
Casos clínicos

0 I. González^a
M.C. Velasco^b
M. Sánchez^a
J. Gayete^c
A.B. Rodríguez^a
A. Román^a

Tumor mixto maligno mamario

^aServicios de Ginecología y ^bAnatomía Patológica.
^cCoordinador del Programa de Prevención Cáncer de Mama.
Valladolid.

Correspondencia:
Dr. I. González Blanco.
Hospital Universitario Río Hortega.
Avda. Santa Teresa, s/n. 47010 Valladolid.

Fecha de recepción: 22/6/01
Aceptado para su publicación: 27/12/01

Breast malignant mixed tumor

I. González, M.C. Velasco, M. Sánchez, J. Gayete, A.B. Rodríguez, A. Román. Tumor mixto maligno mamario. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(1):30-34.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de los anexos epidérmicos pueden dividirse en cuatro grupos, de acuerdo con su diferenciación: folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas. Su naturaleza puede ser benigna o maligna y pueden asentarse casi en cualquier localización corporal cubierta de piel¹.

Nuestra paciente fue diagnosticada de una masa mamaria que, clínicamente y por su tamaño se presentaba como un carcinoma de mama localmente avanzado; sin embargo, tras su extirpación quirúrgica y el correspondiente estudio anatomo-patológico la tumoración fue clasificada como un carcinoma cutáneo de diferenciación ecrina.

La ubicación en la glándula mamaria y las específicas características histológicas de este tumor hacen de este caso clínico un hallazgo muy raro y extremadamente infrecuente.

Este diagnóstico plantea dificultades técnicas resultantes de la multiplicidad de las lesiones y sus variantes, la presencia frecuente de dos o más estirpes

celulares y la complejidad de la nomenclatura actual².

No obstante, este tipo de tumoración mixta maligna cutánea presenta un comportamiento biológico semejante a las neoplasias infiltrantes del epitelio ductal mamario, y la posibilidad de invasión local, destrucción tisular y metástasis a distancia hacen que la vigilancia posquirúrgica se pueda establecer según los protocolos de seguimiento oncológico para el cáncer de mama³.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes personales

Apendicectomizada en infancia. Otosclerosis bilateral.

Antecedentes ginecológicos

Menarquia a los 14 años. Menopausia a los 52 años. Paridad: 2-0-0-2 (eutópicos).

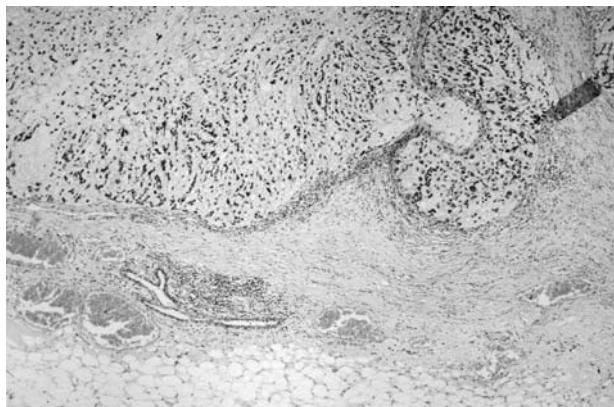


Figura 1. Tumoración expansiva limitando con parénquima mamario normal (HE 100).

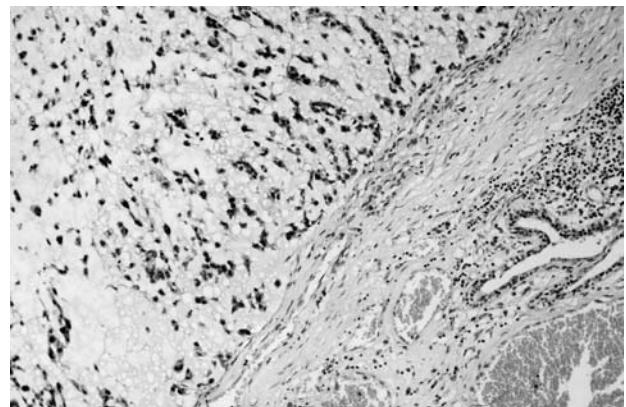


Figura 2. Estroma tumoral con sus características mixocondroides. Disposición de las células epiteliales en cordones y túbulos (HE 250).

Enfermedad actual

Paciente de 85 años de edad que es derivada desde atención primaria por el hallazgo casual de un nódulo de gran tamaño en la mama derecha.

