

Melanoma y carcinoma mamario canino, tumor por colisión o un ejemplo de plasticidad fenotípica de las células neoplásicas (Melanoma and canine mammary carcinoma, collision tumor or an example of phenotypic plasticity of neoplastic cells)

Merlo, Winnie A.: Servicio de Diagnóstico Histopatológico y Citológico. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes. Argentina | **Insfrán, Rosa M.:** Servicio de Diagnóstico Histopatológico y Citológico. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes. Argentina | **Brem, José C.:** Servicio de Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes. Argentina | **Peralta, Luis O.:** Servicio de Cirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes. Argentina | **Rosciani, Adriana S.:** Servicio de Diagnóstico Histopatológico y Citológico. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes. Argentina.

E-mail: asrosciani@gmail.com

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de raza Maltés, que presentó una tumoración mamaria con un vaso linfático dilatado y de color negruzco. Se realizaron citodiagnóstico, análisis clínicos, ecografía abdominal y radiografía torácica. El diagnóstico citológico fue vinculable a Melanoma. Luego se efectuó la mastectomía parcial y el análisis histopatológico e inmunohistoquímico reveló la proliferación de dos poblaciones diferentes de células neoplásicas malignas. El componente melanocítico estaba representado por células epitelioides y en forma de huso, con diferente grado de pigmentación y que se inmunomarcaron con S100, antígeno asociado al melanoma (melan A), anticuerpos anti Melanoma (HMB45) y el componente carcinomatoso, eran células neoplásicas organizadas en ductos, positivas a anti Citoqueratina 7, anti Antígeno de Membrana Epitelial (EMA) y S100, con embolización linfática y sanguínea y con metástasis en nódulos linfáticos. La yuxtaposición de dos tumores histomorfológicamente distintos es relativamente rara, se han reportado diferentes casos en medicina humana y sólo unos pocos en veterinaria. Se plantea el problema de considerarlo un tumor de colisión o la transdiferenciación de un clon neoplásico en fenotipos diferentes. Se ha probado en medicina humana que dos tumores morfológicamente distintos surgieron del mismo precursor y se sugiere que los diferentes fenotipos pueden deberse en parte, a la aparición de alteraciones genéticas adicionales. La notable plasticidad fenotípica del melanoma también fue demostrada en otros casos, hacia carcinoma escamoso y rhabdomyosarcoma. Hasta donde saben los autores, esta es la primera comunicación de un melanoma y carcinoma mamario por colisión (o transdiferenciación) en un canino.

Palabras clave: Melanoma | Carcinoma Mamario | Tumor por Colisión | Transdiferenciación Neoplásica | Caninos

Abstract

A female Maltese patient presented a breast mass with a dilated and blackish lymphatic vessel. The cytodiagnosis, clinical analysis, abdominal ultrasound and chest radiography were performed. The cytological diagnosis was linked to Melanoma. Partial mastectomy was done. The histopathological and immunohistochemical analysis revealed the proliferation of two different populations of malignant neoplastic cells. The melanocytic component was represented by epithelioid and spindle-shaped cells, with different degrees of pigmentation. They were immunolabelled with S100, melanoma-associated antigen (melanin A) and anti-Melanoma antibodies (HMB45). While carcinomatous cells were organized in ducts, positive for anti Cytokeratin 7, anti Epithelial Membrane Antigen (EMA) and S100, with lymphatic and blood embolization and lymph node metastases. The juxtaposition of two histomorphologically distinct tumors is relatively rare, different cases have been reported in human medicine and only a few in veterinary medicine. The problem is considering it a collision tumor or the transdifferentiation of a neoplastic clone in different phenotypes. It has been proven in human medicine that two morphologically distinct tumors arose from the same precursor and it is suggested that the different phenotypes may be due, in part, to the appearance of additional genetic alterations. The remarkable phenotypic plasticity of melanoma was also demonstrated in other cases, to squamous cell carcinoma and rhabdomyosarcoma. As far as the authors know, this is the first communication of a melanoma and mammary carcinoma by collision (or transdifferentiation) in a canine.

