

## CASOS CLÍNICOS

## Metástasis mamaria de sarcoma sinovial. Revisión de un caso clínico

A. Rodríguez-Bújrez, I. González-Blanco, M.C. Velasco<sup>a</sup>, A. Román de la Peña,  
F.J. Marina, A. Bayo e I. Tarancón

Servicios de Obstetricia y Ginecología y de <sup>a</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

### SUMMARY

The presence of breast metastasis from an extramammary malignant neoplasm occurs only rarely and accounts for approximately 1.7% of all breast malignancies. At the same time, soft tissue sarcomas account for only 0.7% of all malignant neoplasms, thus it is very uncommon to find a breast metastasis from an extramammary soft tissue sarcoma.

We present the clinical case of a patient who had a sarcoma in her thigh more than twenty years ago, with a breast tumoration which appeared recently and grows quickly. Although initial clinical and radiological diagnosis were suspicious of a phyllodes tumour, a detailed pathological study led to a diagnosis of breast metastasis from a synovial sarcoma.

Synovial sarcoma is a clinically and morphologically well defined entity that may be confused with other neoplasms, such as fibrosarcoma, leiomyosarcoma or haemangiopericytoma. Immunohistochemical studies are required for differential diagnosis, and molecular genetic techniques may also be necessary.

### INTRODUCCIÓN

El asentamiento de metástasis en la glándula mamaria es un hecho poco frecuente en oncología (el 1,7% de todas las neoplasias malignas de la mama)<sup>1</sup>. Hasta 1997 se habían descrito en la bibliografía unos 300 casos de metástasis en mama por tumores extramamarios<sup>2</sup>. Los linfomas, las leucemias, el cáncer microcítico de pulmón, el melanoma y los tumores carcinoides son los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan en la mama en adultos, mientras que el rhabdomicosarcoma lo es en niños.

Aceptado para su publicación el 25 de mayo de 2002.

Los sarcomas de tejidos blandos constituyen tan sólo el 0,7% de todos los tumores malignos del organismo<sup>3</sup>, por lo que es un hecho muy infrecuente hallar en la mama una metástasis de un sarcoma extramamario. En 1903, Trevithick describe el primer caso de sarcoma metastásico en la mama.

La diseminación se produce principalmente por vía hemática, aunque la vía linfática se observa en aquellos casos en que el tumor primario está en la mama contralateral. La mayoría de las metástasis se da en mujeres jóvenes, ya que tienen mejor vascularización mamaria que otras de mayor edad. Generalmente se presentan como un nódulo solitario en el cuadrante superoexterno, que es el que posee más tejido glandular y soporte sanguíneo. En el estudio mamográfico suelen tener una apariencia nodular que la ecografía determinará como sólido o quístico según los casos.

El tratamiento adecuado para las metástasis mamarias es la biopsia excisional amplia, que proporciona un adecuado control local y permite identificar el tumor primario para instaurar el tratamiento sistémico adecuado<sup>4</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años de edad, fumadora de 20 cigarrillos al día, con menarquia a los 16 años, tipo menstrual 5/28 y nuligesta. Fue diagnosticada de fibrosarcoma de extremidad inferior derecha a los 25 años y tratada con tumorrectomía y radioterapia. No se dispone de más información sobre este proceso, diagnosticado y tratado fuera de nuestro centro hospitalario.

La paciente se encontraba asintomática de su proceso tumoral hasta que a los 43 años de edad refirió la reciente aparición de un nódulo a la altura del cuadrante superoexterno de la mama derecha.

A la exploración se observaba un nódulo de unos 3 × 3 cm de diámetro, duro, móvil y sin fijar a planos profundos ni superficiales. Mamográficamente es

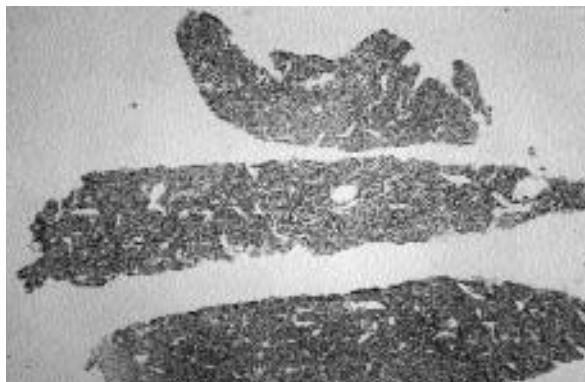


Fig. 1. Biopsia dirigida (*ace-cut*) sobre lesión mamaria. Tumoración densa fusocelular sin evidencia de tejido mamario (H-E,  $\times 10$ ).

