

Carcinoma apocrino mamario. Análisis morfológico e inmunohistoquímico en sus formas infiltrantes puras y mixtas asociadas o no a carcinoma *in situ*

Apocrine breast carcinoma. Morphologic and immunohistochemical analysis of invasive pure and mix forms associated or not with in situ carcinoma

Raúl García-Tolosa¹, Isidro Machado², Lisette Ruiz³, Antonio Llombart-Bosch²

Resumen

Objetivo: Caracterizar morfológica e inmunohistoquímicamente el carcinoma apocrino mamario.

Materiales y métodos: Este estudio toma 24 casos diagnosticados como carcinomas apocrínicos o con rasgos apocrínicos, clasificándolos como puros y mixtos, reconociendo la presencia de componentes *in situ* asociados, para evaluar la expresión inmunohistoquímica del receptor de andrógenos (AR), receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), *gross cystic disease* proteína (GCDFP-15), BCL2, KI67 y ERB-2 tanto en las áreas infiltrantes como intraepiteliales, estudiando adicionalmente la amplificación génica del ERB-2 en el cromosoma 17 por métodos de FISH.

Resultados: Los tumores clasificados como puros correspondieron a 11 casos que expresan la siguiente positividad inmunohistoquímica en las áreas infiltrativas: AR (100%), ER (18%), PR (18%), GCDFP (63%), BCL2 (54%), KI67 (28%) y ERB-2(28%) con una positividad de GCDFP-15(100%) en las áreas *in situ*. Los tumores mixtos correspondientes a 13 casos mostraron la siguiente positividad inmunohistoquímica: AR (58%), ER (46%), PR (46%), GCDFP-15 (50%), BCL2 (33%), KI67 (58%) y ERB-2(16%), con una positividad de GCDFP-15 (100%) en las áreas *in situ*. Las áreas *in situ* expresan GCDFP-15 en todos los casos con una reducción de la expresión en las zonas de infiltración del mismo al 63 y 50% en los tumores puros y mixtos, respectivamente.

Conclusiones: Los carcinomas mamarios apocrínicos puros deben ser distinguidos de los mixtos mediante un examen morfológico detallado y por su perfil inmunohistoquímico (AR+, ER-, PR-/GCDFP+, BCL2+/-, KI67-, ERB2/-).

Palabras clave: Carcinoma apocrino mamario, inmunohistoquímica, receptor de andrógenos.

¹ Departamento de Patología del Hospital Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

² Departamento de Patología del Hospital Clínico Universidad de Valencia, Valencia (España).

³ Departamento de Patología del Hospital Arnaldo Milián Castro, Santa Clara (Cuba).

www.rgarciae@uninorte.edu.co

Correspondencia: Universidad del Norte, km 5 vía a Puerto Colombia, A.A. 1569, Barranquilla (Colombia).

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2009
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2009


Vol. 25, n.º 1, 2009
ISSN 0120-5552

Abstract

Objective: *To recognize the morphologic and immunohistochemical aspects of cases of apocrine mammary carcinomas.*

Materials and methods: *Twenty four cases of apocrine mammary carcinomas and ductal mammary carcinomas with apocrine differentiation (mix apocrine carcinomas) were studied morphologically and immunohistochemically detected androgen receptor (AR), progesterone receptor (PR), gross cystic disease protein-15(GCDFP-15), BCL2, KI67 and CERB-2 in infiltrative and in situ areas of the same tumor and additionally demonstrated the gene amplification of ERB-2 in the 17 chromosome by FISH analysis.*

Results: *Eleven cases of pure apocrine carcinomas were encountered, immunohistochemically positivity was as follows: AR (100%), ER (18%), PR (18%), GCDFP(63%)BCL2 (54%), KI67 (28%), and ERB-2(28%) with positivity of GCDFP-15(100%) over in situ areas; the rest 13 cases of mix apocrine carcinomas expressed positivity as follows: AR (58%), ER(46%), PR(46%), GCDFP-15(50%), BCL-2(33%), KI67(58%) and ERB-2(16%). In situ areas expressed of GCDFP-15 in all cases (100%) with a reduction of the expression in the infiltrating areas of the same case to 63% and 50% of pure and mix tumors respectively.*

Conclusion: *Pure apocrine carcinoma must be distinguished of the mix apocrine forms of ductal and lobular carcinomas by a gently morfologic analysis of the tumor and the following combination would allow for and immunohistochemical identification: AR+, ER-, PR.*

Keywords: *Apocrine breast carcinoma, immunohistochemical; androgen receptor.*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma apocrino de la mama corresponde a una forma poco común de cáncer mamario con una morfología propia y originado en los ductos de la glándula(1). Sus características histopatológicas más distintivas son las de una diferenciación celular marcada por la presencia de células con amplios citoplasmas eosinófilos y granulares acompañados de núcleos vesiculosos, nucleolos prominentes y proyección endoluminal en forma de domo en el citoplasma; se reconoce una forma intraepitelial en este tipo de lesión que puede presentar células en cuyos núcleos se observa marcado pleomorfismo asociado a necrosis endoluminal en los ductos, como células con núcleos homogéneos, que presentan otros patrones asociados tales como el criboso o micropapilar propios del carcinoma ductal *in situ* (2,3). Se reconoce también una forma infiltrativa caracterizada por un tipo de células que se han descrito, que compromete el estroma, el cual habitualmente muestra reacción desmoplásica y linfocitaria en menor medida. Algunos autores plantean una forma infiltrativa en patrón de adenosis correlacionada con ausencia de compromiso de nódulos linfáticos y un excelente pronóstico (4). Las formas convencionales de infiltración de los carcinomas apocritos mamarios parecen tener un mejor pronóstico que los carcinomas ductales invasores una vez se ha ajustado el grado del tumor y el compromiso axilar, razón por la cual ha llegado a considerarse como una entidad clínico patológica por separado (5,6). Algunas formas de carcinomas mamarios ductales y lobulillares pobremente diferenciados pueden mostrar áreas focales de diferenciación apocrina (7,8), así como varios carcinomas ductales coexpresan áreas evidentemente neuroendocrinas morfológica

e inmunohistoquímicamente con áreas de diferenciación apocrina(9,10); a este tipo de neoplasias no se les considera como carcinomas apocritos, sino como neoplasias de tipo ductales o lobulillares, que muestran o expresan esta diferenciación.