Keywords: Melanoma | Mammary Carcinoma | Collision Tumor | Neoplastic Transdifferentiation | Canine

INTRODUCCION

La presencia simultánea (coexistencia) de dos neoplasias, generalmente de diferente estirpe histológica afectando a un mismo órgano o tejido (tumor de colisión) es un hecho infrecuente (García *et al.*, 2009). Se han descrito como tumores de colisión a neoplasias malignas primarias ocurriendo en el mismo sitio y al mismo tiempo (Boyd y Rapini, 1994), reportándose diferentes casos en medicina humana y sólo unos pocos en veterinaria (Medeiros *et al.*, 2015; Rodríguez *et al.*, 2016).

Comúnmente se observa diferenciación divergente en cánceres que se originan en células pluripotenciales como teratomas, blastomas y tumores del estroma del cordón sexual, pero también se menciona en carcinomas uroteliales, tumores neuroendocrinos, sarcomas histiocíticos y melanomas. Banerjee y Eyden (2008) revisan este fenómeno puntualmente en los melanomas, mencionando diferenciación fibrosarcomatosa, leiomiomasarcomatosa, rhabdomyosarcomatosa, osteocartilaginosa, ganglioneuroblástica, neuroendocrina y posiblemente carcinomatosa. Jalas *et al.* (2011) demuestran que dos tumores morfológicamente distintos (melanoma y adenocarcinoma) surgen del mismo precursor, sugiriendo que los diferentes fenotipos pueden deberse en parte, a la aparición de alteraciones genéticas adicionales durante el proceso de carcinogénesis y metástasis.

Por otro lado, el rasgo más destacado de las neoplasias mamarias caninas, es su marcado pleomorfismo histológico y su comportamiento biológico variable (Goldschmidt

et al., 2011). Existen infinidad de trabajos destinados a demostrar el origen de los distintos componentes tisulares que se pueden observar en los carcinomas complejos y mixtos, tan comunes en la perra (Sorenmo *et al.*, 2011). Sin embargo, en toda la casuística reportada en glándula mamaria canina, no se han hallado otros ejemplos (hasta donde entienden los autores) de proliferación simultánea de células adenocarcinomas y células melánicas neoplásicas. Recientemente, Rodríguez *et al.* (2016) proponen como tumor por colisión a un melanoma y carcinoma escamoso en la boca de un perro.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de una paciente canina, hembra, de raza Maltés, pelaje blanco y de nueve años de edad que presentaba un tumor de aproximadamente un centímetro de diámetro mayor, ubicado entre la mama abdominal posterior e inguinal izquierdas. A la exploración evidenciaba además, un cordón de color negruzco por debajo de la piel, compatible con un vaso linfático que recorría parte de la cadena mamaria hasta la deformación mencionada. Se tomaron muestras por punción con aguja fina (PAF) de la tumoración (coloreadas con hematoxilina y eosina); se realizaron análisis clínicos, ecografía abdominal y radiografía torácica. El citodiagnóstico fue vinculable a Melanoma. Ante el aumento de tamaño de la deformación, que comprometía ambas mamas (Figura 1) se efectuó la mastectomía parcial de la cadena mamaria izquierda (Figura 2) y el análisis histopatológico e inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica.



Figura 1: Hembra canina con tumoración (flecha) entre las mamas abdominal posterior e inguinal izquierda y compromiso de vaso linfático de color negruzco (flecha).



Figura 2: Pieza de mastectomía. Compromiso del parénquima mamario de glándulas inguinal y abdominal posterior de color negro (flechas).

