

F. Tresserra,
L. López-Marín,
P. J. Grases,
R. Fábregas,
A. Fernández-Cid,
S. Dexeus

Carcinoma apocrino de la glándula mamaria y sus lesiones precursoras

Apocrine carcinoma of the mammary gland and its precursory lesions

SUMMARY

Introduction. *Malignant and premalignant mammary apocrine lesions are infrequent and represent a poorly known field in breast pathology. Material and methods.* *Clinical, cytological and histological features of 11 mammary apocrine lesions diagnosed at Instituto Universitario Dexeus in a 5-years period, are presented.*

Results. *Seven cases were apocrine carcinomas, 2 intraductal apocrine carcinomas, one atypical apocrine hyperplasia and one atypical apocrine metaplasia. In cases of apocrine carcinoma all the premalignant lesions were present. When the clinical, morphological and biological features of apocrine lesions were compared with conventional ductal tumors (age, stage, size, histological grade, nodal status, ploidy, S-phase fraction and hormonal status) no significant differences were found.*

Conclusions. *As in common ductal types, in diverse apocrine lesions, a morphological spectrum can also be found in the same lesion. On the other hand, prognostic, clinical, morphological and biological parameters are quite similar. Recognition of these pathological entities is needed to allow further studies.*

Unidad de Patología Mamaria.
Instituto Universitario Dexeus.
Barcelona.

Correspondencia:
F. Tresserra.
Servicio de Anatomía Patológica.
Instituto Universitario Dexeus.
Paseo de la Bonanova, 67-69.
08017 Barcelona.

Palabras clave

Apocrino, Mama, Neoplasia.

Key words

Apocrine, Breast, Neoplasm.

INTRODUCCIÓN

La metaplasia apocrina es aquella condición en la cual el epitelio habitual de la glándula mamaria es sustituido por otro compuesto por células cilíndricas con citoplasma abundante, eosinófilo y finamente granular, mostrando además pequeñas proyecciones citoplasmáticas en el polo apical. Constituye un hallazgo que se ha podido constatar hasta en un 85% de las autopsias efectuadas en mujeres según la serie que se considere.¹ Parece ser que su incidencia es algo mayor en las pacientes jóvenes.

El epitelio apocrino podría ser un derivado embriológico de las glándulas sudoríparas axilares; sin em-

bargo, la hipótesis que propone su origen en la unidad ductolobulillar terminal parece actualmente más plausible.² Es posible que no todas las células apocrinas sean de origen lobulillar, ya que pueden encontrarse en lesiones papilares intraductales.³

En la mayoría de ocasiones, la metaplasia apocrina se encuentra revistiendo estructuras quísticas, constituyendo uno de los elementos de la mastopatía fibroquística. También puede observarse diferenciación apocrina en el epitelio de fibroadenomas, adenosis esclerosante y papilomas. Con menor frecuencia pueden encontrarse rasgos apocrinos en las células de un carcinoma infiltrante de la mama,^{3,4,5} constituyendo el carcinoma apocrino (CA). Según la definición de la Organización Mundial de

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MAMOGRÁFICAS Y ECOGRÁFICAS DE LOS CASOS

Núm.	Edad	Loc.	Lado	Mamografía	Ecografía	Citología	Diagnóstico	Tratamiento	pTNM	Evolución
1	65	CSE	I	Normal	Sospechoso	Sospechosa	C. apocrino	M+LA, QTA, RTA	pT1cN1M0	SEE 3 años
2	61	UCE	D	Zona densa	Maligno	Carcinoma	C. apocrino	M+LA, QTA	pT1cN0M0	SEE 3 años
3	69	UCS	D	Maligno	Maligno	Carcinoma	C. apocrino	M+LA	pT2N0M0	*****
4	38	CSInt	I	Microcalcificaciones	Maligno	Hiperplasia	C. apocrino	M+LA	pT1cN0M0	SEE 4 años
5	44	CIE	I	Microcalcificaciones	Maligno	Fibrosis	C. apocrino	M+LA, QTA, RTA	pT2N1M0	SEE 6 meses
6	54	UCS	D	Maligno	Maligno	Carcinoma	C. apocrino	M+LA, QTA, RTA Hormonoterapia	pT4bN1M0	SEE 4 años
7	36	CSE	D	Maligno	Maligno	Carcinoma	C. apocrino	T+LA, RTA Curioterapia	pT1cN0M0	SEE 4 años
8	46	UCInf	D	Microcalcificaciones	Benigno	Carcinoma	CIA	T+RTA	****	Recidiva a los 18 meses
9	49	UCInf	I	Benigno	Benigno	Atipia	CIA	T+RTA	****	SEE 6 meses
10	47	C	D	Fibrosis	Quistes	Atipia	HAA	Excisión	****	SEE 1 año
11	46	CSE	D	Microcalcificaciones	Benigno	Benigno	MAA	Excisión	****	SEE 1 año

