

CASOS CLÍNICOS

Metástasis de cáncer de mama ductal en miometrio asociada a adenocarcinoma de endometrio

J. López-Olmos y P. Navarro^a

Servicios de Ginecología y de ^aAnatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

SUMMARY

We present a rare case. A 65 year old woman who had an infiltrant ductal cancer treated with radical mastectomy followed by chemotherapy and radiotherapy, but no tamoxifen.

One year later she presented with postmenopausal bleeding which was diagnosed as endometrial cancer, and another adjacent tumour which was a myometrial metastasis of the breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres de mama y endometrio son dependientes del estrógeno. Hay una predisposición a tener la asociación de ambos cánceres¹.

Existe una asociación con la infertilidad, o asociación inversa con la paridad.

Al estudiar a 869 mujeres con cáncer de útero durante 40 años, y observar la aparición de cáncer de mama en los siguientes 10 años, hubo más casos de los esperados (observados, 24; esperados, 17,9).

En un estudio clinicopatológico de 63 casos de metástasis en cuerpo uterino de cánceres extragenitales², el tumor primario en un 42,9% de los casos fue en la mama; en un 17,5% en el colon, y en un 11,1% en estómago. La afección uterina fue únicamente miometrial en 63,5%, en endometrio y miometrio afectó al 32,7%, y sólo en endometrio resultó afectado el 3,8% de los casos.

Con metástasis en miometrio, suele haber metástasis en ovario. Las metástasis uterinas se producen por diseminación linfática (cuando está afectado el ovario) o por vía hematogena (cuando no está afectado el ovario).

Raramente se diagnostica primero la metástasis y luego el cáncer primario, pero en este estudio se dio

en 5 casos. Estos casos de metástasis extragenitales en útero pueden cursar con metrorragia posmenopáusica (MPM).

Mazur et al² estudiaron en 32 años (desde 1950 a 1981) 325 casos de metástasis en el tracto genital de 269 pacientes, con 149 casos de cáncer primario extragenital. Fueron más frecuentes en ovarios y vagina y los adenocarcinomas gastrointestinales. El 27% de las metástasis se presentaba como posible lesión ginecológica primaria.

Por ello es preciso hacer el diagnóstico diferencial, diagnóstico cierto de la metástasis con el fin de evitar errores diagnósticos y terapéuticos, ya que todo el aparato genital se encuentra en riesgo de sufrir metástasis.

Le Bouëdec et al⁴ presentaron 8 casos de metástasis uterinas de cáncer de mama entre 1983 y 1990. La edad media era de 55 años (46-68 años). En 4 de los casos, las pacientes cursaban menopausia con manifestación de metrorragia y los 4 restantes se manifestaron como masa pélvica.

Desde el cáncer de mama a la metástasis transcurrieron 40 meses de media (de 0 a 96 meses). De este estudio concluyeron que: la metástasis puede darse muchos años después; se da infiltración de endometrio y miometrio y, también afección ovárica; el tipo histológico observado con más frecuencia fue el lobulillar invasivo, a razón de 7/1 (87,5%), y que son tumores hormonodependientes, a razón 5/8.

Taxy et al⁵ presentaron 4 casos de cáncer de mama con metástasis en útero, 2 en endometrio y 2 en cérvix. Las metástasis en genitales son raras (el cáncer de mama afecta al hígado, huesos y pulmón) e indican enfermedad avanzada generalizada y muerte inminente (en meses).

Martínez-Montero et al⁶ tienen 2 casos en mujeres de 48 y 58 años. Las metástasis en útero son raras, y más en endometrio. El cáncer de mama lobulillar es el que produce con más frecuencia metástasis en útero. En este estudio el primer caso fue lobulillar y el segundo, ductal.

Aceptado para su publicación el 29 de mayo de 2002.

Harris et al⁷ estudian las metástasis de cáncer de mama lobular o ductal y ven diferencias. Los cánceres de mama en un 70,8% son ductales y en un 8% son cánceres lobulares. Entre 1976 y 1982, tienen 831 casos de cáncer ductal y 135 casos de cáncer lobular, y en autopsias entre 1982 y 1983 vieron 109 casos de cáncer de mama, 92 de ellos con metástasis a distancia; 76 eran ductales y 14 lobulares. Concluyeron que el cáncer ductal se da en parénquima pulmonar, y el cáncer lobular afecta más al hueso, da exclusivamente meningitis carcinomatosa, produce más metástasis peritoneales y retroperitoneales, más lititis plástica en la pared del estómago, e infiltración uterina difusa, junto a hidronefrosis como fenómeno secundario.