Existe un concepto novedoso en la clasificación de las neoplasias de origen ductal soportado en estudios inmunohistoquímicos y de biología molecular que clasifica a estos tumores en 5 grandes grupos en consideración a su origen y pronóstico (11), los llamados endoluminales A y B, los basaloideos, los bien diferenciados y los Erb-2 positivos; las formas endoluminales expresan positividad para receptores de estrógenos y progesterona, y negatividad para receptores de andrógenos ER(+) PR(+)AR(-) mientras que las formas basaloideas son negativas para los tres tipos de receptores ER(-)PR(-)AR(-) adicionalmente expresan marcadores propios de las células mioepiteliales tales como la citoqueratina 5. El mayor número de neoplasias de morfología apocrina han mostrado negatividad para receptores de estrógeno y progesterona y positividad para el receptor de andrógenos ER(-)PR(-)AR(+) en las diferentes series de casos publicadas (7,12,13,14,15,16), que les han conferido una forma de expresión distintiva al punto que algunos autores consideran que todo aquel tumor con este tipo de expresión o estatus de receptores hormonales, como un carcinoma apocrino, aun en ausencia de diferenciación morfológica se denominan carcinomas apocritos moleculares este tipo de neoplasia (12,17); así la expresión de receptores de andrógenos en ausencia de receptores de estrógenos y progesterona es una de las características fenotípicas más relevantes de este tipo de neoplasias a la luz de los conocimientos actuales.

Existe un número de antígenos tisulares que se han reconocido como propios de las células apocrinas; uno de los más estudiados es la GCDFP-15, que se expresa fuertemente en este tipo de células (18). En la glándula mamaria la presencia de células apocrinas se ha atribuido a un fenómeno de metaplasia, tema que ha sido ampliamente discutido y objeto de debates. Se ha observado que las células epiteliales mamarias en estructuras muy primitivas producen GCDFP-15; más aún, en la mama neonatal se observa la existencia de estructuras lobulares dilatadas con secreción apocrina típica (18), por lo cual se ha considerado que, más que un fenómeno metaplásico, es un proceso de transformación de un epitelio metabólicamente activo. La GCDFP-15 ha demostrado ser positiva en las células apocrinas mamarias benignas y las que forman los carcinomas *in situ* (13,19,20). Sin embargo, su expresión en las formas infiltrativas es muy variable, según diferentes series de casos reportados con una expresión desde 100% para todas las variantes de carcinoma apocrino, en algunos estudios (21), hasta una expresión mucho más reducida de la misma; sobre todo para las formas infiltrativas más indiferenciadas de la lesión relacionadas con mayor tamaño del tumor y compromiso de ganglios linfáticos (13).

La ausencia o baja expresión del factor de crecimiento epidérmico (Erb-2), al igual que de Bcl-2 y Ki67, se ha determinado como típica de las formas apocrinas de cáncer mamario; estas pruebas muestran una mayor expresión en las formas luminarias del cáncer de mama (1,22). Luego esta baja expresión de los mencionados marcadores ha permitido utilizarlos con gran eficacia en la identificación de este tipo de tumores.

Recientemente se han propuesto biomarcadores novedosos de origen apocrino diferentes tales como la 15-hidroxiprostaglandina dehidrogenasa (15-PGDH) y la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, presentes en lesiones apocrinas tempranas y avanzadas como alternativas para uso en la tipificación de estas lesiones y en el estudio y conocimiento de las mismas, proyectándolas a un tratamiento biomolecular de estas patologías (12,17).

Este estudio reúne un número de casos de neoplasias mamarias *in situ* e infiltrativas con diagnóstico o referencia a diferenciación apocrina de las mismas a las cuales se les realiza un análisis morfológico y clasificación histopatológica referida a la aparición exclusiva del componente apocrino en la lesión (carcinomas apocrinos puros) o a la expresión morfológica de esta diferenciación entremezclada con áreas de carcinomas ductales convencionales (tumores apocrinos mixtos); estos casos son valorados morfológicamente con el establecimiento de sus grados histológicos y analizados inmunohistoquímicamente para buscar la expresión del receptor de andrógenos, receptor de estrógenos y progesterona, GCDFP-15, BCL2, KI67 y ERB-2 tanto en las formas puras como mixtas, tratando de establecer un análisis y comparación entre estos dos grupos de casos (puros y mixtos) y, adicionalmente, valorando la expresión de estos anticuerpos en las áreas *in situ*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron 19 casos del hospital Clínico de la Universidad de Valencia (Valencia, España) y el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) (Valencia, España), que se

diagnosticaron como carcinomas mamaros apocrinos o con diferenciación apocrina, tomados del archivo del laboratorio de anatomía patológica y correspondientes a casos diagnosticados entre los años de 1984 hasta 2008; se tomaron 5 casos adicionales recibidos del Hospital Arnaldo Milián Castro, Santa Clara/Villaclara, Cuba para un total de 24 casos. Adicionalmente se usó un caso control correspondiente a un carcinoma apocrino de la vulva diagnosticado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia en el mismo período.

Los tumores mamaros fueron revalorados, comprobándose su diferenciación apocrina y reclasificando como puros todos aquellos en los cuales existía únicamente un componente apocrino, y mixtos o con rasgos apocrinos a aquellas neoplasias ductales que exhibían focalmente esta diferenciación. Se realizó, además, una graduación con aplicación de marcadores de acuerdo al sistema Scarff Bloom Richardson e identificación de componentes intraepiteliales asociados a las áreas de infiltración. Se revisaron los protocolos de diagnóstico, de los cuales se consiguió la información correspondiente al estado de receptores de estrógenos y progesterona y, adicionalmente, los resultados de las pruebas de erb-2 por inmunohistoquímica, además de los datos clínicos del paciente. Para aquellos casos en que no se encontró la información de resultados de receptores y erb-2 se efectuaron adicionalmente estas pruebas por métodos inmunohistoquímicos y se comprobó la amplificación de erb-2 por métodos de FISH en los casos cuyos marcadores correspondieron a 2 o 3 cruces.

Se realizaron adicionalmente pruebas por métodos inmunohistoquímicos para eva-

luar la expresión de GCDF-15, receptor de andrógenos (AR), Bcl-2 y Ki67; para el estudio de GCDF-15 se utilizó el anticuerpo de ratón BRST-2 (GCDFP-15) clon D6 de signet en dilución 1/200 sin pretratamiento; para el estudio de receptores de andrógenos se utilizó el anticuerpo antihumano monoclonal de ratón AR clon AR441 lote 107 de DAKO, dilución 1/50 con pretratamiento en baño con EDTA Ph 8 a 95 grados centígrados durante 40 minutos; para el estudio del Bcl-2 se tomó el anticuerpo de ratón Data sheet clon 3 dilución 1/50 con pretratamiento en tampón citrato Ph 6 en autoclave durante 3 minutos a 1 y media atmósfera; y para el Ki67 se utilizó anticuerpo monoclonal de ratón Anti human Ki 67 clon MIB de Dako a una dilución 1/50 con pretratamiento en tampón citrato Ph 6 en autoclave durante 3 minutos a una 1 y media atmósferas.