Loc.: localización. I: izquierdo, D: derecho. CSE: cuadrante superior externo. UCE: unión de cuadrantes externos. UCS: unión de cuadrantes superiores. CSInt: cuadrante superior interno. CIE: cuadrante inferior externo. UCInf: unión de cuadrantes inferiores. C: región central. CIA: carcinoma intraductal apocrino. HAA: hiperplasia apocrina atípica. MAA: metaplasia apocrina atípica. M: mastectomía radical ampliada. T: tumorectomía. LA: linfadenectomía axilar. QTA: quimioterapia sistémica. RTA: radioterapia. SEE: sin evidencias de enfermedad.

la Salud sería aquel carcinoma compuesto predominantemente por células con citoplasma eosinófilo que recuerdan a las células metaplásicas apocrinas.⁶

Las lesiones que pueden presentar el epitelio apocrino son superponibles a las que aparecen en el epitelio habitual de la glándula mamaria, por lo que entre las lesiones apocrinas totalmente benignas y el carcinoma apocrino infiltrante se encuentran lesiones como la metaplasia apocrina típica (MAA), la hiperplasia apocrina atípica (HAA) o no y el carcinoma intraductal apocrino (CIA). La escasa frecuencia de éstas hace que su pronóstico no esté bien establecido.^{2, 7}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectúa una revisión de las características morfológicas y clínicas de lesiones precursoras y malignas de la glándula mamaria con diferenciación apocrina diagnosticadas en el Instituto Universitario Dexeus desde marzo de 1990 hasta diciembre de 1995. La casuística la componen 7 carcinomas apocrinos, 2 carcinomas intraductales apocrinos, 1 hiperplasia apocrina atípica y 1 metaplasia apocrina atípica.

En todos los casos se dispuso de examen citológico, mamografía y ecografía. En los carcinomas infiltrantes se efectuó citometría de flujo en tejido en fresco. En 6 casos se determinó inmunohistoquímicamente la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en cortes congelados.

En los carcinomas se comparó la edad de presentación, el tamaño, la presencia de metástasis, la ploidía y la fase S y la presencia o no de receptores hormonales con los valores de estas variables en 322 carcinomas sin características apocrinas diagnosticados en nuestro centro durante el mismo período.

HALLAZGOS CLÍNICOS (tabla I)

Carcinoma apocrino

La media de edad de las pacientes con CA fue de 51 años, con un rango entre 36 y 69 años. Tres de las lesiones se localizaron en la mama izquierda y 4 en la derecha, y tanto en un lado como en el otro existió una cierta predisposición por los cuadrantes superiores y externos. En el caso 1 existía el antecedente de 1 carcinoma ductal infiltrante (pT2N1M0) de la mama contralateral tratado 2 años antes con mastectomía radical, quimioterapia y radioterapia. El caso 3 mostró además carcinoma intraductal sólido y cribiforme en la mama izquierda. La mamografía evidenció un proceso maligno en 3 casos, apreciándose en 2 microcalcificaciones sospechosas. En los 2 casos restantes no se observaron signos concluyentes para un diagnóstico de cáncer. La ecografía fue diagnóstica en todas las pacientes. Con excepción de 1 caso, en el cual se realizó tratamiento conservador, en todos se procedió a la mastectomía y linfadenectomía

TABLA II
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS
DE LOS CARCINOMAS APOCRINOS

Núm.	Tamaño	Grado	Metástasis	Ploidía	Fase S	RE	RP
1	1,5	II	10/13	Diploide	6,6	-	-
2	1,8	II	0/16	Hiperdiploide	6,5	+	+
3	5	II	0/13	Hiperdiploide	3,4	****	****
4	1,5	III	0/14	Multiploide	****	-	-
5	3	I	15/30	Diploide	2,7	-	-
6	4,5	II	12/19	Hiperdiploide	***	+	+
7	1,8	II	0/24	Diploide	4	+	+

RE: receptores de estrógenos. RP: receptores de progesterona.

axilar, seguido de tratamiento sistémico y radioterapia en 2 ocasiones, y sólo quimioterapia o radioterapia en 1 caso, respectivamente. Tres de las 7 mujeres presentaron metástasis ganglionares. Tres tumores se encontraban en estadio I, 3 en estadio II y 1 en estadio III. El contenido de DNA fue diploide en 3 tumores, con un porcentaje medio de células en fase S del 4,43. Las 4 lesiones restantes fueron aneuploides y el porcentaje medio de células en fase S de 4,95. La mayoría de tumores aneuploides presentó receptores hormonales, tanto estrogénicos como de progesterona, en cambio los diploides carecían de ellos en su mayoría (tabla II). En cuanto a la evolución, todas las pacientes siguen vivas sin evidencias de enfermedad tras un período que oscila entre 2 y 3 años.

