

METÁSTASIS UTERINA DE CÁNCER DE MAMA

Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Guillermo Focaccia,* Carlos T. Vallejo **

RESUMEN

Las metástasis primarias en el útero provenientes de un cáncer de mama son poco frecuentes, cuando esto ocurre en general son debidas a tumores mamarios de estirpe lobulillar. Los pocos casos publicados en la literatura concuerdan en que el diagnóstico se produce por el síntoma metrorragia o menometrorragia que induce a estudiar el caso o en autopsias.

Palabras clave

Metástasis uterinas de cáncer de mama.

SUMMARY

Primary metastases in the uterus, from breast cancer are rare, when this happens, they are generally due to race lobular breast tumors. The few cases reported in the literature agree that the diagnosis is caused by metrorrhagia or menometrorrhagia symptom that leads to study the case or at autopsy.

Key words

Uterine metastasis of breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de metástasis confinadas al tracto genital, originadas en tumores primarios distantes, es un evento infrecuente. Cuando esto ocurre, en general, los ovarios resultan los órganos afectados.³ De todas las metástasis en el aparato genital provenientes de tumores extra-genitales, el compromiso secundario en el útero (endometrio, miometrio o cuello) representa menos del 10%.^{1,5,11} Efectivamente, el compromiso de este órgano suele ser consecuencia del desarrollo de neoplasias vecinas por extensión directa.^{3,5}

Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan en el cuerpo del útero, son los de origen gastrointestinal y los carcinomas mamarios. Menos frecuentemente, secundarios a tumores primarios de pulmón, páncreas, vejiga, sarcomas, melanomas cutáneos y tiroides.^{1,2,15}

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres occidentales y la mayor incidencia es entre los 50 y 60 años. De los tumores malignos de mama, el más frecuente es el de tipo ductal infiltrante; los lobulillares infiltrantes son menos frecuentes (5% a 10% de los casos). Sin embargo, aparentemente el riesgo de desarrollo de metástasis en el trac-

* Médico ginecólogo, Policlínico Neuquén.

** Médico oncólogo, Policlínico Neuquén.

Correo electrónico para el Dr. Guillermo Focaccia: glocaccia@speedy.com.ar

to genital, resulta más frecuente en vinculación con tumores primarios de este subtipo histológico.^{6-8,11,14} Las manifestaciones clínicas y mamográficas de esta estirpe son menos definidas, lo que dificulta su diagnóstico temprano.

Una de las características de los carcinomas lobulillares es su tendencia a la multifocalidad y bilateralidad, así como a producir metástasis en áreas menos comúnmente afectadas, como las meninges, retroperitoneo, aparato digestivo y aparato genital. En las metástasis del aparato genital el síntoma que suele prevalecer fue la menometrorragia o la metrorragia de la posmenopausia.^{13,14} En general, junto a la metástasis miometral se asocia el compromiso de cuello y los ovarios,⁷ siendo el endometrio menos comprometido que el miometrio.^{6,10,11}

Reportamos dos casos de cáncer de mama con metástasis uterina.

CASO 1

Paciente de 48 años de edad, en premenopausia, gestas 6, paridad 4. Su primer embarazo a término fue a los 28 años, lactancia promedio 3 meses. Refiere antecedentes de tabaquismo (20 cigarrillos/día desde los 13 años), no refiere antecedentes de procesos mórbidos relevantes y su historial quirúrgico sólo incluía una tonsilectomía a los 6 años y una apendicectomía a los 8 años. Presentaba antecedentes de enfermedades neoplásicas en familiares de primer y segundo orden: padre, cáncer de vejiga; abuelo paterno: cáncer de pulmón.

Consulta en enero de 2010 por haber notado al autoexamen mamario, un nódulo palpable en mama izquierda. Al examen se palpa en el cuadrante superior externo de la mama izquierda un tumor de aproximadamente 2 cm de diámetro, duro, móvil e indoloro, sin cambios en la piel suprayacente ni alteraciones evidentes o derrame por el pezón.

Se solicitó una mamografía bilateral y una ecografía mamaria que pusieron en evidencia la

naturaleza atípica de la formación, altamente sospechosa de neoplasia primaria de la mama (BI-RADS 5).

Se efectuó a una punción biopsia de dicha tumoración, confirmándose el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, procediéndose entonces a una evaluación de extensión mediante un centellograma óseo, tomografía axial computarizada de tórax y ecografía hepática.

