

INFILTRACIÓN ENDOMETRIAL POR CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Teresa Bernal Arahal¹ / Dra. Marta Garcés Valenzuela¹ / Dra. Carla Iannuzzelli Barroso² / Dra. Vanessa Suárez Contreras³

¹ FEA del Servicio de Ginecología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² FEA del Servicio de Urgencias. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Médico Residente de Emergencias. Clínica de Especialidades Touma. Los Ríos-Ecuador

RESUMEN

El cáncer de mama es el tercer cáncer diagnosticado en nuestro país, tras el cáncer colorectal y el de pulmón. La clínica habitual es la presentación como cáncer infiltrante, que se extiende por contigüidad a los tejidos cercanos, infiltrando la grasa, el tejido conectivo, los vasos linfáticos y sanguíneos, metastatizando a distancia posteriormente. Las metástasis de carcinomas extragenitales al útero es rara y el compromiso al cuello uterino es excepcional, especialmente del tipo histológico de carcinoma de células en anillo de sello.

El desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas, a su vez, ha permitido develar caracteres tumorales que son factores pronósticos y predictivos. El avance de los estudios moleculares en cáncer, ha proporcionado argumentos para establecer subclasificaciones de importancia diagnóstica y terapéutica, las cuales están acercando a la práctica diaria la deseada posibilidad de una terapia personalizada para las pacientes de cáncer de mama.

Se presenta el caso clínico de una paciente de 72 años, con carcinoma ductal infiltrante de grado moderado en mama y axila, con metástasis en endometrio y cuello uterino.

PALABRAS CLAVE

cáncer de mama, cuello uterino, metástasis.

ENDOMETRIAL INFILTRATION, FOR LOBULAR BREAST CARCINOMA, APROPOS OF A CASE

ABSTRACT

In our country, breast cancer is the third most diagnosed cancer after colorectal cancer and lung cancer. The usual symptoms as an invasive cancer, extends throughout nearby tissues, infiltrating the fat, connective tissue, lymph and blood vessels, subsequently producing distant metastases. Extra genital carcinoma metastases to the uterus is rare, especially the histologic type of carcinoma of signet ring cell.

The development of immunohistochemically techniques has allowed to reveal tumor characteristics that are predictive and prognostic factors. The progress of molecular studies in cancer has provided arguments to establish sub classifications of therapeutic and diagnostic importance which are approaching the daily practice, the desired possibility of a personalized therapy for breast cancer patients.

The case of a 72 year old patient is presented, with moderate infiltrating ductal carcinoma in breast and armpit, with endometrial and cervix metastases.

KEY WORDS

breast cancer, cervix, metastases.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente diagnosticado a nivel mundial, incluyendo los países desarrollados y en vías de desarrollo. La incidencia de esta patología sí que es variable en función de dónde nos encontremos: las mayores tasas se dan Norte-América, Australia, Nueva Zelanda y en norte de Europa; frente a cifras mucho menores en Asia y el África Subsahariana. Parece que estas diferencias son resultado de la industrialización y los cambios sociales que la acompañan, como el aumento de la ingesta de grasas, el sobrepeso, el adelanto de la menarquia, la menor tasa de lactancia materna, la disminución del número de gestaciones y el aumento de la edad en la primera de ellas. Está teoría se ve avalada por los estudios en los patrones migratorios: la incidencia de cáncer de mama es mayor en los inmigrantes de segunda generación, y aumenta aún más en las terceras y cuartas generaciones. Encontramos un fenotipo “particular” en las pacientes con cáncer de mama: mujeres blancas de clase media/alta, con primer parto tardío o sin hijos, pero sin lactancia y con alimentación rica en grasas; también la menarquia temprana y menopausia tardía, el sobrepeso y el uso de contraceptivos orales o THS de larga duración, junto con el consumo de alcohol, el déficit de folatos y la exposición a pesticidas organoclorados se relacionan con un aumento del riesgo¹.