Los preparados histológicos mostraron glándula mamaria con arquitectura alterada por la proliferación de células neoplásicas de origen y aspecto diferentes (Figura 3). Un grupo predominante de células que se distribuían difusamente y eran pleomórficas, presentando aspecto epitelióide, fusiforme y en ocasiones evidenciaban vacuolas claras y en otras, pigmento parduzco (melánico) en cantidades variables en el citoplasma. Presentaban macrocariosis, nucléolos evidentes y figuras de mitosis típicas y atípicas (Figura 4). Dichas células se encontraban formando émbolos en vasos linfáticos y sanguíneos. Estas áreas compatibles con melanoma fueron positivas a la inmunomarcación con anticuerpos anti Melanoma (HMB45) (Figura 5), anti Melan A (Figura 6) y anti S100. Por otro lado, se observó la proliferación de células neoplásicas de aspecto epitelial, formando luces glandulares atípicas las cuales fueron inmunomarcadas con anti Citoqueratina 7 (CK 7) (Figura 7), anti Antígeno de Membrana Epitelial (EMA) (Figura 8) y también con anti S100. Sólo este último marcador fue positivo en todas las áreas, el resto de los anticuerpos, no se superpuso en los distintos tipos celulares. Los nódulos linfáticos evidenciaron infiltración y proliferación de células neoplásicas. Se encontró embolización linfática y sanguínea y metástasis en nódulos linfáticos regionales.

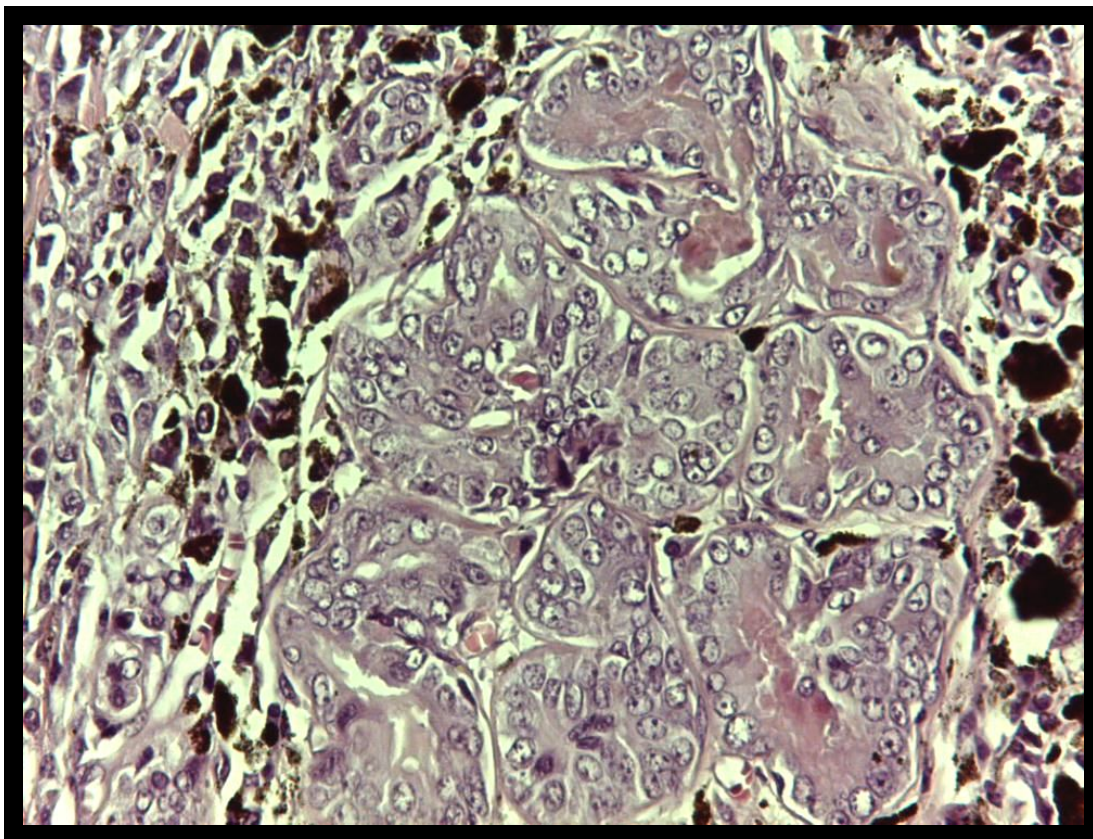


Figura 3: Proliferación simultánea de células neoplásicas melanocíticas y epiteliales (H y E, 400x).

