

**BREAST CARCINOMA WITH PREDOMINANTLY SQUAMOUS
DIFFERENTIATION – DIAGNOSTIC CHALLENGE. DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS¹¹**

Assistant Hristo Milev, MD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities
University of Ruse “Angel Kanchev”,
Phone: +359 883602481
E-mail: milev_hristo@abv.bg

Kalina Naidenova, MD

Department of Radiology,
University Hospital MEDICA - Ruse,
Phone: +359 878372481
E-mail: naydenova.kalina95@gmail.com

Chief Assist. Prof. Asya Ilieva, MD, PhD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities
University of Ruse “Angel Kanchev”,
Phone: +359 887743700
E-mail: assiailieva@gmail.com

Prof. Savelina Popovska, MD, PhD

Department of Pathology,
Medical University – Pleven,
Phone: +359 64 884 292
E-mail: vice_rector_euro@mu-pleven.bg

Assoc. Prof. Ivan Ivanov, MD, PhD

Department of Pathology,
Medical University – Pleven,
Phone: +359 64 886 146
E-mail: vanov_iv_md@abv.bg

***Abstract:** Primary squamous cell carcinoma of the breast is extremely rare tumor, accounting less than 0,1% of breast malignancies. Characteristically this tumor is composed of neoplastic epithelium with squamous differentiation, it is usually triple negative with high proliferative index. This tumor is very aggressive, has unfavorable prognosis, often presents with large mass and frequently with distant metastasis at time of diagnosis. We report a case of 41-year-old woman who presented with palpable breast mass, later histologically confirmed as primary squamous cell carcinoma of the breast.*

***Keywords:** Breast carcinoma, metaplastic, squamous differentiation.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичният плоскоклетъчен карцином на гърда се среща изключително рядко и представлява не повече от 0,1% от инвазивните карциноми на млечна жлеза (Hennessy et al., 2005; McMullen, Zoumberos and Kleer, 2019). Световната здравна организация (СЗО) го

¹¹ Докладът е представен на научна сесия на 29 октомври 2021 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: КАРЦИНОМ НА ГЪРДА С ПРЕДИМНО СКВАМОЗНА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ – ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

класифицира в хетерогенната група на метапластичните карциноми (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). Характерни черти на сквамозния карцином на гърдата са относително големи размери, негативен хормонален статус, редки лимфогенни метастази, агресивен растеж и неблагоприятна прогноза (Hoda. et al., 2015; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). В диференциално диагностично отношение трябва да се има предвид плоскоклетъчен карцином на кожата на гърдата, както и метастаза от друго първично огнище (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). Целта на този доклад е да представи случай на този рядък тумор, да изложи обобщен анализ, базиран на достъпната литература по темата и да обсъди диагностичните предизвикателства, свързани с решаването на подобен казус.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Клиничен случай