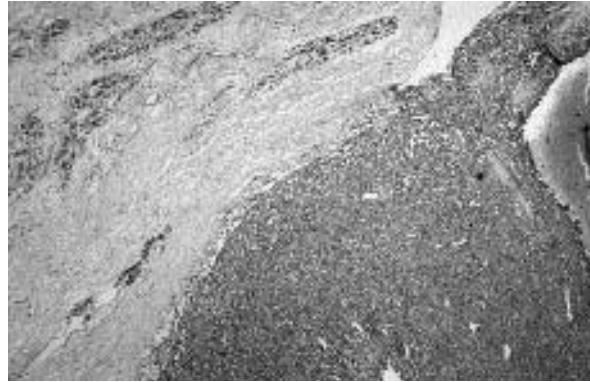


Fig. 2. Biopsia quirúrgica (nudectomía) de tumoración mamaria. Detalle de su alta densidad fusocelular, borde expansivo y proximidad al parénquima mamario vecino normal. Sarcoma sinovial (H-E,  $\times 25$ ).

compatible con nódulo mamario con características de benignidad. Se realizó punción-aspiración con aguja fina de dicho nódulo con resultado citológico de mastopatía fibroquística. Con estos resultados se decidió una actitud expectante con controles periódicos.

Tras 11 meses, la masa había crecido hasta alcanzar 6 cm de diámetro. En la nueva mamografía fue informado como posible tumor phyllodes. La biopsia tipo *ace-cut* reveló un tumor mesenquimal de probable origen vascular, tipo hemangiopericitoma (fig. 1).

Dados la rareza de esta variedad histológica y el tamaño de la tumoración, se realizó exéresis quirúrgica para una tipificación más completa. Durante el estudio preoperatorio se identificaron dos imágenes pulmonares nodulares, que la paciente dijo tener desde hacía años, conocidas en sus revisiones oncológicas por el fibrosarcoma de su extremidad inferior. La presencia en la tomografía computarizada (TC) de múltiples calcificaciones en las masas pulmonares, unido a su larga evolución, en un principio, determinaron que la malignidad quedara descartada.

Tras la exéresis del nódulo mamario, el análisis anatomicopatológico describe una tumoración formada por células fusiformes cortas, dispuestas en fascículos y con tendencia a la disposición perivascular, delimitando luces vasculares, con patrón celular tipo hemangiopericitoma, con ocasionales calcificaciones distróficas y focos dispersos de necrosis tumoral. El estudio inmunohistoquímico muestra la positividad de las células tumorales con la vimentina. Con marcas de epiteliales y mesenquimales específicos da resultados negativos en su totalidad a queratinas de alto y bajo peso molecular, EMA, S-100, desmina, actina y colágeno 4. Da positividad fuerte con el CD34, que delimita el contorno vascular. Los receptores estrogé-

nicos y de progesterona y el Cerb-B2 son igualmente negativos (fig. 2).

Las características morfológicas y citológicas de la lesión plantean el diagnóstico diferencial entre un sarcoma sinovial de predominio monofásico fusiforme y un hemangiopericitoma maligno. Los antecedentes de fibrosarcoma en muslo hacía 20 años permiten una valoración en conjunto del caso como metástasis en mama de su antiguo tumor primario.

Durante el estudio posquirúrgico de extensión se detectó, con una TC abdominal, una masa a nivel mesentérico con origen en el espacio retropancreático. Se procedió a su extirpación quirúrgica, y el patólogo la informó como metástasis en mesenterio de sarcoma sinovial. Resto de la cavidad abdominal, sin hallazgos.

A los 5 meses presentó lesiones cutáneas en el cuero cabelludo, diagnosticadas de metástasis cutáneas de sarcoma fusocelular (fig. 3). Simultáneamente se detectó un aumento de tamaño de las lesiones pulmonares asociadas a pérdida de volumen; la paciente presentaba disnea y atelectasia del pulmón izquierdo.

Se inició quimioterapia (7 ciclos), y se obtuvo una respuesta parcial por radiología.