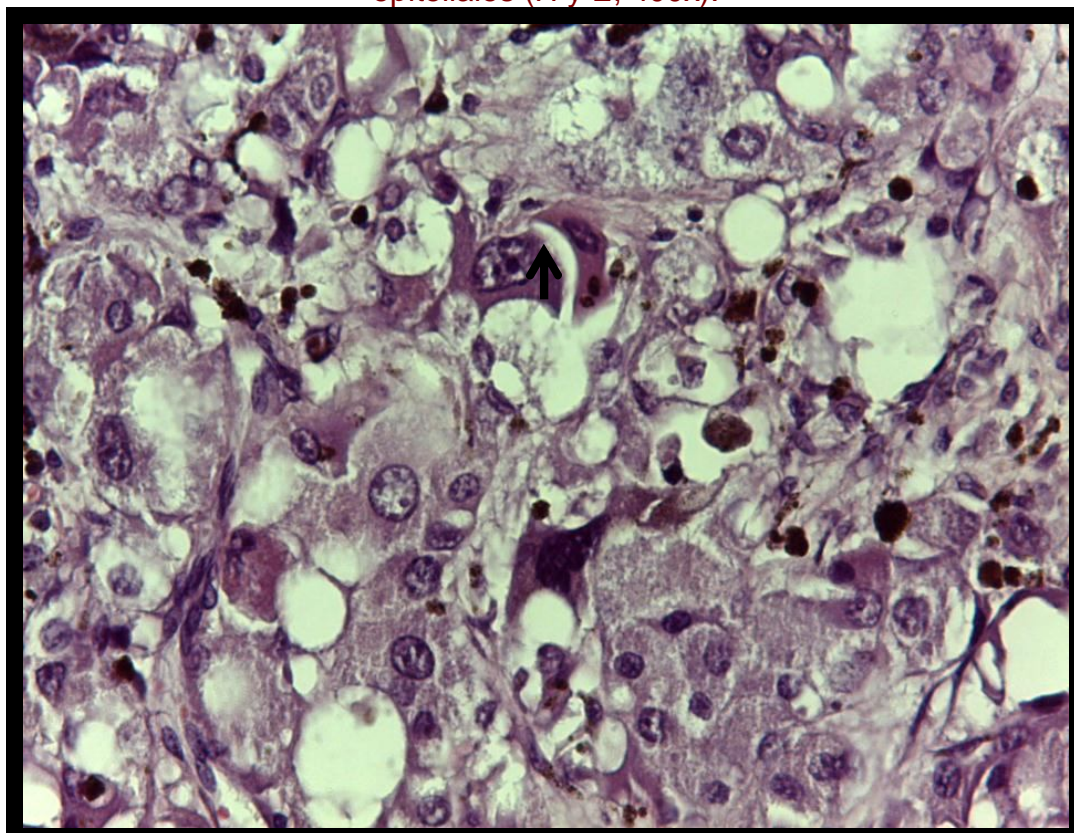


Figura 4: Detalle del Melanoma. Células anaplásicas con macrocariosis y nucléolos evidentes (flecha). Algunas con melanina en el citoplasma (H y E, 1000x).