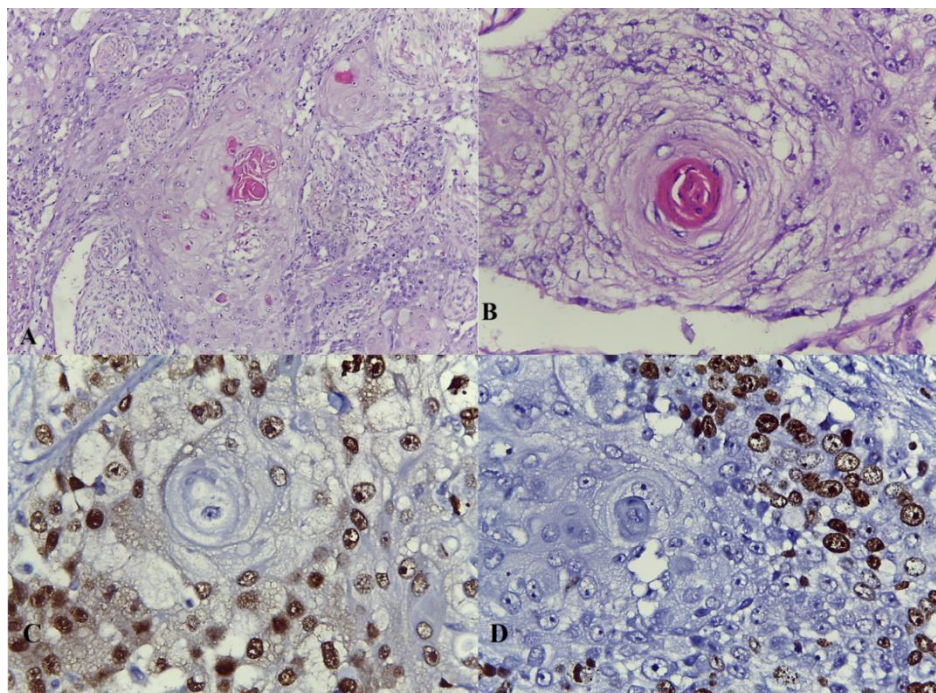
41-годишна жена с тежка форма на умствена изостаналост постъпва за преглед при мамолог, след като близка на пациентката забелязва подутина в областта на дясна гърда. От фамилната анамнеза прави впечатление информацията за сестра с карцином на гърда, диагностициран на 35-годишна възраст. При физикалния преглед гърдите на пациентката са несиметрични, с по-голяма, оточна и деформирана дясна гърда. Латерално от ареолата се палпира туморна формация около 4 см, с повърхностно разязвяване на надлежащата кожа с диаметър около 6 мм. Ехография в областта на тумора показва хетероехогенна лезия с течноквивалентни зони с точковидни хиперехогенни включения тип ”падащ сняг”, както и интензивни доплерови сигнали в солидната компонента. Липсват белези на аксиларна лимфаденопатия. Извършено е отстраняване на тумора - лумпектомия. Макроскопски материалът е с размери 5 x 4 x 4 см, представен от белезникава формация с хрущялна плътност и централна киста с неправилна форма. Туморът е ограден от оскъдно количество мастна тъкан и прилежащ кожен фрагмент с повърхностно разязвяване около 6 мм. (Фигура 1).



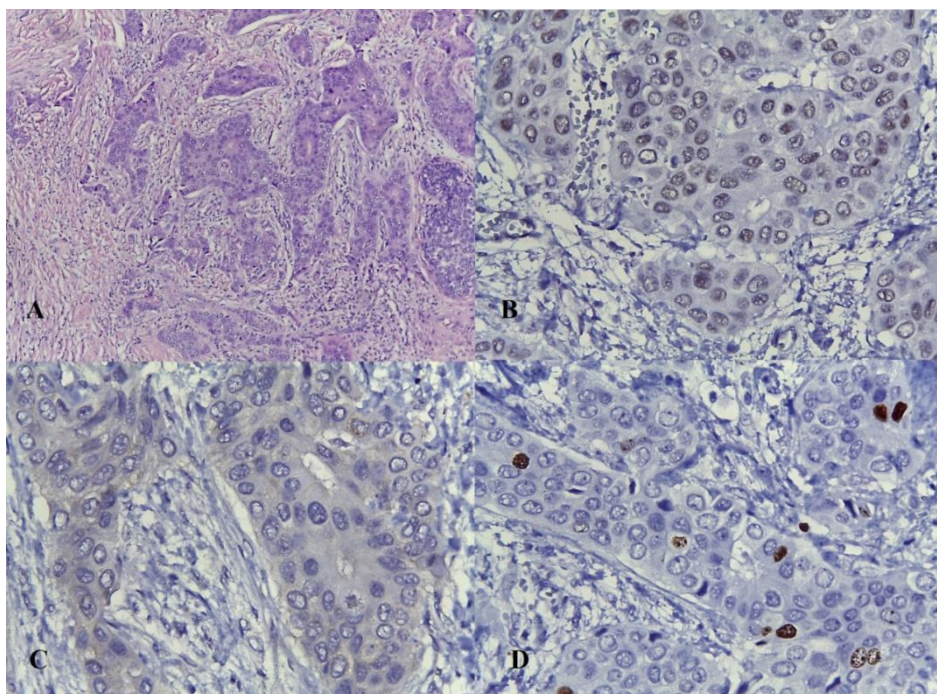
Фигура 1: Общ вид на изпратения за хистологично изследване материал.

