

L. O. González\*,  
F. J. Vizoso\*,  
J. C. Rodríguez\*,  
J. L. García\*\*,  
A. Astudillo\*\*

# Carcinoma apocrino de mama: análisis inmunohistoquímico de dos casos

## Breast apocrine carcinoma: immunohistochemical analysis of two cases

### SUMMARY

*The apocrine carcinoma is a rare type of invasive breast carcinoma. Here we describe two breast carcinomas which show remarkable morphological characteristics of apocrine type. In addition, immunohistochemical analysis in both tumors showed a strongly positive immunostaining for apolipoprotein D and pepsinogen C, which are androgen-inducible proteins in breast cancer cells, as well as or androgen receptor, whereas estrogen and progesterone receptors were negatives. These data, and the literature revised, led us to consider that apolipoprotein D and pepsinogen C can be markers of apocrine differentiation, and that breast carcinomas showing these differentiation may show a specific pattern of hormone responsiveness.*

\* Servicios de Anatomía  
Patológica y de Cirugía General.  
Hospital de Jove. Gijón.

\*\* Servicios de Anatomía  
Patológica y de Cirugía General.  
Hospital Central de Asturias.  
Oviedo.

Correspondencia:  
Francisco Vizoso.  
Servicio de Cirugía General.  
Hospital de Jove.  
Avda. Eduardo Castro, s/n.  
33290 Gijón.

### Palabras clave

*Cáncer de mama, Apocrino, Apolipoproteína D, Pepsinógeno C, Receptores androgénicos.*

### Key words

*Breast cancer, Apocrine, Apolipoprotein D, Pepsinogen C, Androgen receptor.*

## INTRODUCCIÓN

Hace al menos 100 años que se ha suscitado el debate acerca de la existencia del carcinoma apocrino como un subtipo clínico-patológico distinto de carcinoma de mama.<sup>1</sup> Este tipo de carcinoma es definido como una neoplasia compuesta por células grandes, con abundante citoplasma acidófilo y algunas veces con gránulos eosinófilos o marronáceos fuertemente positivos con la tinción de PAS y cuyo patrón de crecimiento suele formar glándulas con proyecciones intraluminales de las células.<sup>2</sup> Sin embargo, de la revisión de la literatura se desprende la existencia de una alta variabilidad en la interpretación de esos hallazgos morfológicos, ya que la incidencia de carcinomas de mama que cumplen esos criterios varía según los distintos autores del 0,3 al 60% de todos

los carcinomas mamarios.<sup>2-8</sup> Con objeto de solventar esas discrepancias se ha señalado como método más sensible para identificar esa diferenciación tumoral de los carcinomas mamarios el análisis inmunohistoquímico para antígenos marcadores específicos de función apocrina. Para ese propósito se ha propuesto el análisis de tres proteínas mayoritarias del fluido quístico de las mujeres afectas de enfermedad macroquística de la mama que son la apolipoproteína D (denominada hasta hace poco como GCDP-24), la Zn-alfa<sub>2</sub>-glicoproteína (GCDP-44) y la proteína inducible por prolactina (GCDP-15). Esta propuesta está basada en estudios inmunohistoquímicos que demuestran la presencia de esas proteínas en las glándulas apocrinas normales, en la metaplasia apocrina mamaria y en los carcinomas mamarios con hallazgos apocrinos.<sup>8-14</sup> Además, el pepsinógeno C,

una enzima proteolítica normalmente expresada por toda la mucosa gástrica e involucrada en la digestión de proteínas en el estómago, podría representar otro marcador de diferenciación funcional apocrina, ya que también se ha demostrado que es expresada por el epitelio que recubre los quistes de mama,<sup>15</sup> por las glándulas apocrinas normales, por la metaplasia apocrina mamaria (Vizoso et al, datos no publicados) y por un porcentaje significativo de carcinomas de mama.<sup>16</sup>

Por otra parte, si bien algunos autores han señalado que la morfología apocrina de los carcinomas mamarios no representa un factor pronóstico en esta neoplasia,<sup>3, 17-19</sup> existen datos más recientes de índole experimental y clínica que indican que esos carcinomas mamarios apocrinos corresponderían a un subgrupo biológicamente específico de tumores mamarios con un patrón específico de respuesta hormonal en el que los andrógenos pueden estar implicados.<sup>20-23</sup>