Las glándulas mamarias son péndulas, globulosas y asimétricas debido a una tumoración que ocupa casi todo el cuadrante superoexterno de la mama derecha. El nódulo mamario tiene una consistencia dura, no está fijo a planos profundos pero sí a planos superficiales con una superficie cutánea muy fina pero sin llegar a ulcerarse. El pezón y la areola son normales. No existe evidencia clínica de afeción ganglionar axilar homolateral.

En la consulta ginecológica se realiza una biopsia con tru-cut que es informada como tejido intramamario con alteraciones morfológicas con características sugerentes de carcinoma coloide de mama. No se realiza estudio mamográfico ni ecográfico.

Ante este resultado se programa a la paciente para la realización de una mastectomía radical modificada con linfadenectomía axilar en niveles I y II.

El informe anatomico patológico posquirúrgico de toda la pieza describe un carcinoma con patrón citomorfológico de tumor mixto maligno de estroma mixocondroide. Macroscópicamente, se reconoce una tumoración de 10 cm de diámetro máximo, bien delimitada con quistificación hemorrágica y necrosis central que contacta con la superficie cutánea sin adherirse a ella.

Al examen microscópico la tumoración tiene una configuración multinodular con tractos colágenos

que la divide en lóbulos, está bien delimitada por un tejido mamario acorde con la edad de la paciente, con moderada fibrosis y discreto componente inflamatorio, y en donde no se reconoce ningún componente de carcinoma ductal *in situ*. Dicho tumor está formado por una matriz abundante de aspecto mixocondroide, en la que se reconocen células epiteliales tumorales sueltas o formando cordones sólidos, túbulos, pequeños quistes o formaciones tubuloalveolares. Son células de mediano y gran tamaño, con núcleos únicos o múltiples, densos, hipercromáticos, anaplásicos entre sí, con frecuentes mitosis típicas y atípicas. Tienen citoplasmas eosinófilos y la relación núcleo-citoplasma alterada (figs. 1 y 2).

En el tejido linfático axilar se aíslan 12 ganglios con histiocitosis sinusal sin componente infiltrativo tumoral.

Se complementa la histología básica con un estudio de inmunohistoquímica, en el cual se aprecia vimentina, S-100, A1/A3 y EMA positivo, colágeno IV positivo en la estroma tumoral delimitando el espacio pericelular y proteína ácida fibrilar positiva fuerte en las células tumorales sueltas. Actina y CAE negativos.

DISCUSIÓN

A partir de 1961, Hirsch y Helwig identifican a los anteriormente conocidos tumores mixtos malignos de los anejos cutáneos como siringoma condroide maligno, debido a la gran cantidad de tejido seme-

2 jante al cartílago y a las glándulas sudoríparas encontrados de forma ubicua en dichos tumores⁴. Desde entonces muy pocos casos se encuentran publicados en la bibliografía médica, siendo la serie de Barnett la más actualizada con la revisión de los 28 casos descritos y en donde no se menciona ninguna tumoración de localización mamaria, como es el caso de nuestra paciente.

Estos tumores tienen su origen en las glándulas sudoríparas con diferenciación ecrina y manifiestan un comportamiento biológico distinto dependiendo de su localización anatómica y su incidencia por sexos. Así, la variedad tumoral benigna es más frecuente en el varón y en localizaciones de cabeza y cuello; por el contrario, la variedad maligna es tres veces más frecuente en la mujer y prevalece en el tronco y las extremidades⁵.

Los trabajos sobre histogénesis de Varela-Durán han demostrado que estas tumoraciones están constituidas por células epiteliales y mioepiteliales, las primeras con diferenciación predominante hacia el epitelio de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas y las últimas son las responsables de la producción de la gran cantidad de matriz mixocondroide que caracteriza el tumor. Concurren elementos histogenéticos comunes con un tipo de tumoración de las glándulas salivares mayores, denominado "adenoma pleomorfo", por lo que estas neoplasias se denominaban hace años tumores "tipo glándula salivar"^{6,7}.

Clínicamente, se descubren como un nódulo de mediano tamaño, de crecimiento habitualmente lento, con o sin dolor y sin aumento de su incidencia con la edad, ya que hay casos descritos desde los 14 a los 80 años. El asentamiento topográfico ha sido muy diverso, variando desde el cuero cabelludo, la cara y el cuello hasta la región sacra, los glúteos, el pubis o la espalda⁸.

Su evolución en el tiempo es impredecible y habitualmente presentan un potencial de diseminación tanto linfático como vascular. Sus metástasis pueden ser linfáticas locoregionales o viscerales a distancia, sobre todo en el pulmón y los huesos, suelen presentar idéntica morfología a la lesión primaria y pueden ocasionar la muerte del paciente⁹. Se han documentado casos en donde el período de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el hallazgo de metástasis ha sido de casi 17 años.

