



CASO CLÍNICO

Carcinoma de células altas con polaridad invertida

Laia Bernet^{a,*}, Carlos Prada Puentes^b y Magda Palka^c

^a Unidad de Patología, Área de la Mama, Grupo Ribera Salud, Madrid, España

^b Unidad de Patología, Hospital de la Princesa, Madrid, España

^c Unidad de Oncología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España

Recibido el 25 de marzo de 2024; aceptado el 2 de abril de 2024



PALABRAS CLAVE

Células altas con polaridad invertida (TCRP);
IDH2;
Triple negativo;
Diagnóstico diferencial

KEYWORDS

Tall cell carcinoma with reversed polarity (TCRP);
IDH2;
Triple negative;
Differential diagnosis

Resumen El carcinoma denominado «de células altas con polaridad invertida» (*tall cell carcinoma with reversed polarity*) es un tipo de carcinoma de mama reconocido como entidad independiente por primera vez en la clasificación de la OMS 2018. Se trata de una entidad poco frecuente, todavía no totalmente caracterizada en cuanto a su comportamiento clínico y evolución.

Su diagnóstico diferencial incluye el carcinoma papilar de tiroides, así como otros tipos de carcinomas papilares de la mama.

Revisamos la literatura y presentamos un caso con 3 años de seguimiento y con especial atención a sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas, genéticas y de seguimiento. Se discute los principales diagnósticos diferenciales de la entidad y se revisa la literatura.

© 2024 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tall cell carcinoma with reversed polarity

Abstract Tall cell carcinoma with reversed polarity is a type of breast carcinoma recognized as an independent entity for the first time in the WHO 2018 classification. It is a rare entity, not yet fully characterized in terms of its clinical behavior and evolution.

Its differential diagnosis includes papillary thyroid carcinoma as well as other types of papillary carcinomas of the breast.

We review the literature and present a case with three years of follow-up and with special attention to its clinical, morphologic, immunohistochemical, genetic and follow-up features. We discuss the main differential diagnoses of the entity and review the literature.

© 2024 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laiabernetvegue@gmail.com (L. Bernet).

Introducción

El carcinoma de células altas con polaridad invertida fue reconocido como entidad independiente por primera vez en la clasificación de la OMS 2018¹. Por sus características morfológicas, debe hacerse el diagnóstico diferencial con carcinoma papilar de tiroides metastásico, así como con otros carcinomas papilares de la mama².

Información de la paciente

Mujer de 71 años sin antecedentes personales de interés. Menopausia a los 48 años. Fumadora desde los 17 hasta los 71 años (una cajetilla/día [IPA 54]). Situación basal estable, con pareja. Trabajo de oficina. Sin deterioro cognitivo.

Hallazgos clínicos

Dentro de los hallazgos clínicos se encuentran una tía materna diagnosticada de carcinoma de mama a los 75 años, una sobrina con carcinoma de mama a los 40 años y otra (hija de otro hermano materno) con probable sarcoma a los 18 años.

Línea temporal

Consulta por nódulo palpable en la mama izquierda (MI) de 3 meses de evolución.

Evaluación diagnóstica

Mamografía: nódulo en los cuadrantes internos de MI de 26 x 24 x 21 mm.

RM mama con contraste (secuencias dinámicas) bilateral: nódulo en la MI de 27,5 x 27 x 23 mm con retracción de pezón. Sin adenopatías sospechosas de malignidad.

Biopsia con aguja gruesa (BAG) del nódulo de la MI: carcinoma papilar de tipo histológico indefinido por la escasa representación tumoral en la muestra. Inmunofenotipo triple negativo (TN). Se decide mastectomía con biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).

