



Nº 987. Conferencia

Citopatología de la mama masculina

Dra Ana María Puig Rullán^[1]

(1) Gerencia de Área. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real). ESPAÑA

Resumen

Los tumores de la mama del varón son menos frecuentes que en la mujer. Y supone menos del 1% de todos los cánceres de mama.

La relación con el cáncer femenino tanto el carcinoma "in situ" como el infiltrante es de 25:1

La lesión mamaria más frecuente en el varón es la ginecomastia, seguida del carcinoma y los carcinomas metastásicos.

Se revisan los principales aspectos histopatológicos y citopatológicos de la ginecomastia, el carcinoma, el carcinoma "in situ" y los carcinomas metastásicos en el varón.

Ginecomastia

Consiste en una proliferación de los componentes epitelial y mesenquimal del sistema ductal de la mama masculina.

Existen 3 picos de incidencia relacionado con el nivel estrogénico a) neonatos b) adolescencia 20-30 años y c) el llamado climaterio del varón 60-70 años. Siempre es secundaria a un estrogenismo relativo o absoluto, endógeno u exógeno; acompaña al síndrome de Klinefelter y se asocia a enfermedad hepática (cirrosis), a tumores endocrinos y a determinados tratamientos, por ejemplo tratamientos estrogénicos de los transexuales. Generalmente se afectan las dos mamas pero generalmente es más ostensible en una.

No es habitual la secreción por pezón aunque puede existir y se manifiesta como un nódulo retroareolar o una placa indurada que en contadas ocasiones es dolorosa.

Generalmente se trata de una masa circunscrita de consistencia firme y coloración blanquecina-grisácea.

HISTOPATOLOGÍA

Se caracteriza por una proliferación del epitelio ductal y mioepitelial y del estroma mixoideo que contiene fibroblastos, miofibroblastos entremezclado con células plasmáticas y linfocitos. (fig. 1 y fig. 2)

Las estructuras lobulares pueden tener cambios secretores y la mayoría son secundarios a estimulación hormonal exógena en las terapias estrogénicas de los transexuales.

Después de la fase florida se produce una fase fibrosa, inactiva, con un epitelio aplanado y un estroma hialinizado periductal. (fig. 3)

Pueden existir estadios intermedios y solo ocasionalmente encontramos ectasia ductal, y metaplasia escamosa o metaplasia apocrina.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan receptores de estrógenos y progesterona, pero en las otras ginecomastias no encontramos esta positividad.

En las ginecomastias inducidas por tratamiento antiandrogénico puede haber inmunorreactividad focal para el PSA en el epitelio normal o hiperplásico pero el PSA es negativo. Estos hallazgos no deben interpretarse como metástasis de un carcinoma de próstata.

Es posible la recurrencia de la ginecomastia, y podemos encontrar hiperplasia ductal atípica y carcinoma "in situ" pero no tenemos datos de que la ginecomastia sea precancerosa "per se".

HALLAZGOS CITOLÓGICOS

En la punción aspiración son muy semejantes al fibroadenoma.

La celularidad puede ser variable, con un patrón bifásico con una mezcla de componentes epiteliales y estromales. (fig. 4 y fig. 5)

Las células epiteliales se disponen en grupos laxos cohesivos o pequeños fragmentos tisulares bien en mono-capa o en panal de abeja, o formando sincitios con núcleos retraídos o superpuestos;

Los núcleos son uniformes o levemente pleomórficos redondeados u ovals. Con una membrana nuclear fina, la cromatina finamente granular con o sin nucleolo. (fig. 6, fig. 7 y fig. 8)

Los fragmentos tisulares estromales están formados por estroma fibroso. (fig. 9)

En el fondo no podemos encontrar células altas columnares, con procesos bipolares aislados en o por fuera de los fragmentos epiteliales

También hay núcleos bipolares desnudos, células de metaplasia apocrina, e histiocitos. (fig. 10)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

* Seudoginecomastia lipomatosa.

* Abceso retroareolar

La pseudoginecomastia lipomatosa consiste en un aumento del tejido adiposo sin proliferación fibroepitelial. En la punción aspiración se obtienen abundantes placas de tejido adiposo (fig. 12).

En el absceso retroareolar además del componente inflamatorio pueden observarse escamas anucleadas de epitelio escamoso (fig. 13)

BIBLIOGRAFÍA

Sudhar. Kini. Color Atlas of Differential Diagnosis in Exfoliative And Aspiration Cytopathology. Chapter Sixteen. Breast p. 344-345. 1999

Rodriguez-Costa J., De Agustin D. Punción Aspiración con Aguja Fina de Órganos Superficiales y Profundos. Ediciones Díaz De Santos 1997

Prechtel K.,Levi F.,La Vecchia C.,Saco A., Cutuli B. Tumours Of The Male Breast Pag 110-112 Who Classification of Tumours IARC Press Lyon, 2003

