
- Carcinoma metaplàstic fibromatosi-like: el 95 % del tumor es compon de cèl·lules fusiformes sense atípia i amb matriu estromal.
- Carcinoma de cèl·lules escamoses pur: solen ser quístics. Constituïts per cel·lularitat escamosa amb diferents graus d'atípia nuclear i pleomorfisme.
- Carcinoma metaplàstic amb diferenciació mesenquimal heteròloga: anteriorment anomenats productors de matriu. Solen estar constituïts per una barreja de components mesenquimals amb diferents graus d'atípia (condroides, ossis, rabdoides i glials) amb àrees carcinomatoses (glandulars i/o escamoses). En alguns casos poden no observar-se les zones carcinomatoses i per tant, es requerirà la positivitat per citoqueratines d'alt pes molecular en els elements sarcomatosos per diferenciar-los de sarcomes primaris de mama (molt infreqüents).
- Carcinomes metaplàstics mixtos: una gran proporció de CMM mostren una barreja de diferents elements metaplàstics, sumats a un element adenocarcinomatós convencional.

Característiques citològiques i immunocitoquímica

El diagnòstic d'aquesta entitat per mitjà de la PAAF implica un repte. Això es deu a que com s'ha esmentat, solen ser tumors grans, presentant àmplies zones necròtiques i quístiques, i per tant, el mostreig no adequat de la massa pot ser un desavantatge pel diagnòstic citològic. Amb les passades habituals s'obté una representació de menys del 50-25 % de la lesió, i per tant, podem tenir puncions on només estigui representat un dels components de la lesió (6).

La característica comú dels CMM és la presència predominant d'un component diferent al glandular/ductal.

Principals troballes citològiques (6, 7):

- Abundant cel·lularitat polimorfa
- Atípia citològica moderada-marcada
- Cel·lularitat aïllada o en grups
- Presència de cel·lularitat tumoral bifàsica, que pot ser:
 - o Cèl·lules grans, pleomòrfiques d'aspecte fusiforme
 - o Cel·lularitat escamosa atípica
 - o Cèl·lules glandulars atípiques
 - o Cèl·lules gegants multinucleades de característiques benignes (tipus osteoclast)
- Mitosis freqüents
- Presència de matriu mixoide metacromàtica
- Fons amb debris cel·lulars, cel·lularitat inflamatòria, necrosi, queratina, etc.
- Rarament material condroide o ossi maligne

En relació amb la immunocitoquímica dels CMM (4):

- La majoria són negatius per ER, PR i ERB2 (HER2), i positius per citoqueratines d'alt pes molecular (CK 5/6 i CK 14).
- Tenen la característica de presentar positivitat focal de CK en les zones fusocel·lulars, juntament amb vimentina i S-100.
- Solen presentar positivitat per marcadors mioepitelials (CD10, p63 i actina).
- GATA-3 és positiu en el 50 % dels casos i un 10 % presenten ampliació d' EGFR.
- Son CD34 negatius en el 100 % dels casos.

Diagnòstics diferencials citològics

Aquesta elevada heterogeneïtat morfològica implica un elevat nombre de diagnòstics diferencials a nivell de mama (4, 7):

- Canvis fibroquístics
- Abscessos subareolars
- Metaplàsia escamosa benigna després de tumorectomia o irradiació
- Tumor phylodes
- Sarcomes primaris de mama
- Carcinoma papil·lar sòlid
- Angiosarcoma
- Comedo carcinoma
- Metàstasi

CONCLUSIONS

Hem de considerar el CMM en presència de mostres amb elements epitelials i mesenquimals o només elements mesenquimals amb característiques d'alt grau.

El diagnòstic dels CMM de cèl·lules fusiformes es basa en la positivitat d'aquest component per a citoqueratines.

El Diagnòstic de CMM per PAAF és complex, donat que pot haver-hi escassa representació de totes les àrees de la lesió.

La metàstasi a pulmó de CMM escamós dificulta la determinació de l'origen de la lesió. Podem recolzar-nos en l'estudi immunocitoquímic i morfològic. ■

Bibliografia

1. árraga A, Elorriaga Barandiaran K, Alberro Aduriz K, Martín López JA, Rezola Solaun A, Plazaola Alcibar R. Carcinoma metaplásico de mama: Revisión a propósito de un caso. *Oncología (Barcelona)*. 2004;(9).
2. Nguyen DN, Kawamoto S, Cimino-Mathews A, Illei PB, Rosenthal DL, Vandenbussche CJ. Metastatic metaplastic breast carcinoma mimicking pulmonary squamous cell carcinoma on fine-needle aspiration: METASTATIC METAPLASTIC BREAST CARCINOMA. *Diagnostic Cytopathology*. 2015;43(10):844–9. 6.
3. Reddy TP, Rosato RR, Li X, Moulder S, Piwnica-Worms H, Chang JC. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2020;22(1):121. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01353-z> 8.
4. WHO classification of tumours online [Internet]. Who.int. [citad el 3 d'abril de 2023]. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
5. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol [Internet]*. 2013;2(1):31. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-2-31> 7.
6. Lale S, Kure K, Lingamfelter D. Challenges to diagnose metaplastic carcinoma of the breast through cytologic methods: an eight-case series. *Diagn Pathol [Internet]*. 2011;6(1):7. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-6-7> 5.
7. Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates*. Elsevier - Health Sciences Division; 2020.