

Carcinoma mamario secretor de lípidos con diferenciación apocrina

P. Alemany Monraval,
F. J. Vera-Sempere,
C. Vázquez,
A. Peydro-Olaya

SUMMARY

It is discussed a new case of mammary carcinoma in a 52 year-old woman composed of areas of clear cell together with other of apocrine type. Electron microscopy revealed the existence of lipid intracytoplasmic vacuoles of secretory nature and non-degenerative origin, which supported to the diagnosis of «lipid secretory carcinoma with apocrine differentiation». This case represents the second such tumor type, electron microscopically confirmed, reported in the literature. The morphological analysis with other types of mammary carcinoma, such as clear cell carcinoma and apocrine carcinoma. The electron microscopical analysis is mandatory in this differentiation.

Departamento de Patología. Servicio de Anatomía Patológica del hospital Clínico Universitario (director profesor A. Llombart-Bosch). Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

Dra. Pilar Alemany Monraval. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Key words

Lipid secreting carcinoma, Apocrine carcinoma, Ultraestructure, Clear cell carcinoma.

Palabras clave

Carcinoma secretor de lípidos, Carcinoma apocrino, Ultraestructura, Carcinoma de células claras

INTRODUCCION

En 1963, Aboumrada, Horn y Fine¹ describieron por primera vez la existencia de un tipo tumoral mamario caracterizado por un alto contenido en lípidos neutros de carácter no degenerativo. Este tumor inicialmente denominado «carcinoma rico en lípidos»¹ ha sido también considerado con posterioridad como «carcinoma secretor de lípidos»,^{2,3} término éste último probablemente más acertado; habiéndose comunicado diversas observaciones bien documentadas acerca de sus características morfológicas tanto ópticas^{1,2,3,4,5,6,7,8} como ultraestructurales.^{2,3,7}

Dentro de este tipo tumoral, Van Bogaert y Maldague, en 1977,⁵ propusieron tres formas o subvariedades (tipo histiocitoide, sebáceo y apocrino con estrusión nuclear); de la subvariedad apocrina se han publicado hasta el momento actual 5 observaciones,^{5,6,7} una de ellas analizada con microscopía electrónica de transmisión.⁷

En el presente trabajo exponemos una nueva observación de carcinoma secretor de lípidos con diferenciación apocrina, en una paciente de 52 años, estudiada a nivel óptico y ultraestructural, analizando los problemas de diagnóstico morfológico diferencial que este tipo de tumores plantea.

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino, soltera, de 52 años de edad, con menopausia previa a los 42 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés en relación a la patología mamaria que acude a su médico, por presentar un nódulo no doloroso localizado en el cuadrante superior externo de la mama derecha, detectada por ella misma hacia aproximadamente dos meses. A la exploración clínica exhibía una tumoración dura, no dolorosa y no adherida a piel ni a planos profundos.

En esta paciente se practicó una punción aspiración

con aguja fina (PAAF) con el diagnóstico de carcinoma mamario. Tras realizarse una biopsia extemporánea, asimismo, con el diagnóstico de malignidad, se procedió a realizar una mastectomía radical modificada. El curso postoperatorio fue favorable y tras el estudio morfológico definitivo, la enferma fue sometida a un tratamiento quimioterápico con el esquema terapéutico CMF-2, que fue bien tolerado, siendo el estado actual satisfactorio tras 5 meses de seguimiento.

ESTUDIO MORFOLOGICO

La pieza de resección quirúrgica procedente de la mastectomía radical modificada mostraba una glándula mamaria de 18 x 12 x 9 cm que a la sección presentaba una tumoración de consistencia dura, de color blanco-amarillenta, de 6 cm de diámetro máximo; la piel y el pezón no mostraban lesiones macroscópicas. De la grasa axilar reseca se independizaron 14 adenopatías, de tamaños comprendidos entre 0,5 y 1,5 cm, 3 de ellas de color blanquecino, de consistencia indurada y apariencia macroscópicamente metastásica.