En Europa la incidencia ha mostrado diferentes patrones, probablemente por la heterogeneidad de los programas de cribado. Mientras que en el Reino Unido muestra una estabilización de la incidencia, mejora de supervivencia y disminución de la mortalidad; en países como España, o los países nórdicos, han experimentado un notable aumento de la incidencia. Esto es explicable por la mejora en los registros de tumores y en los programas de cribado, que permiten dimensionar mejor la magnitud de la incidencia y en aumento de la misma por el diagnóstico precoz autolimitado¹.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer española (aproximadamente un 29%) y es el tercero en números absolutos, tras el cáncer colorectal y el de pulmón; con un número de casos de 26000/año aproximadamente. La frecuencia es levemente ascendente, considerándose que en la Unión Europea la probabi-

lidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años ronda el 8%. En España este aumento se estima en un 2-3% anual, pero no disponemos de un registro nacional para conocer las cifras exactas^{1,2}.

La mortalidad también es diferente si analizamos la población estadounidense frente a la europea. En Europa el cáncer de mama se encuentra en el 18% de las muertes por cáncer, seguido por el de pulmón (11%). En EEUU las cifras se invierten, encontrando el cáncer de pulmón en primer lugar (26%) y en segundo el de mama (15%)².

La supervivencia ha mejorado en todos los países desarrollados, siendo de 89.2 % a 5 años nuestro país. España es uno de los países donde la mejora en supervivencia ha sido mayor; en 1984 ocupaba la cola europea en supervivencia (65% a 5 años), y actualmente se encuentra encabezando esta lista, con un casi 83 % frente al 79 % de la media europea. Uno de los factores que más influyen en la supervivencia es el estadio en el que se diagnostica, con una variabilidad del 98 % en estadio I hasta tan solo en 24% en estadio II².

Parece que la aparición del cáncer de mama tiene una presentación etaria bimodal, con dos picos de máxima incidencia a los 45 y a los 55 años, aunque hasta el 10 % de los cánceres de mama se diagnostican en menores de 40 años, siendo estos casos más agresivos y de peor pronóstico¹.

CASO CLÍNICO

Nos encontramos ante una mujer de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial, asma intrínseca e insuficiencia venosa crónica; que acude a su médico de cabecera en noviembre de 2014 por aparición de dos bultos en axila izquierda de unas semanas de evolución, por lo que es derivada a cirugía general para estudio. La paciente refiere bulto no doloroso en cuadrante inferior de mama izquierda de 6-7 años de evolución, ya conocido y evaluados en programa de cribado poblacional (mamografías bianuales) y etiquetados como benignos.

Como antecedentes destaca la presencia de una obesidad tipo II. Menarquia a los 14 años y menopausia a los 46 años, con una fórmula menstrual de 4/28 días. Ha tenido tres embara-

zos y partos normales, el primero de ellos a los 29 años. Lactancia materna a sus tres hijos. No ha seguido de forma regular el programa de cribado de cáncer cervical.

Ante los hallazgos, se realiza BAG de mama y axila, con resultado de carcinoma ductal infiltrante de grado moderado en mama y axila.

En diciembre de 2014 es sometida a mastectomía radical modificada izquierda con vaciamiento axilar izquierdo. El resultado anatomopatológico es:

- Mama: carcinoma lobulillar infiltrante de localización central, que afecta a todos los cuadrantes. Bordes quirúrgicos libres.

- Vaciamiento axilar: 20 de 21 ganglios aislado con presencia de metástasis, con infiltración de grasa axilar (R2)

- Estadio IIIC pT3N3Mx.

- Estadio Inmuno-histoquímico: positividad intensa y difusa para receptores de estrógenos y progesterona (Quick score 8/8). HER -2 negativo. Bcl-2 con positividad de intensidad moderada y difusa, CK 5/6 negativa, E-Cadherina positividad moderada; Ki 67 positividad en el 10-15%

Durante el postoperatorio, la paciente presenta metrorragia postmenopáusica aislada, por lo que se remite para estudio ginecológico. En la ecografía transvaginal se visualiza un endometrio de 16 mm, heterogéneo y se programa para histeroscopia.

En la primera valoración por parte del servicio de Oncología se solicita estudio de extensión, para valorar estadiaje y tratamiento, en enero de 2015. Se comienza tratamiento quimioterápico con esquema AC cada 21 días.