Presentamos un caso muy raro de asociación de un cáncer de endometrio a metástasis de cáncer de mama ductal infiltrante en miometrio, con unas imágenes muy demostrativas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años, nuligesta, sin relaciones sexuales y con menopausia a los 50 años. Entre sus antecedentes refería cáncer de mama tratado con mastectomía radical modificada, quimioterapia y radioterapia, pero no tamoxifeno, y depresión. Consultó en noviembre de 2001 por metrorragia posmenopáusica (MPM) desde hacía 15 días. En la ecografía vaginal se vio una línea endometrial (LE) muy engrosada (figs. 1 y 2). Se la remitió a histeroscopia. A la exploración el himen estaba íntegro, y se procedió a su desgarro. En la histeroscopia se evidenció cáncer endometrial de patrón nodular avanzado, el inicio del canal cervical invadido, ambos cuernos libres y segmento ocupado.

La citología endometrial, con necrosis y ocasionales células atípicas, era sugestiva de malignidad. La biopsia endometrial reveló adenocarcinoma endometriode de moderadamente a poco diferenciado, G2-G3.

En la resonancia magnética (RM) aparecía un marcado aumento del tamaño uterino por proliferación de proceso neoformativo endometrial: por lo tanto, dilatación de la banda líneal endometrial en la luz. Se observan dos grandes masas que se localizan: una próxima al fondo uterino y otra, al cuello. No hay afección del canal cervical en la porción baja, tampoco a la altura de los fondos de saco vaginales ni en el canal vaginal. No hay adenopatías en las cadenas pélvicas. Están conservados los parámetros, así como la grasa que rodea el cuello vesical. No hay crecimiento transmural de la tumoración.

En resumen, nos encontramos con dos tipos de proceso patológico: tumor parietal al fondo, sugestivo de



Fig. 1. Ecografía vaginal. Masa intrauterina con espesor de 32,6 mm.



Fig. 2. Ecografía vaginal. La masa parece desdoblarse en dos tumoraciones.

leiomioma y, en la luz endometrial, otra gran masa con restos hemáticos en su interior que produce destrucción completa de la luz endometrial, que se introduce en el inicio del canal cervical y corresponde a un proceso neoplásico maligno del endometrio en fase Ia. No hay afección del resto de las estructuras pélvicas ni en órganos vecinos.

En la tomografía computarizada (TC) no había adenopatías retroperitoneales. El hígado era normal; el útero estaba agrandado, con áreas hipodensas en su interior, que pueden corresponder tanto al engrosamiento del endometrio por la neoplasia como a áreas de hematometra. El CA153 estaba aumentado, 77 U/ml (normal, 0-38).

El 28 de enero de 2002 se procedió a la intervención quirúrgica, histerectomía total más doble aneختomía, más linfadenectomía derecha, más biopsias de la serosa del delgado y de Douglas. El útero estaba

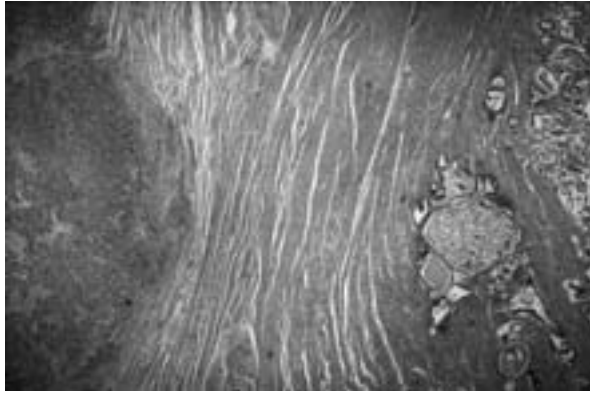


Fig. 3. Carcinoma endometrial (derecha) con formación de estructuras glandulares, y separado de las metástasis del CDI de mama (izquierda) por tejido muscular liso miometrial (HE, $\times 25$).