En el estudio microscópico de la pieza se evidenció un carcinoma infiltrante de 23 x 20 mm, heterogéneo, con estructuras sólidas alternando con otras papilares y tubulares, ocasionalmente rellenas de secreción eosinófila de aspecto coloideo. Células tumorales de citoplasmas amplios con núcleos de polaridad invertida, atipia leve o moderada, con ocasionales nucléolos. Frecuente infiltración de las papilas por histiocitos microvacuolados. Bajo índice mitótico. Microcalcificaciones aisladas. No se identifica componente intraductal. Ausencia de necrosis y de infiltración linfo-vascular. Márgenes quirúrgicos libres. Ganglio centinela sin evidencia de malignidad (0/1). pTN: pT2 pN(sn)0 (pTNM (8.^a ed).

Inmunofenotipo: triple negativo-like (receptores de estrógeno [RE], progesterona [RP] y HER2 negativos). Índice de proliferación (Ki-67) <5%. GATA3 y calretinina positivas. Receptores de andrógenos (RA) y GCDFF-15: expresión débilmente positiva, parcheada. TTF-1, p63 y PD-L1 negativos.

Diagnóstico: carcinoma de células altas con polaridad invertida (TCRP). En el test genético Blueprint™ se identificó el carcinoma como tipo basal, en concordancia con el fenotipo TN.

En el estudio genético mediante NGS con tecnología Illumina MiSeq y panel multianalítico de OncoSpot se mostraron mutaciones en *IDH2*, *PIK3CA*, *NTRK1* y *TP53*.

Seguimiento y resultados

No se realiza tratamiento adyuvante. Tras 3 años de seguimiento, la paciente se halla libre de enfermedad.

Discusión

El TCRP constituye una entidad clínica recientemente reconocida, cuyo diagnóstico diferencial puede ser complejo. Fue descrito por primera vez por Eusebi en 2003 como *breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma* (BTRPTC) en referencia a sus similitudes con el carcinoma papilar de tiroides³. Estudios posteriores demostraron diferencias y Masood, en 2012, propuso el nombre de *Tall cell variant of papillary breast carcinoma*⁴. Posteriormente, en 2016, Chiang observó que el tumor presenta áreas sólidas alternando con estructuras papilares tapizadas por células columnares con polaridad inversa, proponiendo el nombre de *Solid papillary carcinoma with reverse polarization* (SPCRP)⁵. En 2019, la OMS incluye el TCRP como una variante rara de tumor de glándula salivar¹.

Se trata de un tumor muy infrecuente (78 casos descritos hasta donde alcanza nuestro conocimiento), que suele corresponder a mujeres posmenopáusicas (rango de edad de 52 a 75 años).

Morfológicamente, son de arquitectura multinodular, bien circunscritos, de patrón sólido, quístico o papilar. Las áreas quísticas se hallan frecuentemente rellenas de secreción eosinófila tipo coloide. Es frecuente la infiltración por histiocitos microvacuolados de los ejes de las papilas (fig. 1). Estas se hallan tapizadas por células columnares de

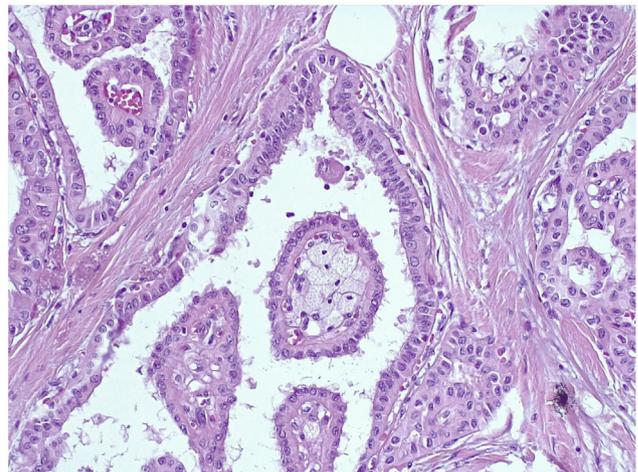


Figura 1 Arquitectura papilar con infiltración del estroma por histiocitos espumosos. Se observa la polaridad invertida de las células tumorales.