Existen discrepancias entre los diferentes estudios sobre en qué hallazgos histopatológicos asentar el

poder de metastatización tumoral. Para algunas escuelas se debe al pleomorfismo celular, al número de mitosis y a la cantidad de células tumorales separadas del núcleo tumoral principal; otros autores refieren que el verdadero potencial maligno reside en la presencia de una gran cantidad de matriz mucoide y condroide escasamente diferenciada^{8,10}.

El diagnóstico anatomo-patológico poscirugía es la base del diagnóstico certero. Los criterios diagnósticos histológicos establecidos por Harrist para los tumores mixtos malignos de piel se mantienen vigentes en la actualidad y son los siguientes¹¹:

- El origen tumoral debe asentarse dentro de la dermis o en la superficie del tejido celular subcutáneo.
- Debe presentar de manera conjunta elementos epiteliales y mesenquimatosos.
- Debe existir una diferenciación apocrina o ecrina del componente epitelial que habitualmente presentará una atipia citológica, un aumento de la tasa de mitosis y la invasión del tejido subyacente.
- Debe aparecer una diferenciación mixomatosa y cartilaginosa del componente estromal que demostrará unos hallazgos histológicos benignos.

En determinadas ocasiones se ha llegado a establecer el diagnóstico exacto mediante análisis citomorfológico derivado del uso de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Está constatada una mayor precisión diagnóstica en el extendido citológico con la tinción de May-Grünwald-Giemsa en relación al Papanicolaou, en donde se observan varios grupos de células epiteliales ordenadas como cordones malformados y, ocasionalmente, con estructura glandular junto a abundante estroma mixoide carmesí¹². No obstante, queremos hacer constar la gran dificultad diagnóstica de estas tumoraciones en las biopsias citológicas o histológicas prequirúrgicas, debido a que son tumoraciones grandes en las que no es infrecuente tener áreas con extensa necrosis en donde suelen existir estructuras celulares desvitalizadas no válidas para un diagnóstico inequívoco.

Los criterios inmunohistoquímicos apoyan un origen de la tumoración sobre un tumor mixto malignizado a pesar de compartir datos comunes con el carcinoma ductal de mama. Es una tumoración habitual de las glándulas salivares mayores pero que

puede desarrollarse a partir de los anejos cutáneos. La localización superficial de la lesión contribuye a confirmar el diagnóstico. A la vez, las células mioepiteliales normales expresan citoqueratinas positivas y proteína ácida fibrilar negativa, y en las células epiteliales malignas proteína ácida fibrilar positiva^{13,14}.

En relación con el diagnóstico diferencial se incluyen el condrosarcoma mixoide extraesquelético, el adenocarcinoma mucinoso y el ependimoma mixopapilar; en estos casos la presencia de material extracelular PAS positivo apoya los dos primeros diagnósticos; también se diferencia de otros tumores mesenquimatosos, como el condroma cutáneo y el cordoma metastásico, ya que estas formaciones no tienen componente epitelial. Respecto a los tumores mamarios se diferenciarán del carcinoma ductal infiltrante tipo coloide puro y del carcinoma adenoide quístico^{15,16}.

Otra diferenciación con menor incidencia podría ser la metástasis de un tumor mixto maligno de glándula salival, si bien las lesiones que metastatizan en la mama lo hacen infrecuentemente y de forma múltiple, bilateral y con un crecimiento nodular centípeto.

En lo que se refiere a su tratamiento, las series publicadas presentan una alta tasa de afección linfática regional en el momento del diagnóstico en torno al 50-60%, por lo que la escisión quirúrgica amplia, con o sin injerto cutáneo posterior, y la disección ganglionar regional forman el grueso de la terapia básica.

En nuestra paciente el tratamiento realizado consistió en una mastectomía radical con linfadenectomía axilar en niveles I-II. Con ello se cumplen las premisas de escisión quirúrgica amplia con bordes de seguridad y la exéresis de los vasos linfáticos regionales axilares. Esta indicación terapéutica traduce un hábito quirúrgico encaminado a favorecer un

buen control locorregional de la enfermedad y una adecuada estadificación oncológica que nos facilitará una valoración pronóstica, más que la necesidad de un tratamiento adyuvante.

Extrapolando la similitud biológica con el cáncer infiltrante de mama, podemos decir que la neoplasia pertenece a un estadio IIB y se especifica una supervivencia del 75% a los 5 años.