Todas las pruebas anteriores al pretratamiento mencionado fueron más adelante continuadas técnicamente con lavados en agua destilada, aplicación de inhibidor de la peroxidasa endógena comercial de DAKO durante 5 minutos; después siguieron 3 lavados con PBS y aplicación del anticuerpo primario por una hora; posteriormente se realizaron 3 lavados con PBS y la aplicación del anticuerpo secundario por 15 minutos (Biotinilado link universal de Dako); continuaron 3 lavados con PBS y la aplicación durante 15 minutos de streptavidin HRP (Dako); por último, se dieron tres lavados en PBS, aplicación de revelador de diaminobencidina por 5 minutos, 3 lavados en agua destilada, aplicación de contraste con hematoxilina, deshidratación y montaje.

Los casos fueron valorados por tres patólogos. Los resultados discrepantes fueron reanalizados y calificados por acuerdo; los

hallazgos de inmunohistoquímica se calificaron como negativos o positivos de una a cuatro cruces de acuerdo a la intensidad de la tinción y según los estándares conocidos para cada anticuerpo. Los resultados se revelan a continuación:

RESULTADOS

Los casos estudiados corresponden a 23 tumores mamarios infiltrativos y una lesión intraepitelial ductal de carácter apocrino correspondientes a pacientes de sexo femenino con edades entre 41 y 81 años. De los tumores infiltrantes observados 11 fueron clasificados como de componente apocrino puro, 4 de ellos con elementos histológicos *in situ* asociados; los 12 casos restantes corresponden a tumores infiltrativos de tipo ductal con componentes morfológicos apocriños asociados de manera focal (tumores apocriños mixtos), de los cuales 7 mostraron, además, componentes intraepiteliales asociados; las áreas intraepiteliales observadas que se relacionan tanto con las formas puras como a las formas mixtas de carcinomas infiltrativos presentaron, igualmente, rasgos apocriños característicos extensos con un componente en por lo menos del 80% de la lesión.

Los hallazgos para cada uno de los casos están expresados en la tabla n.º 1. Tomando por separado las neoplasias infiltrativas apocriñas (tabla 2) se encontró que morfológicamente el 82% corresponden a tumores grado II y el 18% restante de los casos, a tumores de grado histológico III. Desde el punto de vista de pruebas de inmunohistoquímica se apreció que estas lesiones expresaron en el 100% de los casos receptores de andrógenos con una expresión negativa de

receptores de estrógenos y progesterona en el mismo número de casos, apreciándose un estatus de receptores hormonales AR + ER-PR-acompañante en el 82 % de los casos; la expresión positiva de estrógenos y progesterona se observó en dos de los casos (18%), el marcador GCFP-15 mostró una positividad de mayor o menor intensidad en las áreas infiltrativas en un 63% de los casos, apreciándose que en las zonas *in situ* la proteína está expresada en el 100% de los preparados que representan estas áreas. Los tumores infiltrativos con componente *in situ* asociado mostraron una positividad para la proteína en el 100% de los casos y solo uno de 5 tumores infiltrativos sin componente intraepitelial asociado manifestó el GCFP-15 (20%). El BCL2 se encontró negativo o con una expresión baja (+) en 5 de 11 casos (45.5%) y en los restantes, con una expresión moderada (++) (54.5%). El Ki67 se observó negativo o con una expresión baja (+) en 8 de 11 casos correspondientes (72%) y una expresión moderada (++) en el 28% restante de casos. El Cerb-2 fue negativo o (+) para 8 de los 11 casos (72%) y positivo (+++) con amplificación comprobada a través de métodos de FISH en los cuatro casos restantes (28%); para ninguno de los casos se encontraron marcadores sospechosos de ++.

Los tumores considerados como mixtos o con diferenciación o rasgos apocriños (tabla 3) mostraron un alto grado histológico en el 33% de los casos y un grado histológico II en el 66% de los mismos con una expresión del receptor de andrógeno en 7 de los 12 casos correspondientes (58%) y un estatus acompañante AR + ER- PR- observado en 4 de estos (33.3%). La GCFP-15 muestra expresión de una o más cruces en las áreas infiltrativas en 6 de los 12 casos (50%), de estas lesiones 7 tienen componente *in situ* asocia-

do y se observa expresión de la proteína en todas estas áreas intraepiteliales con mayor o menor intensidad (100%); de una manera importante se aprecia pérdida de la expresión de la proteína en las áreas infiltrantes acompañantes en 4 de los 7 casos correspondientes a estos tumores mixtos (57%) que representan zonas de tumores grado histológico 2 y 3 distribuidos de manera homogénea. El Bcl2 se observó negativo o con una expresión baja de una cruz en 8 de los 12 casos correspondientes a esta categoría (66.6%) y una expresión de dos o más cruces en los restantes (33.3%). El ki67 mostró negatividad o expresión baja de una cruz en 5 de los 12 casos (41.6%) y una expresión de 2 o más cruces en los restantes (58.4%). La expresión del erb- 2 fue de 3+ en 2 de los 12 casos con amplificación demostrada por métodos de FISH correspondientes al 16.6% de los casos; los restantes mostraron negatividad por inmunohistoquímica o un marcador de una cruz.

Referente a las lesiones *in situ* o componentes *in situ* asociados a áreas de infiltración tanto para tumores clasificados como puros cuanto mixtos (tabla 4), si son tomadas por separado se aprecia en ellas una expresión del receptor de andrógeno por encima de una cruz en 11 de los 12 casos, específicamente, sobre las células que conforman la lesión intraepitelial (91%), encontrándose un estatus acompañante de receptores hormonales AR+ ER- PR- en 10% de los 12 casos (82%); la GCDFP-15 se encuentra expresada en todas las áreas *in situ* tanto para las lesiones *in situ* puras como para aquellas que se acompañan de tumores infiltrantes puros o con componente apocrino. El Bcl2 se encontró negativo o con una expresión baja de una cruz en 8 de los 12 casos correspondientes (66.6%) y con una expresión

moderada en el restante de los casos. Para el Ki67 se encontró una expresión negativa o de una cruz en 10 de los 12 casos (83.3%) y una expresión de dos cruces o moderada en los restantes. El erb-2 mostró positividad de 3+ en 4 de los 12 casos (33.3%), lo que comprueba la amplificación por métodos de FISH; los casos restantes fueron negativos o con marcadores de 1+. Para ninguno de los casos existió un resultado de 2+.