Lesiones precursoras

Las lesiones diagnosticadas como CIA, HAA y MAA no mostraron signos de malignidad ni en el estudio mamográfico ni en el ecográfico. La edad media fue de 47 años, sin existir diferencias estadísticamente significativas con las pacientes portadoras de lesiones invasoras. La escisión de la lesión fue el tratamiento electivo, añadiendo radioterapia en los casos de CIA. En el caso 8 los márgenes de la tumorrectomía estaban afectados. La evolución de las 4 pacientes fue favorable, a excepción del caso 8, en el cual se produjo una recidiva a los 18 meses del tratamiento, por ello se procedió a una retumorectomía, evidenciándose en la pieza quirúrgica una lesión de características morfológicas similares a la inicial. Como antecedente cabe señalar que el caso 11 ya presentaba una lesión de características similares extirpada 2 años antes.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS (tabla III)

Carcinoma apocrino

Todas las lesiones mostraron las características propias de un carcinoma ductal infiltrante. El tamaño medio fue de 2,7 cm. El grado histológico, según la

TABLA III
DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES APOCRINAS EN CADA UNO DE LOS CASOS

Núm.	Tipo carcinoma	Carcinoma intraductal	Hiperplasia apocrina atípica	Metaplasia apocrina atípica	Metaplasia apocrina	Ganglios
1	C. ductal infiltrante	Apocrino sólido	No	Sí	Sí	Diferenciación apocrina
2	C. ductal infiltrante	Apocrino papilar Apocrino comedo	Papilar Cribiforme	No	Sí	No metástasis
3	C. ductal infiltrante	Apocrino sólido No apocrino sólido y cribiforme	No	No	No	No metástasis
4	C. ductal infiltrante	Apocrino papilar Apocrino sólido Apocrino comedo	Papilar	Sí	Sí	No metástasis
5	C. ductal infiltrante	Apocrino sólido	No	No	Sí	Diferenciación apocrina
6	C. ductal infiltrante	Apocrino sólido	Cribiforme	No	Sí	Diferenciación apocrina
7	C. ductal infiltrante	Apocrino sólido No apocrino sólido y cribiforme	No	No	No	No metástasis
8	****	Apocrino papilar	Papilar	Sí	Sí	****
9	****	Apocrino papilar	Papilar	Sí	Sí	****
10	****	****	Cribiforme	No	Sí	****
11	****	****	****	Sí	Sí	****

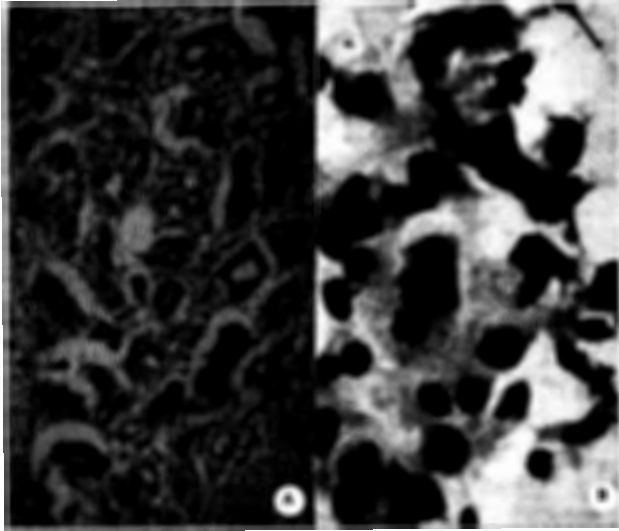


Fig. 1. A: Carcinoma apocrino infiltrante. Túbulos infiltrando el estroma delimitados por una capa de células con citoplasma amplio, eosinófilo y finamente granular. (Hematoxilina eosina $\times 200$.) B: Grupo de células superpuestas con amplios citoplasmas de contornos imprecisos y granulares. Existe pleomorfismo nuclear y mitosis atípicas.

clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston,⁸ fue de II en 5 casos y I y III en 1 ocasión, respectivamente (tabla II). En todos los casos existían células tumorales con rasgos apocrinos en más del 75% del área total de la lesión. En estas zonas las células mostraban citoplasma amplio, eosinófilo y finamente granular, y los núcleos, generalmente centrales, exhibían nucléolo único, eosinófilo y prominente. En algunas células podían distinguirse las pequeñas proyecciones citoplasmáticas apicales típicas de las células con secreción apocrina (Fig. 1). En todos los casos se pudo constatar además la presencia de CIA, generalmente localizado en la periferia de la lesión infiltrante. En ninguna ocasión el componente intraductal fue extenso. Sólo en 2 casos pudo apreciarse carcinoma intraductal sin características apocrinas y en ambos casos el patrón fue sólido o cribiforme. En 3 casos se destacó la presencia de HAA y en 2 MAA. Las metástasis ganglionares presentaron una arquitectura y características citológicas similares a las áreas con diferenciación apocrina del tumor primario.