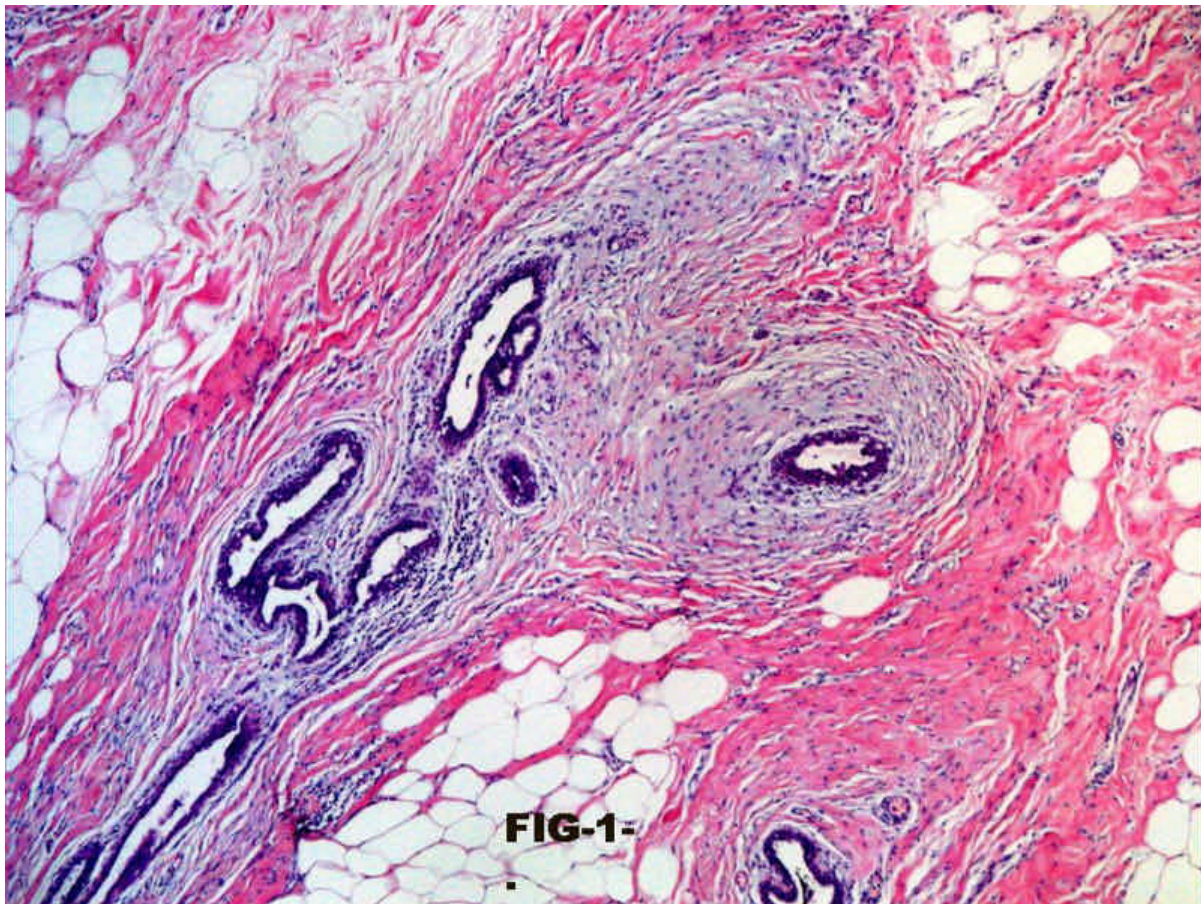


fig. 1 -

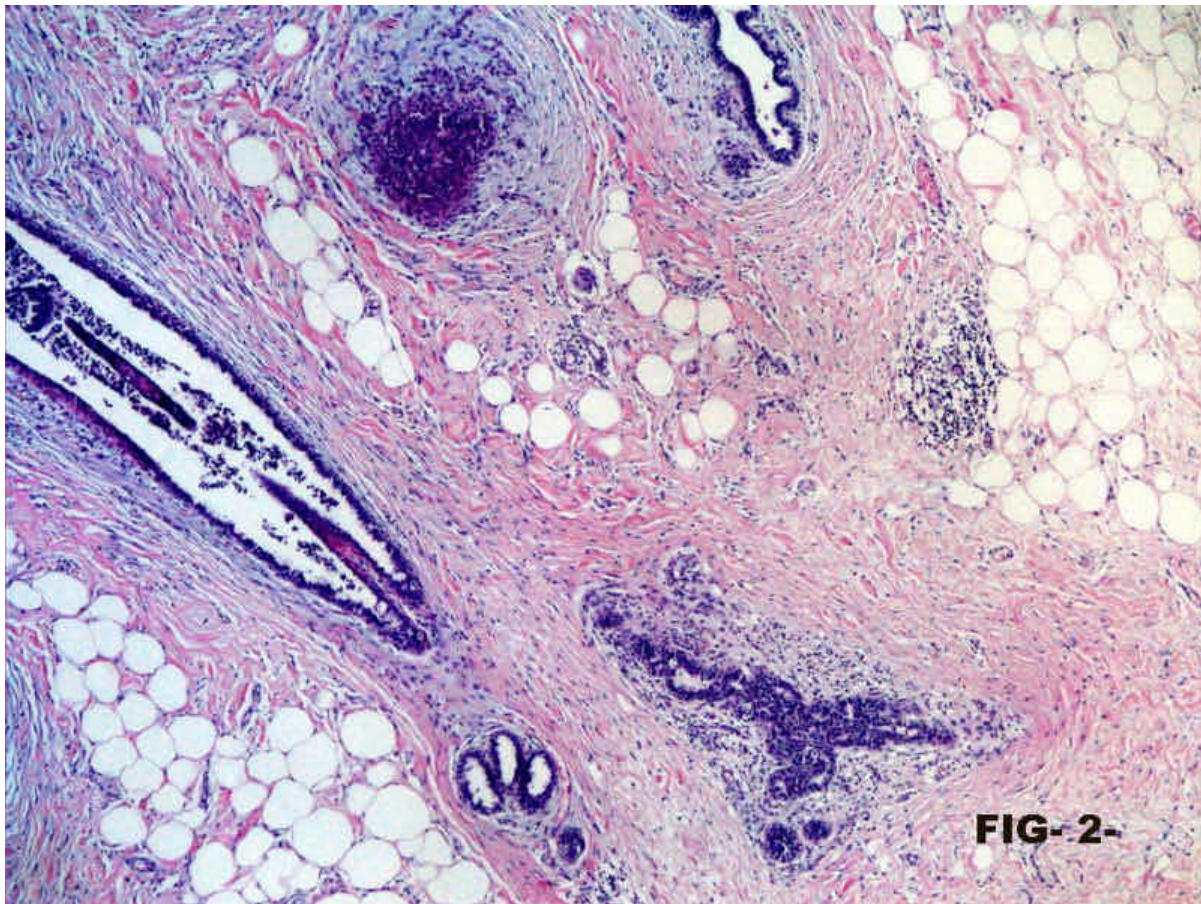


fig. 2 -

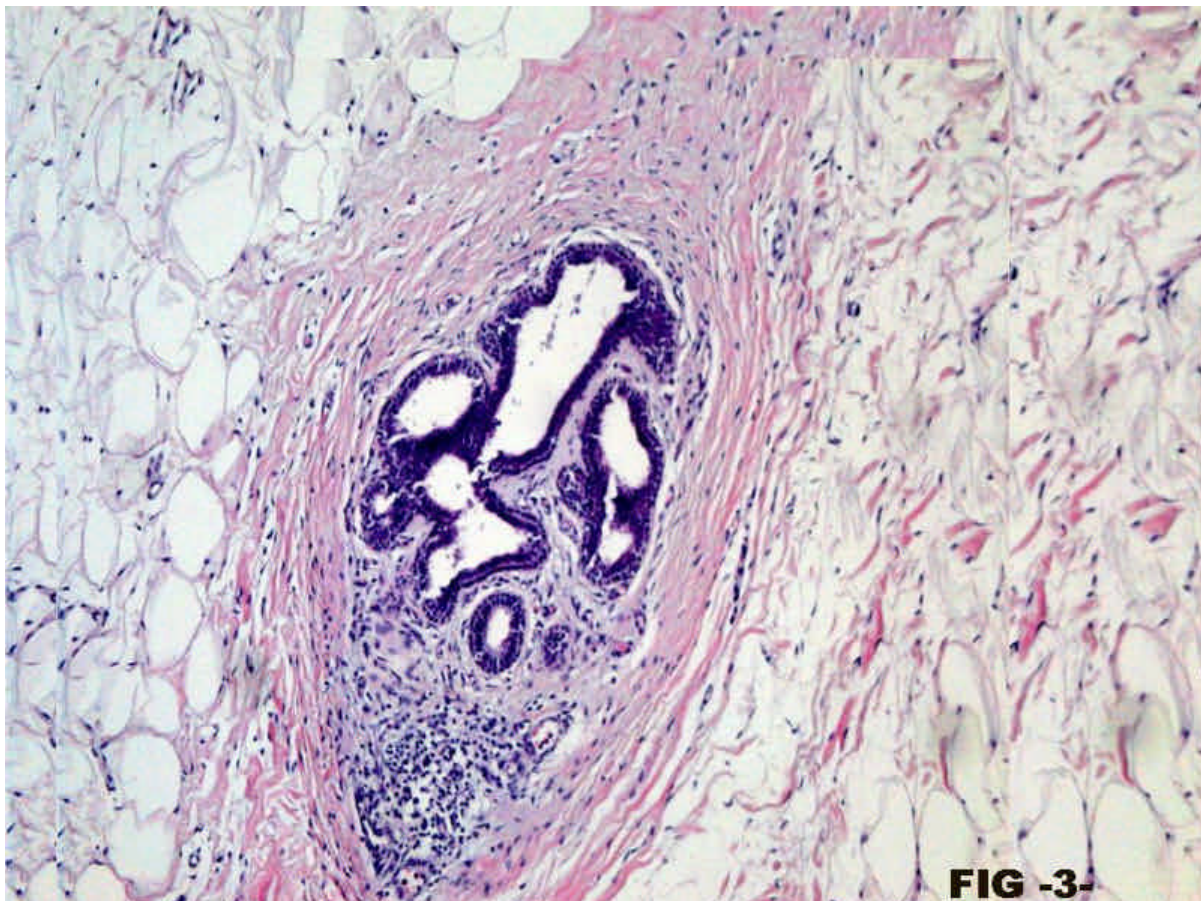


fig. 3 -

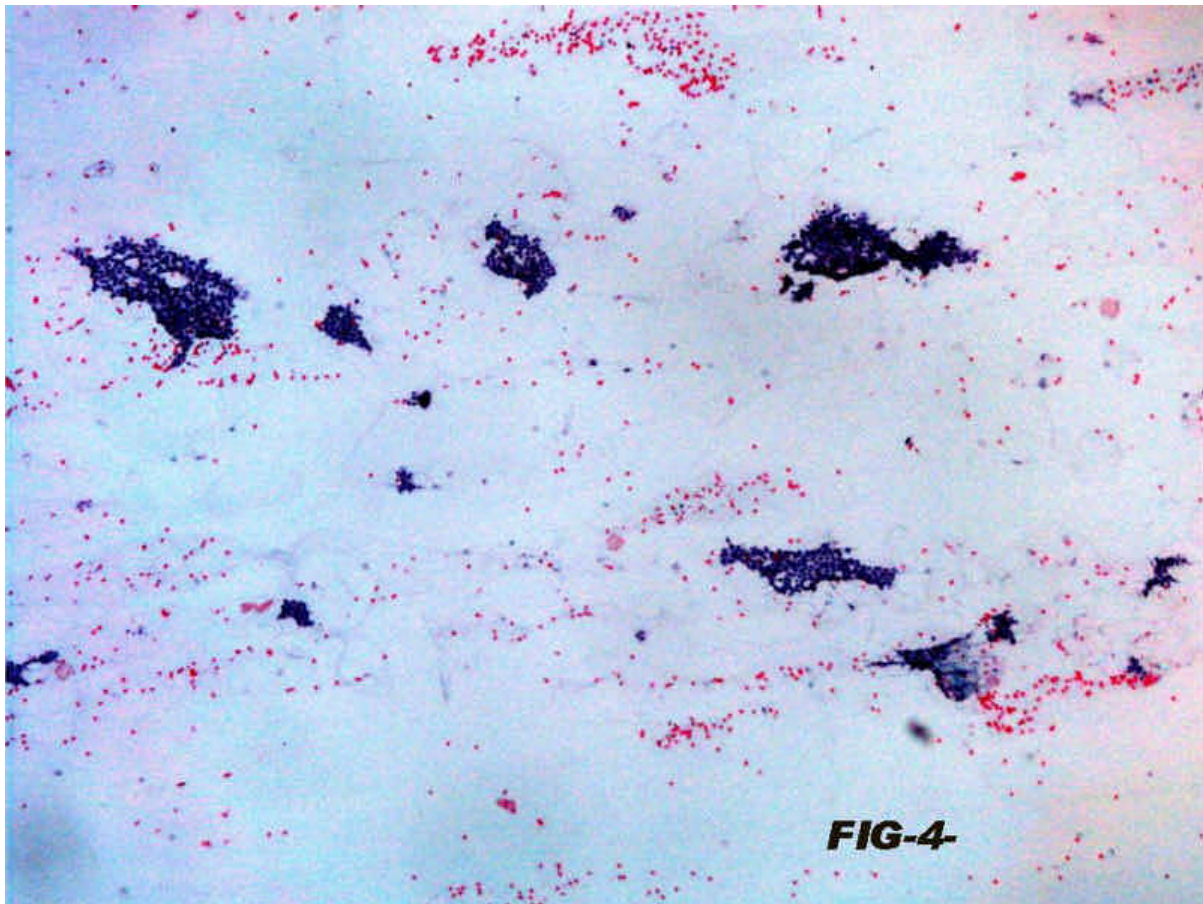


fig. 4 -

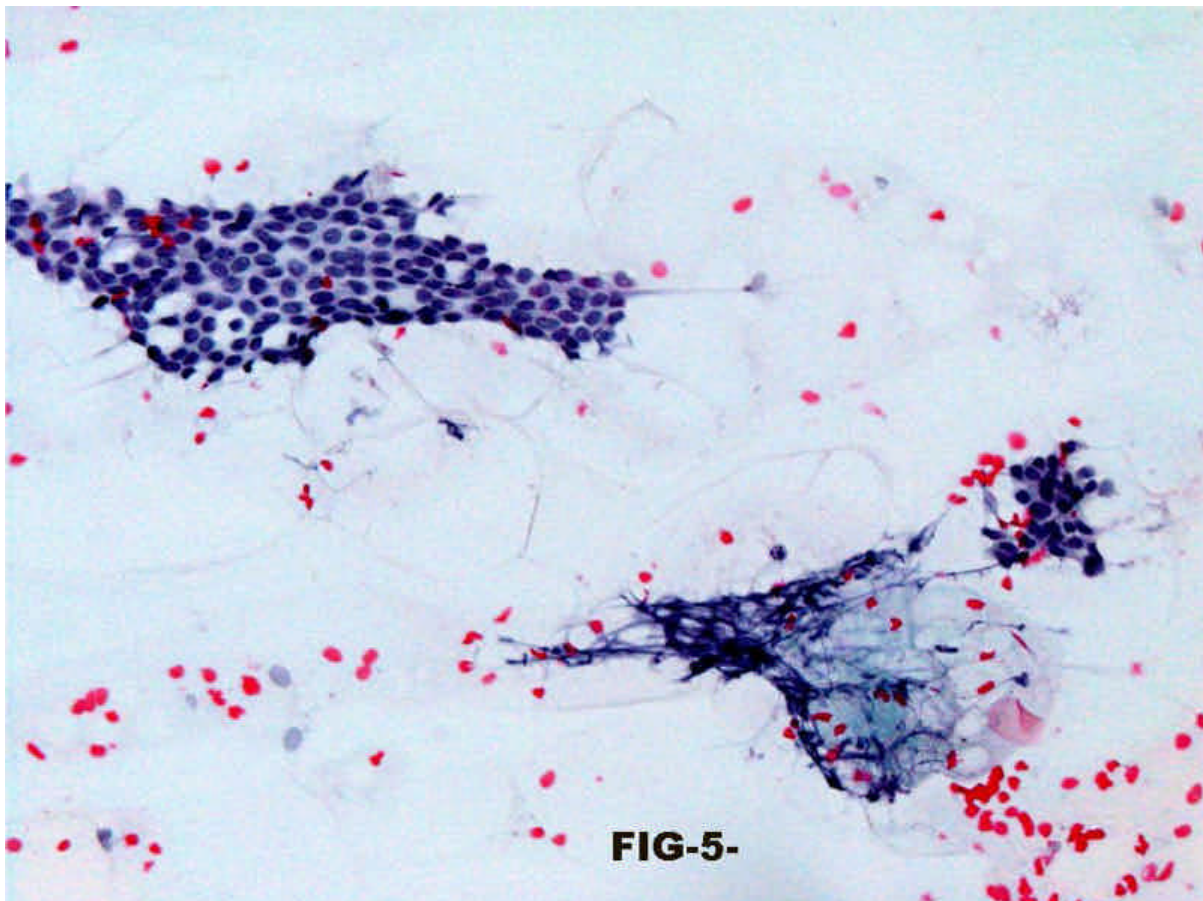


fig. 5 -

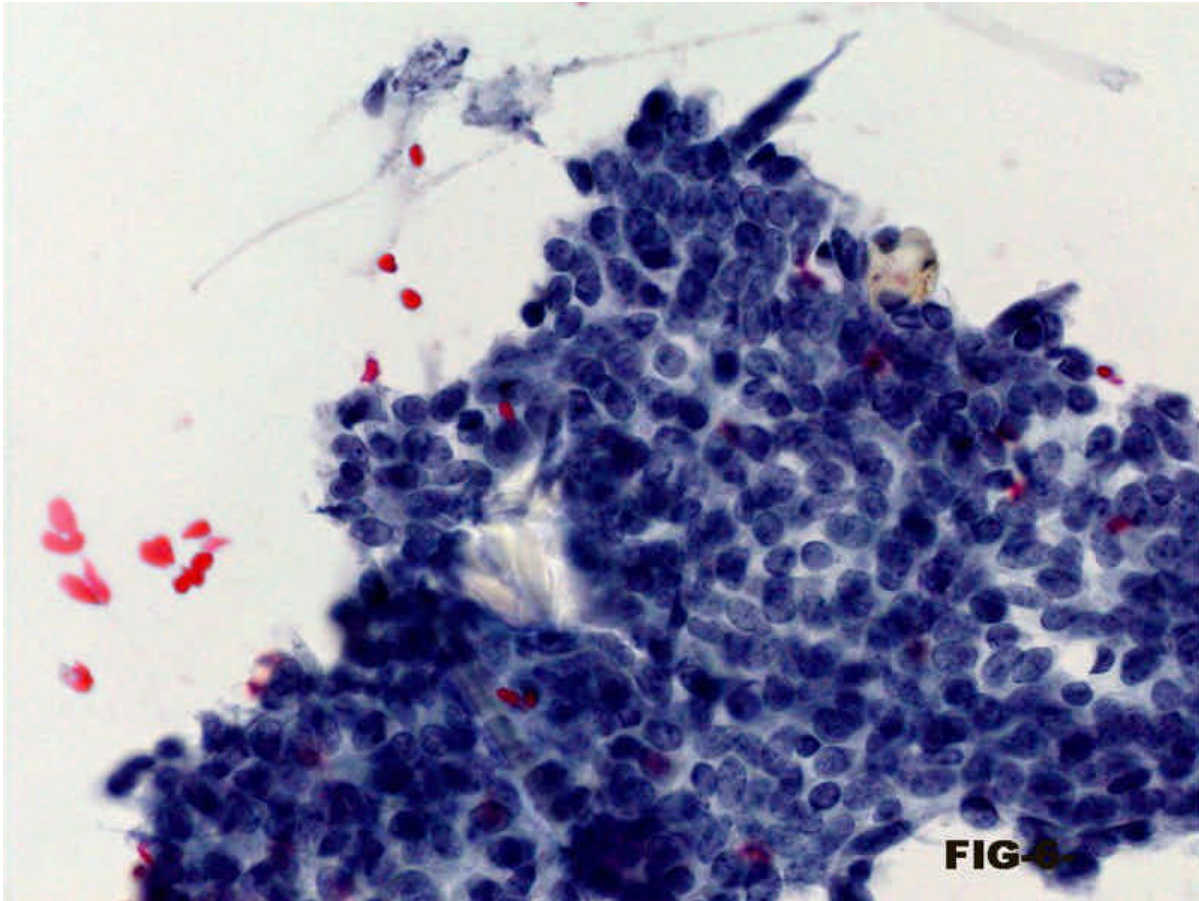


fig. 6 -

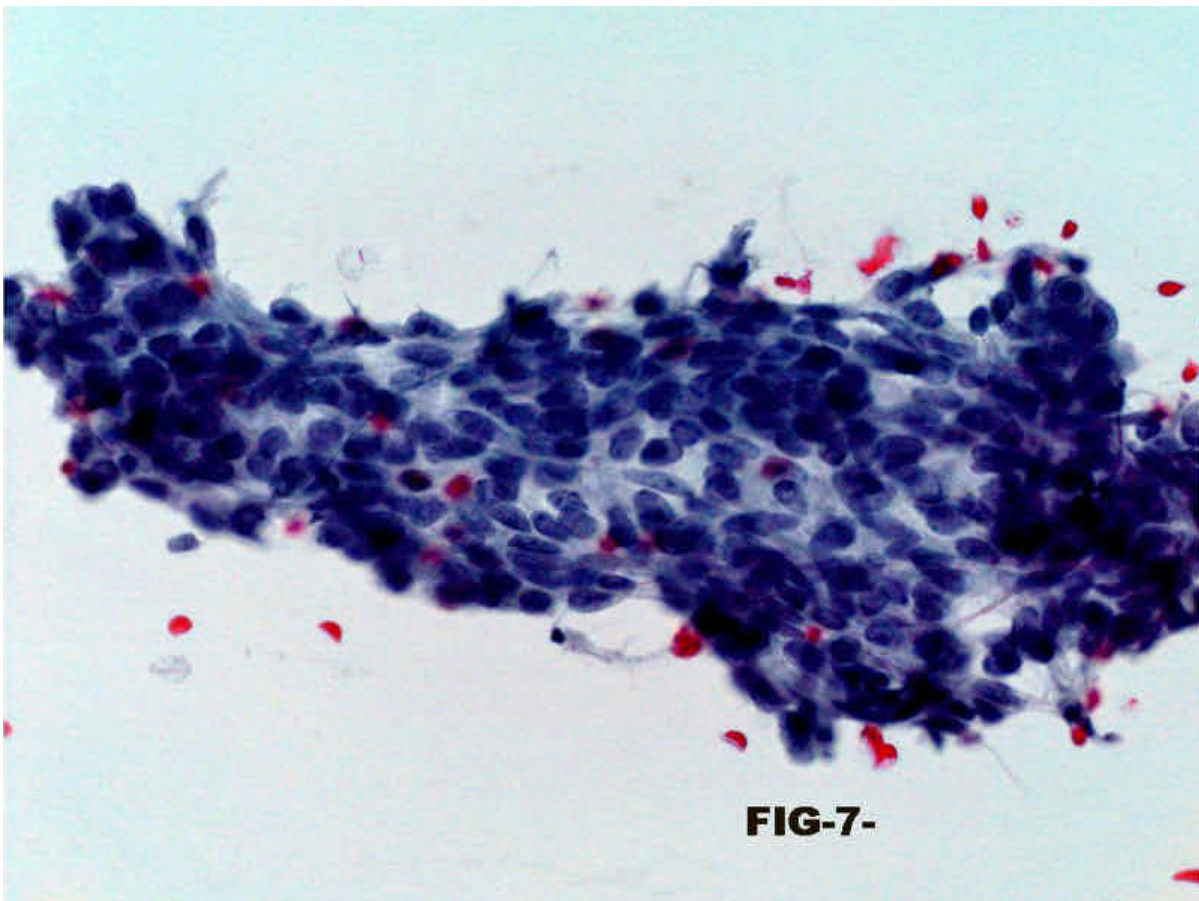


fig. 7 -

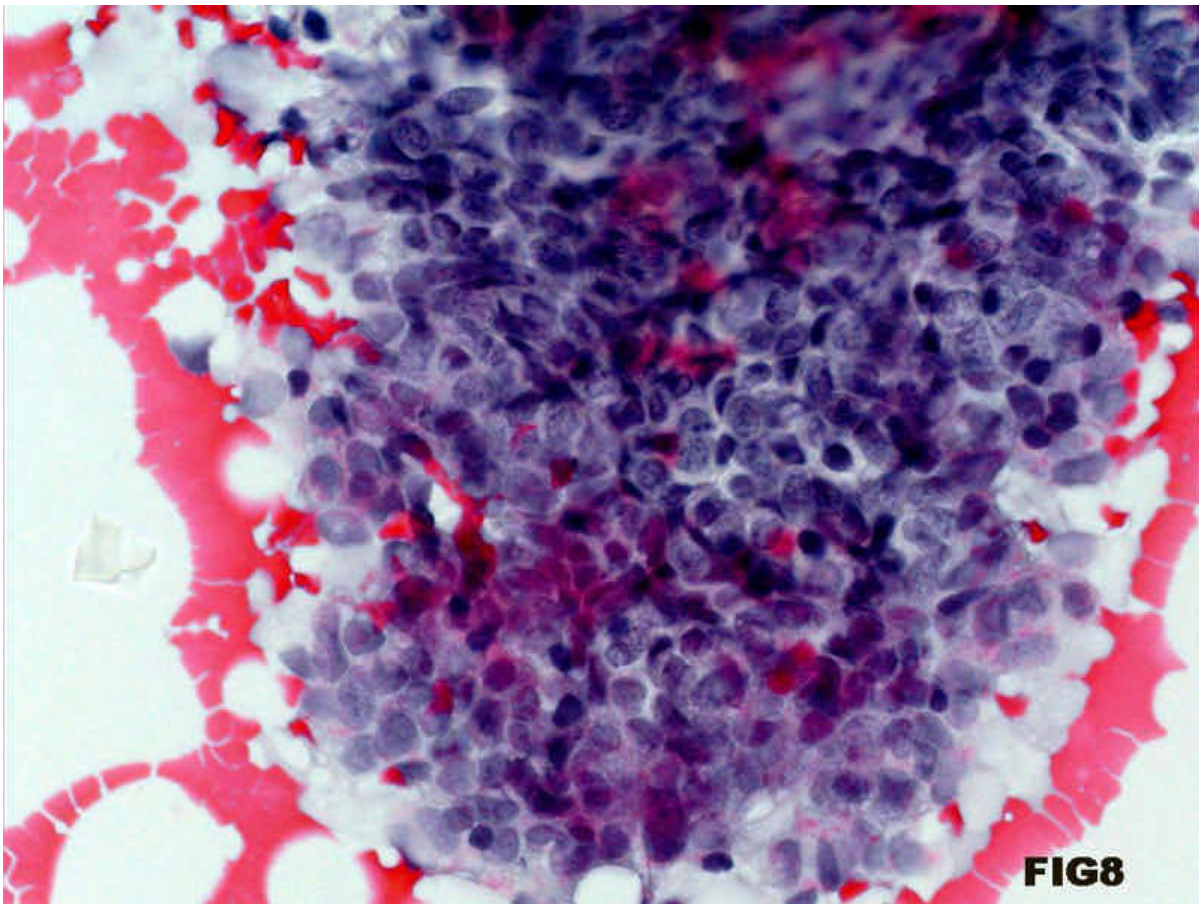


fig. 8 -

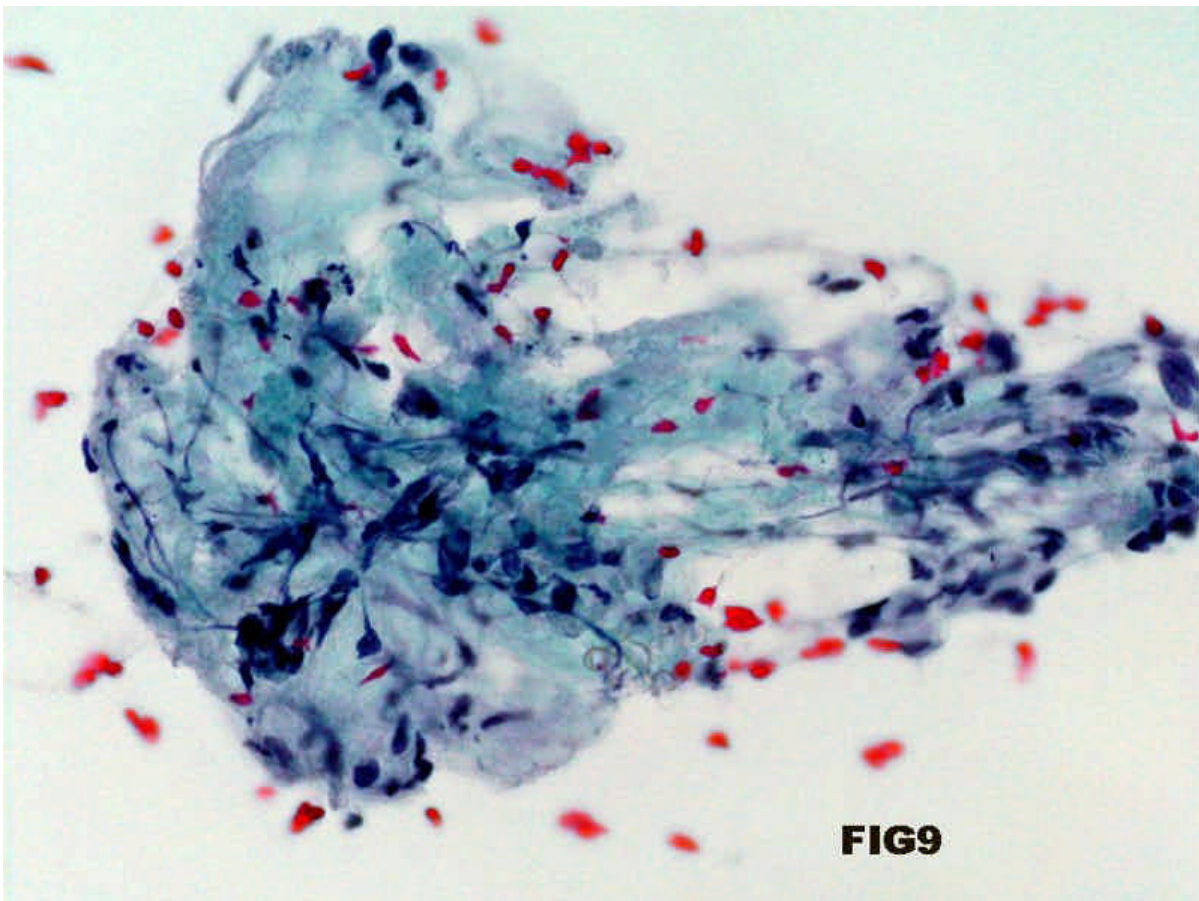


fig. 9 -

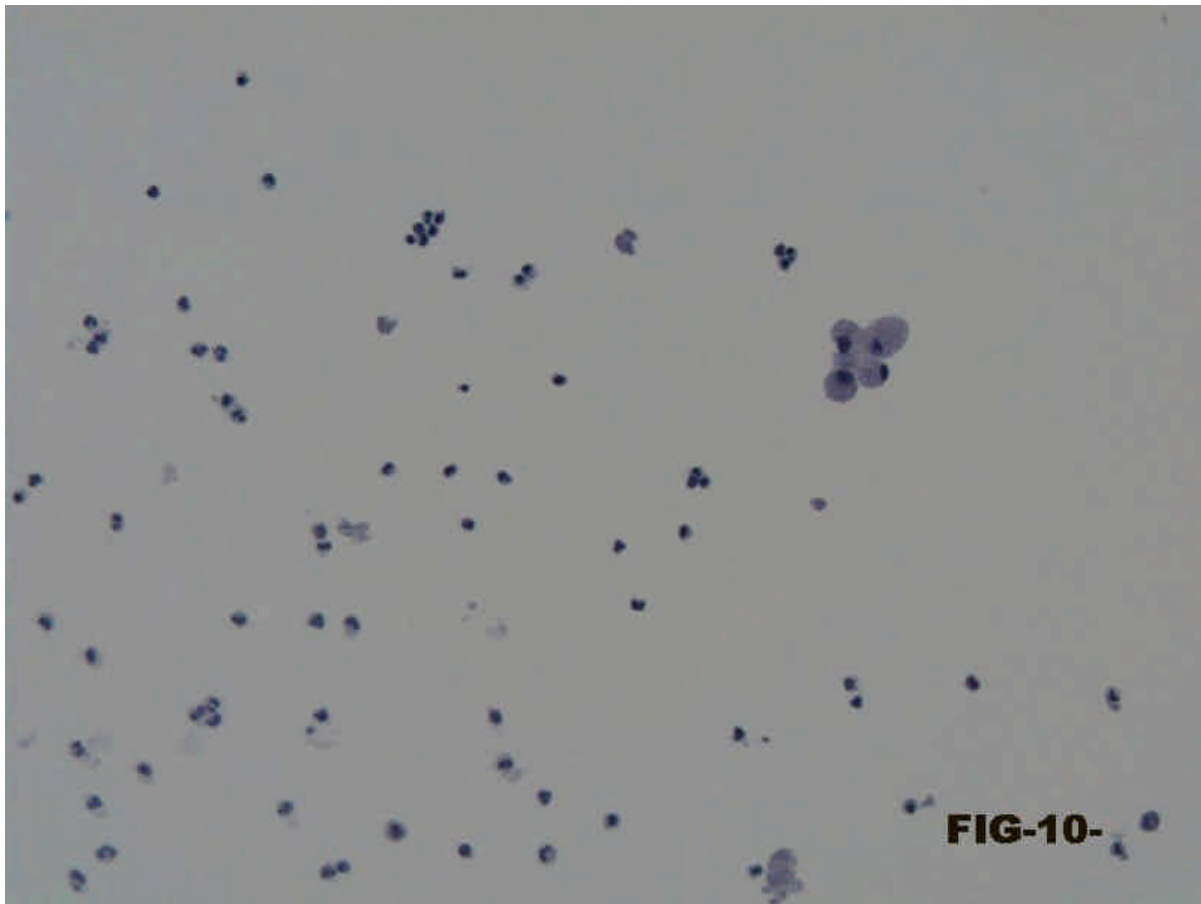


fig. 10 -

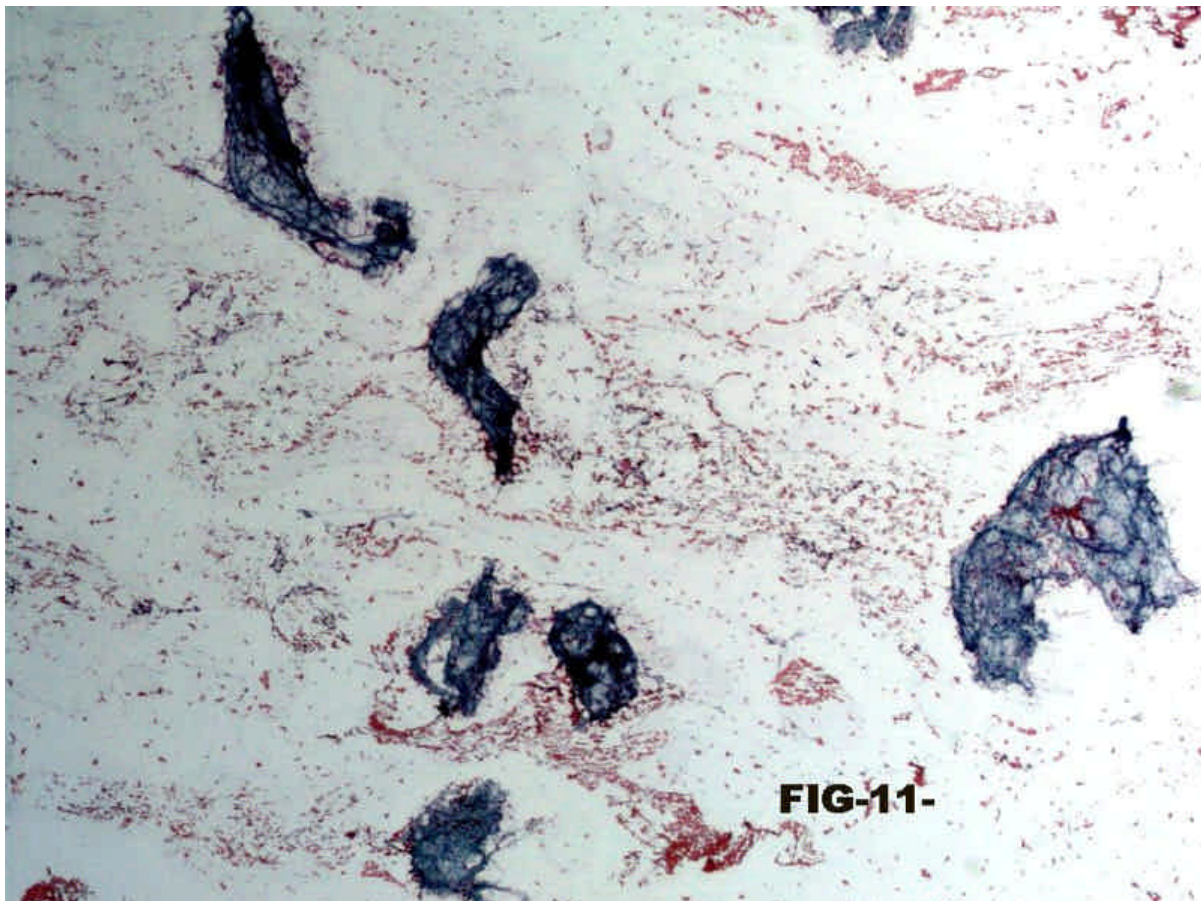


fig. 11 -

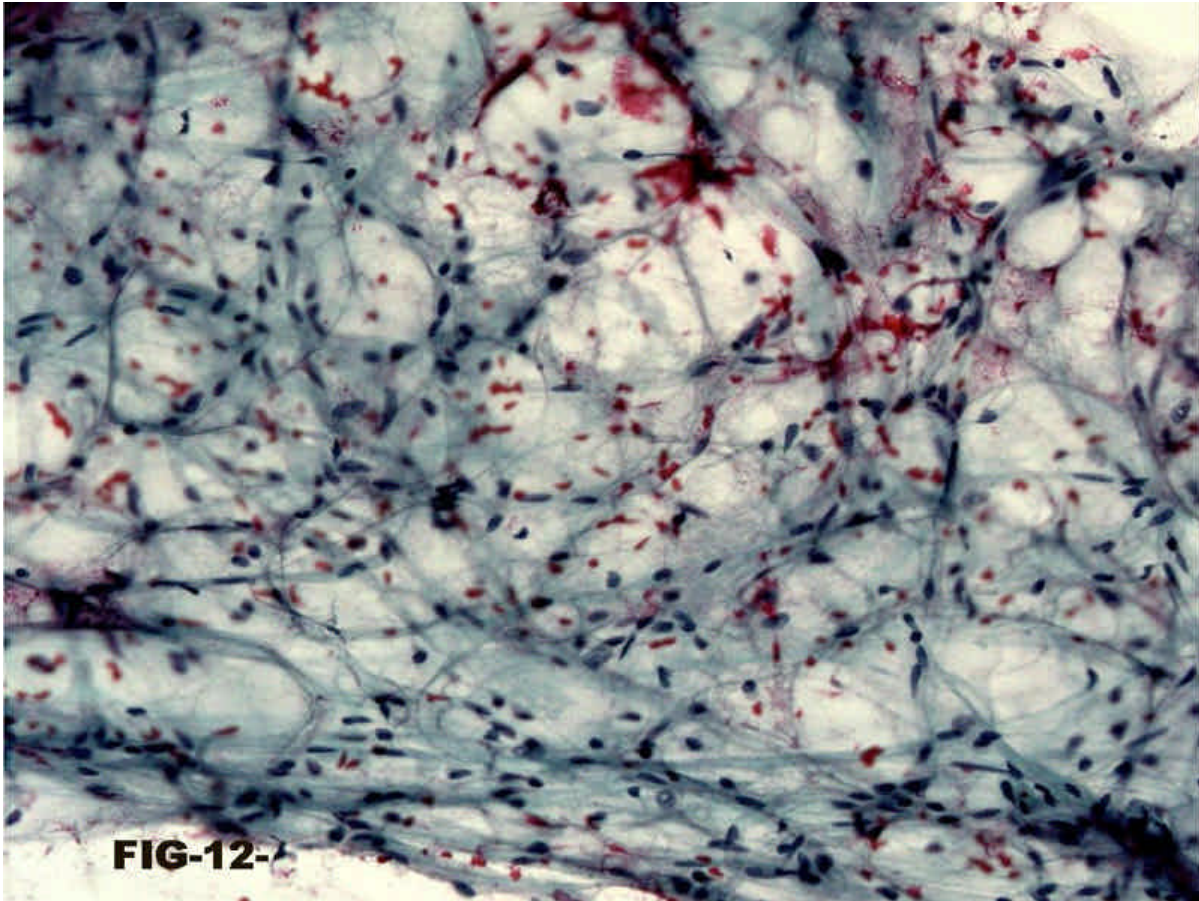


fig. 12 -

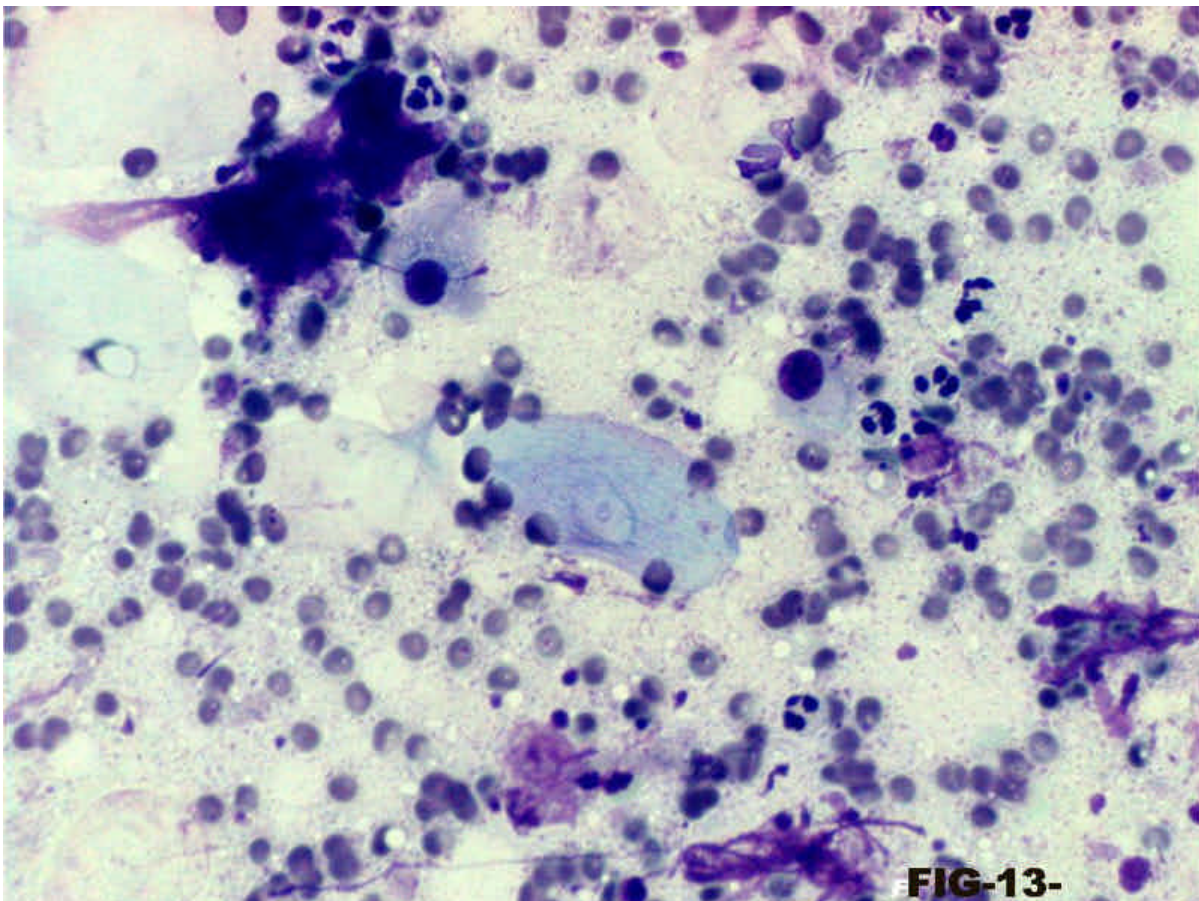


fig. 13 -

Carcinoma

El carcinoma de la mama masculina no difiere de los encontrados en la mama femenina.

La incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años aunque la mortalidad ha disminuido posiblemente debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento.

Es más frecuente en la raza negra al compararla con la raza blanca.

Parece que está relacionada con

- 1- Alto status socioeconómico,
- 2- Hombre soltero, de etnia judía
- 3- Obesidad y gran altura
- 4- Enfermedad mamaria previa o enfermedad testicular (falta de descenso testicular, orquitis, traumatismo testicular, pubertad tardía e infertilidad)
- 5- Cirrosis e hiperestronismo relativo
- 6- Diabetes mellitus
- 7- No está directamente relacionado con la alimentación, ni campos electromagnéticos

Se manifiesta como una masa palpable unilateral, dolorosa de localización subareolar, que afecta más a la mama izquierda. Puede haber ulceración del pezón o secreción sanguinolenta en el 15-30% y fijación a la piel en el 25-30%. La mayoría tienen entre 2-2.5cm, y no se observan nódulos separados.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Es idéntica a la femenina, con una salvedad el carcinoma lobular infiltrante ha sido descrito en contadas ocasiones, ya que la glándula mamaria masculina no tiene lóbulos ni acinis y por supuesto es necesaria la realización de la e-cadherina para demostrar que no se trata de una neoplasia ductal.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Receptores de estrógenos en el 60-95%

Receptores de progesterona 45-85%

Receptores de andrógenos en el 95%

Dependiendo de distintos estudios, 4-38% de los carcinomas del varón están asociados a brca-2

CITOPATOLOGÍA

Los carcinomas de mama presentan un amplio espectro en la punción aspiración relacionados indudablemente con los distintos patrones histopatológicos.

El carcinoma ductal ocupa el 65-80% de los casos y los hallazgos citológicos dependerán del patrón arquitectural y del grado nuclear y del estroma.

El 20-35% restante comprenden distintas variantes con diferentes pronósticos

Carcinoma "in situ"

El síntoma más frecuente es la secreción sero-sanguinolenta por el pezón.

La diferenciación entre carcinoma "in situ" e infiltrante no es posible solo por citología.

Los patrones arquitecturales más frecuentes son el papilar mientras que el patrón intraductal tipo comedo es muy raro, lo mismo que la neoplasia lobular intraepitelial. La enfermedad de Paget es relativamente más frecuente debido a que el sistema ductal en el varón es más corto.

Casos

La descripción morfológica de distintos aspectos del carcinoma la vamos a realizar con la presentación de varios casos.

CASO Nº 1

Varón de 77 años sin tratamiento farmacológico previo que presenta nódulo retroareolar en mama izquierda de 2cms de diámetro máximo. Se indica paaf.

CITOPATOLOGÍA:

La celularidad obtenida fue muy abundante (fig. 14) células aisladas o en grupos con escasa cohesividad.

El tamaño y morfología celular era variable; había células redondas, poligonales, con bordes a veces bien definidos o mal definidos.