En febrero de 2015 se realiza histeroscopia + legrado, con resultado anatomopatológico de infiltración difusa endometriometrial por carcinoma lobulillar de mama, con predominio de células en "anillo de sello". Para valoración de infiltración miometrial se realiza resonancia nuclear magnética, que sugiere infiltración de cérvix.

Conjuntamente, se decide finalización de tratamiento quimioterápico y posterior intervención quirúrgica: histerectomía + doble anexectomía.

En julio de 2015, la paciente es sometida

a una anexectomía bilateral, por ser imposible la histerectomía por infiltración de estructuras vecinas. La anatomía patológica demuestra metástasis de carcinoma lobulillar en ambas trompas y mesosálpinx; ovarios no invadidos.

DISCUSIÓN

En cáncer de mama es el tercer cáncer diagnosticado en nuestro país, tras el cáncer colorectal y el de pulmón. La clínica habitual es la presentación como cáncer infiltrante, como enfermedad invasiva, que se extiende por contigüidad a los tejidos cercanos, infiltrando la grasa, el tejido conectivo, los vasos linfáticos y sanguíneos, metastatizando a distancia posteriormente. Más de tres cuartas partes de los casos se diagnostican en estadios avanzados, especialmente de forma locorregional; los más frecuentes son los estadios II y III³.

Los síntomas más frecuentes son la presencia de tumor y la alteración cutánea, como la retracción del complejo areola-pezones o de otras áreas. Menos frecuentes son otros síntomas, como dolor, secreción mamaria, edema o afectación axilar^{1,2,3}.

La diseminación a distancia sucede tanto por vía linfática como hemática, considerándose las adenopatías supraclaviculares ya metástasis a distancia.

El diagnóstico exige la práctica de, al menos, tres exploraciones básicas: exploración física de las mamas y los territorios adyacentes, mamografías bilaterales en dos proyecciones y estudio citológico mediante PAAF. Ante la sospecha, la realización de una punción con aguja gruesa o trucut para estudio histológico es ineludible, estudio que en nuestra paciente se demoró ante la aparente benignidad de la lesión en las mamografías de cribado. La ecografía o la RNM son pruebas complementarias que apoyan y mejoran el diagnóstico, siendo esta última muy recomendable en caso de diagnóstico de malignidad, para valorar multicentricidad y bilateralidad³.

Los tipos histológicos más frecuentes son los originados en la unidad ducto-lobulillar, siendo generalmente un carcinoma epitelial. El 80-85 % son carcinomas ductales, siendo del 5-15 % lobulillares y el resto dependientes del estroma (sarcomas). El patrón de crecimiento es lo que

determina si un cáncer se clasifica como ductal o lobulillar, sin embargo la clasificación que mejor se relaciona con el pronóstico es la realizada respecto a la expresión génica⁴ (Tabla 1)

El carcinoma lobulillar de la mama, el subtipo histológico que afecta a nuestra paciente, representa tan solo el 5-15% de los cánceres invasivos, con un promedio de edad al diagnóstico tres años mayor que el carcinoma ductal invasivo; generalmente se diagnostica en un estadio clínico más avanzado, y por debut como tumoración de gran tamaño e invasión de territorios ganglionares axilares^{2,3}, tal y como se diagnosticó la patología en nuestro caso.

Generalmente son tumores de bajo grado, que no forma microcalcificaciones, lo que demora el correcto diagnóstico, al interpretarse como alteraciones radiológicas benignas: por ello la paciente estuvo en controles de cribado sin levantar sospecha. Estos subtipos tienen con mayor frecuencia aparición bilateral y predilección para metastatizar en tejidos como el peritoneo, sistema gastrointestinal, órganos genitales, médula ósea y leptomeninges. La supervivencia a 5 años es ligeramente superior al ductal infiltrante (79 frente a 84%)^{2,3}.

El mecanismo de diseminación sigue siendo controvertido, y aunque se ha considerado una enfermedad sistémica desde el inicio, esto

no está demostrado. Los tejidos más frecuentemente afectados son el hueso, pulmón e hígado. Las metástasis en tracto genital son muy poco frecuentes y su forma de debut usualmente es un sangrado genital anómalo, que debe ser estudiado mediante citología cervical y histeroscopia para correcta valoración endometrial⁵.