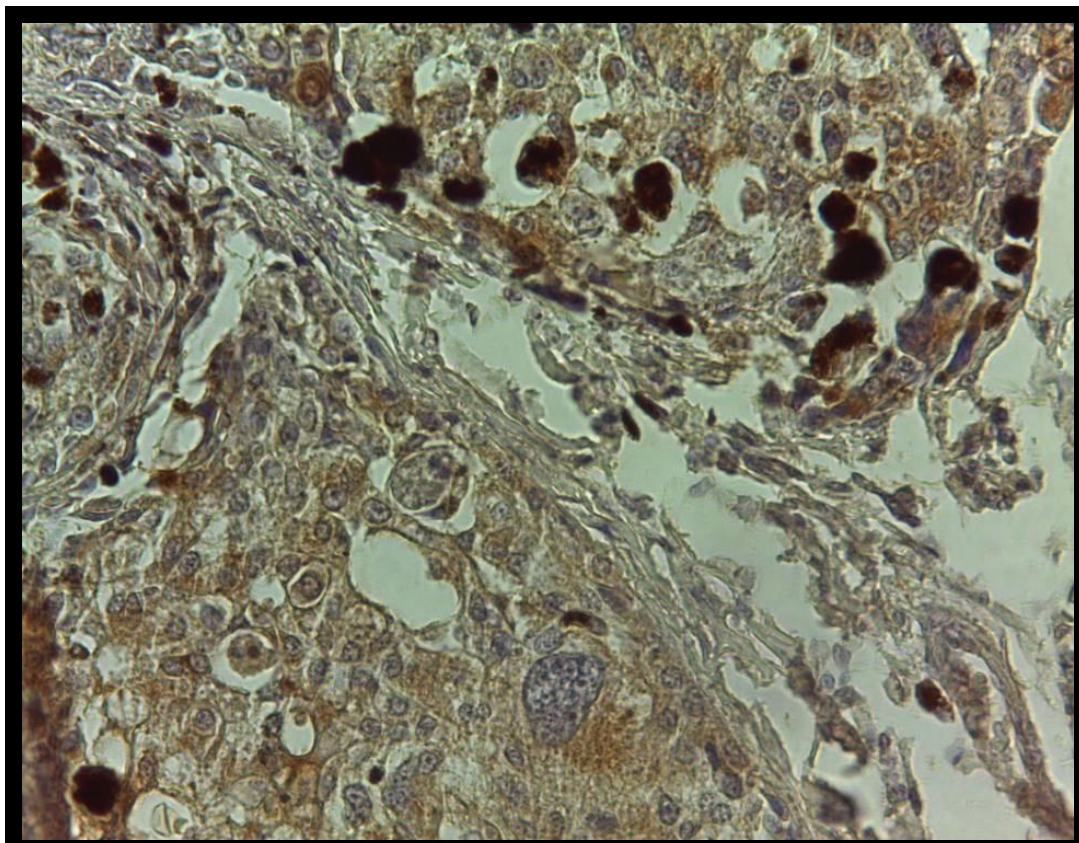


Figura 5: Marcación citoplasmática de las células melánicas (HMB45, 1000x).