(fig 15)

El citoplasma mostraba vacuolas que recordaban a las vacuolas del carcinoma lobulillar. (fig. 17) los núcleos estaban situados centralmente o eran excéntricos. La cromatina era fina o grosera y los nucleolos visible (fig. 16)

La histopatología demostró un carcinoma ductal infiltrante grado 3 (fig. 17) y metástasis en un ganglio linfático de los 8 aislados.

El estudio de los receptores hormonales y factores pronósticos demostró positividad moderada para los receptores de estrógenos y progesterona en 30% células neoplásicas. El índice proliferativo medido con el Ki-67 fue del 30% en las células neoplásicas. Cerb-2b: negativo. La e-cadherina positividad moderada (++). Cromogranina a y sinaptofisina: negativas. La oncoproteína p-53 positividad en menos del 1% de las células tumorales

CASO N° 2

Varón de 79 años con nódulo retroareolar de mama derecha de 2 x 1.5 cms. Se realizó paaf y mastectomía y linfadenectomía axilar.

A los dos años posteriores a la mastectomía presentó un adenocarcinoma de próstata (Gleason 3+4).

Las extensiones citológicas mostraron numerosas células con un citoplasma amplio y núcleos redondeados con cromatina granular (fig. 18).

En este paciente la piel del pezón y areola estaban infiltrados por la neoplasia mamaria (fig. 19) y la e-cadherina mostraba una evidente tinción de membrana

CASO N° 3

Varón de 82 años con aumento del tamaño y consistencia de la mama derecha; se indicó paaf y con el diagnóstico citológico de la paaf

Se realizó TAC (fig. 20) y se programó para biopsia intraoperatoria.

La celularidad en la PAAF fue moderada con grupos de células ductales dispersas o con escasa cohesividad, y núcleos con leve a moderado pleomorfismo. (fig. 21)

Las células tumorales presentaban núcleos redondeados, excéntricos, con una cromatina fina o en sal y pimienta con nucleolo evidente; (fig. 22) algunas de estas células adoptaban la morfología de cometa, se identificaron ocasionales seudorrosetas (fig. 23). No existían núcleos desnudos. Algunos citoplasmas presentaban gránulos eosinofílicos (fig. 24)

En las extensiones de la biopsia intraoperatoria el hábito *plasmocitoide* de las células neoplásicas fue evidente, pero no vimos núcleos desnudos ni amoldamiento nuclear

(fig. 25)

La histopatológica mostró un carcinoma intraductal de 0,6cms, con áreas papilares y focos de microinfiltración (fig. 26), así como metástasis en 2 ganglios axilares de los 20 aislados.

INMUNOHISTOQUÍMICA:

R. Estrógeno: positividad moderada en el 85% de las células neoplásicas

R. Progesterona: positividad débil / moderada en el 40% de las células tumorales

Cerb-b2: positividad de membrana débil en 30% de las células tumorales

P-53: negativa

Ki-67: inferior al 5%

E-cadherina: positividad masiva

Cromogranina: negativa

Enolasa neurona específica: negativa

Sinaptofisina: positiva en menos del 5% de las células tumorales (fig. 27)

COMENTARIOS:

Este subtipo de carcinoma ductal no tiene implicaciones pronósticas "per se", pero reconocer esta entidad puede ser importante al considerar otros diagnósticos diferenciales, por ejemplo, metástasis en la mama de tumores neuroendocrinos o los carcinomas neuroendocrinos puros. En estos últimos las células tumorales muestran amoldamiento nuclear y los marcadores neuroendocrinos son positivos en más del 50% de las células tumorales.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1-Gupta Rk, Holloway Lj, Wakefield Sj. Needle aspiration cytology, immunocytochemistry and electron microscopic study in a case of male breast carcinoid. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 461-464.
- 2-Gupta Rk, Kenwright D, Gaskell D, Wakefield Sj. Fine-Needle Aspiration Cytology of minimal carcinoma of the breast with neuroendocrine features. *Diagn. Cytopathol* 1998; 19: 107-109
