

Carcinoma ductal in situ de la mama con características apocrinas: reporte de un caso.

Ductal carcinoma in situ of the breast with apocrine characteristics: case report.

González Ramírez, Daniel¹, Madriz de Haan, Pedro² Viloría González, Tibisay³

^{1,2} Médicos Asistentes, Servicio de Patología, Hospital Calderón Guardia.

³ Médico Residente, Servicio de Patología, Hospital Calderón Guardia.

Autor para correspondencia: Dr. Madriz de Haan, Pedro - pedromadriz@gmail.com

Recibido: 12-3-2018

Aceptado: 05-VIII-2018

Resumen

Se presenta el caso de una femenina de 69 años con un carcinoma ductal in situ de la mama, el cual presentaba diferenciación apocrina y alto grado nuclear. La forma de presentación clínica se hizo patente en forma de microcalcificaciones detectadas en la mamografía, y corroboradas histológicamente como comedonecrosis. La diferenciación apocrina se comprobó por medio de tinciones de inmunohistoquímica. El diagnóstico se realizó en una biopsia excisional, pero dado a que uno de los márgenes se encontraba comprometido, la paciente se sometió posteriormente a una mastectomía.

Palabras claves

Carcinoma ductal in situ, apocrino, escala de van Nuys, receptores estrogénicos, receptores de progesterona, receptores de andrógenos, GCDFP15.

Abstract

We present the case of a 69 year old female diagnosed with a ductal in situ carcinoma of the breast. The tumor had apocrine differentiation and a high nuclear grade. The clinical presentation corresponded to microcalcifications detected on mammography, which were histologically patent in the form of comedo type necrosis. The aforementioned apocrine differentiation was reassured using the aid of immunohistochemistry. The biopsy was an excisional biopsy, but due to positive surgical margins, the patient was later reintervened for total mastectomy.

Key words

In situ ductal carcinoma, apocrine carcinoma, van Nuys scale, estrogen receptors, progesterone receptors, androgen receptors, GCDFP15

Introducción

Se describe el caso de una paciente de 69 años, hipertensa, ex-tabaquista, a quien en una mamografía de control se le detalla la presencia de microcalcificaciones heterogéneas y agrupadas, localizadas en el cuadrante superior externo de la mama izquierda, acorde con una clasificación de BIRADS 4B. Esto se traduce en una sospecha de malignidad moderada, alcanzando un 40% de valor predictivo positivo.^{1,10} (ver figura 1)

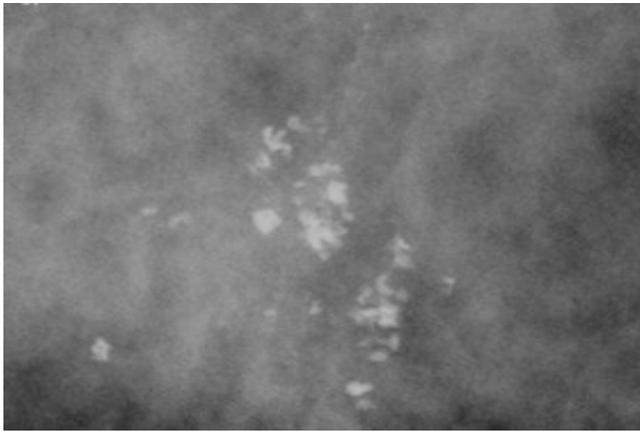


Fig 1. Ejemplificación de microcalcificaciones agrupadas y heterogéneas. La distribución agrupada se refiere a un mínimo de 5 calcificaciones en 1mm². Nótese que las microcalcificaciones de la imagen tienen distintos tamaños y son irregulares o heterogéneas. Esto corresponde a un BI-RADS 4B. (Imagen con fines ilustrativos. Tomado de Rev Chil Rad. 2016;22(2):80-91).