Muchas series mencionan una elevada tasa de recidiva local, aun en pacientes con extirpación linfática regional, lo que ha provocado que diversos autores hayan empleado la radioterapia y la quimioterapia para intentar mejorar el pronóstico de estos enfermos.

Respecto a la quimioterapia, no existe un protocolo universal y se han utilizado varias asociaciones farmacológicas (vinblastina y vincristina o ciclofosfamida, fluorouracilo y prednisona) en casos de enfermedad diseminada o metastásica, con un buen beneficio aparente pero sin un impacto real sobre la supervivencia global.

En relación con la radioterapia (acelerador de electrones o braquiterapia), se cree que es un tratamiento adyuvante para tumores con un gran comportamiento agresivo locorregional y en donde se ha comprobado que es bien tolerado, no tiene una excesiva toxicidad y mejora el control local, lo cual alarga el intervalo libre de enfermedad aunque no se produzca un aumento de la supervivencia¹⁷. También se utiliza junto a la reescisión quirúrgica como rescate de las recurrencias locales.

Podemos concluir que se trata de una neoplasia cutánea muy poco frecuente y de un claro carácter maligno, aunque no por ello desconocida. El estudio histológico determina su diagnóstico, evolución clínica y pronóstico, y establece las pautas de tratamiento complementario sobre las que intentar garantizar la mejor calidad y esperanza de vida para dichos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy GF, Elder DE. *Atlas of tumor pathology. Non-melanocytic tumors of the skin.* 3rd ed. Washington DC: AFIP, 1991; p. 93-4.
2. Elder DE. *Lever. Histopatología de la piel.* 8^a ed. Buenos Aires: InterMédica, 1997; p. 651-98.
3. Harrist TJ, Arezt TH, Mihm MC Jr. Malignant chondroid syringoma. *Arch Dermatol* 1981;117:719.
4. Hirsch P, Helwig EB. Chondroid syringoma. Mixed tumor of skin salivary gland type. *Arch Dermatol* 1961;84:177-89.
5. Redono C, Rocamora A, Villoria F, García M. Malignant mixed tumor of the skin, malignant chondroid syringoma. *Cancer* 1982;49:1690-6.
6. Varela-Durán J, Díaz-Flores L, Varel-Núñez R. Ultrastructure of chondroid syringoma: role of the myoepithelial cell in the development of the mixed tumor of the skin and soft tissue. *Cancer* 1979;44:148-56.
7. Huebner G, Klein HJ, Kleinasser O, Schiefer HG. Role of myoepithelial cells in the development of salivary gland tumors. *Cancer* 1971;27:1255-61.
8. Barnett MD, Wallack MK, Zuretti A, Mesia L, Emery RS, Berzon AM. Recurrent malignant chondroid syringoma of the foot: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2000;23:227-32.
9. Kiely JL, Dunne B, McCabe M, McNicholas WT. Malignant chondroid syringoma presenting as pulmonary nodules. *Thorax* 1997;52:395-6.
10. Ishimura E, Iwamoto H, Kobashi Y, Yamabe H, Ichijima K. Malignant chondroid syringoma. *Cancer* 1983;52:1966-73.
11. Trown K, Heenan PJ. Malignant mixed tumour of the skin: malignant chondroid syringoma. *Pathology* 1994;26:237.
12. Misra K, Agarwal S. Fine needle aspiration cytology of malignant chondroid syringoma: a case report. *Acta Cytol* 1998;42:1155-8.
13. Nakayama H, Miyazaki E, Hiroi M, Kiyoku H, Naruse K, Enzan H. So-called neoplastic myoepithelial cells in chondroid syringoma/ mixed tumor of the skin: their subtypes and immunohistochemical analysis. *Pathol Int* 1998;48:245-53.
14. Metzler G, Schaumburg-Lever G, Hornsttin O, Rassner G. Malignant chondroid syringoma: immunohistopathology. *Am J Dermatopathol* 1996;18:86.
15. Bates AW, Baithun SI. Atypical mixed tumor of the skin: histologic, immunohistochemical and ultrastructural features in three cases and review of the criteria for malignancy. *Am J Dermatopathol* 1998;20:35-40.
16. Betta PG, Spinoglio G. Benign mixed salivary-type tumour of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:304-6.
17. Hong JJ, Elmore JF, Drachenberg CI, Jacobs MC, Salazar OM. Role of radiation therapy in the management of malignant chondroid syringoma. *Dermatol Surg* 1995;21:781-5.