- 3 Ng Wk, Poon Csp, Kong Jhb. Fine Needle Aspiration Cytology of ductal breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. review of eight with histologic correlation. *Acta Cytol.* 2002; 46: 325 -331
- 4-Tang W, Taniguchi E, Wang X, Mori I, Kagiya T, Yang Q, Nakamura Y, Nakamura M, Yoshimura G, Sakurait, Kakudo K. Loss of cell cohesion in breast cytology as a characteristic of neuroendocrine carcinoma. *Acta Cytol.* 2002 ; 46: 835 -840
- 5- Das DK, Shiekh Za. Breast Carcinoma With Neuroendocrine Differentiation: Diagnosis Of A Case By Fine Needle Aspiration Cytology And Immunocytochemistry. *Acta Cytol.* 2004; 292-294

CASO 4

Varón de 73 años, con un nódulo subareolar en intercuadrantes externos de mama derecha de 3 x 1.6cms

Se realizó PAAF.

HALLAZGOS CITOLÓGICOS

La celularidad obtenida fue muy marcada celularidad con grupos laxos cohesivos o sincitiales. (fig. 28). Había fragmentos tisulares con un centro de estroma fibrovascular y grupos tridimensionales de células epiteliales (fig. 29)

Las células presentaban un tamaño y forma variable, con citoplasma pálido y núcleo redondo u oval y la cromatina era fina y granular. Y el micronucleolo era visible

HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico fue de carcinoma papilar infiltrante, grado 2, (fig. 30) con carcinoma ductal "in situ" y microcalcificaciones. (fig. 31)

INMUNOHISTOQUÍMICA

El 60% de las células neoplásicas mostraron moderada positividad para receptores de estrógenos y positividad intensa en más del 95% para los receptores de progesterona. Los receptores de andrógenos fueron negativos.

Cerb-b2: negativo

P-53: negativo

Índice proliferativo estaba entre 10-15%

COMENTARIOS

El diagnóstico diferencial de las lesiones papilares de la mama en benignas y malignas siempre ha sido motivo de controversia.

Algunos autores sugieren que la combinación de los hallazgos radiológicos y citológicos puede ser útil.

Sin embargo otros defienden que el escenario más común en cuanto a la discordancia entre histología y radiología es entre el birads 5 y 4.

En la PAAF de lesiones mamarias de papiloma y carcinoma papilar muestran una superposición de hallazgos entre ambas lesiones que consisten en una gran celularidad, falta de cohesividad, células epiteliales aisladas con citoplasma intacto, apariencia columnar, ausencia relativa de anisonucleosis presencia de macrófagos y fondo granular.

El único criterio citológico que diferencia las lesiones papilares benignas de las malignas es

La presencia de grandes grupos celulares, la presencia de grupos tridimensionales. Las células sueltas con alteración de relación núcleo/citoplasmática, hiperchromasia nuclear, pleomorfismo nuclear, y diátesis pueden ayudar a diferenciar ambos tipos de lesiones.

En caso de no observar población dual, mioepitelio y epitelio debemos pensar en una transformación maligna.

Puede ser útil el uso de marcadores inmunohistoquímicos para células mioepiteliales en el caso de biopsia por "core".

La complejidad del espectro morfológico en estas proliferaciones celulares, es prudente denominarlas neoplasias papilares para su posterior clasificación histopatológica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sudhar.Kini: color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology.Chapter Sixteen.Breast Pag 331-334 1999
- 2- Reda S.Saadet Al. Sclerosing papillary lesion of the breast: a diagnostic pitfall for malignancy in fine needle aspiration biopsy. Diag Cytopathology Vol 34,N2 Pag 114 -118.2006
- 3- Reid-Nicholson Md, Tong G, Cangiarella Jf, Moreira Al. Cytomorphologic features of papillary lesions of the male breast: a study of 11 cases. Cancer. 2006 Aug 25; 108(4): 222 -30.