Carcinoma intraductal apocrino

Dos de las pacientes presentaron como única lesión un CIA y las 7 con CA mostraron además áreas

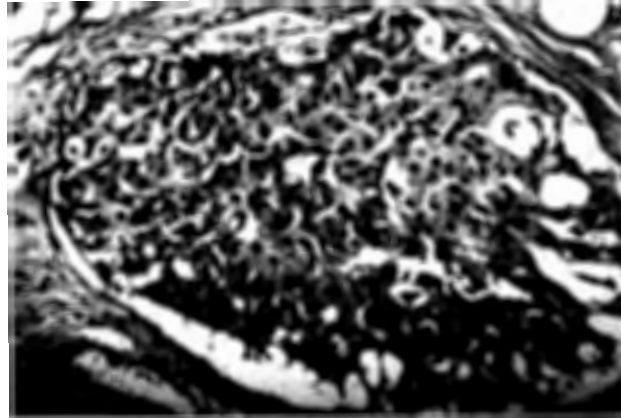


Fig. 2. Carcinoma intraductal apocrino de la variedad sólida. Nido de células de aspecto apocrino relleno completamente un ducto. (Hematoxilina eosina, $\times 200$.)

de CIA. Se constataron varios patrones de crecimiento (Fig. 2). El patrón sólido fue el más frecuente y lo constituían nidos de células de aspecto apocrino con marcado pleomorfismo nuclear, pero sin evidenciarse necrosis. El segundo patrón en frecuencia fue el papilar, en el cual se apreciaron finas papilas intraductales revestidas por células apocrinas y con un eje conectivovascular. El patrón comedo se observó en 2 casos, siempre asociado a CIA, y en él las células apocrinas presentaban marcada atipia, constatándose material necrótico en el interior de la luz del ducto. En 5 de las lesiones intraductales se apreciaron microcalcificaciones (casos 2, 3, 5, 7 y 8).

Hiperplasia apocrina atípica

La presencia de un aumento en el número de capas de células con características apocrinas revistiendo el ducto y que éstas presenten además núcleos agrandados, irregulares y con nucléolo prominente (Fig. 3) se pudo observar en 6 casos: 3 asociados a CA, 2 coexistiendo con CIA y el restante constituía la única lesión. En 4 casos las células formaban pequeñas proyecciones pseudopapilares y en otros 2 llegaban a formar pequeñas cribas. En 1 ocasión se observaron ambos patrones. Aquellas lesiones en las cuales se observó HAA de tipo papilar presentaron también CIA de patrón papilar.

Metaplasia apocrina atípica

Se observaron células apocrinas atípicas, pero sin un incremento en el número de capas del epitelio de

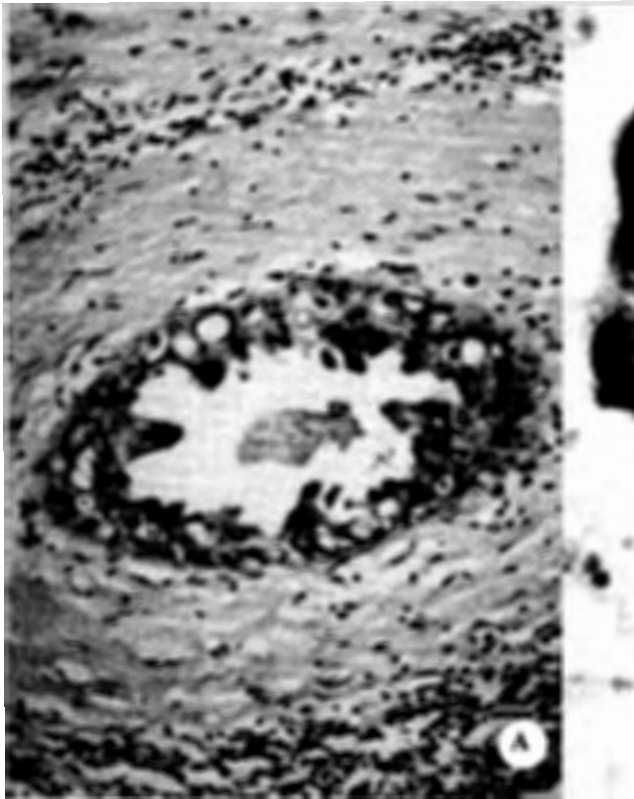


Fig. 3. A: Hiperplasia apocrina atípica papilar con incremento en el número de capas celulares que revisten el ducto con formación de pseudopapilas. (Hematoxilina eosina, $\times 100$.) B: Placa celular de límites bien definidos. Se observa vacuolización citoplasmática y marcado pleomorfismo nuclear. Los nucléolos son prominentes.

revestimiento ductal en 4 ocasiones (Fig. 4). Dos de ellas se asociaban a CA, otra a CIA y la restante, ésta fue la única lesión que se constató. A excepción de esta última, siempre que se apreció MAA existía CIA y en 4 ocasiones HAA. En 1 de las lesiones se visualizaron microcalcificaciones (caso 11).