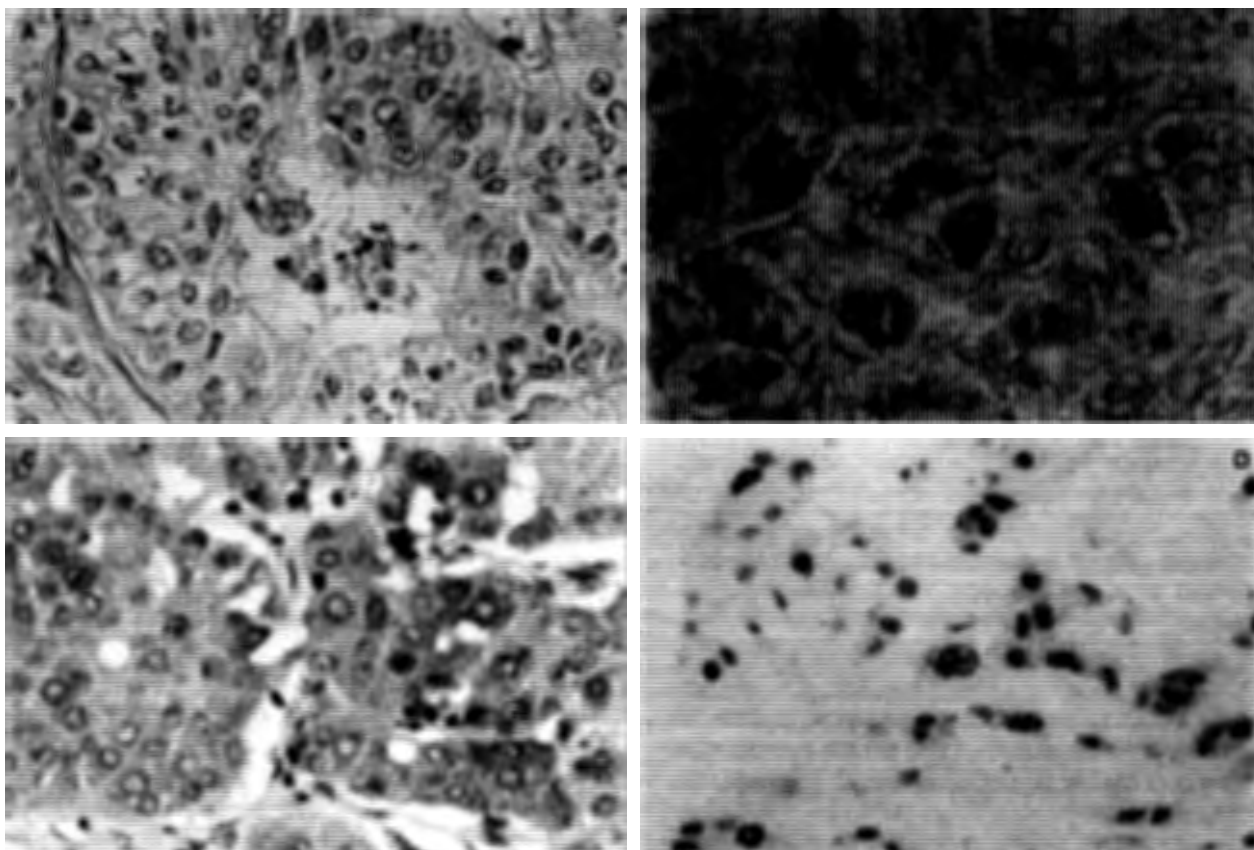
El objetivo de la presente nota clínica es mostrar dos casos de carcinomas de mama con notables signos de morfología apocrina y que en el análisis inmunohistoquímico muestran una tinción intensa para la apolipoproteína D, pepsinógeno C y receptores androgénicos.