Ante la ausencia de evidencia de enfermedad diseminada, se planificó su tratamiento conservador, procediéndose a una tumorectomía y disección del ganglio centinela. Habiendo resultado el mismo comprometido, se completó el tiempo quirúrgico con una linfadenectomía axilar clásica.

El examen anatomopatológico del material remitido demostró la presencia de un tumor de 1,7 cm de diámetro mayor, correspondiente a un carcinoma ductal invasor (NOS) con componente mucinoso, grado histológico 3, grado nuclear 2, índice mitótico 2 (carcinoma grado 2 moderadamente diferenciado de Bloom y Richardson), invasión vascular y linfática presente.

De la grasa axilar se aislaron 13 ganglios linfáticos, 12 de ellos con metástasis del carcinoma mamario. La determinación de receptores hormonales resultó positiva para el receptor de estrógeno y negativa para el de progesterona; en tanto, la evaluación de la sobreexpresión del gen c-erb-B2 (HER2) por método inmunohistoquímico resultó positiva (2+).

Se estadificó pT1c pN3 (12/13) M0 RE (+) RP (-) HER2 (+); estadio IIIA.

Se administró quimioterapia adyuvante con la combinación de doxorubicina y ciclofosfámido por 4 ciclos, seguidos por 12 administraciones semanales de paclitaxel y trastuzumab cada 21 días, tratamiento radiante adyuvante al volumen mamario y las regiones ganglionares axilar, supraclavicular y mamaria interna izquierdas. Al finalizar el tratamiento de quimioterapia, inició hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno 20 mg/día.

En enero de 2011, después de 11 meses del tratamiento quirúrgico, desarrolla una trombosis venosa en el trayecto de la yugular externa izquierda, que motivó la interrupción del tratamiento con tamoxifeno y el inicio de tratamiento anticoagulante.

Durante este tratamiento, la paciente presentó un cuadro de menometrorragia. Se efectuó una ecografía transvaginal que informó mioma intramural heterogéneo con corona vascular. La metrorragia fue persistente aun suspendida la enticoagulación, por tal motivo se programó una histerectomía total con ooforectomía bilateral.

Hallazgos histológicos

Metástasis de carcinoma mamario, conformando un nódulo intramural miometrial de 4 cm en el fondo uterino, que compromete en forma difusa endometrio, miometrio, cuello uterino y ambos ovarios, con extensa invasión angiolinfática.

El fenotipo fue compatible con el tumor primario. La evaluación de receptores hormonales en el material metastásico difirió de la observada en el tumor mamario: RE (-), RP (+) y c-erb B2 (-).

Técnica de inmunomarcación: dio como resultado CK7, GCDEP 15 y Breast 1, positivo.

Para reevaluar el eventual compromiso distante de la enfermedad, se realizó un nuevo centellograma óseo y una TAC de tórax y abdomen, que no mostraron evidencia secundaria adicional. La evaluación mediante un PET Scan de cuerpo entero, puso de manifiesto captación anormal del trazador a nivel de ganglios supraclaviculares izquierdos, mediastinales y retroperitoneales, compatibles con origen metastásico.

Se inició tratamiento sistémico para enfermedad diseminada con una combinación de ixabepilona y capecitabina.

Luego de 3 ciclos de tratamiento se verificó enfermedad progresiva, con desarrollo de derrame pleural izquierdo y adenomegalias inguinales

ipsilaterales, por cuanto se cambió el esquema terapéutico a una combinación de carboplatino y gemcitabina, obteniéndose una remisión parcial de la enfermedad.

CASO 2

Paciente de 47 años de edad, premenopáusicas, grávida 2, paridad 2, aborta 0. No refirió antecedentes heredofamiliares de enfermedades neoplásicas ni antecedentes personales relevantes. Su primer embarazo fue a los 16 años y amamantó en promedio 6 meses. Recibió anticonceptivos orales durante 15 años y era fumadora de 12 a 15 cigarrillos diarios, desde hacía 20 años. En septiembre de 2004 nota un nódulo palpable en el cuadrante superior interno de la mama derecha, de aproximadamente 2 cm de diámetro, móvil e indoloro, de crecimiento progresivo a lo largo de meses. En mayo de 2005 se agrega retracción del pezón. Consulta en noviembre de 2005 a su médico de cabecera y de inmediato es derivada a un especialista en mastología, quien tras los exámenes pertinentes de mamografía y ecografía mamaria, efectuó a una biopsia por punción confirmatoria de la presencia de un carcinoma lobulillar invasor.