Diferentes muestras histológicas (de la tumoración, areola, pezón, glándula mamaria indemne y ganglios axilares) fueron incluidos en parafina mediante un procesador automático de tejidos (Histokinette), obteniendo a partir de los bloques de parafina secciones histológicas de 4-5 micras de grosor, que fueron teñidas con H-E y PAS, utilizando una técnica histológica estándar.

A partir del material tisular fresco obtenido en el momento de la biopsia intraoperatoria se tomaron muestras para microscopía electrónica que fueron fijadas en gluteraldehído al 4 % en tampón fosfato y tetraóxido de osmio al 1 %, siendo posteriormente incluidas en EPON. Los cortes semifinos de control fueron teñidos con azul de toluidina y los cortes ultrafinos se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de osmio, realizándose la observación con un microscopio electrónico de transmisión JEOL 100B.

RESULTADOS

Histológicamente la tumoración se encontraba constituida por estructuras ductuales dilatadas, tapizadas por una sola capa de células con núcleos pleomórficos y vesiculosos, con escasas mitosis, que en ocasiones tendían a situarse en el polo apical de la célula, adoptando un aspecto en maza. El citoplasma de estas células

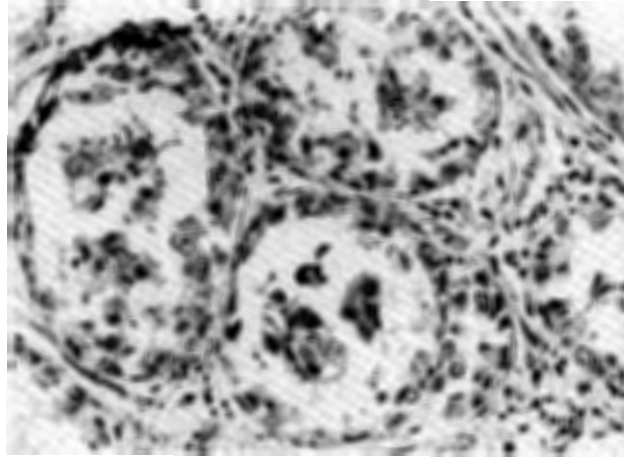


Fig. 1. Estructuras ductales revestidas por un epitelio de caracteres apocrinos, mostrando atipias nucleares. 450x. HE.

era amplio, eosinófilo, finamente granular, con formación de yemas apicales que protruían hacia la luz ductal (fig.1). La tinción de PAS resultó positiva en forma de finos gránulos intracitoplásmicos. De forma ocasional se observó la formación de pequeñas estructuras papilares intraductales de fino eje conectivo-vascular, tapizadas por la misma población celular. Estas células de hábito apocrino no sólo se situaban revistiendo luces ductales dilatadas, sino que también aparecían formando pequeños conglomerados sólidos. En transición con estas últimas áreas se apreciaron campos compuestos por células de citoplasma claro, marcadamente vacuolizado (fig. 2). Estas células claras se disponían en nidos y cordones sólidos separa-

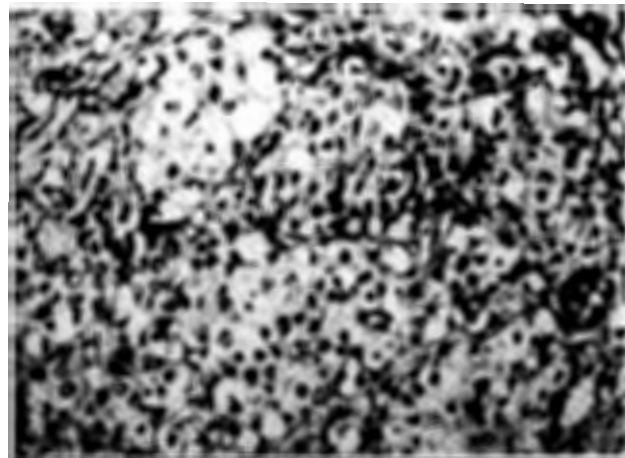


Fig. 2. Area tumoral que muestra una población de células claras dispuestas con un patrón en nidos sólidos. 450x. HE.



