

CARCINOMA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO PRIMARIO DE GLÁNDULA MAMARIA

VILMA S MUÑOZ, JOSÉ R PRINCE D, EDDY V MORA, BAHIA MAHMOUD S, DANIEL A GUERRERO T, JOSÉ E MORO B

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de todas aquellas pacientes tratadas bajo los protocolos del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” con diagnóstico de tumor maligno de glándula mamaria durante el período enero 2005-diciembre 2015. Se seleccionaron para la presente investigación todos aquellos casos con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama con células en anillo de sello. El 1,82 % de las pacientes con tumores malignos de la mama tuvo reporte de células en anillo de sello. La histología en el 53 % de los casos fue del tipo lobulillar infiltrante. 66,66 % correspondió a los subtipos moleculares luminales. Hubo progresión de enfermedad durante el seguimiento en 33,33 % de los casos, uno de ellos a tracto genital y serosa peritoneal. Realizamos una revisión en la literatura la histogénesis de estos tumores y el perfil inmunohistoquímico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, células anillo de sello, molecular, maligno.

SUMMARY

A retrospective review of the medical records of all the patients treated under those protocols breast pathology service in the Institute of Oncology “Dr. Miguel Perez Carreno” diagnosed with malignant tumor of the mammary gland during the period from January 2005 to December 2015. It was conducted and they were selected for this investigation all the cases diagnosed with the invasive carcinoma of the breast with signet ring cells. The 1.82 % of the patients with malignant breast tumors had reported how signet ring cells. The histology in the 53 % of cases of invasive infiltrative lobular was the 66.66 % corresponded to the luminal molecular subtypes. There was progression of the disease during the continue evaluation in 33.33 % of cases, one of them in the genital tract and the peritoneal serosa. We review the literature the histogenesis of these tumors and the differential immunohistochemically profile.

KEY WORDS: Carcinoma, signet ring cell, molecular, malignant.

Recibido: 14/08/2017 Revisado: 29/10/2017

Aceptado para publicación: 18/01/2018

Correspondencia: Dra. Vilma S Muñoz. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Valencia, Estado Carabobo. E-mail: eddyveronica@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Históricamente el carcinoma de células en anillo de sello primario de mama (CCASPM) fue agrupado como una variante del carcinoma mucinoso o coloide por Saphiren 1941⁽¹⁾, mantenido posteriormente por McDivitt y col.⁽²⁾. Otros autores como Foote y Stewart describieron células en anillo de sello en el carcinoma lobulillar *in situ*⁽³⁾.

En 1976 Steinbrechery Silverberg publicaron cinco casos nuevos de CCASPM, describieron su comportamiento clínico agresivo y lo clasificaron como entidad patológica distinta al carcinoma lobulillar⁽⁴⁾. Merino y Livolsi, en 1981, estudiaron 24 casos (en un período de 19 años), correspondientes al 2 % del total de carcinomas mamarios en *Yale-New Haven* y definieron esta entidad como aquellas lesiones que presentaban infiltración difusa del estroma por células en anillo de sello, dichas células debían ser fácilmente reconocibles y abarcar, al menos, un 20 % de la masa tumoral.

Además, describieron el patrón inusual de metástasis de estos tumores hacia el tracto gastrointestinal y hacia superficies serosas⁽⁵⁾, planteando problemas de diagnóstico diferencial con metástasis de otros orígenes, preferentemente gastrointestinal.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de todas aquellas pacientes tratadas bajo los protocolos del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” con diagnóstico de tumor maligno de la glándula mamaria durante el período enero 2005-diciembre 2015. Se seleccionaron para la presente investigación todos aquellos casos con diagnóstico de

carcinoma infiltrante de la mama con células en anillo de sello.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 12 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la glándula mamaria, con reporte en el estudio anatomopatológico de células en anillo de sello, dicha muestra constituyó el 1,82 % del total de pacientes tratadas en nuestra institución durante el período de estudio.

Se escogieron como variables: edad, hallazgos imaginológicos, tipo histológico, patrón de crecimiento, componente *in situ*, estadio TNM, perfil inmunohistoquímico y evolución clínica.

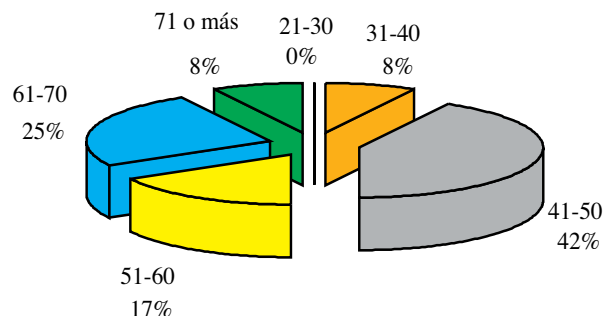


Figura 1. Carcinoma de células en anillo de sello primario de mama. Distribución por edades. Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

Desde el punto de vista ecográfico, la manifestaciones más frecuente fueron las de nódulo hipoecoico de bordes irregulares y área irregular sin nódulo definible (41,66 % cada una), seguida de nódulo eco-mixto (8,33 %) y nódulos sólidos irregulares múltiples (8,33 %).