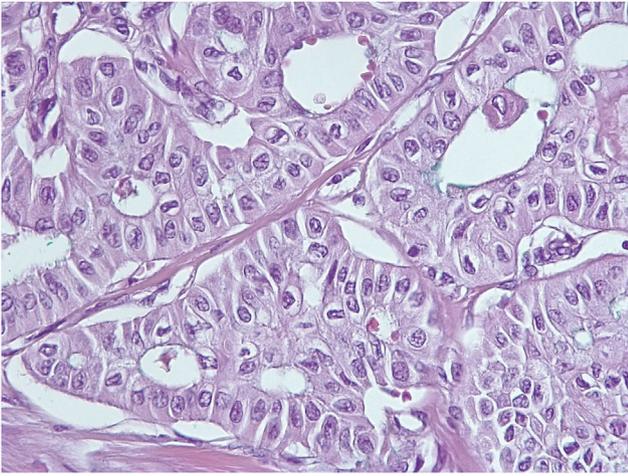


Figura 2 Células de citoplasma amplio eosinófilo con núcleos de polaridad invertida (en posición apical).

polaridad invertida, con citoplasmas eosinófilos y frecuentes hendiduras nucleares tipo «grano de café», así como seudoinclusiones nucleares. La actividad mitótica es baja. No se observan células mioepiteliales. Pueden observarse calcificaciones tipo cuerpos de psammoma. No se ha descrito necrosis ni infiltración linfo-vascular. El estroma tumoral es laxo habiéndose descrito abundancia de capilares que se disponen a modo de guirnalda, hallazgo observado focalmente en nuestro caso y descrito anteriormente por Agoumi y Foschini^{6,7}. Uno de los hallazgos distintivos de este tumor es la polaridad invertida de los núcleos, característicamente dispuestos en el borde apical de las células (fig. 2).

Análisis transcriptómicos revelan un enriquecimiento en la vía del proteoglicano (KEGG database), implicada en el crecimiento celular y el control de la diferenciación⁸. Aunque no existen todavía datos definitivos al respecto, ello podría explicar, al menos en parte, la alteración de la polaridad en estos tumores.

El inmunofenotipo tumoral suele ser TN o con mínima expresión de receptores hormonales y positividad para marcadores de diferenciación mamaria (GATA3, GCDP-15)^{7,9,10}, aunque los casos descritos presentan menor agresividad que los TN convencionales, considerándose el TCRP como uno de los tumores del subgrupo de bajo riesgo dentro de los carcinomas TN^{3,5,11-14}.

Dada su similitud morfológica con el carcinoma papilar de tiroides, es imprescindible explorar la expresión inmunohistoquímica de TTF-1, negativa en la mayoría de los TCRP, pero positiva en el tiroides. El diagnóstico diferencial incluye también otros tumores papilares de la mama como el papilar encapsulado y el sólido papilar, para lo que el estudio inmunohistoquímico es de gran ayuda¹⁵. Interesante reseñar la expresión positiva de calretinina en los TCRP, relacionada en algunos estudios con carcinoma de mal pronóstico, especialmente de fenotipo *basal-like*¹⁶⁻¹⁸.

Por el momento, no ha podido definirse la existencia de ninguna lesión precursora, aunque CDIS clásico fue reportado en 3 casos. No se observó, en nuestro caso, componente intraductal en ningún punto de la lesión¹¹.

El inmunofenotipo de nuestro caso es similar al de los casos descritos en la literatura, observándose bajo índice proliferativo (Ki-67 del 5%), positividad para calretinina, CK5/6, GATA3 y GCDP-15 y negatividad para RE, RP, HER2, TTF-1 y p63. El hecho de que no se observen células mioepiteliales (p63/calponina negativas) soporta el carácter infiltrante de estos tumores a pesar de su patrón de crecimiento expansivo^{19,20}.

Estudios moleculares muestran mutación IDH2 (R172S) como un hallazgo constante en la mayoría de los casos descritos, constituyendo un rasgo distintivo de este tipo de tumor^{9,11,21}.

