

J. F. Cameselle*, ***,
 P. Álvarez**,
 M. F. Milanezi***,
 M. J. Díaz**,
 J. Pérez-Villanueva*,
 F. C. Schmitt***

Carcinoma papilar dimórfico infiltrante de mama

Dimorphic papillary carcinoma of the breast

SUMMARY

Dimorphic papillary carcinoma of the breast characterised by a dual population of malignant epithelial cells is an entity described in 1994 which can cause false negative interpretations of papillary breast lesions. We present the case of a 77 year old woman with the diagnosis of invasive dimorphic papillary carcinoma of the breast, morphologically defined by thin band of columnar epithelial cells covering the surface of wide, anastomosing papillae. These cells appeared mixed with a second population of cuboidal (cells) with abundant cytoplasm that was either clear or weakly eosinophilic. The nuclei of both cell populations were identical.

Palabras clave

Cáncer de mama, Carcinoma papilar dimórfico, Tumores papilares, Células mioepiteliales.

Key words

Breast cancer, Dimorphic papillary carcinoma, Papillary tumors, Myoepithelial cells.

* Servicio de Anatomía Patológica.

** Servicio de Radiodiagnóstico.
 Hospital Xeral Vigo (España).
 Instituto de Patología
 e Inmunología Molecular
 da Universidade do Porto.
 IPATIMUP. Porto (Portugal).

Correspondencia:

J. F. Cameselle.
 Urzaiz, 178, 1.º
 36205 Vigo.
 e-mail:
 cameselle.teijeiro@cmpont.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar infiltrante es raro, representa menos del 2% de los carcinomas mamarios en la mayoría de las series,¹⁻⁵ siendo la mayoría de los carcinomas papilares (CP) de la mama lesiones enteras o predominantemente *in situ*. Se ha descrito que el CP ocurre más frecuentemente en mujeres postmenopáusicas,^{1,2} sobre todo cuando se hace referencia a los CP quísticos y sólidos, con edades medias entre 63-67 años. Sin embargo, en una serie de CP no quísticos la edad media fue de 57 años.⁴

Histológicamente, el diagnóstico de CP requiere la presencia de diferenciación papilar en forma de papilas con tallos fibrovasculares bien definidos, revestidos por varias capas de epitelio con células moderadamente pleomórficas. El componente invasivo de un CP también puede ser papilar o tener los rasgos de un carcinoma de tipo ductal sin otra especificación. Parte del problema puede ser que, aunque el reconocimiento de un carcinoma ductal convencional no

ofrece dificultades, la documentación de invasión en tumores que mantienen un patrón bien diferenciado puede no ser tan clara.⁶ Así, por ejemplo, algunos de los casos publicados como CP intraquísticos pueden corresponder en realidad a CP infiltrantes con un patrón de crecimiento de tipo expansivo.⁷

Lefkowitz et al⁸ (1994) publicaron un estudio clínico-patológico de 77 casos de carcinomas papilares intraductales (intraquísticos) y describieron por primera vez el carcinoma papilar dimórfico, advirtiendo que la presencia de células tumorales dimórficas puede crear un problema en el diagnóstico diferencial de un CP porque éstas pueden ser erróneamente interpretadas como células mioepiteliales residuales de una lesión papilar benigna.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 77 años que acude a la consulta por presentar un bulto en la ma-

ma izquierda, cuyo tamaño ha ido aumentando muy lentamente. Entre sus antecedentes familiares destacan una hermana con carcinoma de mama a los 54 años y tres hermanos con tumor carcinoide de pulmón, carcinoma gástrico y hepatocarcinoma a los 63, 71 y 58 años, respectivamente. En la exploración clínica se observó una tumoración de consistencia dura y dolorosa a la palpación en CSE de mama izquierda. No se evidenciaron alteraciones cutáneas, derrame por el pezón ni adenopatías axilares ni supraclaviculares. Mamográficamente (Fig. 1) se observó una lesión de densidad media alta, de bordes parcialmente bien definidos, con lobulaciones amplias y con marcada asimetría en la vascularización mamaria.