La metástasis al tracto genital femenino desde un carcinoma primario extragenital ocurre principalmente al ovario y vagina, mientras que el compromiso del útero es más raro, por lo que el interés de nuestro caso clínico es evidente. A su vez, en el útero, la infiltración tumoral de cuerpo uterino es más frecuente, en tanto que el cuello uterino es muy raramente afectado. La rareza de la metástasis extragenital al cuello uterino se ha explicado por el alto contenido fibroso, por el drenaje linfático de la pelvis alejado o centrífugo del cuello uterino, lo reducido del flujo sanguíneo de la circulación distal, lo pequeño del sitio anatómico, la ausencia de estudio sistemático del cuello en busca de la lesión y a la tendencia a considerar la existencia sólo de carcinomas primarios cervicales⁶.

La metástasis al cuello uterino ocurre principalmente a partir de carcinomas de la mama (47,3%), estómago (29%), melanoma (5,4%) y colorrectal, sin embargo se han reportado casos originados en diversos sitios anatómicos como

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

pulmón, riñón y vesícula biliar entre otros^{6,7}. La metástasis al cuello uterino de carcinoma con patrón de células en anillo de sello, que son las que predominan en la anatomía patológica de nuestro estudio, y representan una forma de adenocarcinoma, es aún más rara y ha sido originada especialmente en carcinomas lobulillares invasores de la mama así como en carcinomas gastrointestinales^{6,7}.

CONCLUSIÓN

Tras revisar la literatura, tan sólo hemos encontrado 13 casos de metástasis cervicales de cáncer de mama entre 1984 y 2015, siendo el patrón lobulillar el más frecuente⁸.

Sin embargo, existen casos muy raros de carcinoma de células en anillo de sello primario, usualmente asociados a otros carcinomas considerados primarios como son adenocarcinoma endocervical y carcinomas endometrioides, mucinosos o adenoescamosos. Por lo tanto, ante un sangrado genital anormal y sospecha de patología oncológica, debemos tener presente la posibilidad de metástasis y realizar un correcto diagnóstico diferencial, con las pruebas pertinentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xercavins J, Cordoba O, Rubio I. Cáncer de mama I. Epidemiología y factores de riesgo. Prevención primaria. Diagnóstico precoz. Lesiones no palpables. Clínica y desarrollo. Clasificación TNM. Biología del carcinoma mamario (marcadores). En: L. Cabero Roura. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo 1. 2º ed. España: Editorial Medica Panamericana; 2012. p. 829-840.
2. Herruzo A, Esquivias JJ. Cáncer de mama II. Carcinoma infiltrante de mama. Histopatología. Tumores no epiteliales. Carcinoma inflamatorio. Cáncer de mama en el varón. En: L. Cabero Roura. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo 1. 2º ed. España: Editorial Medica Panamericana; 2012. p. 841-850.
3. Herruzo A. Cáncer de mama III. Historia natural del cáncer de mama. Lesiones premalignas. Carcinoma in situ. Quimioprevención. En: L. Cabero Roura. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo 1. 2º ed. España: Editorial Medica Panamericana; 2012. p. 851-859.
4. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad. Cir. 2011; 25: 67-74.
5. Chehal A, Seoud M, Taher A, Salem N, Khalil A, Shamseddine A. Endometrial metastasis from signet-ring breast carcinoma: case report. European Journal of Gynaecological Oncology. 2002; 23(6):563-4.
6. Mucientes F, Villalobos P, Klaassen V, Mucientes P, Heredia F, Villanueva J, et al. Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino. Rev Chil Obstet Ginecol. 2013; 78(3):229-235.
7. Álvarez C, Ortiz-Rey JA, Estévez F, de la Fuente A. Metastatic Lobular Breast Carcinoma to an Endometrial Polyp Diagnosed by Hysteroscopic Biopsy. The American College of Obstetricians and Gynecologist. 2003; 102(5):2.
8. Huo Z, Gao Y, Zuo W, Zheng G; Kong R. Metastases of basal-like breast invasive ductal carcinoma to the endometrium: A case report and review of the literature. Thoracic Cancer. 2015; 6(4):548-52.