## CASUÍSTICA

Una de las pacientes era premenopáusica de 44 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, salvo la toma de anticonceptivos orales, que presentaba una tumoración en cuadrante inferoexterno de mama izquierda que se había detectado hacía 1 año. En esa localización la mamografía reveló un nódulo de 3×2,5 cm de diámetro de densidad no homogénea y con calcificaciones en su interior. Ecográficamente dicho nódulo era hipoecógeno, no homogéneo y de bordes bien definidos y lobulados. La otra paciente era postmenopáusica, de 68 años de edad, diagnosticada de síndrome depresivo como único antecedente de interés, que hacía 1 semana se había detectado una tumoración en cuadrante inferointerno de la mama derecha. Mamográficamente dicha tumoración correspondía a un nódulo de 2 cm de diámetro, de contorno espiculado y que ecográficamente se comportaba como un área de marcada atenuación posterior.

En base a esos datos clínicos las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente, siendo intraoperatoriamente sus tumores informados como carcinomas ductales infiltrantes. En el mismo acto operatorio ambas pacientes fueron sometidas a mastectomía radical modificada (técnica de Auchincloss). En el análisis de la pieza quirúrgica de la primera paciente se detectó un pequeño foco de tumor en el tejido subcutáneo en relación con la cicatriz de tumorectomía y sin alcanzar la dermis y en el tejido linfograso de la axila se aislaron 16 ganglios linfáticos. En el espécimen quirúrgico de la segunda paciente se detectaron dos focos microscópicos distantes de tumor y se aislaron 11 ganglios linfáticos axilares. Histológicamente los tumores de cada una de las pacientes estaban constituidos por una proliferación de células tumorales de patrón en general sólido y cordonal con formación de algunas luces glandulares. Las células mostraban citoplasmas amplios, eosinofílicos y núcleos grandes, pleomórficos y con nucléolo muy prominente. El índice mitótico era de 11 mitosis/10 campos de gran aumento en la primera paciente (Fig. 1 A), y de cinco mitosis/10 campos en la segunda paciente. Los ganglios linfáticos de la primera paciente presentaban en dos de ellos infiltración por células tumorales de las mismas características que las descritas en la mama, mientras en la segunda paciente no se detectó afectación tumoral de los ganglios linfáticos axilares. El resto del parénquima mamario de la primera paciente mostraba focos de hiperplasia ductal y lobulillar, así como extensa adenosis apocrina. En el parénquima mamario de la segunda paciente se detectó adenosis extensa, metaplasia apocrina e hiperplasia intraductal y lobulillar.

Por tanto, se trataban de dos carcinomas mamarios (T2N1 M0 y T2N0M0, respectivamente) con características histológicas sugestivas de carcinoma apocrino y que quedaban pendientes de estudios inmunohistoquímicos para la confirmación. Los estudios realizados en este sentido en ambos tumores, utilizando anticuerpos específicos y siguiendo el método biotina-estreptavidina mediante el sistema Super-sensitive (Biogenex, San Ramon, EE. UU.), revelaron una intensa tinción inmunohistoquímica de localización morfológica intracitoplasmática, y en más del 80% de las células tumorales, para la apolipoproteína D y para el pepsinógeno C (Figs. 1 B y C). Asimismo, el análisis inmunohistoquímico de ambos tumores también mostró una tinción nuclear fuertemente positiva para



**Fig. 1.** Carcinoma apocrino de mama (400\*). H&E (A). Estudio inmunohistoquímico: tinción positiva para la apolipoproteína D (B), pepsinógeno C (C) y receptores androgénicos (D).

los receptores androgénicos (Fig. 1 D), mientras que la tinción para los receptores de estrógenos resultó negativa y la de receptores de progesterona sólo débilmente positiva en el segundo caso.