Dado al hallazgo anterior, el siguiente paso a seguir en el manejo clínico de la paciente fue realizar una biopsia estereotáxica de la lesión, es decir, guiada mamográficamente.³

La muestra enviada a patología la constituían 4 cilindros de tejido que medían 1.5 cmx 0.2 cm en promedio, de los cuales se obtuvo material viable en 3 de los 4 cilindros.

Al estudio histológico se observó una proliferación ductal atípica que no comprometía 2

mm en extensión ni dos unidades ductales contiguas, por lo que el diagnóstico fue “hiperplasia ductal atípica” (HDA), y se recomendó una excisión más amplia de la lesión con el fin de caracterizarla adecuadamente.

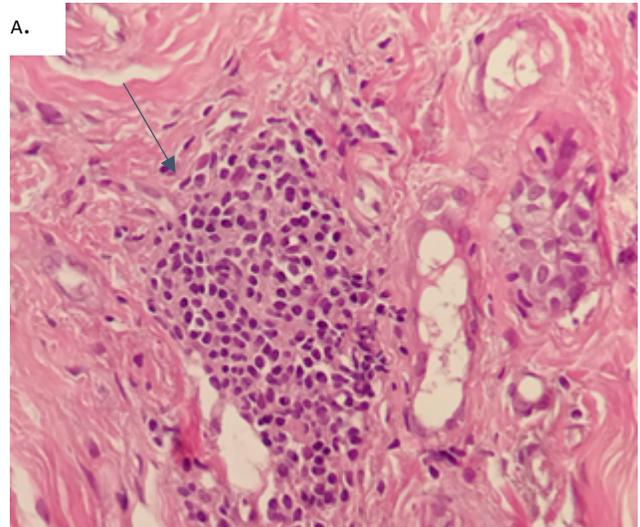


Figura 2. A. Proliferación de células monomórficas, con núcleos aumentados de tamaño e hiper cromáticos, equidistantes entre sí. Dichas células se restringen al ducto y están rodeadas de células mioepiteliales fusiformes.

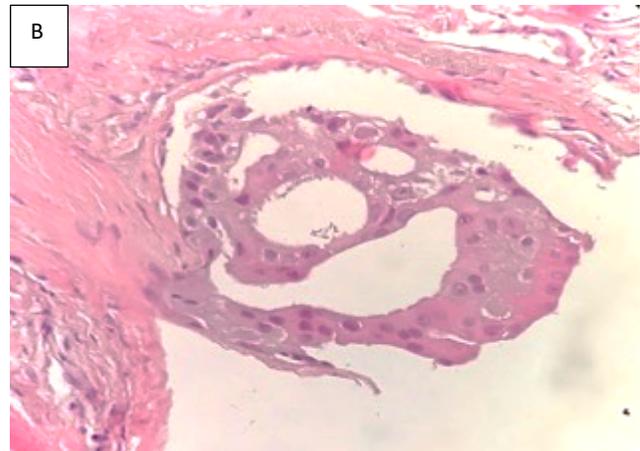


Fig 2. B. Nótese la presencia de puentes rígidos, característicos en la HDA; la lesión también muestra una diferenciación de tipo apocrina, con citoplasma eosinofílico de tipo granular y vacuolado.

En una segunda intervención, la paciente fue sometida a una biopsia guiada por arpón, y el espécimen enviado a Patología era sustancialmente más grande, compuesto por tejido mamario que medía 9x6x1cm. A la descripción macroscópica, se detallaron áreas sospechosas, las cuales se observaban de color blanquecino, de consistencia aumentada y mal definidas.

La pieza fue muestreada ampliamente y se incluyeron los márgenes quirúrgicos de rigor, identificándose una constelación de lesiones que se describen a continuación.

La primera de ellas recapitulaba todos los hallazgos característicos de la hiperplasia ductal usual. (HDU) (ver figura 3).