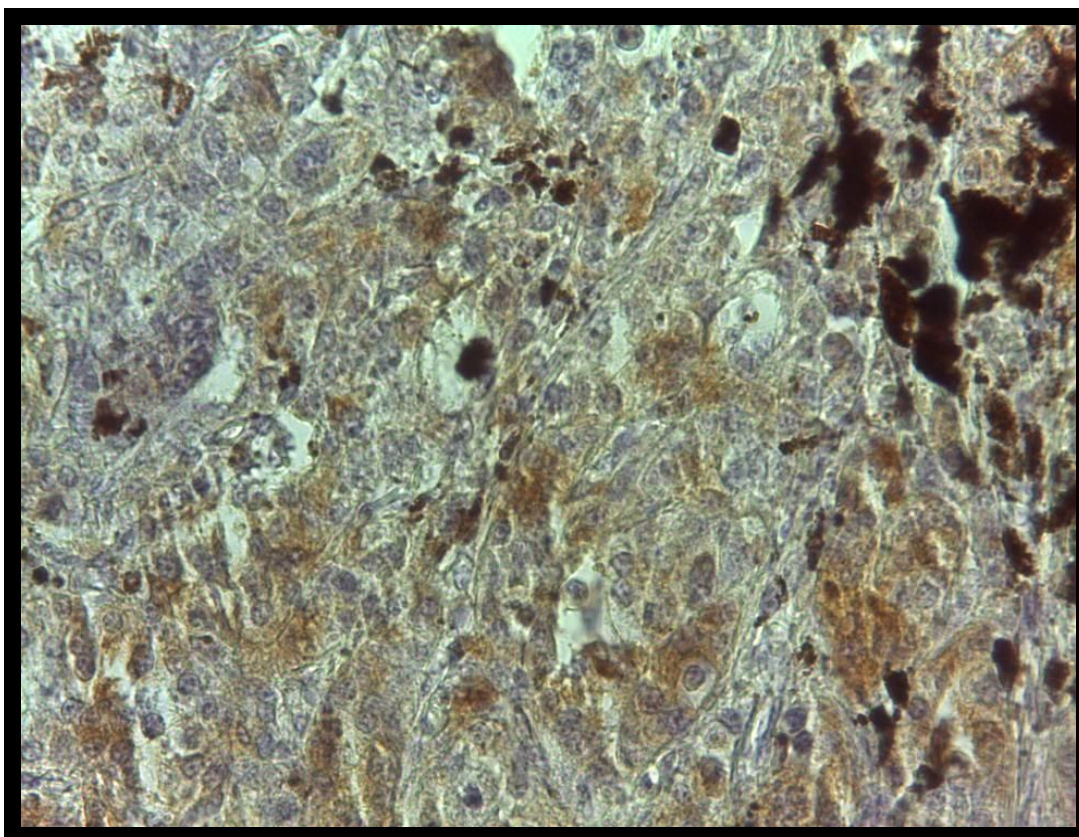


Figura 6: Marcación positiva de los citoplasmas de las células neoplásicas identificadas como melanoma (Melan A, 1000x).