## DISCUSIÓN

Los dos casos que hemos descrito corresponden a carcinomas apocrinos con notables características morfológicas propias de este tipo específico de neoplasia mamaria. Además desde el punto de vista funcional el análisis inmunohistoquímico de esos tumores reveló una intensa tinción para la apolipoproteína D y el pepsinógeno C. Así pues, por una parte, esos hallazgos están de acuerdo con los datos descritos por otros autores acerca de la sensibilidad de la apolipoproteína D como marcador funcional de diferenciación apocrina de los carcino-

mas mamarios,<sup>10-12</sup> y por otra, sugieren que el pepsinógeno C, una aspartil-proteinasa, también puede serlo. En este sentido cabe señalar que parece existir un paralelismo entre esas dos proteínas en el ámbito de la patología mamaria, ya que ambas están presentes en el fluido quístico de las mujeres afectas de enfermedad macroquística de la mama,<sup>15, 24, 25</sup> son expresadas por un porcentaje significativo de carcinomas mamarios con pronóstico favorable<sup>16, 26</sup> y también se ha demostrado que son de las pocas proteínas cuya producción es inducida por andrógenos en células de carcinoma humano de mama en cultivo.<sup>27-30</sup> Además, de acuerdo con esta última observación nuestros dos carcinomas apocrinos también mostraron una fuerte tinción inmunohistoquímica para los receptores androgénicos, mientras que los receptores de estrógenos y los de progesterona tan sólo débilmente positivos en uno de los casos.

Recientemente también se ha descrito que una característica biológica común de las lesiones mamarias de tipo apocrino es precisamente la sobreexpresión de los receptores de andrógenos acompañada de la pérdida de expresión de los receptores de estrógenos y de progesterona.<sup>23</sup> Así pues, todo ello sugiere que los carcinomas apocrinos probablemente presentan una vía específica de respuesta hormonal. Ello está de algún modo de acuerdo con datos clínicos que demuestran que la secreción de GCDFP-15, otra proteína del fluido quístico y marcadora de diferenciación apocrina de los carcinomas mamarios, es significativamente más elevada en pacientes con carcinomas de mama que no responden a la manipulación hormonal antiestrogénica,<sup>22</sup> así como también con el hecho observado de que la morfología apocrina se correlaciona positivamente con la cantidad de GCDFP-15 liberada por los carcinomas de mama con receptores de andrógenos positivos, pero no en aquéllos con receptores estrogénicos positivos.<sup>21</sup>

En definitiva, todos esos datos de la literatura, así como los análisis inmunohistoquímicos de los casos aquí descritos de carcinoma apocrino sugieren que ese tipo de tumores mamarios representa un subgrupo con características biológicas especiales y que probablemente las pacientes afectas de este tipo de tumores podrán beneficiarse de otro tipo de manipulación hormonal a la ampliamente utilizada terapia antiestrogénica.

## RESUMEN

El carcinoma apocrino es un tipo raro de carcinoma de mama invasivo. Describimos dos carcinomas mamarios con notables características morfológicas de tipo apocrino. Además, el análisis inmunohistoquímico reveló en ambos tumores una inmunotinción fuertemente positiva para la apolipoproteína D y pepsinógeno C, que son proteínas inducibles por andrógenos en células de cáncer de mama, así como también para los receptores androgénicos, mientras que los receptores de estrógenos fueron negativos. Esos datos y la revisión de la literatura nos inducen a considerar que la apolipoproteína D y el pepsinógeno C pueden ser marcadores de diferenciación apocrina y que los carcinomas mamarios que muestran esa diferenciación pueden mostrar un patrón específico de respuesta hormonal.