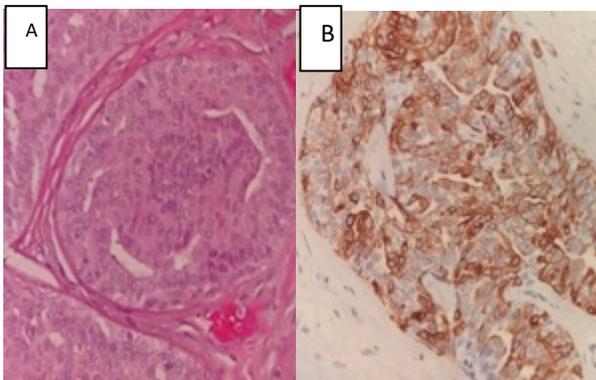


Figura 3. A. HDU. Proliferación de células con núcleos de diferentes formas y tamaños, superpuestos, orientados de manera desordenada. Se observan algunas inclusiones citoplasmáticas intranucleares y lúmenes alargados y serpentiginosos. B. La citoqueratina 5/6 dio una expresión en mosaico, como es típico de estas lesiones.

También aparecía en la muestra una lesión caracterizada por un cúmulo de glándulas con compresión variable y distorsión causada por la proliferación acompañante del estroma.

Las glándulas o túbulos mostraban evidente morfología apocrina, y elevaron el índice de sospecha, pues existía la duda diagnóstica de si se trataba de un foco de adenosis esclerosante vs un foco de carcinoma microinvasor, particularmente por la coexistencia de carcinoma ductal in situ, lo cual se discutirá a posteriori. (figura 4)

El diagnóstico de adenosis esclerosante se pudo confirmar con la ayuda de la inmunohistoquímica (figura 5).

Pero sin duda, el hallazgo más llamativo, era la presencia de carcinoma ductal in situ, el cual medía 1 cm de extensión mayor, tenía un alto grado nuclear (grado 3), y un patrón arquitectural de tipo cribiforme, micropapilar y sólido tipo comedonecrosis.

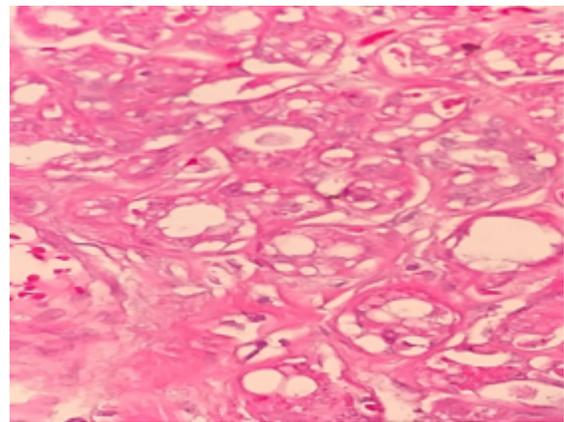


Figura 4. Foco de adenosis esclerosante

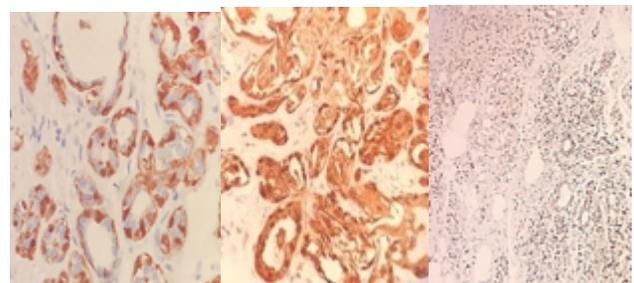


Figura 5. Marcadores de células mioepiteliales expresados en focos de adenosis esclerosante dentro de la lesión. De izquierda a derecha. S100 (positividad nuclear y citoplasmática), calponina (positividad en citoplasma), p63 (positividad puntiforme nuclear).

Asimismo, las características citológicas guardaban semejanza con las lesiones apocrinas de la mama.

En cuanto a los márgenes, el margen inferior contenía carcinoma ductal in situ a menos de 1 mm de la tinta, mientras que el resto de los márgenes eran negativos, situándose a más de 1 cm de la lesión principal.

Todas estas características se recapitulan a continuación (ver figuras de la 6 a la 9).