El estudio genético mediante NGS (tecnología Illumina MiSeq y panel multianalítico Oncomine) mostró la característica mutación IDH2 p.R172M, presente en el 78% de los TCRP, así como mutaciones en *PIK3CA*, también descritas por otros autores hasta en el 86% de los casos²¹, y que Chiang⁵ considera probablemente responsables del fenotipo especial del TCRP⁷.

Nuestro caso mostró también mutaciones puntuales *NTRK1*, *P53*, *CHECK* y *FANCD2*, pudiendo ser la mutación *PIK3CA* la única en común con el carcinoma papilar de tiroides²². A pesar de esta similitud, la hipótesis de una conexión entre ambos tipos de tumor ha sido definitivamente abandonada. También se han descrito otras variantes genéticas como *PRUNE2* y *ACACB*, significativamente presentes en estos tumores en comparación con los controles, no detectadas en nuestro caso. Alteraciones genéticas prevalentes en el carcinoma papilar de tiroides como reordenamientos *RET/PTC* y mutaciones en *BRAF* son muy poco frecuentes en los TCRP²³⁻²⁵ y tampoco fueron encontradas en nuestro caso.

Algunos autores han demostrado la utilidad del anticuerpo monoclonal anti-IDH2 R172S (Clon - 11C8B1), no utilizado en nuestro caso.

Nuestro caso fue de subtipo basal (BluePrint™) a pesar de la expresión inmunohistoquímica de marcadores luminales como GATA3, lo que refuerza la necesidad del estudio morfológico como punto de partida diagnóstico, pronóstico y predictivo de la lesión.

Aunque de curso generalmente indolente, se ha descrito un caso con metástasis óseas¹³ y 3 casos con metástasis ganglionares, 2 axilares y uno en un ganglio intramamario, todos ellos con seguimiento y evolución favorables^{7,11,13}.

Todos los casos publicados fueron tratados con cirugía. En 3 de ellos se realizó BSGC, negativa en los 3 casos. Ocasionalmente, se ha indicado quimioterapia y radioterapia adyuvantes⁷, aunque los datos disponibles revelan ser de muy baja eficacia²⁶. Seguimientos de entre 24 y 132 meses evidencian ausencia de recidivas y metástasis, independientemente de la adyuvancia.

Nuestra paciente fue tratada solo con cirugía. Tras la discusión en el comité de tumores, se aceptó no realizar ningún tratamiento adyuvante dados los criterios morfológicos de bajo riesgo, la experiencia descrita en la literatura y las preferencias de la paciente, libre de enfermedad tras 3 años de seguimiento.

Conclusión

Creemos que TCRP, hasta disponer de nuevos datos, debe ser considerado como carcinoma TN de bajo grado y «buen

pronóstico» cuyo tratamiento incluye cirugía sin quimio ni radioterapia adyuvantes. El estudio de TTF1 y mutación *IDH2* son esenciales para un correcto diagnóstico.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que han seguido los protocolos y las guías de actuación según los criterios éticos de su institución y han obtenido los permisos correspondientes. No se ha experimentado con animales, no se ha realizado ensayos clínicos.

Consentimiento informado

Los autores declaran que han obtenido el consentimiento de la paciente para la publicación de este artículo.