Si se establecen conclusiones de los hallazgos y si se comparan los grupos observados, se deja claro que este estudio revela que todos los carcinomas mamarios apocrinos puros expresan receptor de andrógenos y reflejan un estatus de receptores hormonales AR+ ER- PR- en el 90% de los casos, a diferencia de las formas mixtas de carcinoma mamario o carcinomas con rasgos apocrinos en las cuales la expresión de andrógenos está presente en menos del 60% de los casos y el estatus acompañante AR+ER-PR- es menos frecuente. La expresión de la GCDFP-15 se encuentra presente en todas las lesiones *in situ* observadas, tanto en el caso correspondiente a un carcinoma *in situ* puro como a las áreas *in situ* relacionadas con tumores infiltrantes apocrinos puros o con rasgos apocrinos; esta expresión de la proteína muestra una disminución de la presencia en las áreas infiltrativas en un 40% para los tumores infiltrativos apocrinos puros y de un 50% para los tumores infiltrativos con componente apocrino asociado y es observada en proporción similar en tumores grado II y grado III. La expresión del BCL2, Ki67 y ERB-2 es muy similar para las áreas *in situ* como para las áreas infiltrativas; se observa en BCL2 una presencia de casos con expresión moderada del marcador más frecuente en los casos referidos a carcinomas mamarios apocrinos puros y que representa el

54.5% de estos con una expresión menor en las formas mixtas, y también en los tumores con componente *in situ* cuando se toman por separado, y que corresponde al 33% de estos casos. El Ki67 se aprecia, con intensidad moderada, presente en mayor proporción en las formas mixtas de estos tumores hasta un porcentaje del 58% mientras que las formas puras lo muestran en el 28%. La expresión en las lesiones *in situ*, cuando se estudian por separado y reflejan las formas puras de carcinoma *in situ*, y en aquellos tumores que tienen aun remanentes intraepiteliales es aún menor y corresponde al 16% de los casos. El erb-2 tiene una expresión por debajo del 30% para todos los grupos de casos, se observa una disminución para el 16% de los casos en aquellos tumores con componente *in situ*.

El caso tomado como control técnico brindó positividad en la expresión de GCDFP-15 con negatividad para receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona; se aprecia positividad intensa para Ki 67 y erb-2.

DISCUSIÓN

La presencia de células apocrinas en la glándula mamaria normal, más que un fenómeno de metaplasia en sí, se considera un fenómeno de transformación de un epitelio metabólicamente activo (19,25). Los estudios direccionados al respecto muestran en estructuras mamarias fetales la acción y presencia de este tipo de células (15,19,23): la célula apocrina como tal es objeto de transformación neoplásica a través de mecanismos conocidos hoy día y otros en vía de entendimiento; este tipo de célula origina entonces una variedad de lesiones tanto de tipo benigno como maligno con diversas

manifestaciones patológicas macroscópicas (11,19,21) y microscópicas, e, inclusive, con la posibilidad de asociaciones de áreas benignas y malignas en una misma lesión (24).

En este orden de ideas, el epitelio apocrino mamario asociado a los ductos puede ser el punto de origen de un proceso neoplásico que, desde el punto de vista morfológico, biológico y molecular, manifestará las características de su célula originaria en mayor medida tanto en las formas benignas como en las malignas originadas en este tipo de células. Este fenómeno ha sido demostrado y expresado en la literatura médica, primordialmente, en los cambios mamarios apocrinos asociados a condición fibroquística, en las lesiones benignas de naturaleza apocrina y en el carcinoma apocrino *in situ*. La diferenciación apocrina que las células de una neoplasia originada en estructuras epiteliales ductales lumbinales manifiestan, probablemente, son producto de anomalías génicas relacionadas con una diferenciación y expresión de configuración morfológica, molecular e inmunohistoquímica que debe aparecer en una proporción menor de casos y, probablemente, como ya se dijo, más por un fenómeno de diferenciación que por tratarse de una lesión originada en una célula apocrina metabólicamente activa.

El carcinoma apocrino mamario puro se define como una entidad clínico-patológica (5,16) con unas características morfológicas e inmunohistoquímicas dominantes que permiten su reconocimiento y que no debe ser confundido o sobrediagnosticado con aquellas formas de tumores mamarios tanto ductales como lobulillares, que expresan en alguna medida características de este tipo de neoplasias.

El presente estudio realiza una comparación entre este tipo de casos a los que se ve abocado el patólogo a fin de establecer una conclusión diagnóstica, logrando dejar en claro las características más relevantes desde el punto de vista inmunohistoquímico de las neoplasias apocrinas puras, ante el cual reafirma su naturaleza, a pesar de la pérdida de la expresión de algunos marcadores en relación con fenómenos de infiltración y probables mutaciones o alteraciones génicas relacionados con estos y las diferencias de aquellas neoplasias mixtas en las cuales los rasgos apocrinos se manifiestan inmunohistoquímicamente en una proporción menor que desdibujan el perfil inmunohistoquímico, cuando estas son estudiadas en conjunto y en un número importante de casos.

Es notable la expresión alta de GCDFP-15 en las zonas *in situ* de este tipo de lesión aun en las formas acompañantes infiltrativas mixtas, donde se aprecia una disminución muy importante de la misma expresión en las áreas infiltrativas y mucho más acentuada en las neoplasias consideradas como mixtas, que podría plantear una vía de origen a través de una lesión intraepitelial, que posteriormente sufre una de-diferenciación, con la pérdida de los rasgos apocrinos morfológicos en medida importante, además de las características de expresión de proteínas propias de las células apocrinas en mayor o menor medida, de acuerdo a la evolución del caso a un proceso infiltrativo y las aberraciones genéticas que puedan ir sumando las células ya alteradas; de tal manera, que un número de neoplasias de probable origen apocrino podría en un momento determinado sufrir fenómenos de extrema de-diferenciación que lo hace perder sus expresiones celulares típicas y que solo podrían

ser reconocidas como tales en el momento en que sus remanentes *in situ* presentes revelen su naturaleza biológica, no solo por la expresión de esta proteína, sino también por la expresión del AR.