Metaplasia apocrina

En 9 de las 11 lesiones se evidenció metaplasia apocrina convencional sin presentar variaciones en el tamaño de los núcleos y con nucléolos ocasionales y de pequeño tamaño. En los 2 casos en los que no se apreció la MA eran CA, en los cuales tampoco existía HAA ni MAA.

HALLAZGOS CITOLÓGICOS

De los 10 casos estudiados en esta serie, la citología informó de proceso sospechoso o maligno en 6 (ca-

sos 1, 2, 3, 6, 7 y 8) (tabla I), y de éstos se consideraron como de tipo apocrino tan sólo 2 (casos 2 y 3). La citología fue compatible con células apocrinas con atipias en 2 ocasiones (casos 9 y 10); se emitió el

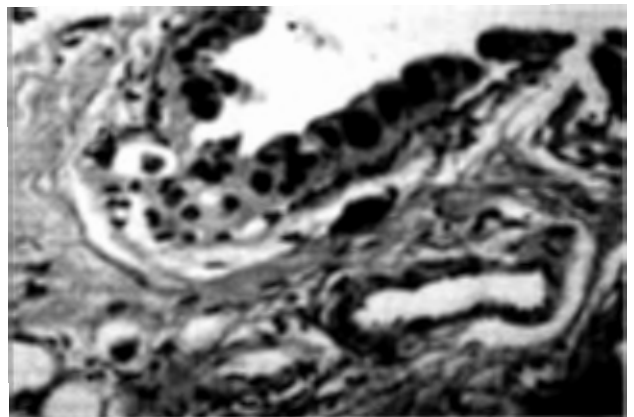


Fig. 4. Metaplasia apocrina atípica. Ducto revestido por una sola capa de células apocrinas con marcado pleomorfismo nuclear. (Hematoxilina eosina, $\times 400$.)

diagnóstico de hiperplasia epitelial 1 vez (caso 4), siendo el diagnóstico de fibrosis (caso 5) y de proceso benigno (caso 11) en el resto de ocasiones. La correlación citologico-histológica en cuanto a positividad-negatividad fue del 73%, pero sólo en el 36% de los casos la lesión se tipificó correctamente por sus características apocrinas.

Carcinoma apocrino

Las extensiones presentaban un fondo con detritus y células aisladas, las placas mostraban un marcado desflecamiento y en ellas apenas se conservaba la polaridad, existiendo tendencia a la superposición y pérdida de la cohesión. Los citoplasmas, cuando estaban bien conservados, recordaban las características apocrinas y a veces se observaron depósitos de pigmento y vacuolización en su interior. Los núcleos eran polimorfos e irregulares con patrones de cromatina variables y nucléolos prominentes. Las mitosis atípicas fueron frecuentes (Fig. 1).

Células apocrinas con atipia

Las células adoptaban una disposición de las placas no tan regular, perdiéndose la cohesión y polaridad. Las células eran más pleomórficas e irregulares. Los núcleos, hipertróficos, polimorfos y con la cromatina granular más tosca y con irregularidades en la membrana nuclear. Podían observarse nucléolos poco definidos, agrandados e irregulares y ocasionalmente múltiples. La presencia de necrosis fue un hallazgo infrecuente (Fig. 3). En los 2 casos en los cuales se emitió este diagnóstico el estudio anatomopatológico fue de carcinoma intraductal apocrino (CIA) y de hiperplasia apocrina atípica (HAA).

Células apocrinas benignas

Las extensiones de los procesos benignos presentaron abundante celularidad dispuesta en placas sincitiales, monoplanas, bien cohesionadas y ordenadas formando un mosaico regular con un límite periférico con tendencia a redondearse. Las células adoptaban formas geométricas, pentagonales o hexagonales, destacando un amplio citoplasma granular que se te-

ñía indistintamente de forma eosinófila o cianófila. Los núcleos eran hipertróficos y frecuentemente con nucléolos regulares y únicos. La cromatina se distribuía de forma granular y las mitosis eran escasas y normales. Era frecuente encontrar asociado al componente apocrino macrófagos espumosos, núcleos desnudos y glóbulos amorfos cianófilos.