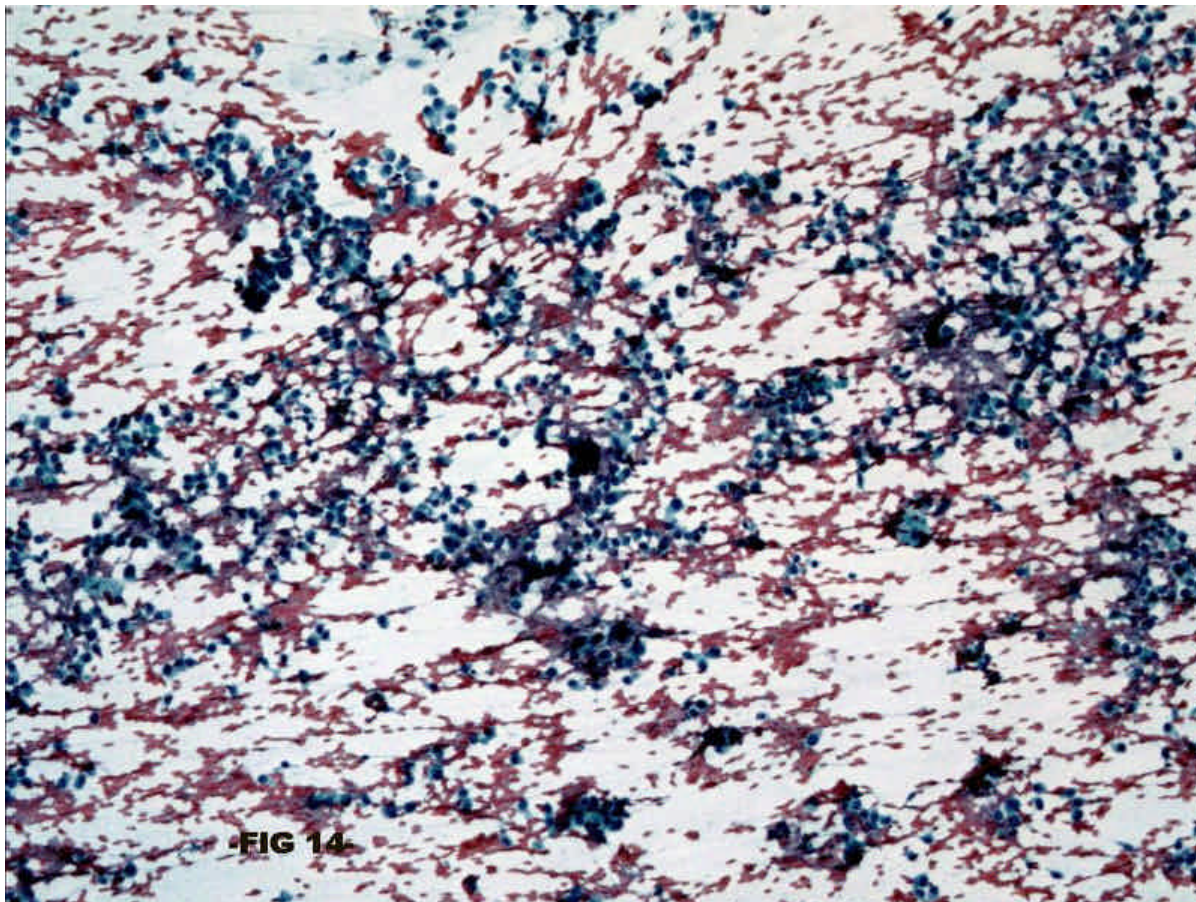


FIG 14

fig. 14 -

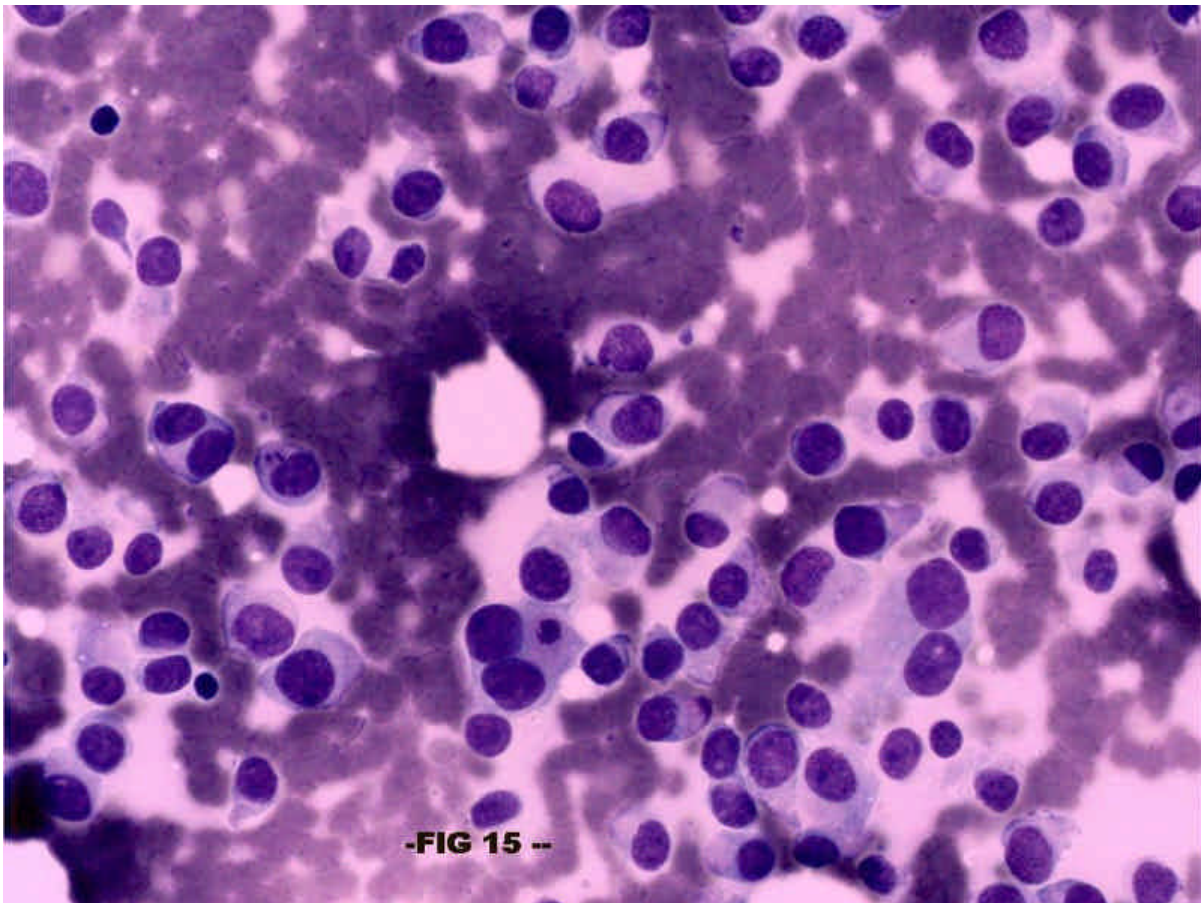


fig. 15 -

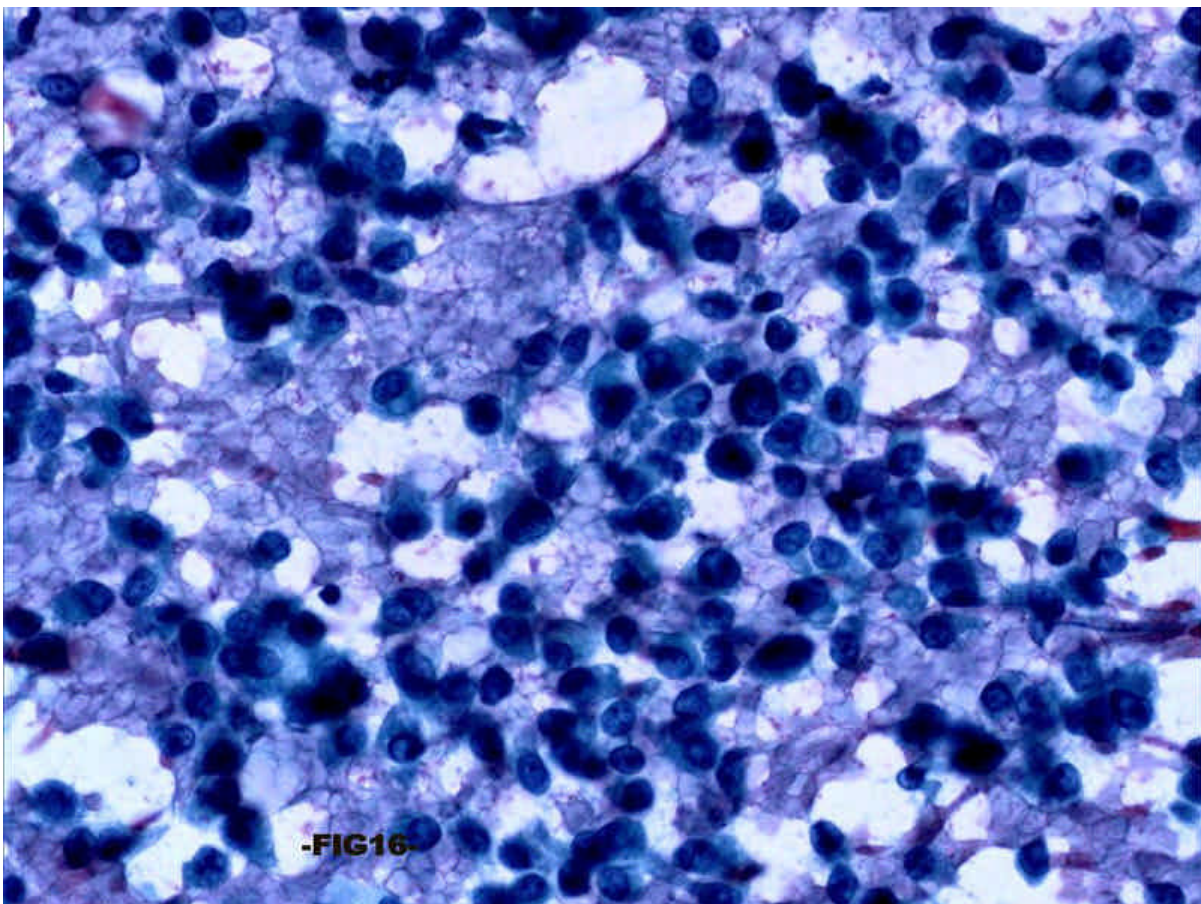


fig. 16 -

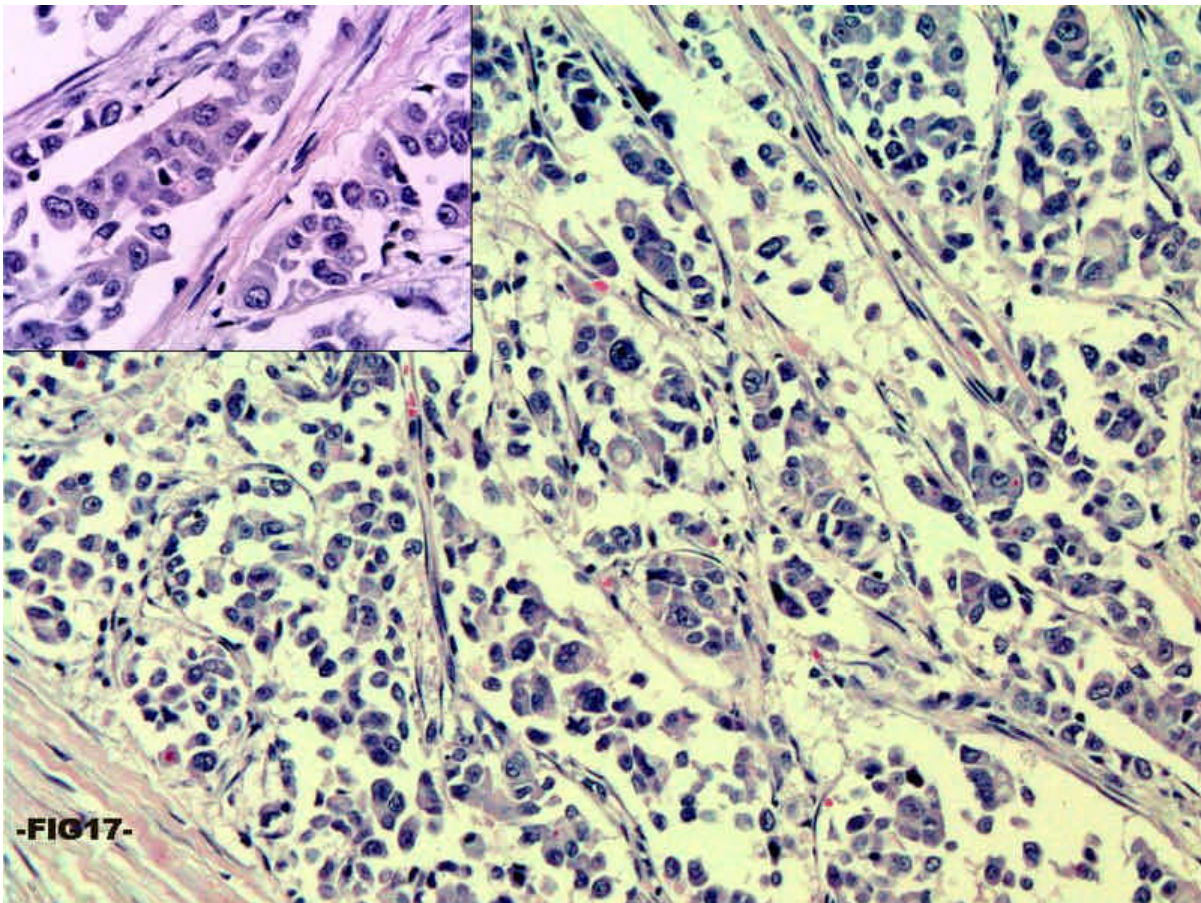


fig. 17 -

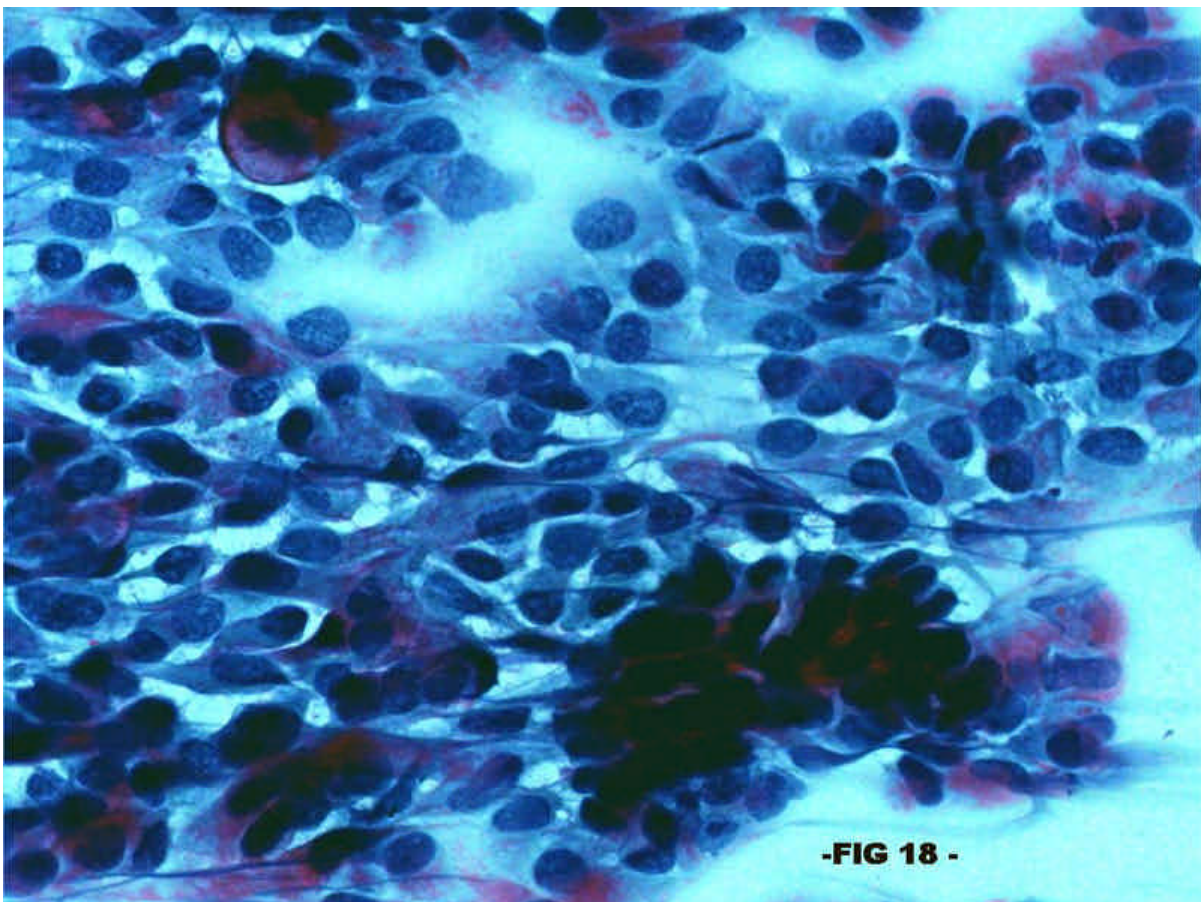


fig. 18 -

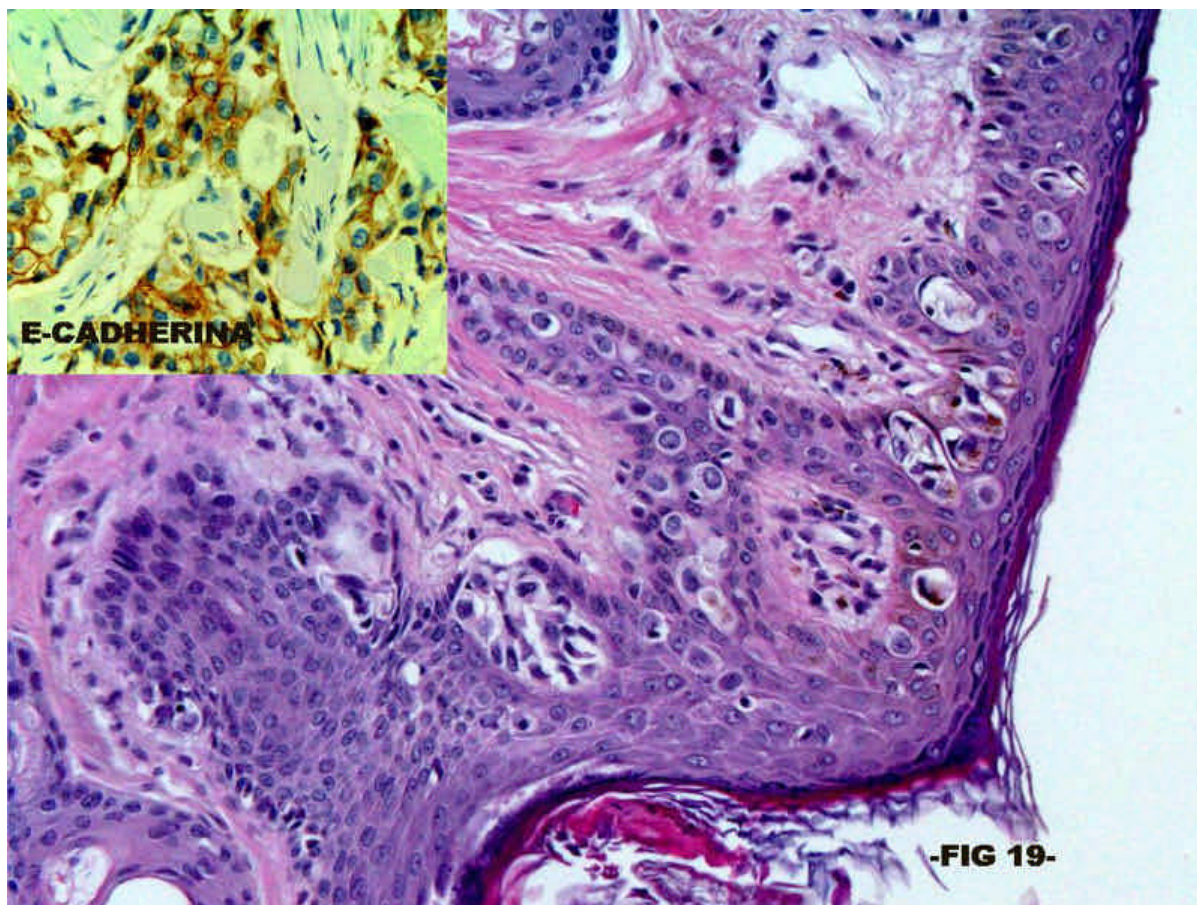


fig. 19 -

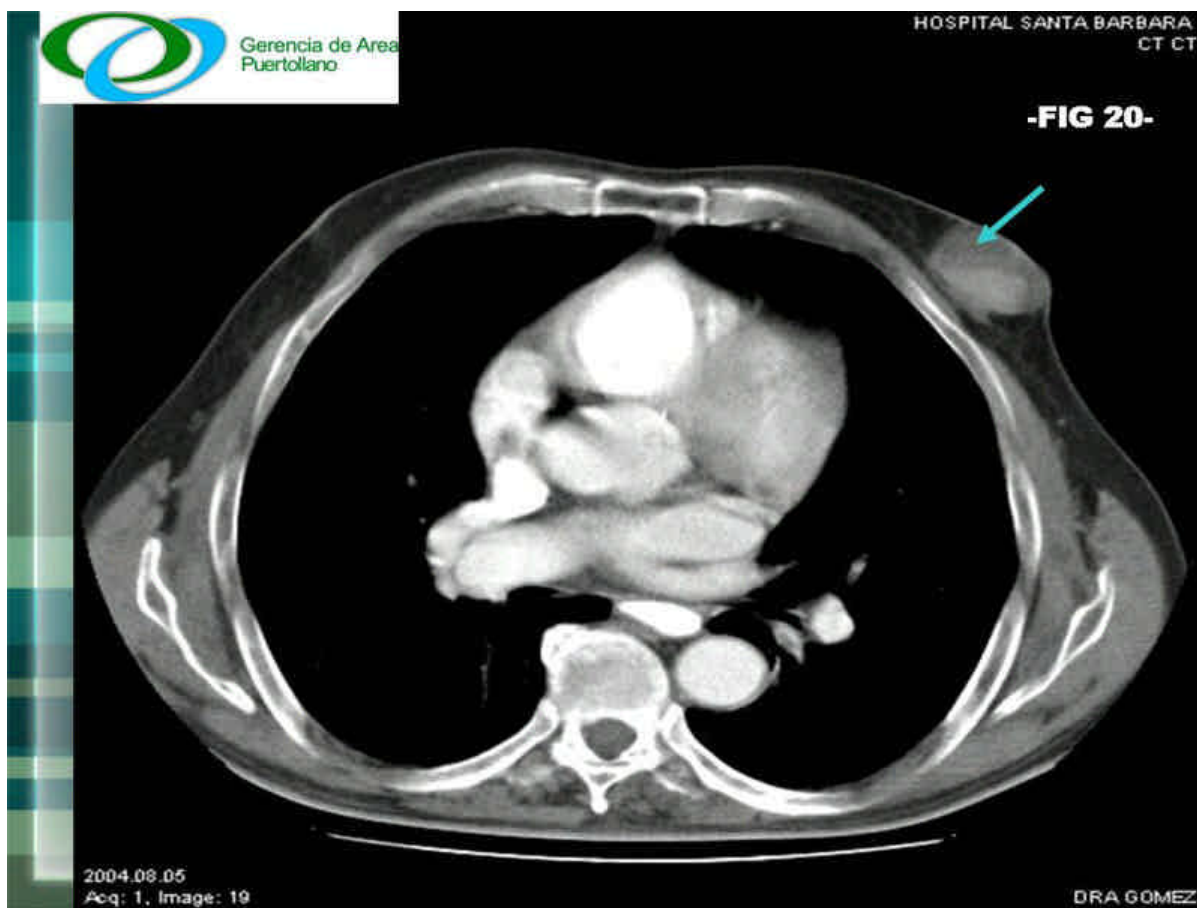


fig. 20 -

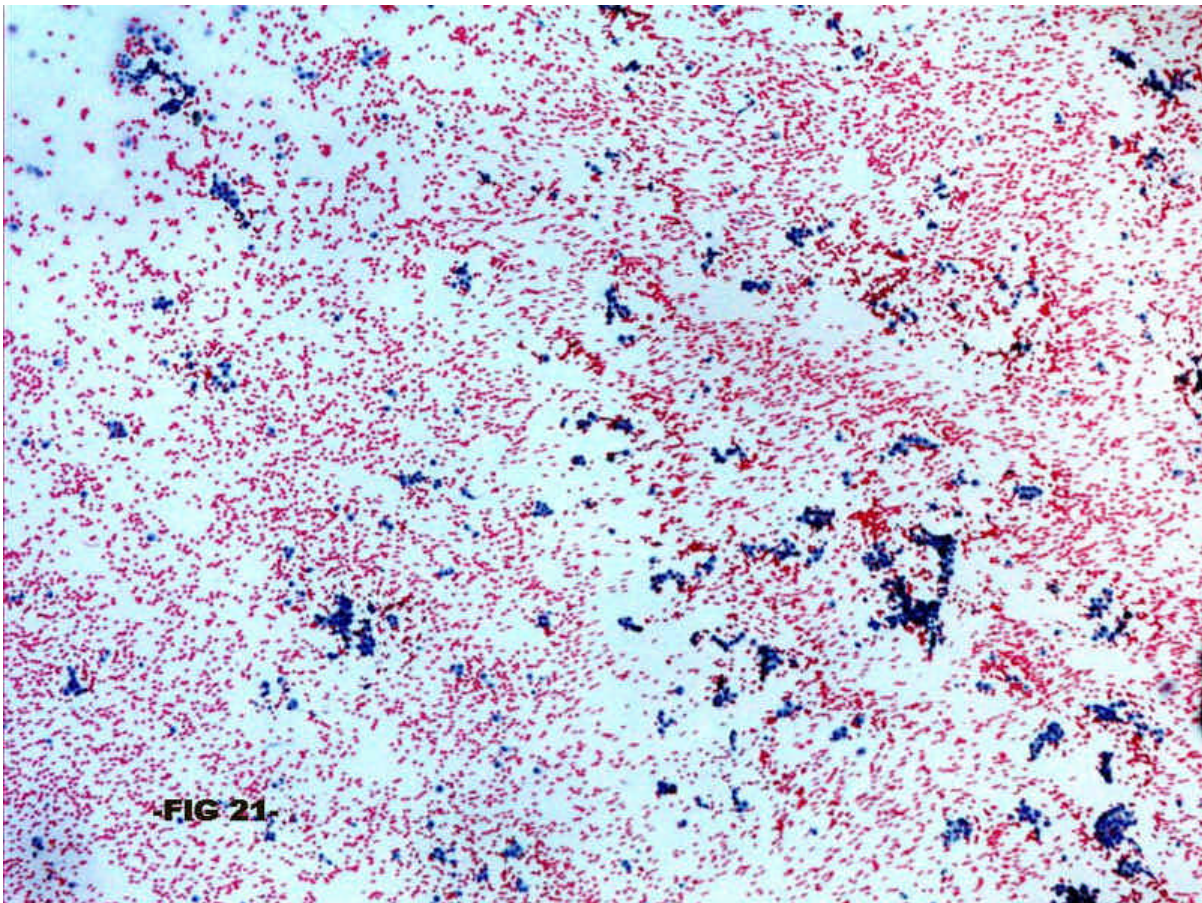


fig. 21 -

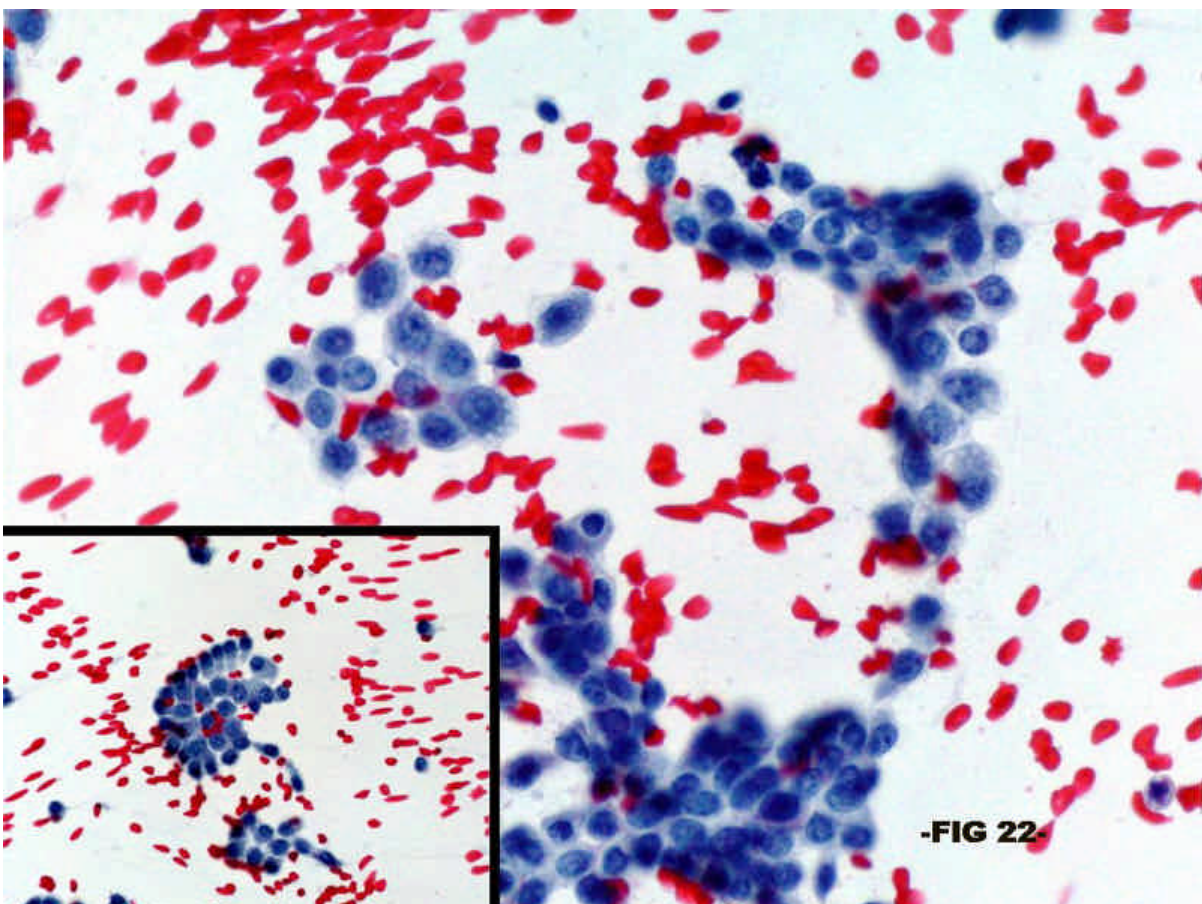


fig. 22 -

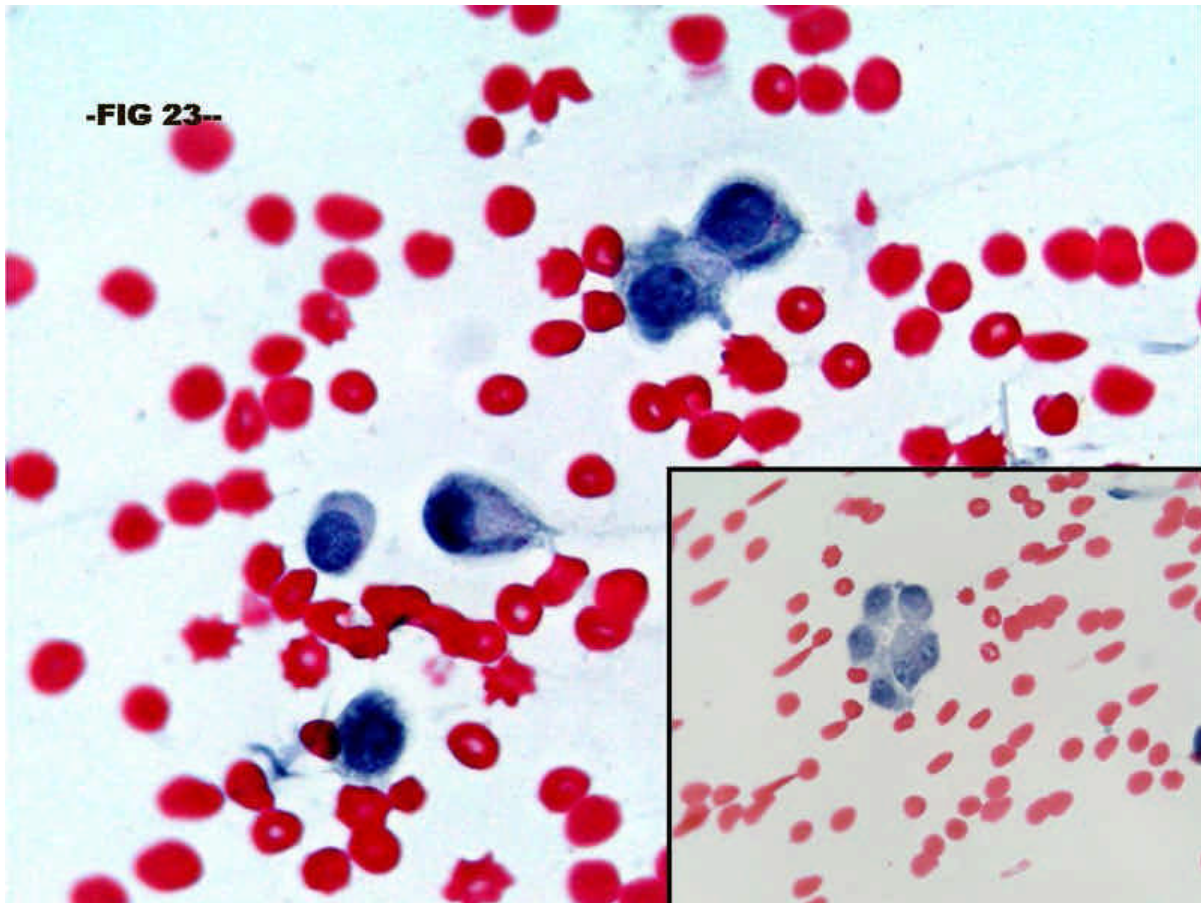


fig. 23 -

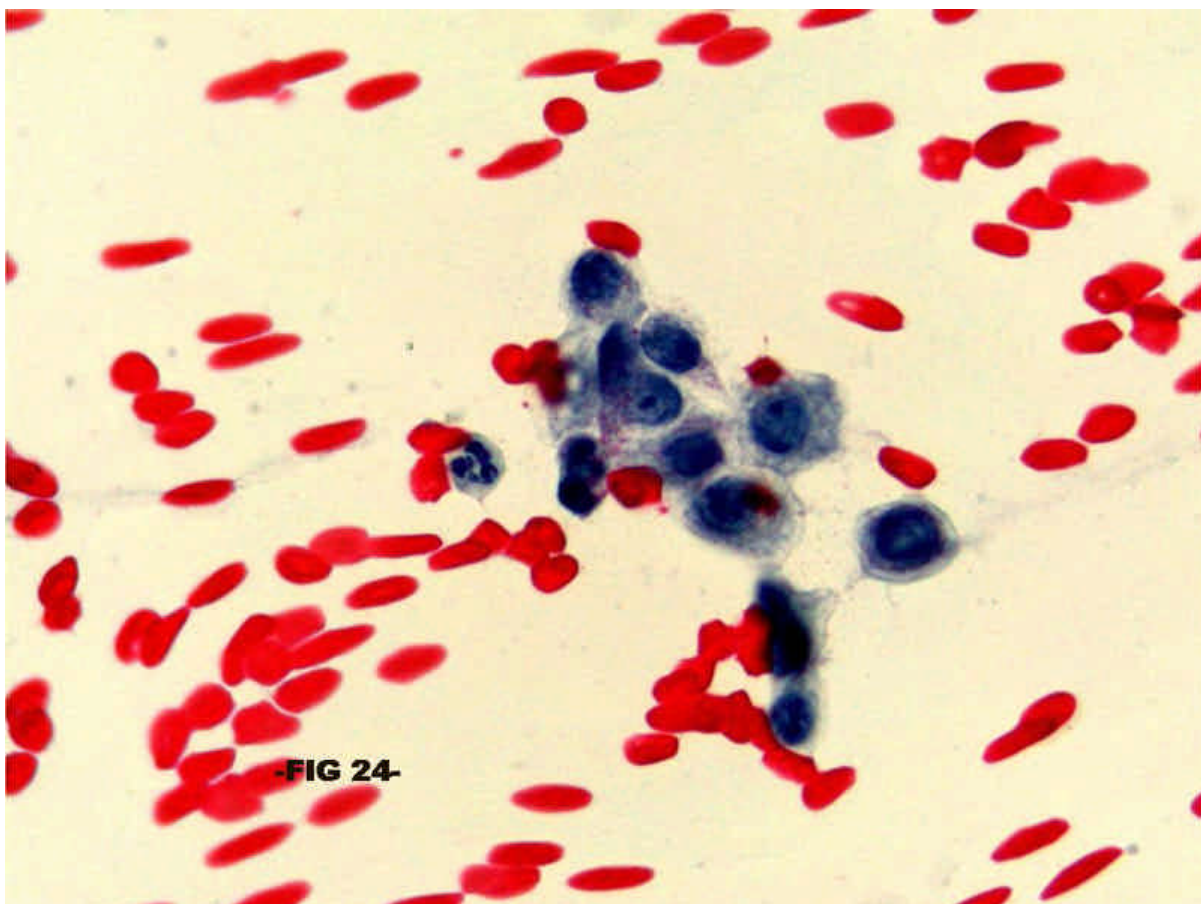


fig. 24 -

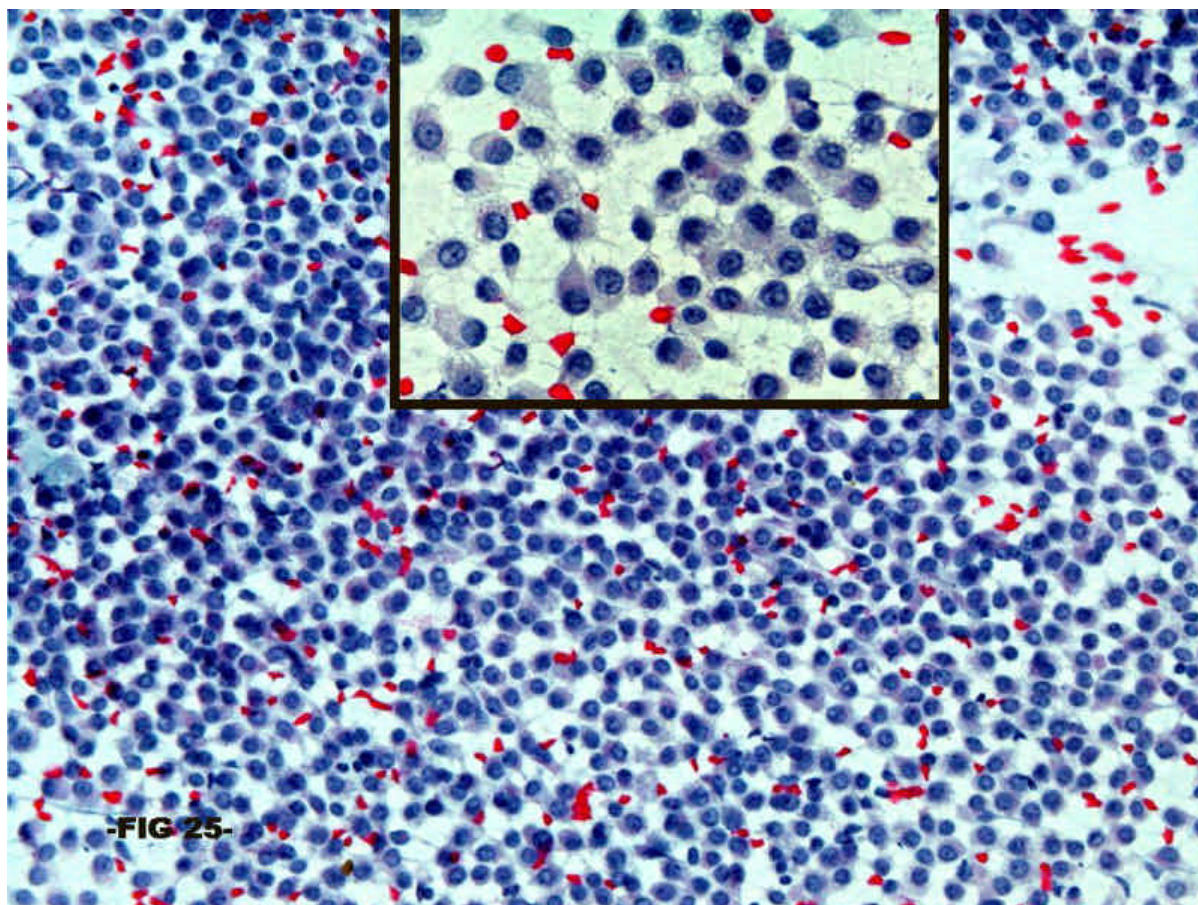