El diagnóstico de un carcinoma apocrino debe hacerse partiendo del análisis detallado de la neoplasia en múltiples campos microscópicos con la realización de estudios inmunohistoquímicos que revelen el perfil propio de estas lesiones; debe tenerse en cuenta la baja expresión de marcadores de proliferación celular, su usual negatividad para ERB-2 y las connotaciones clínicas que deben separarlo de las neoplasias que solo manifiestan rasgos apocrinos. Se plantea un estudio de seguimiento clínico que permita verificar esta asociación.

Conflicto de intereses: ninguno.

REFERENCIAS

1. Tanaka K, Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasche K. Invasive apocrine carcinoma of the breast: Clinico Pathologic features of 57 patients. *Breast J* 2008;14:164-8.
2. Leal C, Henrique R, Montero P, Lopes C, Bento MJ, Desousa CP, et al. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers. *Human Pathol* 2001;32:487-93.
3. Kasami M, Gobbi H, Dupont WD, Simpson JF, Page DL, Vnencak-Jones CL. Androgen receptor CAG repeat lengths in ductal carcinoma in situ of breast, longest in apocrine variety. *Breast* 2000;9:23-7.
4. Kaya H, Bozkurt SU, Erbarut I, Djamgoz MD. (2008) Apocrine carcinoma of breast in Turkish women: Hormone receptors, c-erbB-2 and p53 immunexpression. *Pathol Res Pract* 2008; 204:367-71.

5. O'Malley FP, Bane A. An up date on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008;52:3-10.
6. Zagorianakou P, Zagorianakou N, Stefanou D, Makridimas G, Agnantis NJ. The enigmatic nature of apocrine breast lesions. *Virchows Arch* 2006;448:525-31.
7. Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Akashi-Tanakas, Nanasawa T, Tsuda H. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002;9:43-9.
8. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24:4660-71.
9. Matsuo K, Fukutomi T, Tsuda H, Kanai Y, Tanaka SA, Nanasawa T. Apocrine Carcinoma of breast: Clinicopathological analysis and histological subclassification of 12 cases. *Breast Cancer* 1998;5:279-284.
10. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Sawabe M, Arai T, Younes M, et al. Expression of GCDFP-15 and AR decreases in larger or node positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2005;47:195-201.
11. Satoh F, Umemura S, Osamura RY. Immunohistochemical análisis of GCDFP-15 and GCDFP-24 in mamary and no mamary tissue. *Breast Cancer* 2000;7:49-55.
12. Shim HS, Jung WH, Kim H, Park K, Cho NH. Expression of androgen receptors and inhibin/activin alpha and B A subunits in breast apocrine lesions. *APMIS* 2006;114:352-8.
13. Celis JE, Gromova I, Gromov P, Moreira JM, Cabezón T, Friis E, et al. Molecular pathology of breast apocrine carcinomas:a protein expression signature specific for benign apocrine metaplasia. *FEBS Lett.* 2006;580:2935-44.
14. Durham JR, Fechner RE. The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast, *Am J Clin Pathol* 2000;113(5 suppl 1):S3-19.
15. Bezic J, Foremponer G, Polgicanin A, Gunjaca G. Apocrine adenoma of the breast co-existent with invasive carcinoma; *Pathol Res Pract* 2007;203:809-12.
16. Japaze H, Emina J, Díaz C, Schwam RJ, Gercovich N, Demonty G, et al. "Pure" invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? *Breast* 2005;14:3-10.
17. Takeuchi H, Tsuji K, Veo H, Kano T, Mahenara Y. Clinico pathological feature and long term prognosis of apocrine carcinoma of the breast in japanese women. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:49-54.
18. Coyne JD, Dervan PA, Barr L, Baidam AD. Mixed apocrine/endocrine ductal carcinoma in situ of the breast coexistent with lobular carcinoma in situ. *J Clin Pathol* 2001;54:70-3.
19. Onouse S, Katoh T, Chigira H, Matsuo K, Susuki M, Shibata Y, et al. A case of apocrine carcinoma presenting as two cyst. *Breast cancer* 1997;4:193-196.
20. Kaya H, Aribal E, Yegen C. Apocrine differentiation in invasive pleomorphic lobular carcinoma with in situ ductal and lobular apocrine carcinoma: case report. *Pathol Oncol Res* 2002;8:151-2.
21. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged woman. *Modern Pathol* 2001;14:768-76.
22. Moriya T, Sakamoto K, Sasano H, Kawanaka M, Sonoo H, Manabe T, et al. Immunohistochemical analysis of Ki-67, p53, p21 and p27 in benign and malignant apocrine lesions of the breast.its correlation to histologic findings in 43 cases. *Modern Pathol* 2000;13:13-8.
23. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, et al. Expression of estrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2007;50:425-33.
24. Murali R, Salisbury E, Pathmanathan N. Histiocitoid change in breast carcinoma: a report of 3 cases with unususal citomorphologic pattern of apocrine change. *Acta Cytol* 2006;50:548-52.
25. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2004;11:1-9.

Tabla 1.
Tabla general de resultados

Número caso	IF	GN	Dif	Mit	Ptj	GRA	AR	ER	PR	Gcfp	Bcl2	Ki67	ERB
104568 P	S	3	2	1	6	2	+			0	+	+	
IN SITU	N												
020395 M	S	3	2	2	7	2	++	3+	3+	0.	++	+	neg.
IN SITU	S						3+	3+	3+	++	++	+	
185667 M	S	3	2	1	6	2	++			+	++	+	
IN SITU	S						+			+	++	+	
185668 M	S	3	3	2	8	3	3+			+	++	++	
IN SITU	N												
157303 P	S	3	2	1	6	2	3+	0	0	0.	0.	+	+++
IN SITU	N												
001135M	S	3	3	1	7	2	++	0	0	0	+	0	
IN SITU	S						0	0	0	+	+	+	
0022075P	N												
IN SITU	S	2				2	++	0	0	+++	++	+	Neg.
000646M	S	3	3	1	7	2	0	0	0	0	+	+++	Neg.
IN SITU	N												
189041 M	S	3	3	2	8	3	+			+	0	+	
IN SITU	S						++			+	0	0	
46527 P	S	3	2	1	6	2	n/v			3+	0	0	
IN SITU	S						3+			3+	0	0	
49830 P	S	3	3	3	9	3	0	0	0	0.	0.	+++	
IN SITU	N												
183154 P	S	3	2	1	6	2	+	0	0	+	++	+	+++
IN SITU	S						+	0	0	+	++	+	
185289 P	S	3	2	1	6	2	3+			0	++	+	
IN SITU	N												
201761 P	S	2	3	1	6	2	3+	0	0	0	++	++	Neg.
IN SITU	N												
179987P	S	3	3	1	7	2	4+	0	0	3+	+	++	Neg.
IN SITU	N												
181971 *	S	3	3	2	8	3	0	0	0	++	+	+++	+++
IN SITU	N												
182875M	S	3	2	1	6	2	+	3+	+	+	+	++	+
IN SITU	N												
182666P	S	2	3	1	6	2	3+	0	0	+	++	+	+++
IN SITU	N												
0B5846P	S	3	2	1	6	2	4+	0	0	3+	+	+	Neg.
IN SITU	S						4+	0	0	3+	+	+	Neg.