DISCUSIÓN

La presencia de células con diferenciación apocrina revistiendo los conductos y alvéolos mamarios es un hallazgo frecuente en aquellas mamas con mastopatía fibroquística, pudiéndose observar también en fibroadenomas, adenosis esclerosante, papilomas, adenomas, adenosis y tumor filodes.^{7, 9, 10, 11, 12} Incluso en alguna de ellas el encontrar diferenciación apocrina puede hacer que se confunda con un carcinoma.¹³ El hecho de que las células de un carcinoma presenten rasgos apocrinos es una condición mucho menos frecuente que sólo se ha observado entre un 0,4 y un 4% de los carcinomas según las series estudiadas.^{3, 4, 5} En nuestra casuística, la incidencia fue del 1,7%. No está del todo establecido la cantidad de células que deben exhibir características apocrinas en un carcinoma para diagnosticarlo como un CA; sin embargo, en aquellas lesiones en las cuales la mayoría de células son apocrinas parece que constituyen una entidad distinta de los otros tipos histológicos de cáncer de la mama. El hecho de que las células del CA conserven sus características morfológicas *in vitro* lo corrobora.⁵ No obstante, autores como Haagensen encuentran diferenciación apocrina hasta en un 60% de los carcinomas estudiados, trabajos que de cierta forma cuestionarían la existencia del CA como entidad clinicomorfológica.¹⁴ El que se hayan descrito lesiones como la MAA, la HAA y el CIA indica que las lesiones apocrinas presentan un espectro similar al de las proliferaciones no apocrinas.¹⁵

Todos los autores coinciden en señalar como características más manifiestas de las células apocrinas atípicas, ya sea en lesiones infiltrantes o no, el presentar un citoplasma amplio, eosinófilo y finamente granular. El núcleo, que es de mayor tamaño que el de las células apocrinas metaplásicas, exhiben un nucléolo, generalmente único, eosinófilo y prominente.^{2, 4, 15} En ocasiones pueden presentar el citoplasma vacuolado o espumoso.¹⁶

Inmunoistoquímicamente, las células apocrinas expresan GCDPF-15,^{3,4,5,7,17,18} aunque esta proteína puede encontrarse hasta en un 23% de carcinomas no apocrinos.¹⁹ Asimismo puede encontrarse positividad para el B72.3 y en un 50% de casos para el antígeno carcinoembrionario (CEA). La proteína S-100 es negativa.^{3,5} Los gránulos intracitoplasmáticos son PAS positivos y resisten la digestión con diastasa.³

A nivel ultraestructural las células apocrinas presentan abundantes mitocondrias con crestas simples o irregulares y cuerpos osmiofílicos intracitoplasmáticos.^{4,5,7}

La distinción entre las lesiones precursoras e infiltrantes no comporta dificultad; sin embargo, la distinción de la MAA de la HAA y ésta del CIA no siempre es fácil. Tavassoli et al⁷ en un estudio de 37 CIA establecen la principal diferencia entre la MAA y la HAA en el número de capas celulares que revisten el ducto afectado, estableciendo en un mínimo de 2 el número de capas celulares necesarias para el diagnóstico de HAA. Asimismo en la HAA distingue 2 patrones, el papilar y el cribiforme. Cuando esta lesión afecta a un área superior a 2 mm (incluyendo sólo la suma de los diámetros de los ductos cortados transversalmente y totalmente afectados) la lesión puede catalogarse como un CIA. En estos casos describen 3 variedades: la variedad comedo, en la cual las células muestran un marcado pleomorfismo y se evidencia necrosis; la variedad no comedo, en la cual no existe necrosis y el pleomorfismo es menor, y la variedad papilar, que constituye el tipo menos frecuente.

Como sucede en las lesiones ductales no apocrinas en una misma paciente puede encontrarse todo el espectro morfológico. En nuestra casuística todos los CA presentaron carcinoma intraductal, el cual típicamente presentaba características apocrinas, aunque en 2 casos apareció también carcinoma intraductal no apocrino. En un 40% de CA existía además HAA y en un 28% MAA. Destaca que aquellos casos de CA que no presentaban lesiones precursoras asociadas tampoco mostraron metaplasia apocrina convencional en la mama no tumoral. Las lesiones que pudimos observar presentaron una mayor predisposición a localizarse en los cuadrantes superiores o externos de ambas mamas; esto, como sucede en otras series, podría favorecer el origen embriológico de las células metaplásicas en las glándulas sudoríparas axilares.⁵ El CA, que también se ha descrito

en la mama masculina,¹⁷ puede aparecer a cualquier edad.