fig. 25 -

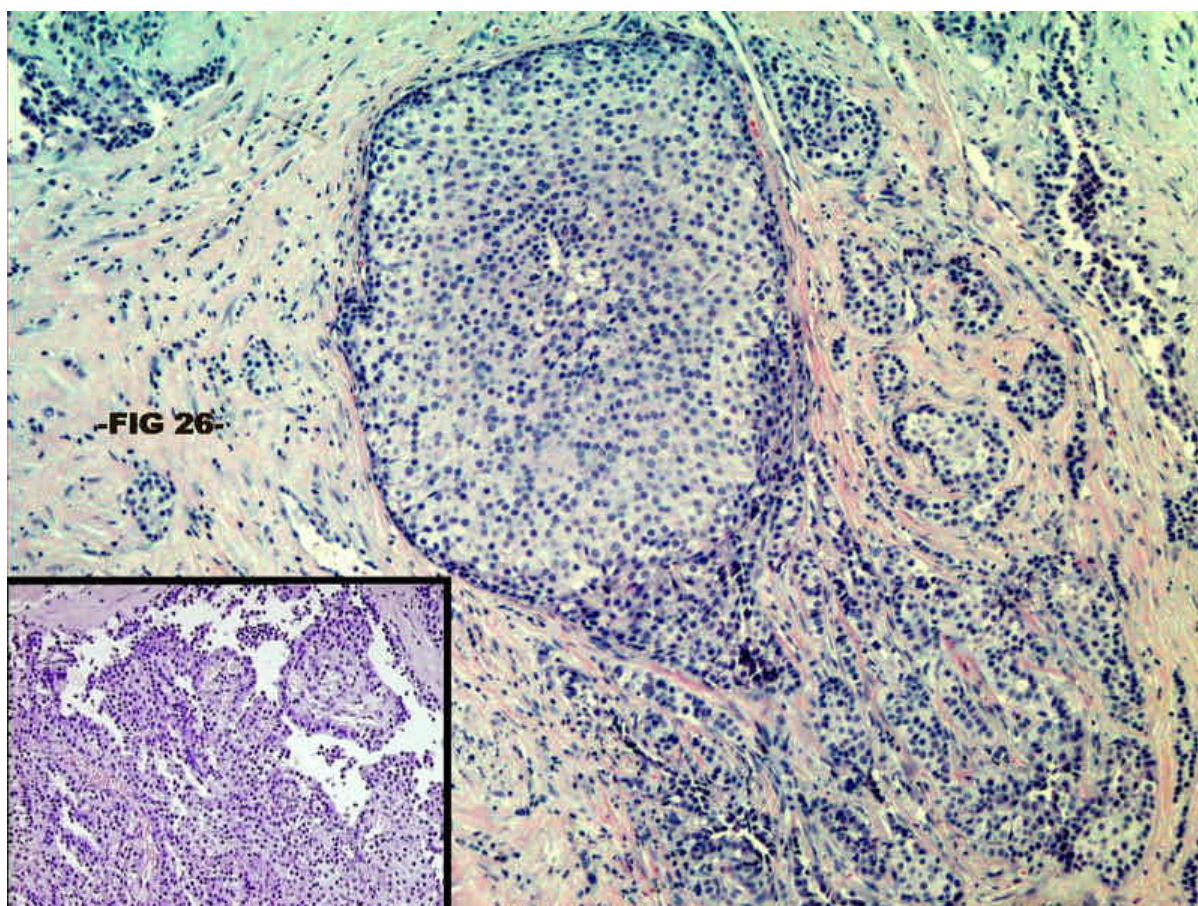


fig. 26 -

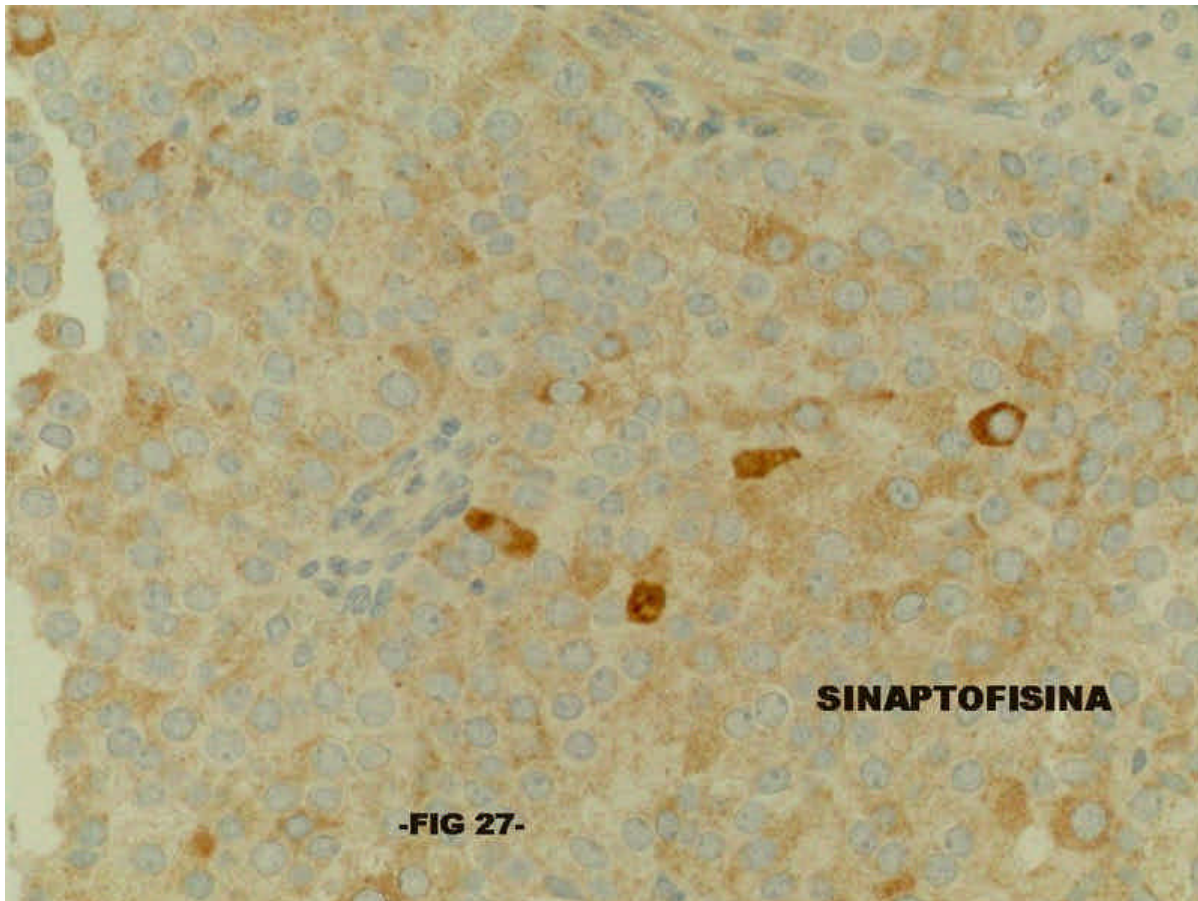


fig. 27 -

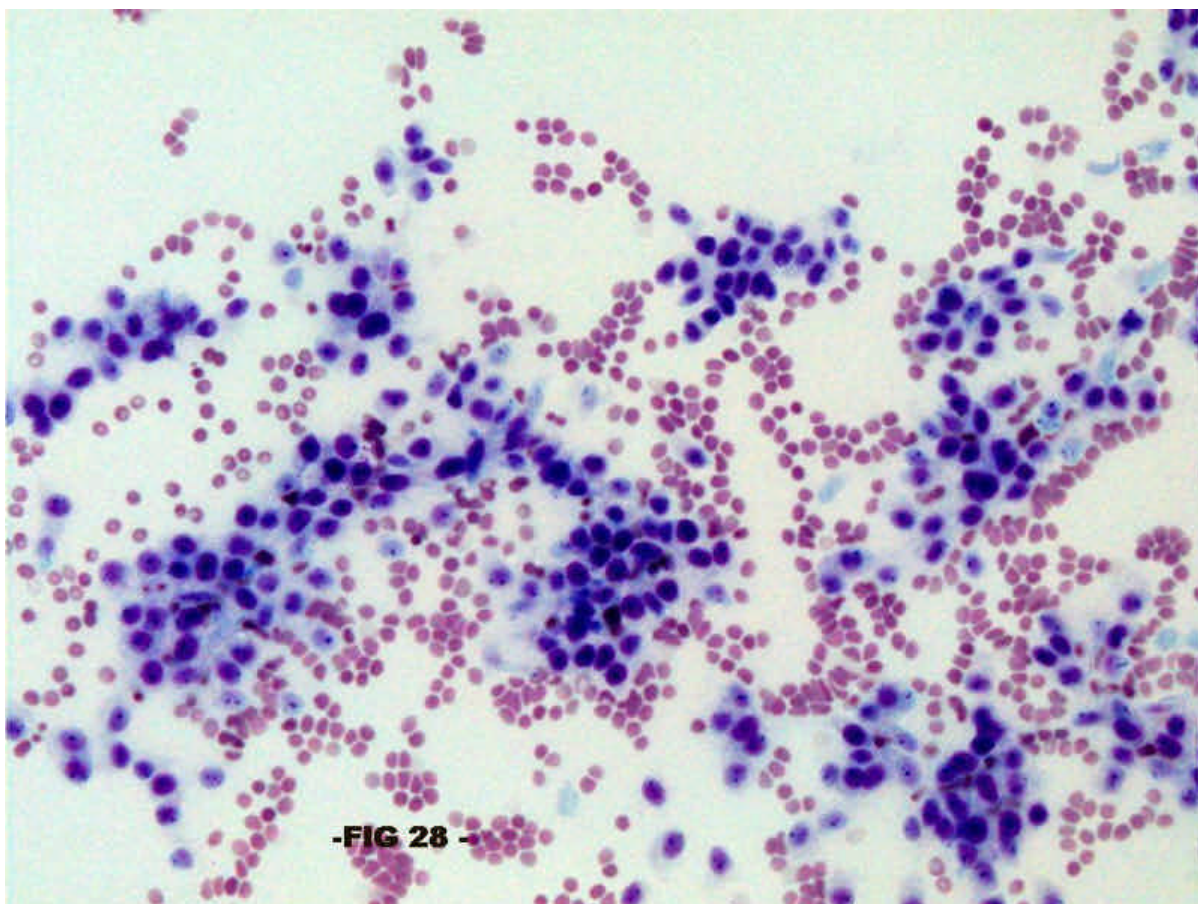


fig. 28 -

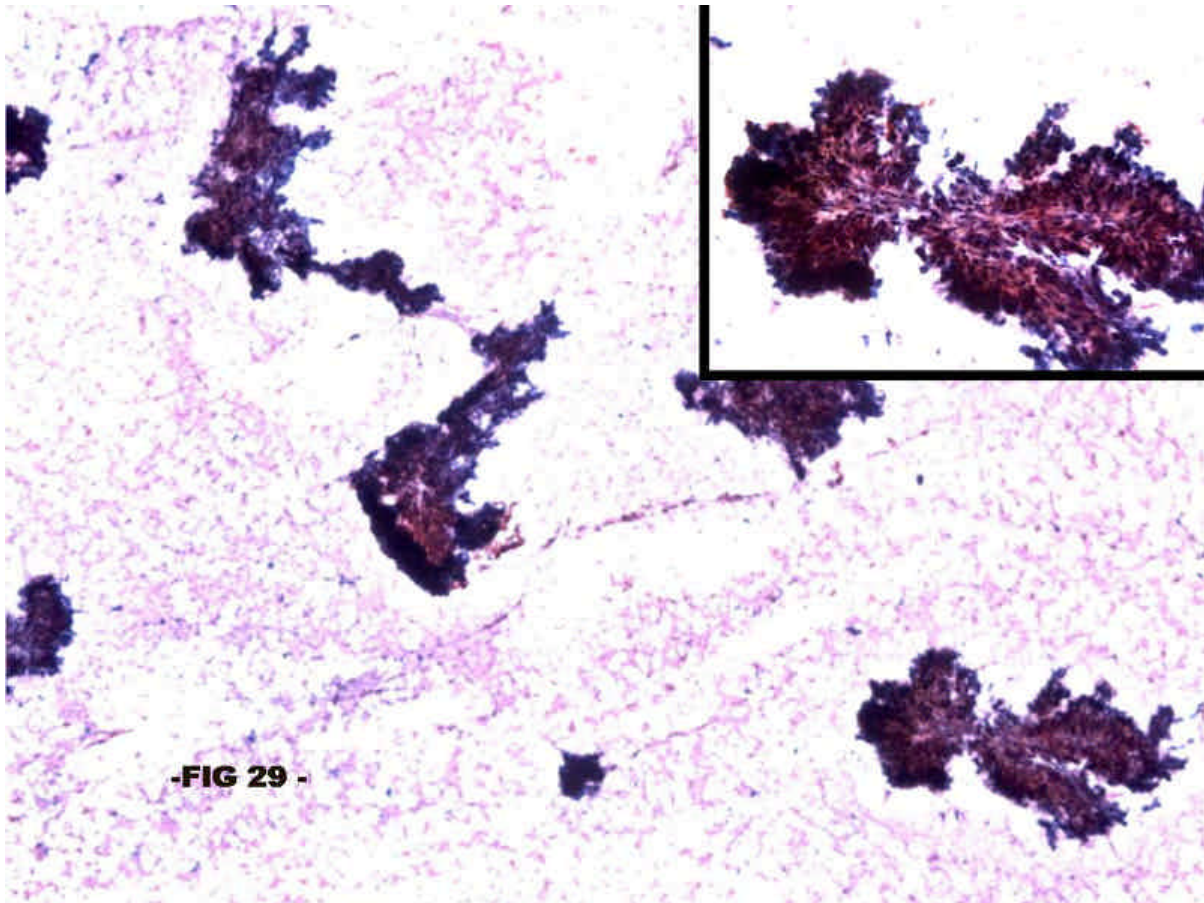


fig. 29 -

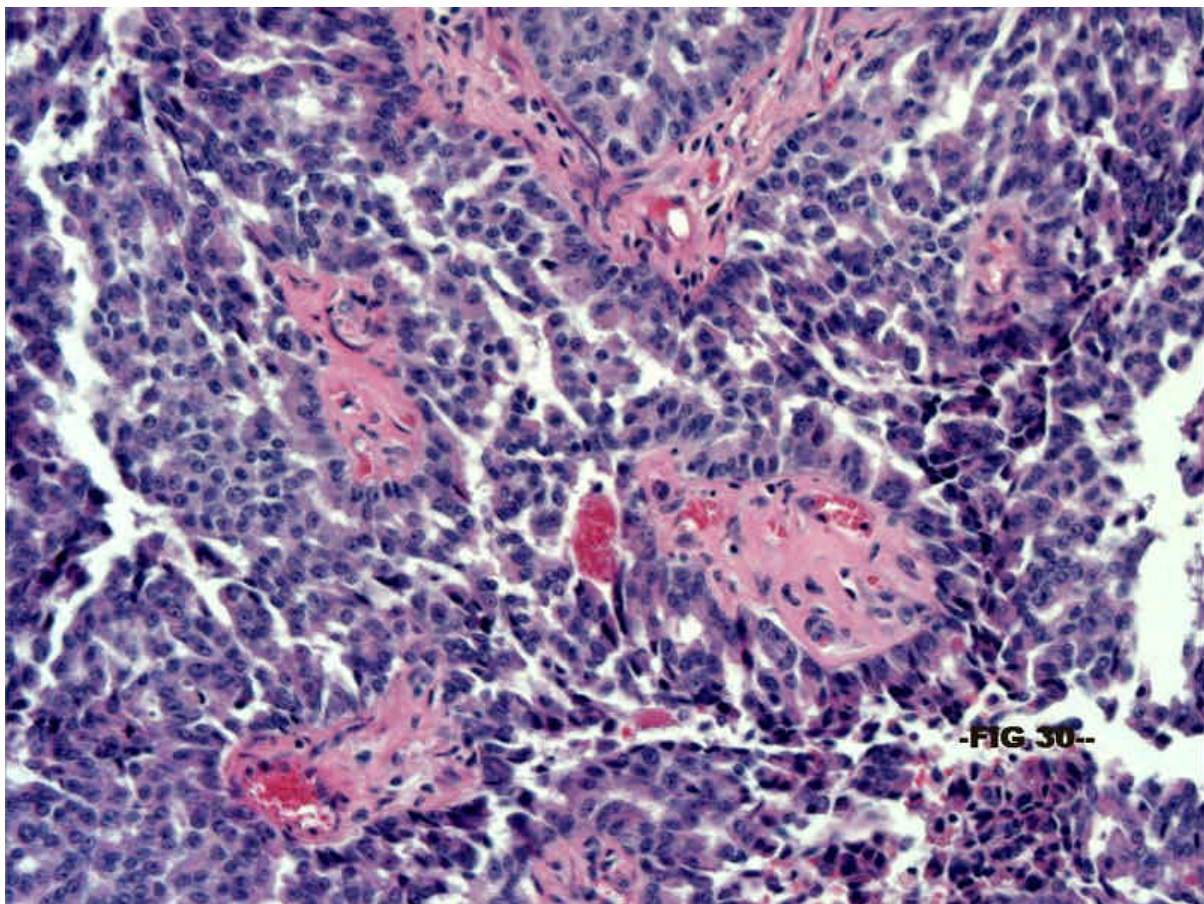


fig. 30 -

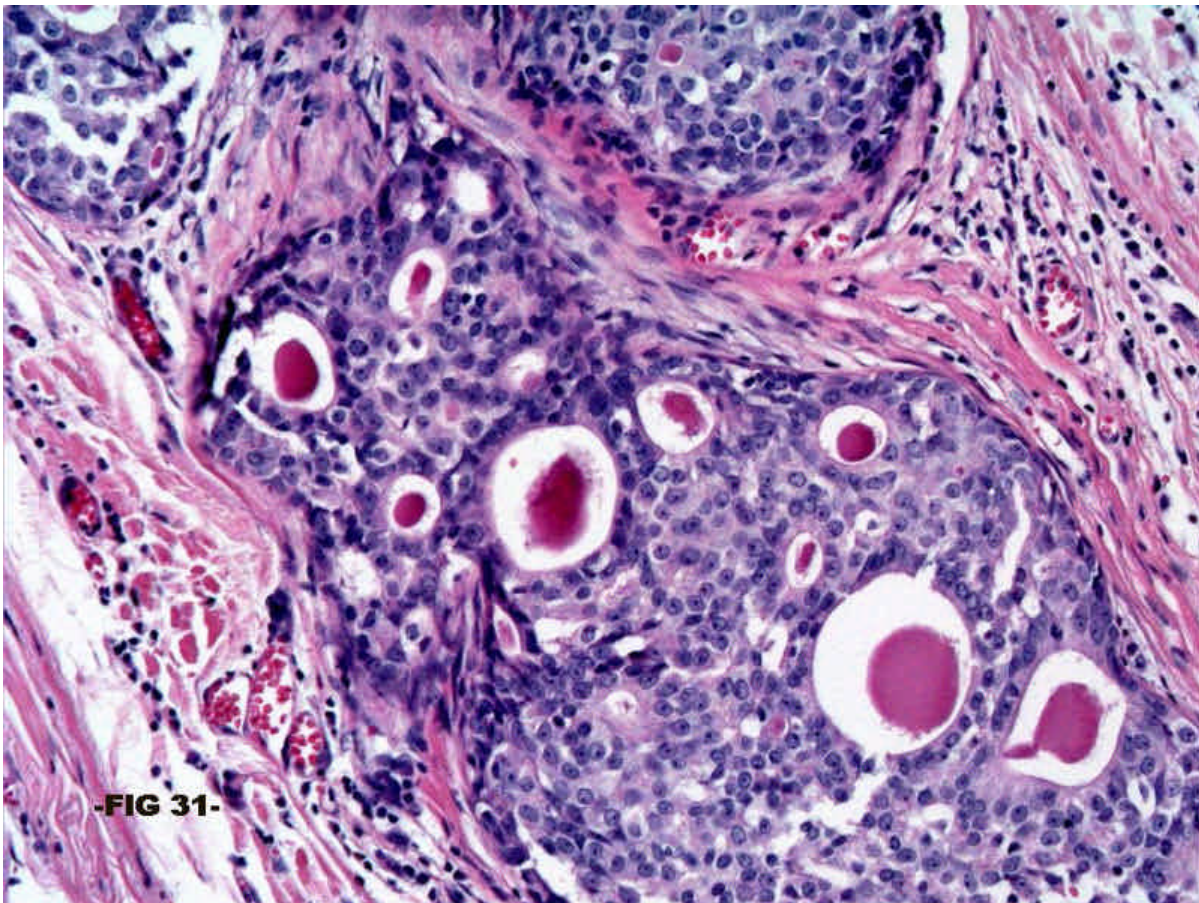


fig. 31 -

Carcinomas metastásicos

Los tumores malignos que metastatizan en la mama son poco frecuentes en la mujer y representan 0.4-2% de todos los tumores de la mama. Ocasionalmente, pueden ser la primera manifestación clínica del tumor lo cual puede conducir a error y ser considerado como primario.