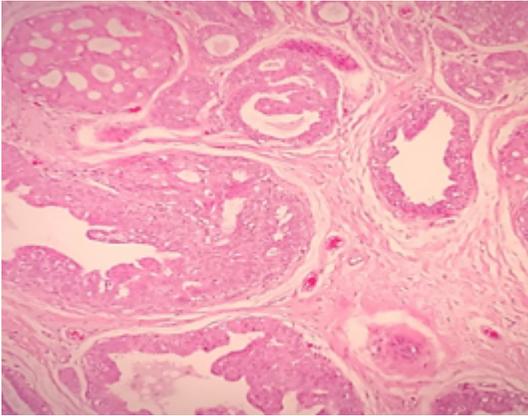


Figura 6. Cancerización del lobulillo por la presencia de una proliferación compleja de células con atipia marcada. Nótese el patrón cribiforme en la esquina superior izquierda y el patrón micropapilar en la esquina inferior izquierda. El estroma es desmoplásico

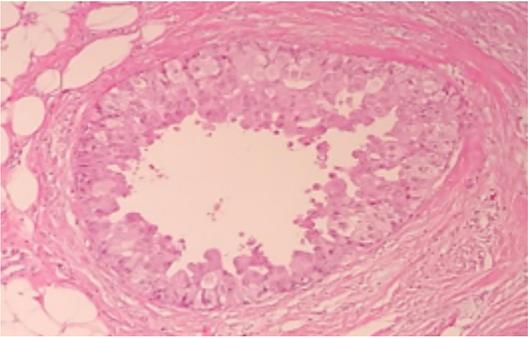


Figura 7. Patrón tipo sólido con comedonecrosis

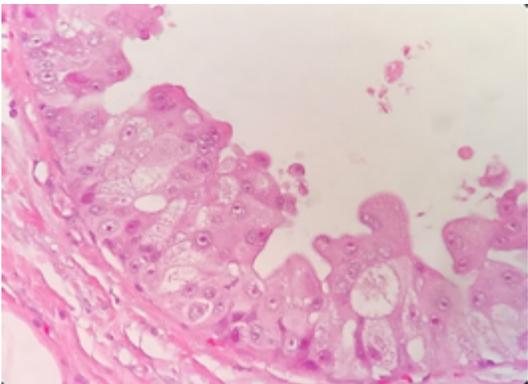


Figura 8. Características citológicas. Algunas células tienen un tamaño ≥ 2.5 el tamaño de un eritrocito. Nótese los nucléolos prominentes y rojizos, el citoplasma granular eosinofílico y las secreciones apicales propias de las lesiones apocrinas. La flecha indica una figura mitótica.

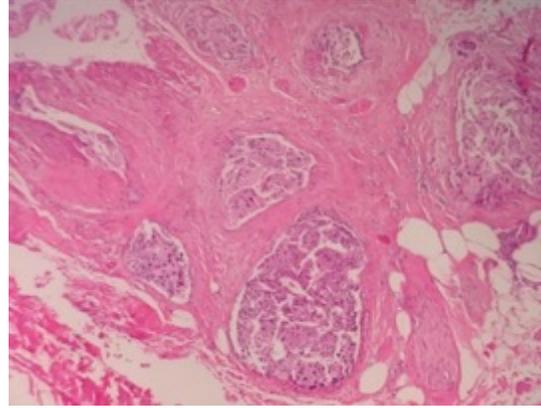


Figura 9. Margen inferior comprometido por el tumor. Obsérvese que la lesión está cerca de una fibra nerviosa sin llegar a infiltrarla (flecha).

La naturaleza apocrina de esta lesión fue ratificada por medio del uso de inmunohistoquímica, como se ejemplifica aquí.