Se practicó mastectomía simple con linfadenectomía axilar. El tamaño macroscópico de la lesión fue de 5 × 4,5 cm, con contornos ovoides y una superficie de corte heterogénea, alternando áreas amarillosas y firmes con otras reblandecidas de color rojo y aspecto hemorrágico.

Microscópicamente se identificó una neoplasia epitelial de arquitectura papilar con tallos fibrovasculares bien definidos revestidos por un epitelio con patrón papilar, cribiforme y reticulado. La proliferación es mayoritariamente intraductal, pero con claros focos epiteliales invadiendo el estroma. Citológicamente se observó una doble población celular, con células epiteliales columnares sobre la superficie y numerosas células poligonales con abundante citoplasma claro o débilmente eosinófilo formando áreas cribiformes y sólidas (Fig. 2). Los núcleos de los dos tipos celulares eran similares. El estudio inmunohistoquímico (método streptav.-biotina-peroxidasa) mostró en ambos tipos celulares intensa y difusa positividad de membrana citoplasmática para citoqueratinas (MNF-116) (Fig. 3) y positividad moderada y difusa, con patrón nuclear y citoplasmático, para la proteína S-100. Tanto los receptores hormonales como la proteína p53 y la actina fueron negativos (Fig. 4). Con el MIB-1 se observó un bajo índice de proliferación celular.



Fig. 2. Se observa una doble población celular epitelial: células columnares en superficie y numerosas células poligonales con abundante citoplasma claro o débilmente eosinófilo rodeada por el epitelio columnar superficial. Hematoxilina-eosina.

Nuestro diagnóstico fue de carcinoma papilar dimórfico infiltrante. Se aislaron un total de 15 ganglios

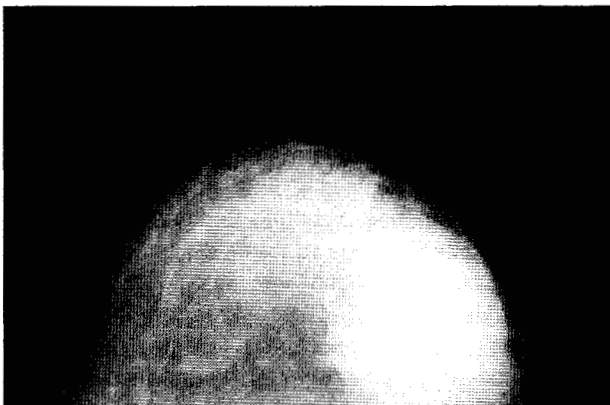


Fig. 1. Carcinoma papilar dimórfico infiltrante. Mamografía: lesión en CSE de mama izquierda de densidad media-alta con bordes parcialmente bien definidos y lobulaciones amplias.

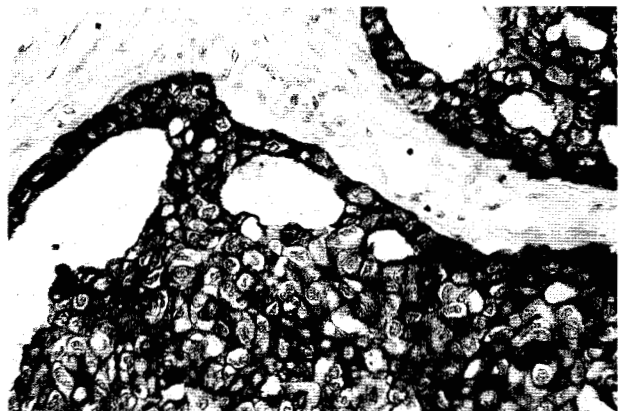


Fig. 3. Estudio inmunohistoquímico con MNF-166. Hay intensa y difusa positividad de membrana citoplasmática para citoqueratinas en ambos tipos celulares.