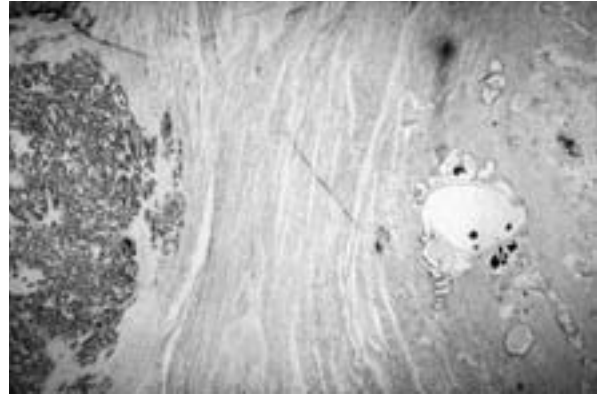


Fig. 4. Intensa positividad de las células de origen mamario, con anticuerpos frente a receptores estrogénicos, que es negativa en el carcinoma endometrial.

atrófico con excrecencias de 2 cm en superficie, en el epiplón con un granulado fino, la serosa del delgado con pequeños nódulos como granos de mijo, y un nódulo de 1 cm en Douglas. Se practicó también una omentectomía parcial.

Al quinto día del postoperatorio se produjo una eventración con evisceración y se reintervino, una laparotomía con reconstrucción de la pared. El postoperatorio fue subfebril, con un pico de $38,5^{\circ}\text{C}$ el cuarto día.

El 17.º día del postoperatorio se retiró el Ventrofil, y se le dio de alta hospitalaria.

Estudio anatomopatológico

El útero pesaba 140 g y medía $10,5 \times 7,5 \times 3,5$ cm; la cavidad endometrial aparecía ocupada por una masa blancogrisácea y exofítica con abundantes restos necróticos y hemáticos. La neoplasia endometrial infiltraba más de dos tercios de la pared uterina en su zona de mayor penetración, pero sin alcanzar nunca la serosa. Al realizar múltiples secciones de la pared, se descubrieron dos lesiones nodulares bien delimitadas y blanquecinas, una de localización intramural (de 2,1 mm) y otra subserosa (de 9 mm) separadas 3 mm de la neoplasia endometrial, de las que se tomaron muestras para incluir en parafina.

Microscópicamente, la lesión endometrial correspondía a un adenocarcinoma de tipo endometrioides, con una buena diferenciación histológica en su mayor parte y acompañado de extensas áreas de necrosis (fig. 3). En el examen histológico de los nódulos encontrados en el miometrio, observamos una neoplasia también de extirpe epitelial, pero con un patrón histológico completamente distinto, sólido y cordonal, que



Fig. 5. Positividad intensa en el componente neoplásico endometrial, y negatividad completa en el de origen mamario, con anticuerpos frente a receptores de progesterona.

nos recordaba a los carcinomas de mama (fig. 3).

Revisadas las laminillas correspondientes al carcinoma mamario padecido por la paciente un año antes, comprobamos que es superponible, tanto arquitectural como citológicamente, al de los nódulos miometriales.

Los estudios inmunohistoquímicos realizados en el tumor mamario primitivo resultaron de una intensa positividad de las células neoplásicas a los receptores estrogénicos y de completa negatividad a los de progesterona. Realizados los mismos estudios en el útero, obtuvimos idénticos resultados en las células neoplásicas de los nódulos miometriales, mientras que fue completamente inverso en el carcinoma endometrial, es decir, positividad para la progesterona y negatividad para los estrógenos (figs. 4 y 5).

Así mismo, se evidenciaron múltiples émbolos del

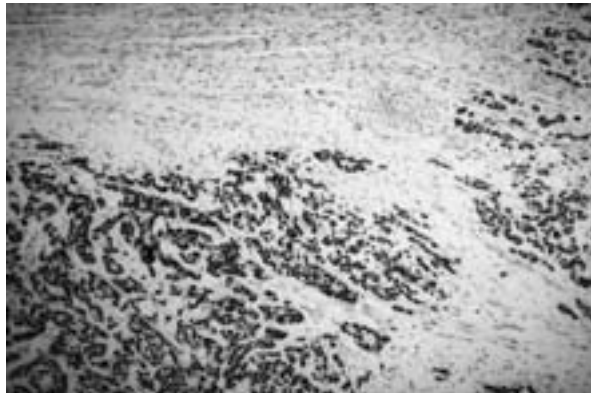


Fig. 6. Cáncer de mama ductal infiltrante. Células tumorales con positividad intensa difusa para receptores de estrógenos.