La relación entre tumores primarios y metastásico es de 25:1, y los mas frecuentes son el carcinoma de próstata, adenocarcinoma de colon, carcinoma de la vejiga urinaria, melanoma maligno y linfoma. La presencia de patrones citomorfológicos inusuales debe de alertar al citopatólogo de que pueda tratarse de una neoplasia metastásica incluso sino es sospechada clínicamente.

.una historia clínica detallada, una correlación clínica y la inmunocitoquímica ayudan a realizar un diagnostico de certeza y de esta forma evitar cirugía innecesarias y aplicar tratamientos adecuados.

Para la realización de estudios inmunocitoquímicos del material procedente de la punción aspiración, lavamos la aguja de punción aspiración con Cytolit de Cytoc® y posteriormente se realizamos extensiones en la citocentrífuga Cytospin y aplicamos las distintas técnicas inmunocitoquímicas obteniendo buenos resultados.

Shukla R, Pooja B, Radhika S, Nijhawan R, Rajwanshi A

Fine-needle aspiration cytology of extramammary neoplasms metastatic to the breast. Diagn Cytopathol. 2005 Apr; 32(4):193-7.

Los carcinomas y sarcomas secundarios a tratamientos quimioterápicos o radiactivos han sido han descrito tal como puede ocurrir en las mujeres.