En nuestra casuística no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la edad de presentación, el tamaño y el grado tumoral de los CA con el resto de carcinomas ductales infiltrantes diagnosticados en el mismo período. A pesar de que se ha descrito un mayor porcentaje de lesiones aneuploides en los CA,²⁰ en nuestra serie no hemos podido constatar este hecho, así como tampoco existieron diferencias entre el porcentaje de células en fase S independientemente de la ploidía entre los CA y los carcinomas no apocrinos. Como en otros trabajos, tampoco existen diferencias en la expresión de receptores hormonales.^{3,4} Se ha relacionado la diferenciación apocrina con una mayor expresión de receptor estrogénico, pero en estos casos la respuesta a la terapia hormonal es menor.²¹ La presentación mamográfica y ecográfica es también superponible en ambas lesiones.²² Existe algún trabajo que atribuye al CA una distribución mamográfica de las microcalcificaciones que sugeriría benignidad.²³

En nuestra experiencia el diagnóstico citológico de los procesos apocrinos atípicos ofrece menor rendimiento que el diagnóstico del resto de lesiones mamarias. En cuanto a la concordancia a la hora de establecer una correcta tipificación de estas lesiones, el 36% que alcanzamos en nuestra serie es similar al 50% que alcanza Johnson et al en una serie de 6 casos.²⁴ Gupta et al²⁵ en un intento de diferenciar lesiones apocrinas en atipia benigna, carcinoma apocrino puro y carcinoma apocrino mixto, realizó una tabulación comparativa basándose en parámetros cuantitativos y cualitativos. Utilizó rasgos generales del extendido (celularidad, cohesión de los grupos, presencia de necrosis y linfocitos) y atributos celulares (tamaño, forma, citoplasma, cromatina, mitosis y nucléolos), observándose que los parámetros de celularidad y disposición presentaban mayor valor diagnóstico que los estrictamente citológicos.

Algunos autores atribuyen a la metaplasia apocrina un significado precanceroso, de forma que aquellas pacientes con quistes revestidos por epitelio apocrino presentarían un mayor riesgo de cáncer que aquellas cuyos quistes no presentasen metaplasia apocrina del epitelio de revestimiento.²⁶ Sin embargo, esta teoría no es compartida por otros autores³ y algunos consideran la metaplasia como una respuesta al mismo estímulo que induciría la aparición del

cáncer.¹⁴ Parece ser que lo que estaría en relación con un mayor riesgo de cáncer sería el encontrar atipia en el epitelio apocrino como sucede en las lesiones ductales no apocrinas.³

El pronóstico del CA es similar al del carcinoma ductal infiltrante, utilizándose para ambas lesiones las mismas variables como factores pronóstico: tamaño, grado y afectación ganglionar. De igual forma el pronóstico del CIA es superponible al carcinoma intraductal convencional, no siendo necesaria la linfadenectomía para su tratamiento. El hecho de haberse constatado alteraciones en el metabolismo androgénico de las células apocrinas podría suponer en el futuro una posibilidad terapéutica.²⁷ La evolución, tanto de las lesiones invasivas como de las precursoras, en nuestra serie fue favorable, a excepción del caso 8, en el cual se efectuó una escisión incompleta y recidivó, tras lo cual se procedió a una retumorectomía cuyo resultado ha sido satisfactorio. A pesar de que la diferenciación apocrina no se relaciona ni con la afectación ganglionar ni con el grado tumoral, ni el tamaño de la lesión, ni el estatus hormonal, en algún trabajo se ha descrito una supervivencia menor, por lo cual la diferenciación apocrina en un carcinoma podría ser tener un valor predictivo independiente.²⁸

El diagnóstico diferencial, sobre todo en el CA, debe establecerse con el carcinoma histiocitoide cuyas células contienen mucina intracitoplasmática; con el carcinoma rico en lípidos constituido por células con citoplasma espumoso conteniendo lípidos y con el tumor de células granulares, en el cual las células expresan proteína S-100. En el caso de las lesiones precursoras es importante distinguir las de la metaplasia apocrina convencional con presencia eventual de cierto grado de atipia.^{2,7}

RESUMEN

Introducción. Las lesiones apocrinas atípicas y malignas de la glándula mamaria constituyen por su escasa frecuencia un campo poco conocido de la patología mamaria.

Material y métodos. Se exponen las características clínicas, citológicas e histológicas de 11 lesiones mamarias de morfología apocrina diagnosticadas en nuestro Instituto Universitario Dexeus en un período de 5 años.