Fig. 3. Obsérvese la coexistencia de estructuras ductales revestidas por un epitelio apocrino atípico junto a una infiltración en sábana de células claras. 250x. HE.

dos por finos tractos conectivos; apreciándose focos de transición entre los dos tipos celulares de apariencia clara y apocrina.

Se trataba, por tanto, de una tumoración microscópicamente constituida por elementos de apariencia clara y apocrina situados de forma adyacente y con elementos de aspecto intermedio o transicional (fig. 3). Merece señalarse que este mismo patrón histológico, apocrino y células claras, se observó en 3 adenopatías metastáticas.

El estudio ultraestructural demostró cómo la tumoración se encontraba constituida por células poligonales con invaginaciones citoplasmáticas y provistas de uniones de tipo desmosoma. En el polo apical celular, a menudo aparecieron microvellosidades. Los núcleos eran irregulares, su cromatina grosera y el citoplasma rico en orgánulos. Se observaba un aparato de Golgi bien desarrollado junto a numerosas mitocondrias y la presencia de vacuolas lipídicas de diferente tamaño, rodeadas por membrana y asociadas a vesículas de REL (figs. 4 A y B).

DISCUSION

El diagnóstico de un tumor mamario constituido por células claras obliga a establecer un criterio diferencial entre los distintos procesos mamarios: carcinoma rico en lípidos,¹ carcinoma rico en glucógeno,^{9,10} carcinoma de células en anillo de sello,^{11,12} carcinoma histiocitoide¹³ y carcinoma secretor,^{14,15} dado que todas estas

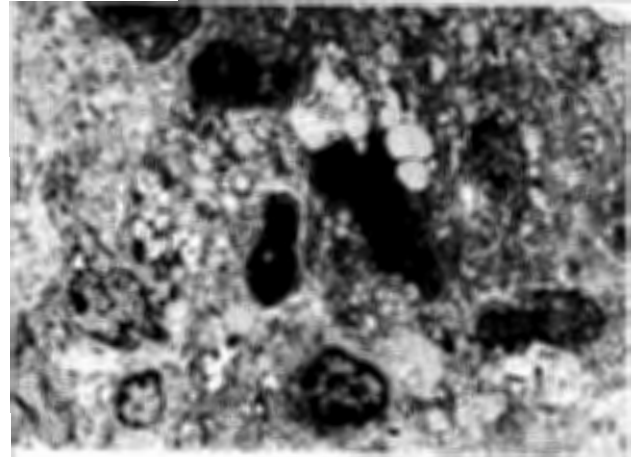


Fig. 4A. Visión ultraestructural panorámica de la tumoración. Existe una población celular dotada de núcleos irregulares con numerosas estructuras citoplasmáticas vacuoladas y abundantes mitocondrias. 2.100x. ME.

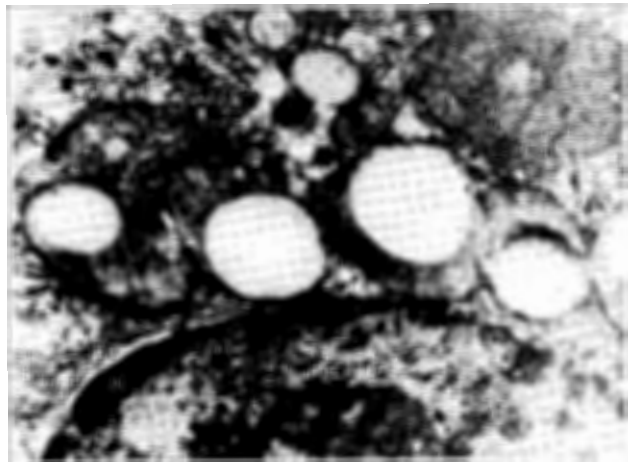


Fig. 4B. Detalle de la anterior. Se aprecian varias formaciones vacuolares revestidas por una unidad de membrana en vecindad con perfiles de retículo endoplasmático y mitocondrias. Estos «lipid droplets» presentan un ribete periférico electrón denso de forma semilunar. 6.200x. ME.

variantes pueden adoptar análoga apariencia microscópica.