## DISCUSIÓN

El sarcoma sinovial es una entidad bien definida clínica y morfológicamente. Se localiza generalmente en la zona paraarticular de las extremidades, en relación con tendones y cápsulas articulares. A pesar de su nombre, es rara la afección de cavidades articulares y puede asentar en zonas sin relación con estructuras sinoviales, como hipofaringe, pared abdominal, pleura y corazón. Su incidencia oscila entre el 5 y el 10% de todos los sarcomas de partes blandas, y en al-

gunas series es el cuarto tipo más frecuente de sarcoma, después del histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el rhabdomiosarcoma<sup>5</sup>. Su prevalencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes (15-40 años de edad) y una traslocación específica t(X;18) (p11.2;q11.2)(SYT/SSX) está presente en más del 95% de los casos<sup>6</sup>.

Nuestra paciente estaba diagnosticada hacía más de 20 años de fibrosarcoma en muslo. El diagnóstico de fibrosarcoma era frecuente hace 20 años, pero actualmente se reconoce que englobaba a distintas entidades hoy más definidas y conocidas, como el sarcoma sinovial.

Microscópicamente el sarcoma sinovial está compuesto por dos tipos de células de morfología diferente: células epiteliales, que recuerdan a las de un carcinoma, y células seudofibrosarcoma, incorrectamente llamadas células estromales. Dependiendo de la presencia de los dos tipos celulares los sarcomas sinoviales pueden dividirse en bifásicos, si expresan los dos componentes celulares en proporciones variables, monofásico tipo fibroso, monofásico tipo epitelial y pobremente diferenciados<sup>5</sup>.

Las características histológicas de la tumoración mamaria extirpada en este caso son propias de un sarcoma sinovial de predominio monofásico fibroso: la apariencia celular, hialinización, vascularización tipo hemangiopericitoma y calcificaciones focales.

El diagnóstico de sarcoma sinovial precisa no sólo del estudio morfológico microscópico, ya que las distintas variantes histológicas pueden recordar a múltiples neoplasias, lo cual hace necesario el análisis inmunohistoquímico. La mayoría de los sarcomas sinoviales muestra inmunorreactividad positiva para citoqueratinas y antígenos epiteliales de membrana, y la reacción más evidente es en el componente epitelial<sup>5</sup>. Sin embargo, en este caso todos los marcadores epiteliales han sido negativos (citoqueratinas de alto y bajo peso molecular, EMA, actina, desmina, colágeno 4 y S-100). Este hecho puede explicarse en el tipo monofásico fibroso: al carecer de componente epitelial, sólo alguna de sus células aisladas expresarán estos antígenos, por lo cual es necesario marcar y examinar distintas preparaciones de la tumoración.

El diagnóstico diferencial del sarcoma sinovial monofásico fibroso incluye fibrosarcoma, leiomiosarcoma, tumor de la vaina de los nervios periféricos y hemangiopericitoma, entre otros. Del fibrosarcoma puede distinguirse por sus focos de calcificación y por la presencia de vascularización tipo hemangiopericitoma, pero sobre todo demostrando antígenos epiteliales de superficie o citoqueratinas. Por este motivo muchos de los fibrosarcomas descritos en la vieja lite-

ratura médica son considerados actualmente sarcomas sinoviales, como el caso que nos ocupa.

Algunos sarcomas sinoviales monofásicos fibrosos poseen células con citoplasmas eosinófilos que recuerdan al leiomiosarcoma. Éste presenta las células en fascículos bien definidos y son fuertemente positivos a desmina o a actina músculo-específica.

El tumor de la vaina de los nervios periféricos se origina obviamente en los nervios, donde es rara la localización de los sarcomas sinoviales aunque está descrito<sup>5</sup>. Dos tercios de estos tumores expresan la proteína S-100, que se consideró útil en el diagnóstico diferencial –nuestro caso es S-100 negativo– pero hoy se sabe que hasta el 30% de los sarcomas sinoviales también la expresa.

El diagnóstico diferencial más complejo del caso expuesto se plantea con el hemangiopericitoma. Muchos sarcomas sinoviales exhiben un patrón vascular que conduce a un diagnóstico erróneo. En el sarcoma sinovial este patrón es un fenómeno focal, mientras que el hemangiopericitoma posee esta vascularización a lo largo de toda la tumoración. Unido a esto, el hemangiopericitoma carece de diferenciación epitelial en los estudios inmunohistoquímicos y expresa CD34 hasta en un 80% de los casos, marcador que típicamente está ausente en los sarcomas sinoviales<sup>5</sup>. Hemos descrito que nuestro caso es negativo para marcadores epiteliales y además es fuertemente positivo para el CD34. Parece que las características inmunohistoquímicas se corresponden con las de un hemangiopericitoma maligno. Sin embargo, el hecho de que en algunas variantes monofásicas el componente epitelial sea difícil de evidenciar, los antecedentes de fibrosarcoma de la paciente y la presencia de imágenes pulmonares múltiples nos inclinan hacia el diagnóstico de sarcoma sinovial. Igualmente, las metástasis mesentérica y en cuero cabelludo son informadas como metástasis de sarcoma sinovial.