Se efectuaron estudios de estadificación, y el 24 de noviembre de 2005 se procedió a una tumorectomía amplia y disección del ganglio centinela. Resultando el mismo positivo para células neoplásicas, se completó el procedimiento con una linfadenectomía clásica. El informe anatómopatológico del material remitido fue: tumor de 2,7x0,7 cm correspondiente a un carcinoma lobulillar invasor, grado histológico 3, grado nuclear 2, índice mitótico 1 (carcinoma grado 2 de Bloom y Richardson), presencia de invasión linfática, vascular y perineural. De la grasa axilar se disecaron 19 ganglios linfáticos, 14 de ellos con metástasis.

Los receptores de estrógeno y progesterona resultaron positivos, en tanto la sobreexpresión HER2 fue negativa.

Se estadificó como pT2 pN3 (14/19) M0 estadio IIIA, RE (+), RP(+) y c-erb B2 (-).

Efectuó tratamiento sistémico adyuvante con doxorubicina (dosis densa) monodroga por 4 ciclos, seguida de una combinación de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU por 8 ciclos.

Recibió además radioterapia adyuvante al volumen mamario y regiones ganglionares. Al finalizar la quimioterapia adyuvante, comenzó hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno 20 mg/día, que inició en diciembre de 2006.

En diciembre de 2010, permaneciendo asintomática 5 años después del tratamiento inicial de la mama, entre sus controles de rutina se solicita una ecografía endovaginal, que revela a nivel del fondo uterino una imagen densa, menor de 1 cm, compatible con pólipo endometrial.

Se efectuó histeroscopia haciendo biopsia de dicha lesión, cuyo resultado fue metástasis de adenocarcinoma con células en anillo de sello. La evaluación del material por medios inmunohistoquímicos resultó altamente sugerente de metástasis de cáncer de mama en pólipo endometrial.

Se indicó reevaluación completa, incluyendo TAC de tórax y abdomen, centellograma óseo y perfil bioquímico completo, incluyendo una determinación de los marcadores CA 15-3 y CA-125. Ambos resultaron anormalmente elevados, pero no se objetivaron lesiones secundarias en el examen físico y por ninguno de los métodos de imágenes empleados.

El 21 de febrero de 2011 se indicó una anexo hysterectomía que debió ser suspendida por complicación cardiovascular intraoperatoria, procediéndose a una ooforectomía bilateral y omentectomía. El informe anatomopatológico reveló metástasis de cáncer de mama en ambos ovarios y en epiplón, en tanto el líquido del lavado peritoneal resultó negativo para células neoplásicas.

El 1 de abril de 2011 inició tratamiento sistémico para enfermedad diseminada con una

combinación de docetaxel y ciclofosfamida, que continúa a la fecha, sin evidencias de enfermedad progresiva.

CONCLUSIONES

Los pocos casos reportados en la literatura demuestran que la posibilidad de metástasis en el útero son poco frecuentes. De los casos reportados surge que la mayor parte de los mismos se produjeron como consecuencia de carcinomas lobulillares, en general varios años después del tratamiento primario del cáncer de mama. Cuando el diagnóstico fue clínico, el síntoma preponderante fue metrorragia de la posmenopausia o menometrorragia, que obligaron a efectuar estudios imaginológicos, y aun con resultado negativo, a efectuar biopsia endometrial y anexohisterectomía.

DISCUSIÓN

Las metástasis uterinas fuera de los tumores del tracto genital son raras, frecuentemente los tumores primarios se encuentran en la mama, aparato gastrointestinal, pulmones, páncreas o melanomas de piel. Dentro de las metástasis uterinas extragenitales el sitio más frecuente es el miometrio, con menor frecuencia son el cuello uterino y el endometrio.¹⁵ Ante el antecedente de metrorragia de la posmenopausia o cuadros reiterados de sangrado uterino anormal, es mandatorio el estudio imaginológico y la biopsia de endometrio, ya que la mayor parte de las veces las metástasis en este órgano no son únicas y suelen comprometer miometrio, cuello y endometrio, manifestándose frecuentemente como pólipos. En los dos casos presentados en este escrito, las metástasis no comprometían con exclusividad el miometrio sino también ovarios, cuello uterino en el caso 1 y omento en el caso 2. El fenotipo fue compatible con el tumor primario. La evaluación de receptores hormonales en el material metastásico difirió de la ob-

servada en el tumor primario: RE (-), RP (+) y c-erb-B2 (-).