* Tumor Apocrino de otra localización (vulva), MIT: mitosis, AR: receptores de andrógenos, ER: receptores de estrógenos, PR: receptores de progesterona, GCDFP: gross cystic disease protein, ERB2: factor de crecimiento epidérmico.

Fuente: Datos de los investigadores.

Tabla 2.Tabla de carcinomas infiltrativos apocrinos puros con y sin componente *in situ*.

Número	gn	df	mit	pje	gra	AR	ER	PR	Gcf	Bcl	K67	erb
104568	3	2	1	6	2	+			0	+	+	
157303	3	2	1	6	2	3+	0	0	0	0	+	+++
46527	3	2	1	6	2	n/v			3+	0	0	
CIS						3+			3+	0	0	
183154	3	2	1	6	2	+	0	0	+	++	+	+++
CIS						+	0	0	+	++	+	
185289	3	2	1	6	2	3+			0	++	+	
201761	2	3	1	6	2	3+	0	0	0	++	++	0
179987	3	3	1	7	2	4+	0	0	3+	+	++	0
182666	2	3	1	6	2	3+	0	0	+	++	+	+++
5846	3	2	1	6	2	4+	0	0	3+	+	+	0
CIS						4+	0	0	3+	+	+	0
4940	3	3	2	8	3	2+	0	0	0	++	++	0
7730	3	3	2	8	3	2+	0	0	2+	0	0	+++
CIS						2+	0	0	2+	0	0	+++

MIT: mitosis, AR: receptores de andrógenos, ER: receptores de estrógenos, PR: receptores de progesterona, GCFP: gross cystic disease protein, ERB: factor de crecimiento epidérmico.

Fuente: Datos de los investigadores.

Tabla 3.

Tumores mamarios con diferenciación apocrina (mixtos).

Número	Gn	dif	mit	ptj	gra	AR	ER	PR	Gcf	Bcl	Ki	Erb
020395	3	2	2	7	2	++	3+	3+	0	++	+	0
CIS						3+	3+	3+	++	++	+	
185667	3	2	1	6	2	++			+	++	+	
CIS						+			+	++	+	
185668	3	3	2	8	3	3+			+	++	++	
01135	3	3	3	7	2	++	0	0	0	+	0	3+
CIS						0	0	0	2+	+	+	
000646	3	3	1	7	2	0	0	0	0	+	+++	0
189041	3	3	2	8	3	+			+	0	+	
CIS						++			+	0	0	
49830	3	3	3	9	3	0	0	0	0	0	3+	0
182875	3	2	1	6	2	+	3+	+	+	+	++	+
46927	3	3	2	8	3	+	+	+	0	+	++	3+
CIS						++			3+	+	++	
46937	2	3	2	6	2	0	3+	3+	3+	+	++	0
CIS						0			3+	+	++	
3015	3	3	1	7	2	0	3+	+	0	0	+	0
2774	3	3	3	9	3	0	0	0	++	3+	3+	0
1718	3	2	2	7	2	3+	3+	+	0	0	++	0
CIS						2+	0	0	3+	0		

MIT: mitosis, AR: receptores de andrógenos, ER: receptores de estrógenos, PR: receptores de progesterona, GCFP: gross cystic disease protein, ERB: factor de crecimiento epidérmico.

Fuente: Datos de los investigadores.

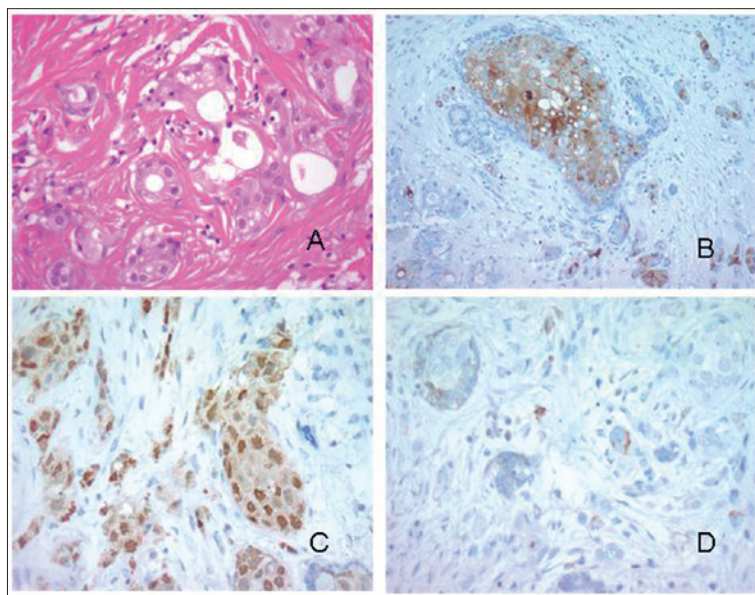
Tabla 4.
Neoplasias in situ puras o con componente infiltrativo asociado.

Número	AR	ER	PR	Gcfp-15	Bcl 2	Ki 67	Erb-2
22075	++	0	0	+++	++	+	0
20395	+++	+++	+++	++	++	+	0
185667	+			+	++	+	
01135	0	0	0	++	+	+	+++
189041	++			+	0	0	
46527	+++			+++	0	0	
183154	+	0	0	+	++	+	+++
5846	++++	0	0	+++	+	+	0
46927	++	+	+	+++	+	++	+++
46937	0	+++	+++	+++	+	++	0
1718	++	0	0	+++	0	0	0
7730	++	0	0	++	0	0	+++

AR: receptor de andrógenos, ER: receptor de estrógeno, PR: receptor de progesterona, GCFP-15: gross cystic disease protein, ERB2: factor de crecimiento epidérmico.