## REFERENCIAS

1. Mazoujian G. Apocrine carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1990;94:485-6.
2. Haagensen DF Jr, Dilley WG, Mazoujian G, Wells SA Jr. Review of GCDFP-15: an apocrine marker protein. *Ann NY Acad Sci* 1990;586:161-73.
3. Lee BJ, Pack GT, Scharnagel I. Sweat gland cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1933;56:975-96.
4. Foote FW Jr, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 1946;19:74-99.
5. Higginson JF, McDonald JR. Apocrine tissue, chronic cystic mastitis and sweat gland carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1949;88:1-10.
6. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. En: Major problems in surgical pathology series. Philadelphia: WB Saunders; 1979;11:341-4.
7. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980;46:2463-71.
8. Alexiev B, Boschnakova Z, Prokopov C. The apocrine carcinoma of the breast. Cytological, immunohistochemical and ultrastructural study of 6 cases. *Zentralbl Pathol* 1994;140:129-34.
9. Brundage NJ, Miller WR, Walker RA. An immunohistochemical study of the tissue distribution of the breast fluid protein, Zn-alpha<sub>2</sub> glycoprotein. *Histopathology* 1987;11:603-10.
10. Haagensen DE Jr, Mazoujian G, Dilley WG, Pedersen CE, Kister SJ, Wells SA Jr. Breast gross cystic disease fluid analysis. I. Isolation and radioimmunoassay for a major component protein. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:239-47.
11. Haagensen DE Jr, Mazoujian G. Biochemistry and immunohistochemistry of gross cystic disease proteins of the breast. En: Haagensen CD, ed. *Diseases of the breast*, 3.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 474-500.
12. Mazoujian G, Haagensen DE Jr. The immunopathology of gross cystic disease fluid protein. *NY Acad Sci* 1990;56:188-97.
13. Losi L, Lorenzini R, Eusebi V, Bussolati G. Apocrine differentiation in invasive carcinoma of the breast. *Applied Immunohistochemistry* 1995;3:91-8.
14. Pagani A, Sapino A, Eusebi V, Bergnoli P, Bussolati G. PIP/GCDFP-15 gene expression and apocrine differentiation in carcinomas of the breast. *Virchows Arch* 1994;425:45-65.
15. Sánchez LM, Vizoso F, Díez-Itza I, López-Otín C. Identification of the major protein components in breast secretions from women with benign and malignant breast diseases. *Cancer Res* 1992;52:95-100.
16. Vizoso F, Sánchez LM, Díez-Itza I, Merino AM, López-Otín C. Pepsinogen C is a new prognostic marker in primary breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1995;13:54-61.
17. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma: a clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol* 1990;94:371-7.
18. D'Amore ESG, Terrier-Lacombe MJ, Travagli JP, Friedman S, Contesso G. Invasive apocrine carcinoma of the breast: a long term follow-up study of 34 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:37-44.
19. Fable W, Kay S. Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer* 1968;21:756-63.
20. Chalbos D, Haagensen D, Parish T, Rochefort H. Identification and androgen regulation of two proteins released by T47D human breast cancer cells. *Cancer Res* 1987;47:2787-92.

21. Miller WR, Shivas AA, Franchimont P, Haagensen DE Jr. Breast gross cystic disease protein 15 in human breast cancer in culture. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:223-8.
22. Brunded NJ, Stewart HL, Shaw DA, Forrest APM, Miller WR. Relation between apocrine differentiation and receptor status, prognosis and hormonal response in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:1145-7.
23. Gatalica Z. Immunohistochemical analysis of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma *in situ*. *Pathol Res Pract* 1997; 193:753-8.
24. Balbín M, Freije JMP, Fueyo A, Sánchez LM, López-Otín C. Apolipoprotein D is the major protein component in cyst fluid from women with human breast gross cystic disease. *Biochem J* 1990;271:803-7.
25. Sánchez LM, Díez-Itza I, Vizoso F, López-Otín C. Cholesterol and apolipoprotein D in gross cystic disease of the breast. *Clin Chem* 1992;38:695-8.
26. Díez-Itza I, Vizoso F, Merino AM, Sánchez LM, Tolvía J, Fernández J, Ruibal A, López-Otín C. Expression and prognostic significance of apolipoprotein D in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;144:310-20.
27. Simard J, Dauvois SR, Haagensen DE, Lévesque C, Mérand Y, Labrie F. Regulation of progesterone-binding breast cyst protein GCDFP-24 secretion by estrogens and androgens in human breast cancer cells: a new marker of steroid action in breast cancer. *Endocrinology* 1990;126:3223-31.
28. Simard J, De Launoit Y, Haagensen DE, Labrie F. Additive stimulatory action of glucocorticoids and androgens on basal and estrogen-repressed apolipoprotein D messenger ribonucleic acid levels and secretion in human breast cancer cells. *Endocrinology* 1992;130:1115-21.
29. Haagensen DE, Stewart P, Dilley WG, Wells SA. Secretion of breast gross cystic disease fluid proteins by T47D breast cancer cells in culture—modulation by steroid hormones. *Breast Cancer Res Treat* 1992;23:77-86.
30. Balbín M, López-Otín C. Hormonal regulation of human pepsinogen C gene in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1996;271:15175-81.