Хистологично се установява инвазивен тумор с характеристики на плоскоклетъчен карцином, в периферията на който се наблюдава инвазивен карцином NST (Фигура 2А и 2В). Сквамозната компонента съставлява повече от 90% от общата туморна маса, степента ѝ на диференциация е умерена (Grade 2), имунохистохимично показва положителна експресия на p63 и е негативна за ER, PR и HER 2, Ki-67 индексът е 48% (Фигура 2С и 2D). Дукталната (NST) компонента е умерено диференцирана (Grade 2), имунохистохимично показва експресия на ER и PR, и е негативна за HER 2 и p63, Ki-67 индексът е 11% (Фигура 3). Карциномът инфилтрира дермата на прилежащата кожа, а епидермисът е разязвен, но без

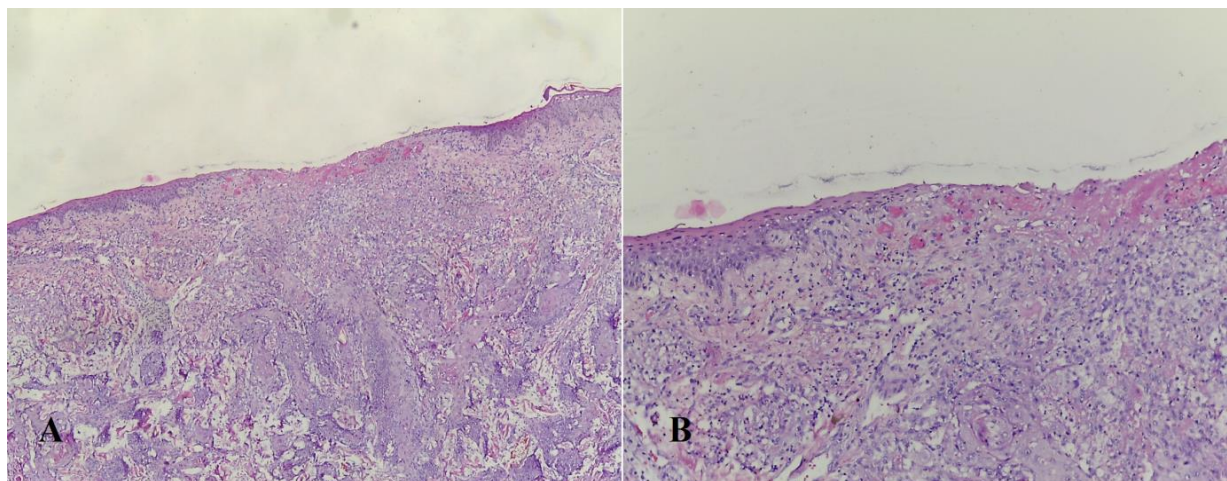
клетъчен атипизъм (Фигура 4). Патологичното стадиране на описания тумор е pT4b. Предстои да се вземе решение относно терапевтичния подход.



Фигура 2: Инвазивен карцином със сквамозна диференциация (А: оцветяване - Н&Е, увеличение 10х; В: оцветяване - Н&Е, увеличение - 40х; С: оцветяване - р63, увеличение - 40х; D: оцветяване - Ki-67, увеличение - 40х)



Фигура 3: Инвазивен карцином NST (А: оцветяване - Н&Е, увеличение - 10х; В: оцветяване – ER, увеличение - 40х; С: оцветяване - р63, увеличение - 40х; D: оцветяване - Ki-67, увеличение - 40х)



Фигура 4: Кожа с инфилтрация на дермата от инвазивен сквамозен карцином и разязвяване на епидермиса (А: оцветяване -Н&Е, увеличение - 4х; В: оцветяване - Н&Е, увеличение - 10х)

Дискусия

Първичен сквамозен карцином на гърдата е рядък и агресивен вариант, който се среща в 0,1% от случаите на рак на гърда (Hennessy et al., 2005; McMullen, Zoumberos and Kleer, 2019). СЗО го причислява към спектъра на метапластичните карциноми, към които принадлежат също нискостепенния адено-сквамозен карцином, подобен на фиброматоза метапластичен карцином, вретеновидноклетъчен карцином, метапластичен карцином с хетероложна мезенхимна диференциация и смесен метапластичен карцином. Това е хетерогенна група инвазивни тумори, характеризираща се с диференциация към сквамозни клетки и/или мезенхимни елементи (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019).