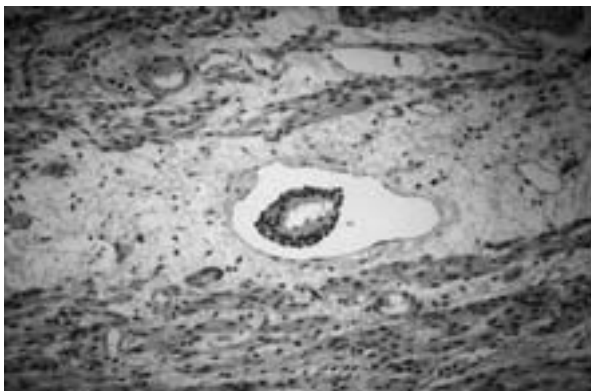


Fig. 7. Émbolo tumoral de origen mamario en un linfático miometrial.

cáncer ductal infiltrante (CDI) mamario (fig. 6) en los vasos linfáticos del endometrio (fig. 7), así como metástasis del mismo tumor en los ganglios aislados del epiplón, saco de Douglas y serosa intestinal. Las adenopatías procedentes del ilíaco derecho se encontraban respetadas.

Estos resultados, junto al patrón arquitectural y citológico, confirman el origen mamario de los nódulos neoplásicos miometriales y de las metástasis ganglionares, y descartan el origen endometrial.

El diagnóstico final es metástasis miometriales de cáncer de mama ductal infiltrante, asociadas a carcinoma endometrial.

COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

De las bases de la introducción retenemos la posible asociación de cáncer de mama y de endometrio; que puede haber metástasis de cáncer de mama en

útero; que ocurren años después (hasta 10 o más), y a la vez puede estar afectado el ovario, o no; que cursando con MPM, se puede diagnosticar la metástasis antes que el tumor primario y, en ese caso, hay que buscarlo; y que los tumores lobulares son los que producen más metástasis en útero. Sin embargo, nuestro caso es ductal.

Repasaremos cronológicamente los trabajos recientes sobre este tema.

Piura et al⁸ tienen el caso de una mujer de 49 años con metástasis de cáncer lobular en anillo de sello, que infiltraba endometrio. La paciente habría recibido tamoxifeno, pero no radioterapia ni quimioterapia. Cursó clínicamente con metrorragias 2 años. Se diagnosticó por legrado. El sangrado anormal puede ser el primer signo de enfermedad metastásica, y el intervalo aquí fue de 8 años. El ginecólogo debe pensar en ello.

Giltrap et al⁹ publicaron el caso de una mujer de 49 años con metástasis de cáncer lobular en endometrio. Recibió radioterapia y tamoxifeno. Cursó con MPM. El diagnóstico del legrado fue de sarcoma del estroma endometrial. El diagnóstico definitivo fue con la pieza anatómica de la laparotomía. El sangrado vaginal durante el tratamiento con tamoxifeno siempre debe ser investigado.

Aranda et al¹⁰ tienen un caso de metástasis de cáncer de mama lobular en un pólipo endometrial, en una mujer de 76 años. El diagnóstico diferencial con el sarcoma del estroma endometrial requiere técnica inmunohistoquímica. Las queratinas y el EMA son positivas en el epitelio; la vimentina y la actina de músculo liso son negativas.

Robinson et al¹¹ realizan un estudio retrospectivo sobre el tamoxifeno y el cáncer endometrial en pacientes con cáncer de mama. Un estudio caso-control en el período 1978-1989 sobre una serie de 586 casos.

En 108 con tamoxifeno (a 20 mg/día durante un año) hubo 4 casos de adenocarcinoma de endometrio. El tamoxifeno es un factor de riesgo independiente para el cáncer de endometrio (*odds ratio* = 15,2; intervalo de confianza, 2,8-84,4). El tamoxifeno se asocia a cáncer de endometrio secundario en cáncer de mama. El riesgo de cáncer de endometrio aumenta a partir de los dos años del uso de tamoxifeno (riesgo relativo [RR] = 7,5). El intervalo entre ambos cánceres fue de 49 meses (18-96 meses).

Maymon et al¹² publican el caso de una mujer de 75 años con cáncer de mama metastásico en endometrio y endocervix, con tamoxifeno. Cursó con MPM. Se hizo histerectomía y posteriormente quimioterapia, pero murió a los 6 meses. Con afección uterina, es ya enfermedad generalizada. Puede hacerse legrado para la hemostasia y para otros, la histerectomía. Hay que

individualizar el tratamiento.

Kennebeck et al¹³ refieren a una mujer de 71 años con cáncer metastásico en cérvix y endometrio, en células en anillo de sello. Es raro y de peor pronóstico. Fue un descubrimiento accidental en un examen ginecológico sistemático. La mujer no se había practicado citología vaginal en 20 años. Con cáncer de mama, hay que hacer un examen ginecológico protocolizado, máxime si hay un útero aumentado de tamaño o si hay hemorragia.