Técnica de marcadores inmunohistoquímicos dio como resultado CK7, GCDEP-15 y Breast 1, positivo, confirmando el diagnóstico de metástasis de carcinoma mamario.

REFERENCIAS

1. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984; 53(9): 1978-84.
2. Mancini N, Marchetti C, Esposito F, Graziano M, Tomao F, Pastore M, Bellati F, Benedetti Panici BP. Case report late breast cancer recurrence to the uterine cervix with a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(1): 113-7.
3. Amy C, Eichholz K, Geisler JP, Sood AK. *J Gynecol Surg* 2003; 19(3): 145-147.
4. Bryson CA, de Courcy-Wheeler RH, Wallace RJ. Breast cancer metastasising to the uterine cervix. *Ulster Med J* 1999; 68(1): 30-2.
5. Minelli L, Romagnolo C, Giambanco L, Bongiorno E. Uterine leiomyoma metastasis as a first sign of breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5(2): 213-5.
6. Scopa CD, Aletra C, et al. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2): 543-7.
7. Ustalioglu BB, Bilici A, Seker M, Salman T, et al. Metastasis of lobular breast carcinoma to the uterus in patient under anastrozole therapy. *Onkologie* 2009; 32: 424-426.
8. Alvarez G, Frutos RM y col. Metástasis ovárica de un carcinoma de mama. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2000; 27.
9. Kosciely S, Le MG, Tubiana M, The natural history of human breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59(5): 775-782.
10. Le Bouedec G, de Latour M, Kauffmann P, et al. Uterine metastases originating from breast cancer. Apropos of twelve cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1993; 41(3-4):140-4. French.
11. Scopa CD, Aletra C, et al. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96 (2) 543-547.
12. Houghton JP, Ioffe OB, Silverberg SG, McGrady B, McCluggage WG. Metastatic breast lobular carcinoma involving tamoxifen-associated endometrial polyps: report of two cases and review of tamoxifen-associated polypoid uterine lesions. *Mod Pathol* 2003; 16(4): 395-398.
13. D'souza MM, Sharma R, et al. Cervical and uterine metastasis from carcinoma of breast diagnosed by PET/CT: an unusual presentation. *Clin Nucl Med* 2010; 35 (10): 820-3.
14. Tubau A, Torres JJ, Alcover I, Romero M, Taylor M, Calvo A. Fortuitous diagnosis of a metastatic lobular carcinoma of the breast by diagnostic hysteroscopy. *Prog Obstet Ginecol* 2001; 44: 501-4.
15. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982; 50: 2163-2169.

DEBATE

Dr. Lebrón: Muy interesante el trabajo, Dr. Focaccia. Una rareza realmente, no recuerdo en nuestro centro, en este momento, de haber tenido alguna metástasis uterina. Creo que la paciente que está viva tiene un pésimo pronóstico.

Dr. Focaccia: Está con progresión de la enfermedad.

Dr. Lebrón: Una pregunta le quería hacer. Cuando describió el método terapéutico habló de cirugía conservadora y después irradiación del volumen mamario y dijo también irradiación de axilas, en el primer caso. Me llamó la atención eso, porque si ya había hecho un vaciamiento ganglionar por qué irradia la axila.

Dr. Focaccia: Nosotros trabajamos en equipo con radioterapeuta y quimioterapeuta, se nota por la descripción de la terapéutica. En realidad, no fue la indicación mía, si hago una linfadenectomía no tiene ningún sentido, solamente aumentar la morbilidad y el linfedema; pero me parecía honesto decir la realidad. La realidad es que a la paciente le irradiaron la mama interna, la axila y el volumen mamario, aunque yo no esté de acuerdo.

Dr. Chivaland Castro: Con relación al segundo caso, me quedó la duda en cuanto al esquema de quimioterapia. Hicieron antraciclinas

y luego CMF, ¿por qué no antraciclinas seguido de taxanos?

Dr. Focaccia: En realidad, no le puedo responder esa pregunta. Como cirujano no soy el que da las soluciones terapéuticas de la quimioterapia, sino como parte del equipo hago la

parte quirúrgica; esa es una indicación que no le puedo responder.

Dr. Allemand: Puede ser la época, el caso es del 2004. Así que tal vez no eran de uso rutinario todavía los taxanos. Porque en el 2004 recién empezaban a indicar ese esquema.