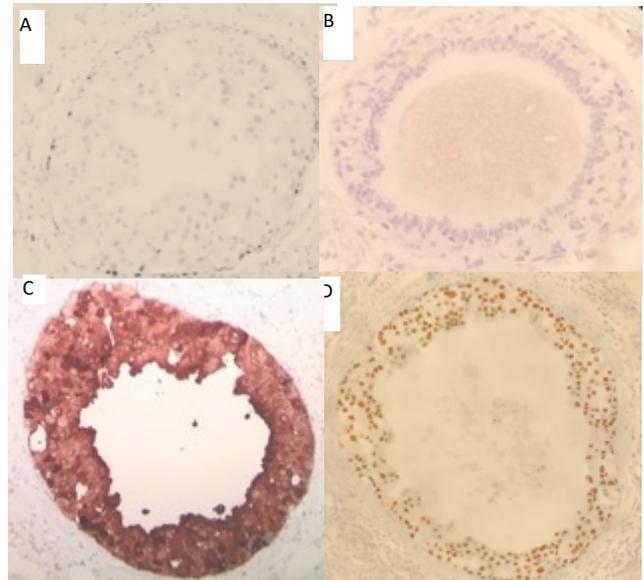


Figura 10. Carcinoma ductal in situ con diferenciación apocrina. Negatividad para estrógenos en A y para progesterona en B. Expresión citoplasmática de GCDFP15 en C. y positividad nuclear de receptores de andrógenos en D.

Cabe aclarar que si bien es cierto en la mayoría de la lesión la expresión de receptores estrogénicos fue negativa, en otras áreas de la muestra la expresión fue fuerte e intensa, lo cual podría corresponder a áreas convencionales de hiperplasia ductal con atipia o a áreas de carcinoma ductal in situ, lo cual viene a suponer heterogeneidad dentro del mismo tumor.

Por último, por lo singular de este caso, se discutió en sesión hospitalaria interdisciplinaria, en conjunto entre: patología, cirugía oncológica y radiología, y se decidió que la conducta quirúrgica a seguir sería la mastectomía.

A la paciente se le consultó su opinión al respecto, y ella avaló la decisión de los médicos tratantes.

DISCUSIÓN

Las microcalcificaciones, que en este caso constituyeron el primer signo clínico de enfermedad en la paciente, son el signo clínico más prevalente en 55% de los cánceres de mama no palpables, y son la principal forma de manifestación del carcinoma ductal in situ.¹⁰

La toma de biopsia de lesiones no palpables en la mama es una técnica que ha venido mejorando con la puesta en práctica de métodos tecnológicos más precisos, como lo son la biopsia estereotáxica y guiada por arpón. Anteriormente se recurría al uso del ultrasonido como guía sonográfica para la toma de la biopsia. La principal ventaja radicada en la no exposición a radiación ionizante, sin embargo, el US tiene como limitante el que sólo detecta una mínima cantidad de microcalcificaciones.¹¹

Por otra parte, la biopsia estereotáxica capta hasta el 94% de las microcalcificaciones presentes, aún más si se utiliza un equipo de mamografía digital.¹ Cuando la biopsia es de mayor tamaño a una tipo trucut (p.e, una biopsia excisional), el radiólogo suele marcar el área sospechosa por medio de la colocación de un arpón o guía metálica.¹¹

En cuanto al carcinoma in situ de la mama, históricamente fue descrito a principios del siglo XX por cirujanos interesados en la apariencia histológica de los tumores que ellos resecaban clínicamente.¹⁴

El término en latín “in situ” revela la naturaleza no invasora de esta lesión, la cual tiene una prevalencia aproximada de 5% en mujeres mayores de 50 años, edad límite a partir de la cual la enfermedad va en ascenso. Factores de riesgo incluyen: historia familiar, mutación del gen BRCA, menopausia tardía, uso de terapia de

reemplazo hormonal e índice de masa corporal elevado luego de la menopausia.¹⁴

Éstas suelen ser lesiones no palpables, con anomalías en la mamografía. En particular, las calcificaciones distróficas son el tipo de presentación típico en carcinomas con comedonecrosis^{3,16}, como lo era el presente caso. Además, el CA ductal in situ coexiste con lesiones proliferativas de la mama como la HDA, con quienes comparte alteraciones citogenéticas como la pérdida del 16q y 17p, y la ganancia del 1q.¹⁶ El grado nuclear es uno de los valores pronósticos más importantes en el caso del CA in situ, y existen varias tablas que ayudan a su determinación (ver tabla 1).