Como método diagnóstico cabe resaltar que los estudios citogenéticos muestran en más del 90% de los casos la traslocación equilibrada t(X;18)(p11.2; q11.2) antes citada. Esto resulta de utilidad en las variantes monofásico fibroso y pobremente diferenciado, que son los tipos con más dificultad para ser identificados, ya que sus características histológicas e inmunohistoquímicas se alejan de la mayoría de los sarcomas sinoviales<sup>5,6</sup>.

En cuanto a las metástasis de los sarcomas sinoviales, aproximadamente la mitad de los pacientes las desarrolla, sobre todo en pulmón, seguidas de afectación de los ganglios linfáticos y médula ósea<sup>5,7</sup>. En las series de Ryan et al<sup>5</sup> el pulmón se afectó en el 94% de los pacientes con metástasis y los nódulos linfáticos

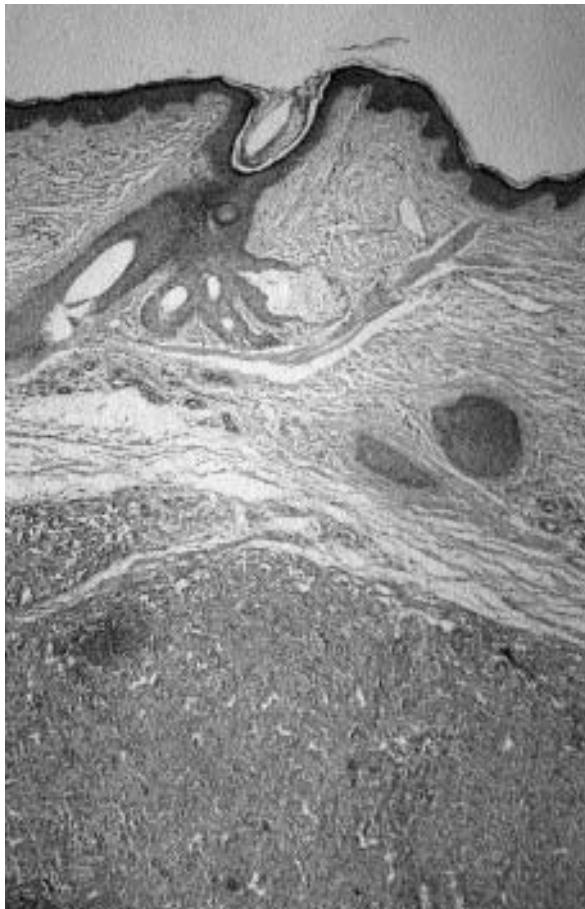


Fig. 3. Metástasis cutánea de sarcoma sinovial. (H-E,  $\times 25$ ).

en el 10%. Aunque nuestra paciente desarrolló metástasis pulmonares, la localización de la metástasis mamaria resulta inusual. La apariencia de las metástasis mamarias en mamografía es muy variable, desde nódulos solitarios bien delimitados hasta masas irregulares con alteración difusa del parénquima<sup>1</sup>. En el diagnóstico diferencial por la imagen el sarcoma phyllodes es la primera posibilidad, dado que la masa presentaba contornos bien definidos, de alta densidad homogénea y experimentó un crecimiento rápido. Un hematoma suele ir precedido de un antecedente traumático y un galactocele es raro si no existe previamente un período de lactación. Finalmente, los hamartomas suelen ser más heterogéneos en la mamografía y tienen un lento desarrollo<sup>1</sup>.

El tratamiento de los sarcomas sinoviales primarios debe ser la extirpación completa con márgenes am-

plios, pero a menudo resulta imposible por su proximidad a grandes articulaciones. El empleo conjunto de cirugía más radioterapia es preferible a la amputación de la extremidad afectada<sup>5</sup>.