Horn et al¹⁴ comentan el caso de una mujer de 73 años con metástasis de cáncer ductal en endometrio, que recibió tamoxifeno. Se practicó histerectomía a la que sobrevivió 26 meses.

Las metástasis en endometrio producen metrorragias, pero también pueden cursar asintomáticas. Con cáncer de mama, hay más probabilidad de cáncer de endometrio y el riesgo relativo de cáncer endometrial con tamoxifeno es 2-4 veces mayor que sin él.

Con cáncer de mama y tamoxifeno, hay que hacer ecografía vaginal, histeroscopia y biopsia endometrial.

Lambot et al¹⁵ atendieron a una mujer de 70 años con metástasis de cáncer de mama apocrino en un pólipo endometrial, también con tamoxifeno. Con cáncer de mama y metrorragia senil, hay que pensar en metástasis uterina, independientemente del tamoxifeno.

Conocemos la relación del tamoxifeno tras cáncer de mama con el cáncer endometrial, hemos visto distintos casos raros; pero el nuestro aún lo es más, puesto que la paciente no recibió tamoxifeno a pesar de tener receptores positivos y, mientras el cáncer que metastatiza más frecuentemente en útero y en miometrio es el lobular, el nuestro era un cáncer ductal infiltrante.

Lo interesante es suponer que la imagen desdoblada de la ecografía vaginal (fig. 2) pudiera indicar la existencia de los dos tumores distintos (la metástasis y el cáncer endometrial), pero la realidad es la fig. 3 de la anatomía patológica, la que lo muestra y la que hace el diagnóstico definitivo, lo que se comprobó luego con la laminilla original del cáncer de mama (fig. 6).

En resumen, un caso muy raro de asociación de metástasis miometrial de cáncer de mama ductal infiltrante y de adenocarcinoma de endometrio.

RESUMEN

Presentamos un caso raro en una mujer de 65 años

que tuvo un cáncer de mama ductal infiltrante, a la que se practicó mastectomía radical seguida de quimioterapia y radioterapia, pero no tamoxifeno.

Un año después tuvo una metrorragia posmenopáusica, diagnosticándosele un cáncer endometrial y otra tumoración contigua, que resultó una metástasis miometrial del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mac Mahon B, Austin JH. Association of carcinomas of the breast and corpus uteri. *Cancer* 1969;23:275-80.
2. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from estragenital cancers, A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982;50:2163-9.
3. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract: analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53:1978-84.
4. Le Bouëdec G, Kauffmann P, De Latour M, Fondrinier E, Cure H, Dauplat J. Metastases uterines des cancers de sein. A propos de 8 observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:349-54.
5. Taxy JB, Trujillo YP. Breast cancer metastatic to the uterus. Clinical manifestations of a rare event. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:819-21.
6. Martínez-Montero I, Domínguez-Cunchillos F, Muruzabal JC, De Miguel C, Recari E, Ezcurdia M. Uterine metastases from breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Obstet Scand* 1999;78:165-8.
7. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RLC, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50:23-30.
8. Piura B, Bar-David J, Goldstein J. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastatic signet ring cell carcinoma originating in the breast: case report. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:645-8.
9. Giltrap S, Hall E, Newman M. Metastatic breast carcinoma arising in the endometrium: case report. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:516-8.
10. Aranda FI, La Forga JB, Martínez MA. Metastasis from breast lobular carcinoma to an endometrial polyp. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:585-7.
11. Robinson DC, Bloss JD, Schiano MA. A retrospective study of tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1995;59:186-90.
12. Maymon R, Czernobilsky B, Lifschitz-Mercer B, Schneider D, Bukovsky I, David A. Metastatic breast carcinoma manifesting as postmenopausal uterine bleeding in a patient on tamoxifen therapy. *Eur J Gynecol Oncol* 1996;17:319-21.
13. Kennebeck CH, Alagoz T. Signet ring breast carcinoma metastases limited to the endometrium and cervix. *Gynecol Oncol* 1998;71:461-4.
14. Horn L-C, Einkenkel J, Baier D. Endometrial metastases from breast cancer in a patient receiving tamoxifen therapy. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:136-8.
15. Lambot M-A, Eddafali B, Simon P, Fayt I, Noël J-C. Metastasis from apocrine carcinoma of the breast to an endometrial polyp. *Wichows Arch* 2001;438:517-8.