CARCINOMA IN SITU APOCRINO

El carcinoma in situ con características apocrinas se caracteriza por una proliferación de células apocrinas que muestran una atipia marcada, con núcleos aumentados de tamaño, nucléolos prominentes y membranas nucleares irregulares. La comedonecrosis se encuentra invariablemente en casi todos los casos, y las lesiones suelen ser muy heterogéneas.¹²

Existe controversia en definir la atipia citológica en las lesiones apocrinas, pues éstas presentan agrandamiento nuclear y muy a menudo tienen nucléolos prominentes. Esto hace un ejercicio diagnóstico complejo el diferenciar entre CA ductales in situ apocrinos de bajo grado y lesiones con metaplasia apocrina.⁶ Por tanto, en estos casos a veces pesa más el patrón arquitectural (la presencia de comedonecrosis), la extensión de la lesión (CA in situ suelen tener tamaños mayores a 0.4 cm¹⁴) y la extensión lobulocéntrica de la lesión, como se logra constatar en el caso presentado.

Característica	Grado 1 (bajo)	Grado 2 (intermedio)	Grado 3 (alto)
Pleomorfismo	Células monomórficas	intermedio	Marcado
Tamaño	1,5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito	intermedio	Más de 2,5 veces el tamaño de un eritrocito
Cromatina	Fina, difusa	intermedio	Vesicular
Nucléolo	Ocasionalmente	intermedio	Prominente, pueden ser múltiples
Mitosis	Ocasionalmente	intermedio	Frecuentes
Orientación	Polarización alrededor de los lúmenes	Intermedio	No hay polarización

Tabla 1. Graduación nuclear de los carcinomas in situ. Tomado de Arch Patholo Lab Med 2009; 133:15-25.

Cabe mencionar la concurrencia de los CA in situ de tipo apocrino con lesiones como la adenosis apocrina atípica y el carcinoma tubular. Un estudio retrospectivo de tipo cohorte de 37 pacientes diagnosticadas con adenosis esclerosante atípica, determinó que 3 pacientes (un 8% de la muestra), desarrolló progresión a cáncer, de los cuales 33% correspondía a carcinoma in situ in 66% a un carcinoma invasor.^{2,4,6}

ALTERACIONES GENÉTICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO

El número de alteraciones citogenéticas en los CA in situ e invasores de tipo apocrino es de 10.1, en comparación con 4.2 como promedio en la hiperplasia apocrina benigna.

Las alteraciones más comunes son pérdidas de heterocigosidad: ganancias en 1q,2q,1p, y pérdidas de 1p, 22q,17q,12q y 16q.⁹

La sobreexpresión de HER2-neu también es común en por lo menos 47% de los CA ductales in situ apocrinos, particularmente en los de alto grado nuclear.¹²

El bcl2 es un gen antiapoptótico que inhibe la acción de caspasas mediada por mitocondrias y que se expresa en carcinomas de mama estrógenos (+), por lo que no es de extrañar que su expresión se encuentre disminuida en los carcinomas apocrinos.⁹

Adicionalmente, análisis de electroforesis en gel efectuados al líquido de quistes mamarios con diferenciación apocrina encontrados en mamas con enfermedad

fibroquística, permitió la identificación de sustancias como la proteína globular mejor

conocida como GCDFP15 por sus siglas en inglés.^{12,15}

Es notorio que las lesiones apocrinas tienen un perfil de expresión único de receptores hormonales, siendo por lo general negativas para estrógenos y progesterona, y positivas para recetores de andrógenos. Este perfil no suele mantenerse por completo en los carcinomas invasores. Asimismo, una pequeña cantidad de carcinomas apocrinos in situ tiene positividad al menos focal para receptores de estrógeno (aproximadamente un 6%).^{6,9,15}