Различни автори отбелязват, че за метапластичния сквамозен карцином на гърда са характерни относително големи размери, както и кистична дегенерация в около 50% от случаите (Hennessy et al., 2005; Hoda. et al., 2015; Pandey et al., 2019; Anne, Sulger and Pallapothu, 2019; McMullen, Zoumberos and Kleer, 2019; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019; Uwamariya et al., 2020). Представеният случай е с размери 5 x 4 x 4 см. в момента на диагностициране, а проведената ехография и макроскопското изследване на ексцизионния материал показват централна кистична зона.

При пациентката липсват клинични и ехографски белези на аксиларна лимфаденопатия, въпреки големия размер на първичния тумор. Това е в съответствие с наблюденията, че сквамозния карцином на гърда сравнително рядко метастазира лимфогенно, като приблизително 70% от случаите не ангажират регионалните лимфни възли (Anne, Sulger and Pallapothu, 2019; Pandey et al., 2019; Soliman, 2019). Независимо от това, препоръчително е да се извърши аксиларна лимфна дисекция като част от терапевтичния подход (Soliman, 2019).

Hoda и сътрудници дефинират първичния сквамозен карцином като тумор, съставен от 90% или повече кератинизираща плоскоклетъчна компонента, разположен сред мамарен паренхим, при изключени първична кожна неоплазма и метастаза от друго първично огнище (Hoda. et al., 2015). В представения случай над 90% от туморните клетки са с морфологични характеристики на кератиноцити с умерена степен на диференциация – големи полиморфни ядра, с проминиращи нуклеоли, обилна еозинофилна цитоплазма, запазена кератинизация с формиране на рогови кисти. Останалата част от тумора показва характеристики на инвазивен аденокарцином NST, G2 - гнезден строеж, минимално оформяне на лумени, умерен клетъчен атипизъм, ниска митотична активност (4 митози на 10 HPF). Периферно от тумора се наблюдава мамарен паренхим с фокуси на дуктален карцином in situ. Туморът инфилтрира също и дермата на прилежащата кожа, а епидермисът е атрофичен и огнищно разязвен. Липсата на клетъчен атипизъм на епидермалния епител предполага, че най-вероятно карциномът произлиза от структури на гърдата и вторично ангажира кожата, а не обратното.

За съжаление, до този момент не са проведени допълнителни изследвания, които да отхвърлят наличието на екстрамамарен първичен тумор.

В петото издание на СЗО са въведени понятията монофазен и бифазен метапластичен карцином (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). Представеният клиничен случай е пример за бифазен тумор, съставен от над 90% сквамозна компонента и по-малка компонента на инвазивен карцином NST. Както беше отбелязано по-горе, макар че са в непосредствена близост, двете морфологично отличими компоненти не се смесват (Фигура 4). Това повдига въпроса дали е възможно да се касае за два синхронни тумора. Категоричен отговор може да се даде само след молекулярно-генетични изследвания.

Общоприето е схващането, че метапластичните карциноми на гърда като група и в частност сквамозния карцином са почти винаги тройно негативни и с висок пролиферативен индекс (Hennessy et al., 2005; Böler et al., 2016; Soliman, 2019; Hoda. et al., 2015; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). В своето ретроспективно проучване Soliman отчита негативна хормонална експресия в 88.2% от случаите (Soliman, 2019), а Hennessy и сътрудници отчитат негативна имуноекспресия за ER и PR в съответно 85% и 88% от изследваните тумори (Hennessy et al., 2005). При нашия случай прави впечатление хетерогенната имуноекспресия на двете компоненти на карцинома. Аденокарциномната компонента показва експресия на ER със слаб интензитет в повече от 70% от туморните клетки (Allred score – 6), умерено интензивна позитивност за PR в около 60% от клетките (Allred score – 6), липса на експресия на p63, Ki-67 индекс - 11%. Сквамозната компонента съвсем очаквано е напълно негативна за ER и PR, позитивна за p63, а пролиферативният индекс е 48%. Всички туморни клетки са HER 2-негативни.