En cuanto al pronóstico, los sarcomas sinoviales han sido tradicionalmente considerados sarcomas de alto grado, pero los casos descritos en la bibliografía y el que aquí presentamos muestran que no son infrecuentes un largo período asintomático y la aparición de metástasis tardías. El sarcoma sinovial no constituye un grupo homogéneo de tumores en cuanto a su curso clínico. Existen distintas características de los pacientes, clínicas, morfológicas y citogenéticas, que son significativas en cuanto al pronóstico<sup>8</sup>. Así, pacientes menores de 25 años con tumores menores de 5 cm y características histológicas favorables (ausencia de necrosis tumoral, buena diferenciación, patrón no infiltrante y escasas actividad mitótica y grado tumoral) poseen mejor pronóstico que aquellos de mayor edad con tumores mayores de 5 cm y pobremente diferenciados. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años según la estimación de Kaplan-Meier es del 83% para los pacientes del primer grupo y del 31% para los del segundo<sup>9</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar en nuestro caso que el desarrollo de metástasis en piel y otros tejidos blandos de los sarcomas es poco frecuente y a menudo ocurre en la fase final de la enfermedad<sup>10</sup>.

Podemos concluir que el sarcoma sinovial es una entidad hoy bien conocida, con múltiples variables morfológicas que hacen difícil su correcto diagnóstico. La inmunohistoquímica y la genética son útiles en su identificación. Su pronóstico es muy variable y depende de numerosos factores tumorales y del propio paciente, y hay descritas largas supervivencias libres de enfermedad. Metastatiza sobre todo a pulmón y en segundo lugar a ganglios linfáticos, mientras que la afectación mamaria aquí descrita es una rareza, lo que nos ha animado a revisar este tipo de tumores y sus características.

## RESUMEN

La afección metastásica de la mama de una neoplasia extramamaria maligna es un hecho infrecuente y constituye aproximadamente el 1,7% de todos los procesos malignos de la mama. Por otra parte, los sarcomas de tejidos blandos constituyen tan sólo el 0,7% de todos los tumores malignos del organismo, por lo que es un hecho infrecuente encontrar en la mama una metástasis procedente de un sarcoma de partes blandas extramamario.

Presentamos el caso clínico de una paciente con antecedentes de sarcoma en muslo hacía más de veinte años con una tumoración en mama de reciente aparición y rápido crecimiento. Aunque el diagnóstico clínico y radiológico inicial de sospecha es de tumor phyllodes, el minucioso estudio anatomo-patológico llevó al diagnóstico de metástasis en mama de sarcoma sinovial.

El sarcoma sinovial es una entidad clínica y morfológicamente conocida que puede ser confundida con otras neoplasias como fibrosarcoma, leiomiosarcoma o hemangiopericitoma. El estudio inmunohistoquímico es imprescindible en el diagnóstico diferencial, que incluso puede precisar de técnicas de genética molecular.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Knaepen C, Hufkens L, Van Steen. Metastatic breast lesions. *J Belge Radiol* 1995;78:234.
2. Santos Miranda JA, González San Segundo C, Carretero Albiñana L. Metástasis mamarias de rhabdiosarcoma embrionario: a propósito de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 2000;200:21-5.
3. De la Calle M, Fernández-Sanguino L, Gómez-Pastrana F, Sánchez R, Ramón N, Inocente JM, et al. Sarcoma primitivo de la mama. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:130-6.
4. Hanna N, O'Donnell K, Wolfe G. Alveolar soft part sarcoma metastatic to the breast. *J Surg Oncol* 1996;61:159-62.
5. Enzinger FM, Weiss SW. Synovial Sarcoma. En: *Soft tissue tumors*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Inc. 2001; p. 1483-509.
6. Skytting BT, Bauer HC, Perfekt R, Nilsson G, Larsson O. Ki-67 is strongly prognostic in synovial sarcoma. *Br J Cancer* 1999;80:1809-13.
7. Skytting BT, Bauer HC, Perfekt R, Nilsson G, Huuhtanen R, Alvegard T, et al. Clinical course in synovial sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1999;70:536-42.
8. Bergh P, Meis-Kindblom J, Gherlinzoni F, Berlin O, Bacchini P, Bertoni F. Synovial Sarcoma. *Cancer* 1999;85:2596-607.
9. Skytting BT, Bauer HC, Perfekt R, Nilsson G, Larsson O. Synovial sarcoma –identification of favorable and unfavorable histologic types. *Acta Orthop Scand* 1999;70:543-54.
10. Rao U, Hanan S, Lotze M, Karakousis C. Distant skin and soft tissue metastases from sarcomas. *J Surg Oncol* 1998;69:94-8.