Resultados. Siete casos presentaron carcinomas apocrinos, 2 carcinomas intraductales apocrinos, 1 hiperplasia apocrina atípica y 1 metaplasia apocrina atípica. En la mayoría de las lesiones malignas infiltrantes coexistían lesiones precursoras. Al comparar las características clínicas, morfológicas y biológicas de los carcinomas apocrinos (edad, estadio, tamaño, grado histológico, afectación ganglionar, ploidía, fase S y receptores hormonales) con las de los carcinomas ductales convencionales diagnosticados en el mismo período no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones. Las lesiones apocrinas, al igual que las ductales convencionales, constituyen un espectro morfológico que pueden coexistir en una misma lesión. A pesar de que el pronóstico, clínica y parámetros morfológicos y biológicos son similares a los de las lesiones ductales convencionales, es necesario reconocer este tipo de patología por constituir una entidad morfológica aparte, aunque habrá que esperar una mayor casuística que permita establecer conclusiones más ajustadas.

REFERENCIAS

- Wellings SR, Apers CE. Apocrine cystic metaplasia: subgross pathology and prevalence in cancer-associated versus random autopsy breast. *Hum Pathol* 1987;18:381-6.
- O'Malley FP, Page DL, Nelson EH, Dupont WD. Ductal carcinoma *in situ* of the breast with apocrine cytology: definition of a borderline category. *Hum Pathol* 1994;25:164-8.
- Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange; 1992.
- Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol* 1990;94:371-7.
- Rosen PP, Oberman HA. Miscellaneous neoplasms. En: Rosen PP, Oberman HA, eds. Atlas of tumor pathology. Tumors of mammary gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993. p. 343-54.
- World Health Organization. Histological typing of breast tumors. International histological classification of tumors. Geneva: WHO; 1981.
- Tavassoli FA, Norris HJ. Intraductal apocrine carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases. *Mod Pathol* 1994;7:813-8.
- Page DL. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1987.
- Baddoura FK, Judd RL. Apocrine adenoma of the breast: report of a case with investigation of lectin binding patterns in apocrine breast lesions. *Mod Pathol* 1990; 3: 373-6.
- Carter DJ, Rosen PP. Atypical apocrine metaplasia in sclerosing lesions of the breast: a study of 51 patients. *Mod Pathol* 1991;4:1-5.

11. Eusebi V, Foschini MP, Betts CM, Gherardi G, Millis RR, Bussolati G, Azzopardi JG. Microglandular adenosis, apocrine adenosis, and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1993;17:99-109.
12. Insabato L. Apocrine metaplasia in phyllodes tumor of the breast. *Acta Cytol* 1990;34:758.
13. Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M. Atypical apocrine adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 37 patients with 8.7-year follow-up. *Cancer* 1996;77:2529-37.
14. Haagensen CD. *Disease of the breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1986.
15. Azzopardi JG. *Problems in breast pathology*. London: WB Saunders; 1979.
16. Eusebi V, Foschini MP, Bussolati G, Rosen PP. Myxoblastomatoid (histiocytoid) carcinoma of the breast. A type of apocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:553-62.
17. Bryant J. Male breast cancer: a case of apocrine carcinoma with psammoma bodies. *Hum Pathol* 1981;12:751-3.
18. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992;23:655-62.
19. Mazougian G, Bodian C, Haagensen DE, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989;63:2156-61.
20. Raju U, Zarbo RJ, Kubus J, Schultz DS. The histologic spectrum of apocrine breast proliferations: a comparative study of morphology and DNA content by image analysis. *Hum Pathol* 1993;24:173-81.
21. Bundred NJ, Stewart HJ, Shaw DA, Forrest AP, Miller WR. Relation between apocrine differentiation and receptor status, prognosis and hormonal response in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:1145-7.
22. Gilles R, Lesnik A, Guinebretiere JM, Tardivon A, Masselot J, Contesso G, Vanel D. Apocrine carcinoma: clinical and mammographic features. *Radiology* 1994;190:495-7.
23. Kopans DB, Nguyen PL, Koerner FC, White G, McCarthy KA, Hall DA, Mrose H, Cardenosa G, Pile Spellman E. Mixed form, diffusely scattered calcifications in breast cancer with apocrine features. *Radiology* 1990;177:807-11.
24. Johnson TL, Kini SR. The significance of atypical apocrine cells in fine-needle aspirates of the breast. *Diagn Cytopathol* 1989;5:248-54.
25. Gupta RK, McHutchison AG, Simpson JS, Dowle CS. Fine needle aspiration cytodiagnosis of apocrine carcinoma of the breast. *Cytopathology* 1992;3:321-6.
26. Dixon JM, Lumsden AB, Miller WR. The relationship of cyst type to risk factor for breast cancer and the subsequent development of breast cancer in patients with breast cystic disease. *Eur J Clin Oncol* 1985;21:1047-50.
27. Miller WR, Telford J, Dixon JM, Shivas AA. Androgen metabolism and apocrine differentiation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:67-73.
28. Bundred NJ, Walker RA, Everington D, White GK, Stewart HJ, Miller WR. Is apocrine differentiation in breast carcinoma of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990;62:113-7.