BIOLOGÍA MOLECULAR Y POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS

Normalmente, existe un efecto antagonico entre los estrógenos/progesterona y los andrógenos en el núcleo celular de las células ductales mamarias, lo cual supedita las diferencias embriológicas entre la mama masculina y femenina.⁸

Numerosos estudios ratifican el hecho de que los andrógenos se expresan en carcinomas de mama estrógenos (+), y que las pacientes con altos niveles de andrógenos en el tumor tienen una mejor sobrevida comparado con las que no lo tienen.⁸ Esto porque los andrógenos actúan como un gen supresor tumoral al unirse al ligando del receptor estrogénico en el núcleo celular y bloqueándolo. Sin embargo, en tumores estrógeno/progesterona (-), como el caso del

apocrino, el receptor de andrógenos funciona más bien como un oncogen al unirse al ligando nuclear del receptor estrogénico y mimificar las funciones proliferativas del mismo sobre el epitelio ductal⁸(figura 11).

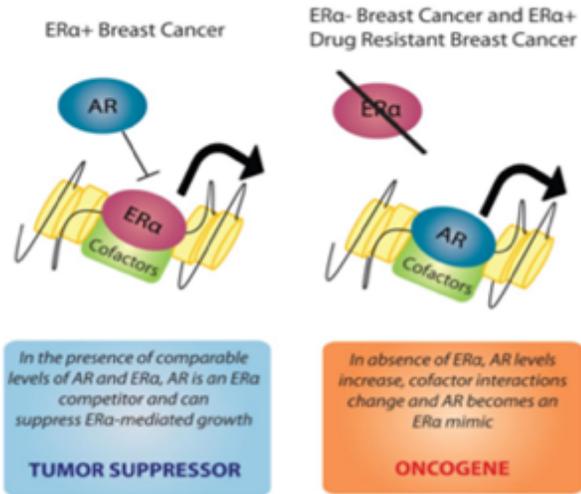


Figura 11. Efecto camaleónico del receptor de andrógenos sobre el tejido mamario. (Tomado de Molecular Endocrinology 26: 1252–1267, 2012)

De particular mención es que un estudio publicado en 2013 que siguió a 424 pacientes con tumores de mama estrógenos/progesterona (-), determinó que 12% de estas pacientes poseían tumores positivos para andrógenos, de las cuales un 19% se benefició de la toma de bicalutamida, un fármaco inhibidor de andrógenos⁷, lo cual deja en evidencia la importancia de reconocer y diagnosticar oportunamente los carcinomas in situ e invasores con diferenciación apocrina, con la finalidad de brindar a la paciente la mejor línea de tratamiento disponible para su caso específico.

CONDUCTA TERAPÉUTICA DE ACUERDO CON EL RIESGO DE RECURRENCIA DE LOS CA IN SITU

Si se aplicara el índice pronóstico de van Nuys modificado a nuestra paciente (tabla 2), el cual brinda un puntaje según el riesgo de recurrencia de la enfermedad, se puede determinar que lo más adecuado en el caso de nuestra paciente es la mastectomía. Siguiendo el esquema de la tabla 2 se recomienda: excisión entre 4-6 puntos,

excisión+radioterapia entre 7-9 puntos y mastectomía entre 10-12 puntos.⁵ Es probable que también la misma se beneficie de radioterapia local, la cual ha probado disminuir la recidiva de estas lesiones en un 50%.¹³

	1	2	3
Tamaño mm	Menos de 15	De 16 a 40	Más de 40
Márgenes mm	Más de 1 cm	Entre 1 y 9 mm	Menos de 1 mm
Grado nuclear	1-2	1-2	3
Necrosis	no	sí	sí
Edad	Más de 60	40-60	Menos de 40

Tabla 2. Escala de van Nuys modificada. Nuestra paciente obtuvo 11 puntos.