Financiación

No ha habido financiación para la realización del estudio.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
- Guinebretière J-M. Proliférations papillaires du sein. *Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie.* 2013;57:39.
- Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, Azzopardi JG, Rosai J. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(8):1114–8. <https://doi.org/10.1097/0000478-200308000-00008>.
- Masood S, Davis C, Kubik MJ. Changing the term "breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma" to "tall cell variant of papillary breast carcinoma". *Adv Anat Pathol.* 2012;19:108–10.
- Chiang S, Weigelt B, Wen H, Pareja F, Raghavendra A, Martelotto L, et al. *IDH2* mutations define a unique subtype of breast cancer with altered nuclear polarity. *Cancer Res.* 2016;76:7118–29.
- Agoumi M, Giambattista J, Hayes MM. Practical considerations in breast papillary lesions: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:770–90.
- Foschini M, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis I, Eusebi V. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms. A unique invasive tumor with indolent behavior. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:887–95.
- Filmus J, Capurro M, Rast J. Glypicans. *Genome Biol.* 2008;9:224.
- Alsadoun N, MacGrogan G, Truntzer C, Lacroix-Triki M, Bedgedjian I, Koeb M, et al. Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod Pathol.* 2018;31:1367–80.
- Pitino A, Squillaci S, Spairani C, Rasso PC, Cosimi MF. Tall cell variant of papillary breast carcinoma: an additional case with review of the literature. *Pathologica.* 2017;109:162–7.
- Tosi A, Ragazzi M, Asioli S, Del Vecchio M, Cavalieri M, Eusebi LH. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Report of 4 cases with evidence of malignant potential. *Int J Surg Pathol.* 2007;15:14–9.
- Bhargava R, Florea A, Pelmus M, Jones M, Bonaventura M, Wald A, et al. Breast tumor resembling tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2017;147:399–410.
- Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, Reyes-Santias R, Chavez E, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol.* 2006;14:79–84.
- Yang WT, Bu H, Foschini MP, Schnitt SJ. Tall cell carcinoma with reversed polarity. En: Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Morris EA, Sahin A, editores. *WHO Classification of Tumors. Breast tumors.* Lyon (France): International agency for Research on Cancer; 2019. p. 153–4.
- Alsadoun Nadjla, MacGrogan Gaëtan, Truntzer Caroline, Lacroix-Triki Magali, Koeb Isabelle Bedgedjian Marie-HÉlène, et al. Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod Pathol.* 2018;31:1367–80.
- Taliano RJ, Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, et al. Calretinin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast is associated with basal-like subtype and unfavorable prognosis. *Hum Pathol.* 2013 Dec;44(12):2743–50. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.021>.
- Farrag MS, El-Karef AA, Amin MM, Helal NM, Ali OF, Farrag NS. Calretinin expression as a reliable prognostic marker in different molecular subtypes of breast carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017;60(1):8–14. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.200046>.
- Micello D, Bossi A, Marando A, Dainese E, Sessa F, Capella C. Expression of calretinin in high-grade hormone receptor-negative invasive breast carcinomas: correlation with histological and molecular subtypes. *Virchows Arch.* 2017;471(1):13–21. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2149-4>.
- Rakha EA, Ahmed MA, Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. *Histopathology.* 2016;69:862–70.
- Shaoxian T, Baohua Y, Xiaoli X, Yufan C, Xiaoyu T, Hongfen L, et al. Characterization of GATA3 expression in invasive breast cancer: differences in histological subtypes and immunohistochemically defined molecular subtypes. *J Clin Pathol.* 2017;70:926–34.
- Zhong E, Scognamiglio T, D'Alfonso T, Song W, Tran H, Baek I, Hoda SA. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization by next-generation sequencing and histopathological comparison with tall cell papillary carcinoma of thyroid. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(2):134–41. <https://doi.org/10.1177/1066896918800779>.
- Cancer genome atlas research network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159:676–90.
- Pareja F, da Silva EM, Frosina D, Geyer FC, Lozada JR, Basili T, et al. Immunohistochemical analysis of *IDH2* R172 hotspot mutations in breast papillary neoplasms: applications in the diagnóstico of tall cell carcinoma with reverse polarity. *Mod Pathol.* 2020;33:1056–64.
- Hameed O, Perry A, Banerjee R, Zhu X, Pfeifer JD. Papillary carcinoma of the breast lacks evidence of RET rearrangements despite morphological similarities to papillary thyroid

- carcinoma. *Mod Pathol.* 2009;22(9):1236–42. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.91>.
25. Basolo F, Giannini R, Monaco C, Melillo R, Carlomagno F, Pancrazi M, et al. Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol.* 2002;160:247–54.
26. Cserni. Triple-Negative Breast Cancer histological subtypes with a favorable prognosis. *Cancers.* 2021;13:5694. <https://doi.org/10.3390/cancers13225694>.