La negatividad frente al PAS y al mucicarmin orienta hacia el diagnóstico de carcinoma rico en lípidos, si bien ello debe además sustentarse, al menos, con una tinción positiva para grasas.¹ Hay que señalar, sin embargo, que son muchos los carcinomas mamarios que presentan acúmulos intracitoplásmicos de material graso, sin que ello signifique que se trate de verdaderos carcinomas ricos en lípidos. Así en un estudio previa-

mente realizado por 2 de nosotros en 1982,¹⁶ comprobamos que el 70-80 % de los carcinomas mamarios presentaban material graso tangible por el Oil-Red O. La presencia de este material lipídico intracitoplásmico en el carcinoma de mama puede tener una naturaleza diversa: degenerativa, tesarismótica o secretora, y en base a ello la denominación de carcinoma secretor de lípidos, sustentada por la microscopía electrónica, nos parece la más adecuada.^{2,3}

Esta precisión diagnóstica puede ser de interés pronóstico si consideramos los datos registrados por Ramos y Taylor² y Van Bogaert y Maldague,⁵ quienes indican que el carcinoma rico en lípidos tiene una evolutividad agresiva con bajas tasas de supervivencia. Estos datos están de acuerdo con el trabajo de Fisher y cols. en 1977,⁴ quienes en un estudio realizado sobre 87 casos de carcinoma invasor de mama establecieron una relación directa entre el pronóstico y la presencia de lípidos en las células tumorales, demostrando un comportamiento clínico más agresivo en aquellos tumores con mayor contenido lipídico independientemente de cualquier otro criterio histológico; muchos de ellos incluso no mostrando patrón histológico de células claras. Esta agresividad biológica, sin embargo, no ha sido confirmada sobre series de carcinoma secretor de lípidos con confirmación ultraestructural por las dificultades que esta técnica conlleva, debido a la baja incidencia de este grupo de neoplasias,^{1,2} así como el coste elevado de la misma.¹⁷

Otro aspecto de interés en relación a la apariencia morfológica del carcinoma secretor de lípidos es la presencia de áreas apocrinas. El presente caso mostraba junto a nidos de células de citoplasma claro, estructurales ductales dilatadas tapizadas por células de hábito apocrino con formación de yemas apicales citoplásmicas. Este patrón histológico ha sido previamente reconocido^{5,6,7,18} y se corresponde con la variedad descrita por Van Bogaert y Maldague como carcinoma rico en lípidos con extrusión apocrina nuclear.

El llamado carcinoma apocrino es una forma tumoral mamaria que no parece presentar ninguna peculiaridad específica desde un punto de vista pronóstico,^{19,20} siendo probable que la presencia de áreas de diferenciación apocrina dentro de un carcinoma secretor de lípidos no modifique la evolutividad pronóstica, si bien

hay que reconocer que el número de casos descritos es lo suficientemente exiguo como para llegar a obtener conclusiones válidas.

El análisis ultraestructural realizado en el caso presentado demostró la presencia de vacuolas lipídicas asociadas a REL junto a un prominente aparato de Golgi, confirmando así el carácter secretor y no degenerativo de la grasa intracitoplásmica.^{2,3,7} No se vieron gránulos osmiófilos densos rodeados por membranas ni otros rasgos ultraestructurales de carcinoma apocrino.^{6,20}

Finalmente, nosotros consideramos que la caracterización morfológica del carcinoma rico en lípidos no puede establecerse sobre la base única de la microscopía óptica aun apoyada con tinción positiva para grasas, ya que ello puede expresar un mecanismo degenerativo de la célula tumoral. En consecuencia, la capacidad secretora lipídica de la célula galactofórica neoplásica modificada debe ser confirmada con el estudio ultraestructural aunque el método sea laborioso y su coste elevado. La citada agresividad clínica de este tumor justifica la necesidad de un diagnóstico adecuado por parte del anatomopatólogo.