CONCLUSIÓN

El carcinoma ductal in situ de la mama con características apocrinas es una lesión de muy baja incidencia, con rasgos morfológicos, biológicos e inmunofenotípicos distintivos. Si bien es cierto muchos carcinomas in situ y carcinomas invasores pueden tener diferenciación apocrina focal, esto no los convierte en lesiones apocrinas verdaderas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arancibia Hernández, Patricia Lorena et al. *Calcificaciones mamarias: descripción y clasificación según la 5ta edición BI-RADS*. Rev Chil Rad.2016;22(2):80-91.
2. Asirvatham, Jaya Ruth. *Atypical Apocrine Adenosis: Diagnostic Challenges and Pitfalls*. Arch Pathol Lab Med. 2016 Oct;140 (10):1045-1051.
3. Cho Nariya, Moon Woo Kyung. *Digital Mammography Guided Skin Marking for Sonographically Guided Biopsy Suspicious of Malignancy*. American Journal of Roentgenology. 2009;192: W132-W136.
4. Fuehrer, Neil et al. *Atypical Apocrine Adenosis of the Breast: Long-Term Follow Up in 37 Patients*. Arch Pathol Lab Med. 2012 Feb;136 (2):179-182.
5. Gilleard, Onur et al. *The Significance of the Van Nuys Prognostic Index in the Management of Ductal Carcinoma in Situ*. World Journal of Surgical Oncology. 2008;(6):61.

6. Goldstein, Neal S., O'Malley, Barbara A. *Cancerization of Small Ectatic Ducts of the Breast by Ductal Carcinoma In Situ Cells With Apocrine Snouts: a Lesion Associated With Tubular Carcinoma*. American Journal of Clinical Pathology. 1997. Vol. 107: N. 105. P. 561-566.
7. Gucalp, Al et al. *Phase II Trial of Bicalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive, Estrogen Receptor Negative Metastatic Breast Cancer*. Clin Cancer Res 2013 Oct 1; 19 (19):5505-5512.
8. Hickey. T.E et al. *Minireview: The Androgen Receptor in Breast Tissues: Growth Inhibitor, Tumor Suppressor, Oncogene?* Molecular Endocrinology, 2012; 26(8):1252-1267.
9. Jones, Chris et al. *Molecular Cytogenetic Comparison of Apocrine Hyperplasia and Apocrine Carcinoma of the Breast*. American Journal of Pathology, Vol. 158, No. 1, January 2001. P. 207-214.
10. Jung Shin, Hee et al. *BI-RADS Descriptors for Mammographically Detected Microcalcifications Verified by Histopathology After Needle Localized Open Breast Biopsy*. American Journal of Roentgenology. 2010; 195: 1466-1471.
11. Martínez-Galvez, María et al. *Biopsia guiada por arpón de lesiones de mama no palpables y no ecovisibles: una modificación técnica*. Madrid, España. Editorial Elsevier. Nov 2013. Tomado de www.elsevier.es.
12. O'Malley F.P, Bane, A. *An update on apocrine lesions of the breast*. Histopathology. 2008, 52: 3-10.
13. Renshaw, Andrew A. *Predicting Invasion in the Excision Specimen from Breast Core Needle Biopsy Specimens with Only Ductal Carcinoma In Situ*. Arch Pathol Lab Med. 2002 Jan; 126 (1):39-41.
14. Rosen, Paul P., Hoda, Syed A., Koerner C. Frederick, Brogi, Edi. *Rosen's Breast Pathology*. 4ta edición. Lippincott Williams. Philadelphia, USA: 2014. P. 1399.
15. Scawn, Richard et al. *Morphologic Spectrum of Estrogen Receptor-Negative Breast Carcinoma*. Arch Pathol Lab Med. 2002 Mar; 126 (3):325-330.
16. Schnitt, Stuart J., Collins, Laura C. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 2da edición. Lippincott Williams. Philadelphia, USA: 2013. P. 540.
17. Visscher, Daniel W. *Apocrine Ductal Carcinoma In Situ Involving a Sclerosing Lesions With Adenosis: Report of a Case*. Arch Pathol Lab. Med. 2009. Nov; 133 (11). P. 1817-1821.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.