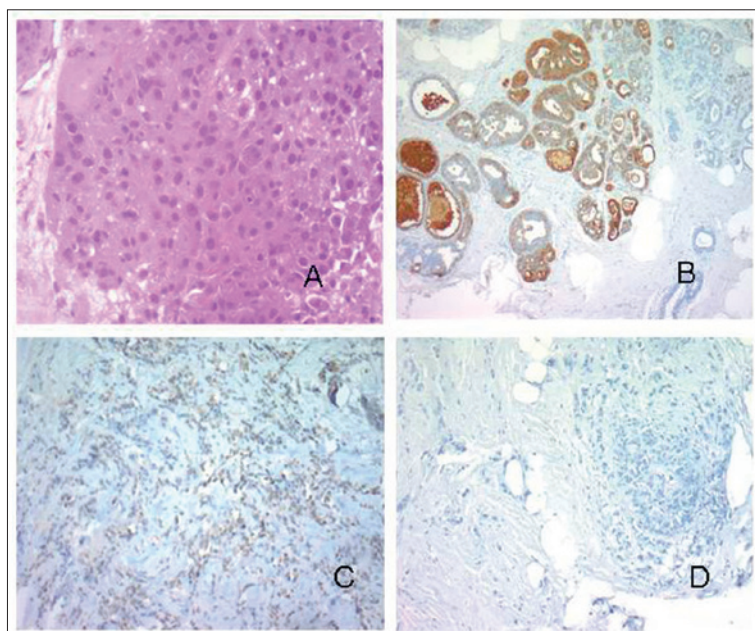
Fuente: Datos de los investigadores.

Caso n.º 5846.



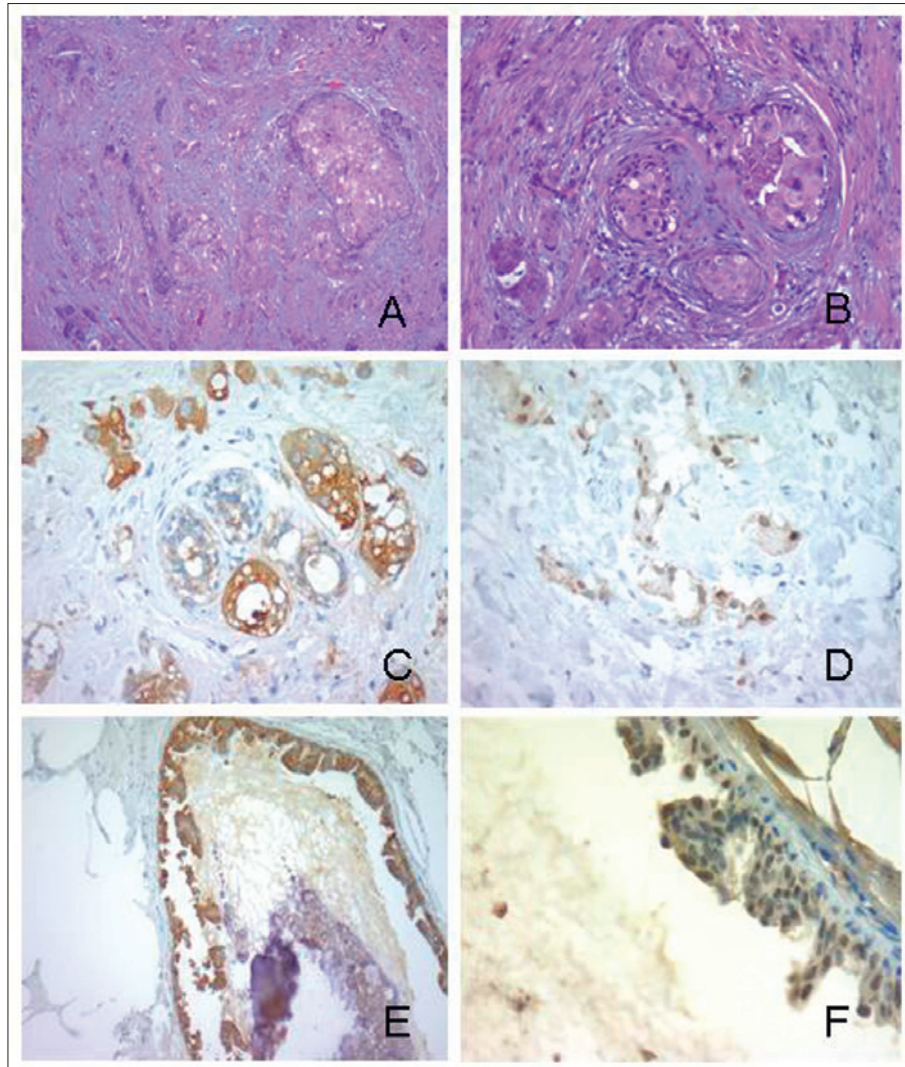
Carcinoma apocrino puro, en A se observa corte coloreado con H&E en el cual se reconoce la morfología apocrina celular; en B, la expresión de GCDFP-15 con positividad citoplasmática en las células neoplásicas; en C, la expresión de receptores de andrógenos; en D se observa la débil expresión de BCL2.

Caso n.º 646.