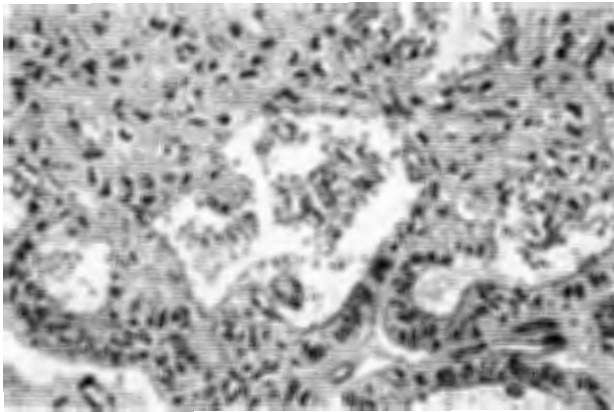


Fig. 4. El estudio inmunohistoquímico para actina fue negativo en ambos tipos celulares.

linfáticos axilares, todos ellos negativos. La enferma presentó en el postoperatorio inmediato (48 horas) un cuadro de coagulación intravascular diseminado, falleciendo a los 12 días de la intervención.

DISCUSIÓN

El CP de la mama es una variante rara de carcinoma mamario que afecta con mayor frecuencia a mujeres mayores.¹⁻³ Cerca del 50% de estos tumores nacen en la parte central de la mama, presentando derrame por el pezón el 22-34% de los casos.²⁻⁴

Existen evidencias clínicas indirectas de que la mayoría de los CP tiene una velocidad de crecimiento lenta, publicándose casos en los que las enfermas refieren síntomas (bulto y/o derrame por el pezón y/o retracción cutánea) durante largos períodos de tiempo.^{1, 2, 8-10} No conocemos con exactitud la demora diagnóstica de nuestra enferma, la cual llegó a manifestar que había notado recientemente cómo la lesión aumentaba lentamente de tamaño, alcanzando los 5 cm en el momento del diagnóstico, superior al tamaño medio de los CP publicados, que oscila entre 2 y 3 cm en las diferentes series publicadas.⁴ Con inmunohistoquímica pudimos comprobar que el MIB-1 mostraba un bajo índice de proliferación celular.

Mamográficamente, los CP generalmente se presentan como lesiones redondeadas y bien delimitadas¹¹⁻¹³ y en su diagnóstico diferencial se deben incluir fibroadenomas, lesiones quísticas benignas y carcinomas medulares o mucinosos. El componente

invasivo debe sospecharse cuando parte del contorno carece de un borde nítido.

En nuestro caso, siguiendo los criterios del Breast Imaging Reporting and Data System, del Colegio Americano de Radiología, dado el aumento de densidad con un contorno polilobulado y relativamente bien delimitado, podríamos clasificar la lesión en la categoría 4: «anomalía sospechosa, se debe considerar la biopsia».

El CP se puede presentar como una masa bien circunscrita o bien ramificarse dentro de numerosos ductos hasta afectar a un segmento mamario. El diagnóstico de CP también es aplicable a lesiones intraductales microscópicas que tengan una estructura papilar.^{2, 4, 6} Las preocupaciones terminológicas son inevitables en este terreno, ya que el término CP sin otra especificación también puede estar indicando un proceso invasor, por lo que se hace obligatorio acompañar al CP el término «infiltrante» o «no infiltrante».¹⁴

El calificativo «papilar» hace referencia a su arquitectura, con presencia de pedículos fibrovasculares revestidos por un epitelio. Los términos «intraductal» e «intraquístico» referidos al CP deben ser utilizados esencialmente como sinónimos; ambos surgen de ductos grandes. En el CP intraquístico el tumor aparece como un nódulo mural dentro de un gran espacio quístico supuestamente representando un conducto dilatado.