RESUMEN

Se discute un carcinoma de glándula mamaria afectando a una paciente de 52 años, que mostraba una población celular mixta con áreas de células claras junto a otras de hábito apocrino. El examen ultraestructural reveló la presencia de vacuolas intracitoplásmicas secretoras lipídicas, de estirpe no degenerativa, llegándose al diagnóstico de «*carcinoma secretor de lípidos con diferenciación apocrina*».

El caso aquí presentado constituye la segunda observación, referida en la literatura, de este tipo tumoral, sustentada con microscopía electrónica. El análisis morfológico de esta infrecuente forma tumoral obliga a establecer un diagnóstico diferencial con otras variantes de carcinomas mamarios, tales como los carcinomas de células claras y los carcinomas apocrinos. En todos ellos la microscopía electrónica juega un papel primordial para su diferenciación.

REFERENCIAS

1. Aboumradi MH, Horn RC, Fine G. Lipid-secreting mammary carcinoma. Report of a case with Paget's disease of the nipple. *Cancer* 1963; 16: 521-525.
2. Ramos CU, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer* 1974; 33: 812-819.
3. Vera-Sempere FJ, Llombart-Bosch A. Lipid-rich versus

CARCINOMA MAMARIO SECRETOR DE LIPIDOS
CON DIFERENCIACION APOCRINA

- lipidsecreting carcinoma of the mammary gland. *Path Res Pract* 1985; 180: 553-556.
4. Fisher ER, Gregorio R, Kim WS, Redmond C. Lipid in invasive cancer of the breast. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 558-561.
 5. Van Bogaert LJ, Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. *Virchows Arch A (Path Anat and Histol)* 1977; 375: 3454-353.
 6. Azzopardi JG. Problems in breast pathologic. Vol 11 en *Major Problems in Pathology*. WB Saunders Co. 1979. London-Philadelphia-Toronto.
 7. Martos J, Coca S, Moreno M. Una rara variante de carcinoma mamario secretor de lípidos. Estudio óptico y ultraestructural. *Morf Norm Patol* 1983; 7: 191-197.
 8. Claver M, Tuñón T. Carcinomas mamaros secretores de lípidos. Presentación de 2 casos. *Patología* 1979; 12: 163-168.
 9. Benisch B, Peiso B, Newman R, Sobel HJ, Marquet E. Solid Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. A light and ultrastructural study. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 243-245.
 10. Hull MT, Warfel KA. Glycogen-rich clear cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 553-559.
 11. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, Csicsko JF. Signet-ring cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 24 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 31-35.
 12. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast. A Clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer* 1981; 48: 1830-1837.
 13. Hood CI, Font RL, Zimmerman LE. Metastatic mammary carcinoma in the eyelid with histiocytoid appearance. *Cancer* 1973; 31: 793-800.
 14. Akhtar M, Robinson C, Ali MA, Godwin JT. Secretory carcinoma of the breast in adults: Light and electron microscopic study of three cases with review of the literature. *Cancer* 1983; 51: 2245-2254.
 15. Sullivan JJ, Magee HR, Donald KJ. Secretory carcinoma of the breast. *Pathology* 1977; 9: 341-346.
 16. Vera-Sempere FJ, Llombart-Bosch A. Estudio del contenido lipídico en el cáncer de mama: Análisis de 71 casos. *II Reunión Científica de la Asociación Española de Senología y Patología Mamaria*. Valencia, diciembre 1982. Libro de Ponencias y Comunicaciones, pág. 42.
 17. Baak JPA. Letter to the case. *Path Res Pract* 1985; 180: 557-558.
 18. Hamperl H. Das Sogenannte Schweißdrüsen-Carcinom der Mamma. *Zeitschrift Fur Krebsforschung* 1977; 88: 105-119.
 19. Frable WJ, Kay S. Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer* 1968; 21: 756-763.
 20. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2463-2471.