Имуноекспресията на p63 потвърждава плоскоклетъчна диференциация. За съжаление няма специфични имунохистохимични маркери, които да докажат произхода на тумора. Това налага сътрудничество със специалисти по образна диагностика с цел прецизиране на диагнозата и уточняване степента на разпространение на карцинома.

Становищата относно оптималния лечебен план са противоречиви (Hennessy et al., 2005; Soliman, 2019; Pandey et al., 2019; Anne, Sulger and Pallapothu, 2019; Uwamariya et al., 2020). Това налага индивидуална преценка при всеки отделен пациент. Големите размери на тумора и хетерогенния имунопрофил в случая дава основание на онкологичната комисия да предприеме мултимодален терапевтичен подход, включващ хирургично лечение, адювантна химио- и хормонотерапия.

Няма единно мнение по въпроса каква е прогнозата при метапластичен сквамозен карцином на гърда, но много автори определят този тумор като силно агресивен със склонност към локални рецидиви и далечни метастази (Soliman, 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Сквамозният карцином на гърда е рядко срещан морфологичен вариант, характеризиращ се с предимно плоскоклетъчна диференциация, големи размери, агресивен растеж и неблагоприятна прогноза. Диференциалната диагноза и изборът на подходящ лечебен план са предизвикателствата, пред които се изправят лекарите при сблъсъка с този тумор.

REFERENCES

- Anne, N., Sulger, E. and Pallapothu, R. (2019). Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Journal of Surgical Case Reports*, 2019(6), rjz182. doi:10.1093/jscr/rjz182.
- Böler, D., Kara, H., Sağlıcan Y., Tokat, F. and Uras, C. (2016). Metaplastic carcinoma of the breast: A case series and review of the literature, *Journal of Oncological Sciences*, 2(2–3), 38-42, ISSN 2452-3364, doi:10.1016/j.jons.2016.08.006.
- Hennessy, B. T., Krishnamurthy, S., Giordano, S., Buchholz, T. A., Kau, S. W., Duan, Z., Valero, V. and Hortobagyi, G. N. (2005). Squamous cell carcinoma of the breast. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 23(31), 7827–7835. doi: 10.1200/JCO.2004.00.9589.

Hoda, S. A., Brogi, E., Koerner, F. C. and Rosen, P. P. (2014). Rosen's Breast Pathology, Fourth edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp. 599-609. doi:10.1097/PAP.0000000000000044

McMullen, E. R., Zoumberos, N. A., and Kleer, C. G. (2019). Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(12), 1492–1496. doi:10.5858/arpa.2019-0396-RA.

Pandey, A., Joshi, K., Moussouris, H. and Joseph, G. (2019). Case Reports on Metaplastic Squamous Cell Carcinoma of the Breast and Treatment Dilemma. *Case reports in oncological medicine*, 2019, 4307281. doi: 10.1155/2019/4307281.

Soliman, M. (2019). Squamous cell carcinoma of the breast: A retrospective study. *Journal of cancer research and therapeutics*, 15(5), 1057–1061. doi:10.4103/jcrt.JCRT_303_17.

Uwamariya, D., Nyampinga, C., Nsenguwera, A. Y. and Rugwizangoga, B. (2020). Metaplastic Carcinoma of the Breast with Squamous Differentiation: A Case Report from the University Teaching Hospital of Kigali (CHUK), Rwanda, *Case Reports in Pathology*, 2020, 3 pages. Article ID 4806342. doi:10.1155/2020/4806342.

WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019). *WHO classification of tumours. Breast Tumours*. 5th ed. Vol 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, pp.134-138.