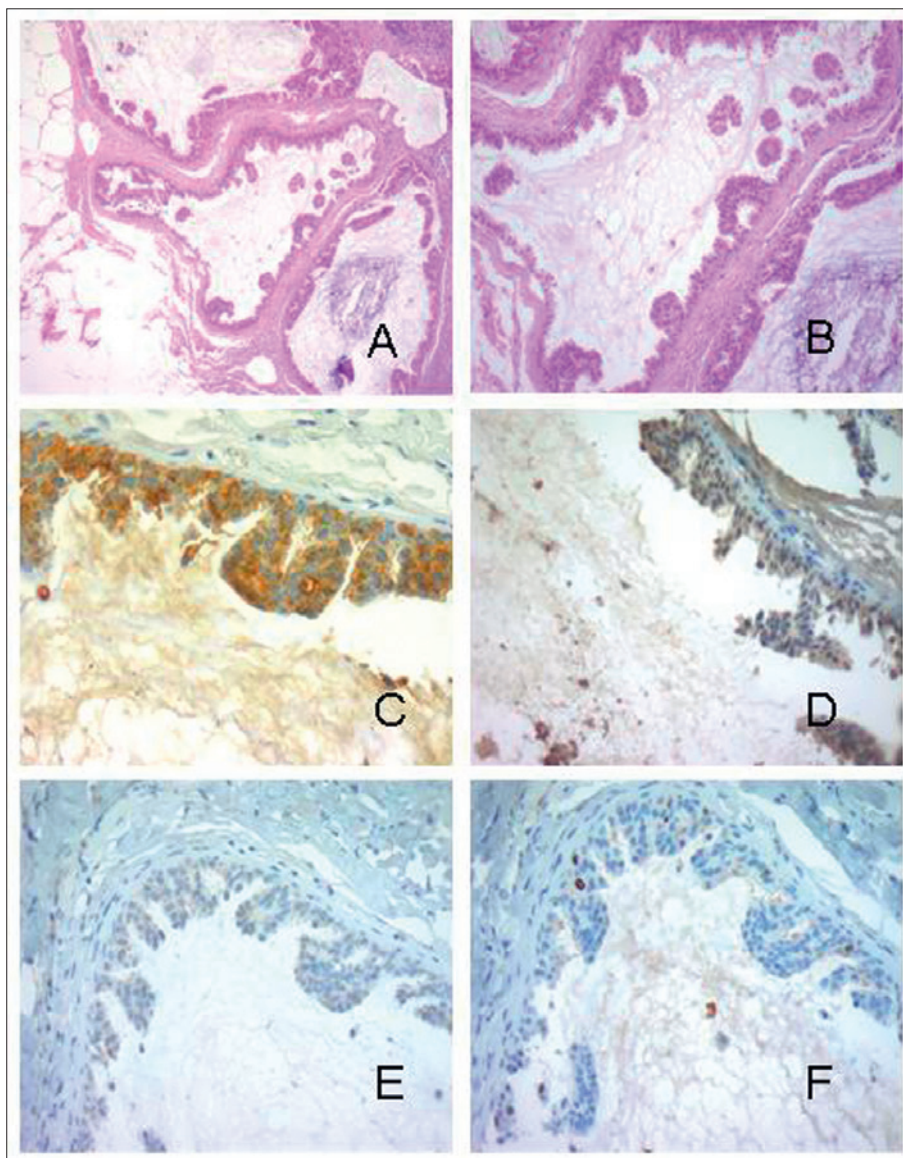
Carcinoma apocrino mixto, en A se observa coloración de H&E; en B, la lesión en su componente in situ expresa GCDFP-15, contrastando con la negatividad observadas en las áreas infiltrativas en D; en C se observa el receptor de andrógenos.

Caso n.º 179987.



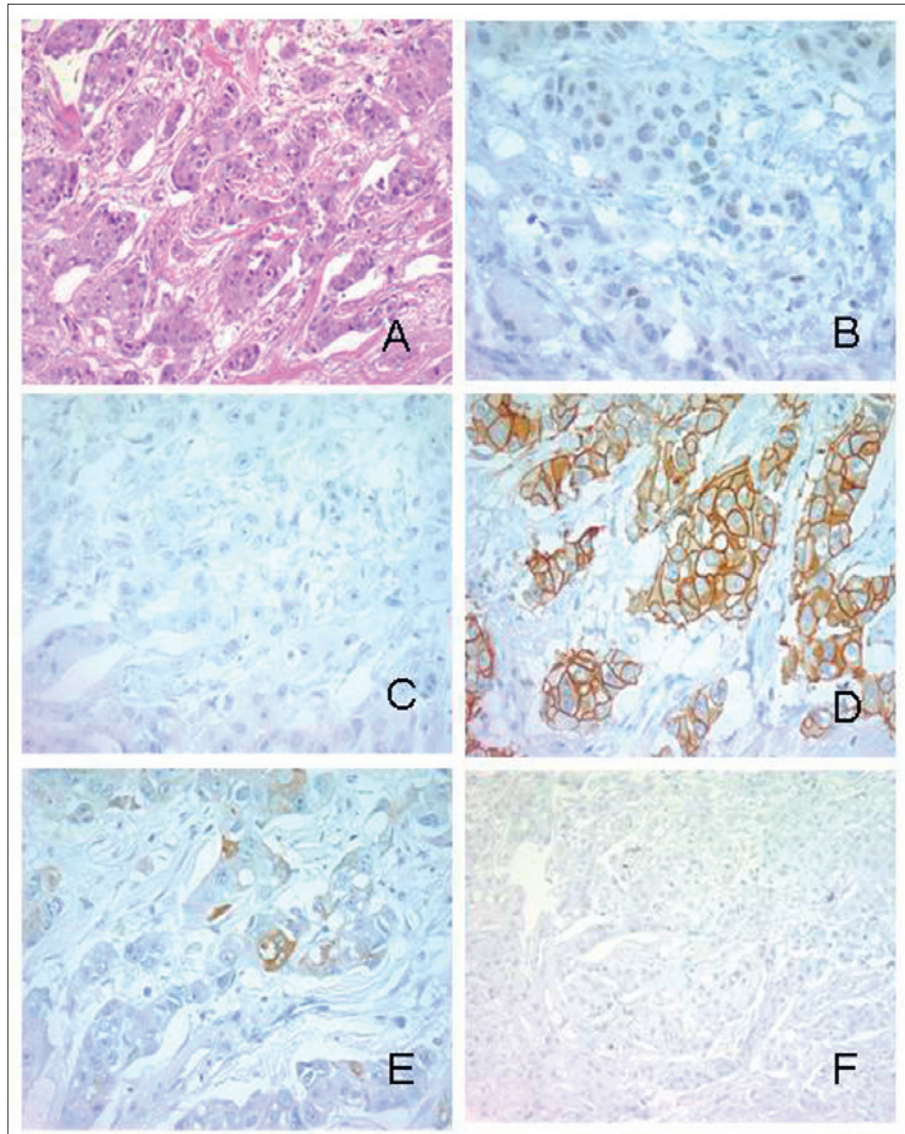
Carcinoma apocrino puro, en A y B se observan tinciones de H&E con una manifiesta morfología apocrina; en C se observa la expresión de GDFP-15 en áreas infiltrantes; en D se aprecia la expresión de AR comparándosele con E y F donde se aparecen, respectivamente, estos marcadores en zonas intraepiteliales.

Caso n.º 22075.



Carcinoma apocrino in situ, en A y B preparados con H&E en los que se observa claramente el tipo de lesión; en C, la expresión de GCDFP-15; en D, la positividad para el receptor de andrógenos; en E, la expresión de BCL2 y en F, el Ki67.

Caso n.º 7730.



Carcinoma apocrino puro, en A se observa preparado con H&E en el que se aprecia el tipo apocrino de la lesión; en B, la expresión del receptor androgénico; en C, el receptor de estrógenos negativo con un ERB-2 positivo(3+) en D; se aprecia en E la positividad para GCDPF-15 y a su lado en F, la expresión de BCL2.