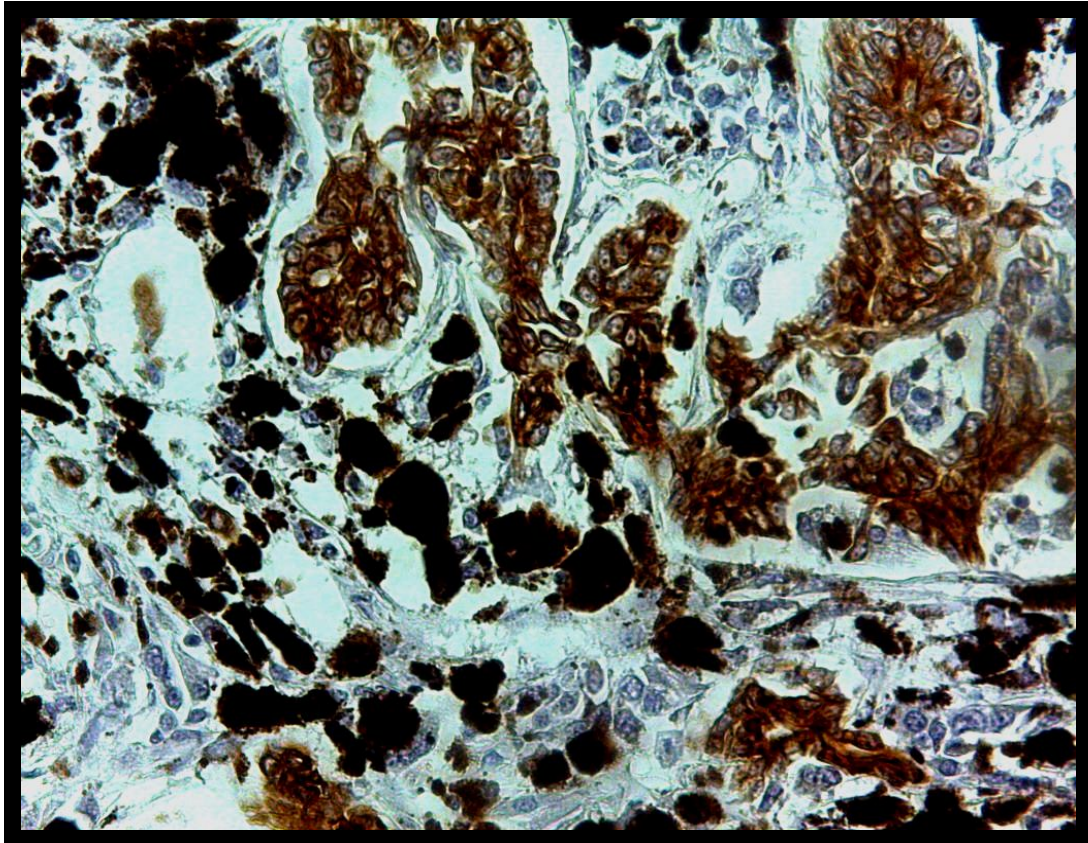


Figura 7: Marcación de las células epiteliales neoplásicas (CK 7, 400x).

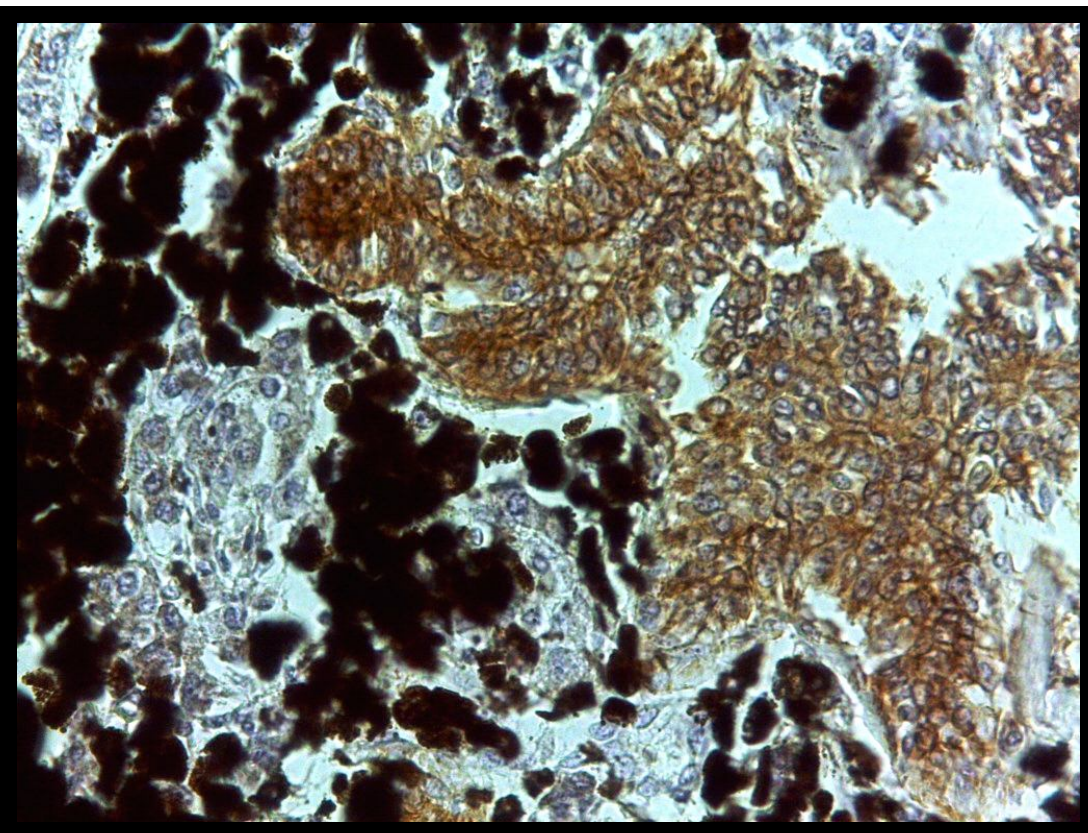


Figura 8: Inmunomarcación de la proliferación epitelial neoplásica (EMA, 400x).