Estas lesiones deben ser diferenciadas del carcinoma micropapilar *in situ*, una variante morfológica más en relación con otros carcinomas ductales *in situ* que con el propio carcinoma papilar intraductal. Se estima que el carcinoma micropapilar *in situ* surge a partir de la unidad terminal ductolobulillar, extendiéndose posteriormente a ductos grandes.⁶

Los criterios diagnósticos microscópicos para el diagnóstico deben ser estrictos, ya que la mayoría de las lesiones papilares de la mama son benignas. Haagensen² advierte de la dificultad de tratar de distinguir entre las lesiones papilares benignas y malignas haciendo cortes por congelación, recomendando aguardar a los cortes definitivos.

Kraus y Neubecker¹⁵ (1962), Azzopardi¹⁶ (1979) y Murad et al¹⁷ (1981) describen diferentes rasgos microscópicos para establecer el diagnóstico diferencial entre el papiloma benigno y el carcinoma papilar. Haagensen² comenta al respecto que estos autores no distinguen entre el papiloma intraductal solitario y el múltiple, y llama la atención sobre el

mayor riesgo de cancerización en los papilomas intraductales múltiples.

Rosai⁶ (1996) resume en su tratado de «Patología quirúrgica» una serie de características microscópicas que favorecen el diagnóstico de carcinoma: paradójicamente, uniformidad en el tamaño y forma de las células epiteliales; presencia de un solo tipo celular (ausencia de células mioepiteliales); hipercromasia nuclear; relación núcleo-citoplasma aumentada; actividad mitótica aumentada; ausencia de metaplasia apocrina; patrones cribiforme y trabecular; ausencia o escasez de estroma, y ausencia de enfermedad proliferativa benigna en la mama adyacente.

Tanto Rosai⁶ (1996) como Rosen⁴ (1997) advierten que ninguno de estos rasgos justifican por sí mismo el diagnóstico de papiloma o de carcinoma; de hecho, numerosas excepciones y variaciones estructurales complican el diagnóstico diferencial. Esta dificultad se demuestra en la serie de Lefkowitz et al.⁸ (1994), constituida por 77 casos de CP intraductal o intraquístico de la mama, que excluyó específicamente cualquier caso que presentase un componente infiltrativo; pese a ello, seis enfermas desarrollaron recidivas locales y tres presentaron metástasis.

Estos mismos autores⁸ son los primeros en describir la entidad carcinoma papilar dimórfico, caracterizada por una doble población de células epiteliales malignas. Morfológicamente se caracteriza por una delgada banda de células epiteliales columnares sobre la superficie de anchas papilas anastomosadas rellenas de una segunda población de células cuboidales o poligonales con abundante citoplasma claro o débilmente eosinófilo. Los núcleos de ambos tipos celulares son idénticos.

El interés de nuestro caso nos lleva a destacar, como ya lo señalaron Lefkowitz et al.,⁸ que esta segunda población de células poligonales de citoplasma claro pueden sugerir un origen mioepitelial dada su ubicación. Sin embargo, en la literatura médica^{8, 18-21} se puede comprobar con los datos inmunohistoquímicos la negatividad para marcadores mioepiteliales en las dos poblaciones celulares. El estudio inmunohistoquímico de nuestro caso mostró positividad para citoqueratinas (MNF-116) y para la proteína S-100 en ambos tipos de células epiteliales, resultando la actina un marcador de diferenciación mioepitelial negativa. La positividad para la proteína S-100 de las células neoplásicas del carcinoma de nuestra enferma puede explicarse en la medida en que aproxi-

madamente el 50% de los carcinomas de mama contienen células positivas para la proteína S-100, una positividad que alcanza el 80% en los carcinomas medulares y el 60% en los carcinomas lobulillares infiltrantes.^{22, 23}

Rosai⁶ advierte de que la presencia de células grandes dispersas, pálidas y eosinófilas, concentradas en la porción basal, pueden ser confundidas con células mioepiteliales y que ello puede constituir una trampa diagnóstica. Sin embargo, el hallazgo de células mioepiteliales en algunas partes de una lesión papilar no es incompatible con un diagnóstico de carcinoma.⁴ Las células mioepiteliales están presentes principalmente en las áreas residuales de un papiloma del que había surgido un carcinoma papilar; y éstas tienden a estar ausentes o a ser poco llamativas en las áreas carcinomatosas.⁴

En resumen, nuestro caso representa un ejemplo característico de carcinoma papilar dimórfico, una entidad que puede ser causa de falsos negativos en lesiones papilares de la mama.