El hallazgo mamográfico más frecuente fue el nódulo hiperdenso irregular y espiculado

(66,66 %), seguido de asimetría de densidad (16,66 %) distorsión arquitectural (8,33 %) y lesiones nodulares múltiples (8,33 %). Se evidenciaron microcalcificaciones pleomórficas en 33,33 % de los casos.

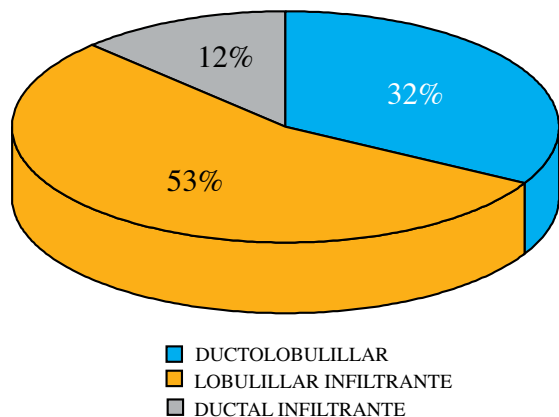


Figura 2. Carcinoma de células en anillo de sello mamario de mama. Distribución según tipo histológico (*).

(*) Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

Al evaluar los reportes de anatomía patológica se evidenció la presencia de carcinoma *in situ* asociado a la lesión infiltrante en el 75 % y un patrón de crecimiento infiltrativo en el 75 % de las biopsias.

Los perfiles inmunohistoquímicos fueron del tipo Luminal A (33,33 %), Luminal B (33,33 %), triple negativo (8,33 %) En una paciente no fue posible la clasificación molecular en vista de que no fueron realizados la totalidad de marcadores necesarios para su categorización

Se solicitó la expresión de citokeratinas en el caso del paciente triple negativo, dicho tumor expreso positividad para citokeratina 7 y no hubo expresión de citokeratina 20.

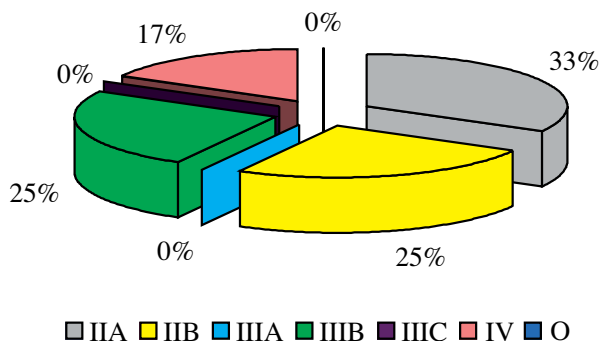


Figura 3. Carcinoma de células en anillo de sello primario de mama. Distribución según estadio TNM (*).

(*) Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

En los casos de estadios IV, la localización de las metástasis fueron: un paciente a nivel óseo y otra hepático. Se realizó mastectomía parcial oncológica en 58,33 %

Durante el seguimiento se confirmaron 4 casos de progresión de enfermedad: local, mama contralateral, ósea y un caso con progresión a ovario e infiltración a peritoneo y epiplón mayor.

DISCUSIÓN

Las características clínico-patológicas del CCASPM le hacen ser considerado, por diversos autores ^(4,5) como una entidad con “personalidad” propia, si bien las formas puras de este carcinoma son muy infrecuentes, alcanzando, para algunos autores hasta un 8,7 % de todos los carcinomas lobulillares, es decir, alrededor de un 0,7 % de todos los tumores mamarios ⁽⁶⁾. Otros autores como Fisher y Hull ^(8,9) han descrito algunos casos de carcinoma ductal con células en anillo de sello. En nuestra serie los CCASPM constituyeron el 1,28 % del total de tumores de la glándula mamaria.

Cuadro 1. Diferencias fundamentales entre carcinoma mucinoso y CCASPM

	Ca mucinoso/coloide	CCASPM
Macroscopia	Masa circunscrita, Blanda, brillante al corte	Masa irregular, mal delimitada y dura
Patrón de distribución de la mucina	Grandes lagos de moco con pequeños nidos de células tumoraes	Mucina intracelular que desplaza al núcleo, imagen en “anillo de sello”
Origen	Células ductales	Células lobulillares
Crecimiento	Lento	Rápido
Metástasis	Linfática Raramente	Sitios inusuales: tracto gastrointestinal, serosas, genital, etc.
Pronóstico	Favorable Seguimiento	Desfavorable Comportamiento agresivo

Kamiya y col., clasificaron el CCASPM en dos subtipos, dependiendo de dónde se localizaran las mucinas dentro del citoplasma, un primer subtipo o intraluminal citoplásmico y un segundo o no intraluminal citoplásmico (relacionado con un origen ductal) ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, el CCASPM posee características clínico-patológicas claramente diferentes al carcinoma mamario de tipo coloideo mucinoso.

El tipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el lobulillar con (53 %), seguido del ductal (32 %) y el tipo descrito como ductolobulillar (12 %).

Independientemente de su controvertida histogénesis, desde el punto de vista clínico-terapéutico es más importante el diagnóstico diferencial entre las formas primarias y secundarias de carcinoma de células en

anillo de sello, no sólo en la mama sino en cualquier localización. La presencia de componentes “*in situ*” en ductos o lobulillos adyacentes y el perfil inmunohistoquímico: positividad para CK 7, receptores hormonales y proteína GCDFP, ayudan al diagnóstico de un origen mamario, y la negatividad de estos marcadores, con inmunotinción positiva para CK 20 y CEA, apoyan el diagnóstico de origen gastrointestinal ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

En nuestra serie en 75 % de los casos de los reportes de biopsia se describió el componente *in situ* asociado a la lesión infiltrante.

Al realizar estudios inmunohistoquímicos, un 66,66 % de las muestras tumorales pertenecieron a los subtipos moleculares luminales. Hubo un caso negativo para receptores de estrógeno y progesterona, sin embargo, al evaluar la expresión

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma de células en “anillo de sello” (CCAS) de distinto origen¹¹

	CCAS gastrointestinal	CCAS mamario
Citoqueratina 20	Positivo	Negativo
Citoqueratina 7	Negativo	Positivo
Receptores	Negativos*	Positivos*
Progesterona		
Ema	Positivos	Positivos
CEA	Positivos	Positivos
Proteína GCDFP**	Negativos	Positivos

*No siempre

**Glicoproteína humana aislada de la enfermedad de grandes quistes mamarios.

de citoqueratinas, se confirmó el origen mamario de esa neoplasia.

No están descritas otras series reportadas en la literatura ⁽¹⁴⁾, patrones distintivos desde el punto de vista clínico o radiológico que permitan suponer la presencia de este tipo tumoral.

En relación al pronóstico, probablemente asociado a un patrón de diseminación metastásica inusual (tracto gastrointestinal, serosas, aparato genital), el CCASPM, ha sido considerado como de un comportamiento agresivo y de mal pronóstico.

En nuestra experiencia, un 33,33 % de los casos, presentó progresión de enfermedad; uno de ellos hacia el tracto genital y serosa peritoneal. Por otro lado, 2 casos (16,66 %) debutaron en estadio IV.

El CCASPM es una neoplasia mamaria muy poco frecuente, de comportamiento agresivo, con patrón metastásico inusual e histogénesis controvertida. La presencia de células en anillo de sello en los carcinomas de mama debe ser estudiada detenidamente, en especial en aquellos carcinomas metastásicos, donde puede ser difícil el diagnóstico diferencial con

tumores de otros orígenes, preferentemente gastrointestinal. El patrón inmunohistoquímico (receptores hormonales, citoqueratinas 7 y 20, CEA y GCDFP-15) junto con las características clínicas son de gran utilidad para el diagnóstico anatomopatológico diferencial y en consecuencia establecer un tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Saphir O. Mucinous carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1941;72:908-914.
2. McDivitt RW, Stewart F, Berg J. Tumors of the breast. En: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1968.p.55-57.
3. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in-situ, a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol.* 1941;17:491-496.
4. Steinbrecher JS, Silverberg SG. Signet-ring cell carcinoma of the breast: The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer.* 1976;37:828-840.
5. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: A clinic pathologic analysis of 24 cases. *Cancer.* 1981;48:1830-1837.
6. Eltorky M, Hall JC, Osborne PT, el Zeky F. Signet-ring cell variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A clinic pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:245-248.
7. Harris M, Howell A, Chrissou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of metastatic patterns of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 1984;50:23-30.
8. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. A hitherto undescribed form of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer.* 1985;55:2533-2537.
9. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, Csicsko JF. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinic pathologic study of 24 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:31-35.
10. Kamiya M, Mizuguchi K, Yoshimoto M, Tanaka M, Motegi S, Matushima H, et al. Cytologic diagnosis of signet-ring cell carcinoma of the breast. *Acta Cytol.* 1998;42:650-656.
11. Tolt T. The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen

-
- receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *APMIS*. 2000;108:467-472.
12. Liu SM, Chen DR. Signet-ring cell carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 2000;50:67-70.
13. Goldstein NS, Long A, Kuan SF, Hart J. Colon signet ring cell adenocarcinoma: Immunohistochemically characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000;3:183-188.
14. Matsui M, Kojima O, Uehara Y, Takahashi T. Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer. *Cancer*. 1991;68:305-308.