La paciente acudió nuevamente a la consulta dos meses luego de la cirugía en muy mal estado general, la ecografía abdominal reveló imágenes sospechosas de metástasis hepáticas, por lo que la propietaria solicitó la eutanasia y no autorizó la realización de una necropsia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En medicina humana se mencionan casos de pacientes con una presentación semejante, postulando los autores, un origen único en la mama, con una diferenciación bidireccional. Los mismos aseguran no haber hallado un foco de melanoma primario en piel, ni en ninguna otra localización, como para suponer que se tratara de metástasis en un carcinoma mamario (Padmore *et al.*, 1996). En nuestro caso no fue posible descartar la ocurrencia de un melanoma primario.

Hasta donde saben los autores, ésta constituye la primera comunicación de un melanoma y carcinoma mamario en un canino, planteándose el dilema de considerar a esta presentación, como un tumor de colisión o la transdiferenciación de un clon neoplásico en fenotipos diferentes.

Bibliografía

- -Banerjee SS, Eyden B. Divergent differentiation in malignant melanomas: a review. *Histopathology*. 2008; 52:119–29. [PubMed: 17825057]
- -Boyd AS, Rapini RP. Cutaneous collision tumors. An analysis of 69 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1994 Jun; 16(3):253-7. PMID: 7943631
- -García J, Campos J, Abdulkader I, León L; López R. Tumor de colisión. Metástasis de adenocarcinoma y linfoma folicular en un mismo ganglio linfático. *Rev. Méd. Chile*. 2009 137(1):83-87. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000100012>.
- -Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol* 2011 48:117. DOI: 10.1177/0300985810393258.
- -Jalas JR, Vemula S, Bezrookove V, LeBoit PE, Simko JP and Bastian BC. Metastatic melanoma with striking adenocarcinomatous differentiation illustrating phenotypic plasticity in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2011 September; 35(9):1413–1418. doi:10.1097/PAS.0b013e31822280d8.
- -Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, Gales T, et al. Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast. A report of two cases. *Cancer* 1996; 78: 2515-2525.
- -Medeiros PM, Alves NRM, Silva CC, Faria PCP, Barcaui CB, Piñeiro-Maceira J. Collision of malignant neoplasms of the skin: basosquamous cell carcinoma associated with melanoma. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(3Suppl1): S39-42. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153845>
- -Rodríguez F, Castro P, Ramírez GA. Collision Tumour of Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. *J Comp Pathol*. 2016; 154(4):314-8. doi: 10.1016/j.jcpa.2016.03.004. PMID: 27147111

- -Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. Vet Pathol. 2011 Jan; 48(1):85-97. doi: 10.1177/0300985810389480. Epub 2010 Dec 7.

Nota: El trabajo original “*Neoplasia mamaria canina de características atípicas: Melanoma y Carcinoma?*” (*An atypical presentation of a canine mammary tumor: Melanoma and Carcinoma?*) fue presentado en la “X REUNIÓN DE PATOLOGÍA VETERINARIA 2016” y 10º SEMINARIO DE LA FUNDACIÓN “CHARLES LOUIS DAVIS” EN ARGENTINA. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral. Argentina. Esperanza, Santa Fe, 24, 25 y 26 de agosto de 2016. Su resumen fue publicado por la Revista de Medicina Veterinaria de la Sociedad de Medicina Veterinaria. República Argentina. ISSN 1852-771X. Volumen 97- N° 3- Año 2016.

REDVET: 2018, Vol. 19 N° 3

Este artículo Ref. 031809_RED VET (Ref. prov. 150018_melanoma) está disponible en
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030318.html>
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030318/031809.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET®- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