RESUMEN

El carcinoma papilar dimórfico (CPD) de la mama, caracterizado por una doble población de células epiteliales malignas, es una entidad descrita en 1994 que puede ser causa de falsos negativos en lesiones papilares de la mama. Presentamos el caso de una mujer de 77 años con el diagnóstico de CPD infiltrante de la mama, entidad definida morfológicamente por una delgada banda de células epiteliales columnares sobre la superficie de anchas papilas anastomosadas, que aparecen rellenas de una segunda población de células cuboidales con abundante citoplasma claro o débilmente eosinófilo. Los núcleos de ambas células son idénticos.

REFERENCIAS

1. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol n.º 4). VI: Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol* 1980;73:313-20.
2. Haagensen CD. *Enfermedades de la mama*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987.
3. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 76 cases. *Cancer* 1977;39:1689-92.
4. Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 335-54.
5. Rosen PP, Ashikari R, Thaler H, Ishikawa S, Hirota T, Abe O, Yamamoto H, Beattie EJ Jr, Urban JA, Mike V.

- A comparative study of some pathologic features of mammary carcinoma in Tokyo, Japan and New York, USA. *Cancer* 1977;39:429-34.
6. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. II, 8.ª ed. Mosby-Year Book; 1996;1565-660.
 7. Carter D, Orr SL, Merino MJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer* 1983;52:14-9.
 8. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 1994;25:802-9.
 9. Czernobilsky B. Intracystic carcinoma of the female breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:130-2.
 10. Hunter CE Jr, Sawyers JL. Intracystic papillary carcinoma of the breast. *South Med J* 1980;73:1484-6.
 11. Kopans DB. *La mama en imagen*, 2.ª ed. Madrid: Marbán Libros; 1999. p. 584-7.
 12. Sabaté J, Lazo A, Virizueta JA, Jiménez A, Lozano A. Características radiológicas del carcinoma intraquistico de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1991;4:141-4.
 13. Valencoso O, Culell P, Giménez J, Collado A, Yanguas C. Rotura de un carcinoma papilar intraquistico por la compresión aplicada en la mamografía. *Rev Senología y Patol Mam* 1999;12:193-6.
 14. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic histopathology of the breast*. London: Churchill Livingstone, 1987;247-9.
 15. Kraus FT, Neubecker RD. The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 1962;15:444-55.
 16. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis R. *Problems in breast pathology*. Edimburgh: WB Saunders Company Ltd; 1979. p. 155-66.
 17. Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* 1981;48:122.
 18. Raju UB, Lee MW, Zarbo RJ, et al. Papillary neoplasia of the breast: immunohistochemically defined myoepithelial cells in the diagnosis of benign and malignant papillary breast neoplasms. *Mod Pathol* 1989;2:569-76.
 19. Papotti M, Gugliotta P, Eusebi V, et al. Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983;7:451-61.
 20. Raju GC. The histological and immunohistochemical evidence of squamous metaplasia from the myoepithelial cells in the breast. *Histopathology* 1990;17:272-5.
 21. Chan JKC, Saw D. Letters to the editor: One or two types in papillary carcinoma of the breast. *Pathology* 1986;18:479-81.
 22. Dwarakanath S, Lee AKC, deLellis RA, Silverman MA, Frasca L, Wolfe HJ. S-100 protein sensitivity in breast carcinomas a potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1987;18:1144-8.
 23. Nakajima T, Wanatabe S, Sato Y, Kameya T, Hirota T, Shimasato Y. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *Am J Surg Pathol* 1982;6:715-26.
 24. Masood S. Estrogen receptor assay of the less common breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 93:437.