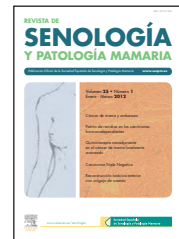


Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



CASO CLÍNICO

Metástasis clínicamente silente de un carcinoma lobulillar de mama en un pólipo endometrial

Silvia Campos Arca^{a,*}, Rita Vidal Hernández^a, Esteban Ferreiro García^a,
Elisa Leal Gómez^a y Rosa Maria Pardavila Gómez^b

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido el 6 de junio de 2011; aceptado el 17 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Metástasis uterina;
Carcinoma lobulillar
de mama;
Pólipo endometrial;
Tamoxifeno

KEYWORDS

Uterine metastasis;
Lobular breast
carcinoma;
Endometrial polyp;
Tamoxifen

Resumen

Las metástasis del cáncer de mama en útero son raras y generalmente, cuando existen, los ovarios suelen estar afectados como muestra de una enfermedad diseminada. Sólo hay 14 casos descritos de metástasis de un carcinoma de mama en un pólipo endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno. Tanto su evolución, como su pronóstico son inciertos. Presentamos un caso de metástasis en un pólipo endometrial de un carcinoma lobulillar de mama con buena evolución posterior y un período libre de enfermedad de 5 años.

© 2011 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Metastasis of a clinically silent lobular breast carcinoma to an endometrial polyp

Abstract

Metastases to uterus from breast cancer are rare, and in most of the cases the ovaries are also involved. Metastases from breast cancer to an endometrial polyp have been only described in 14 cases; therefore the prognosis and survival are uncertain. We described a case of metastasis from breast carcinoma to an endometrial polyp in a patient who received tamoxifen therapy, with a good outcome and disease-free at 5-years.

© 2011 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silviacampos81@hotmail.com (S. Campos Arca).

Introducción

El carcinoma de mama es el cáncer más frecuente en la mujer y en su evolución tiende a metastatizar a ganglios linfáticos regionales, hueso, vísceras y cavidades, siendo infrecuente en el aparato genital femenino¹. La localización genital metastásica más frecuente es el ovario y, en segundo lugar, el útero, en cuerpo y cuello uterino por orden de frecuencia. Las metástasis de cáncer de mama a útero ocurren generalmente en el contexto de enfermedad diseminada². En la actualidad, se han descrito 14 casos de metástasis única en un pólipo endometrial¹⁻¹³. Presentamos un caso de metástasis clínicamente silente de un carcinoma lobulillar de mama en un pólipo endometrial, con buena evolución y supervivencia posterior de 5 años.

Caso clínico

Mujer nulípara de 58 años, con deficiencia mental leve, sin otros antecedentes de interés que en el año 2002 se le diagnosticó un carcinoma lobulillar en la mama izquierda. Fue tratada mediante mastectomía, con ganglio centinela negativo (estadificación posquirúrgica pT2, pN0 [i-] gc, M0). Recibió tratamiento con tamoxifeno durante 5 años por tener receptores hormonales positivos. Los controles realizados posteriormente estaban dentro de la normalidad. En una revisión ginecológica en el 2006 se visualizó una imagen sospechosa de pólipo endometrial, por lo que se realizó una histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida del pólipo. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de metástasis de carcinoma lobulillar en pólipo endometrial. Se realizó histerectomía total con doble anexectomía, lo que confirmó la anatomía patológica con metástasis de carcinoma lobulillar de mama que infiltraba únicamente el pólipo endometrial, estando el útero y los ovarios libres de enfermedad. Macroscópicamente, el pólipo medía 5 cm de diámetro máximo, con implantación pediculada y una superficie uniforme de color blanquecino grisáceo. Microscópicamente, presentaba glándulas endometriales dilatadas quísticas, el estroma era fusocelular y a nivel de la superficie presentaba proliferación de células monomorfas de crecimiento sólido o en pequeños grupos que mostraban núcleos redondos monofórmos (fig. 1). En la inmunohistoquímica se observó positividad para CKAE1-AE3 (fig. 2A) y para GDFP-15 (fig. 2B), y negatividad para E-cadherina (fig. 2C). También mostraba positividad para receptores estrógenos (fig. 2D) y progesterona.

En los controles sucesivos no se ha observado evidencia de recidiva, con un período libre de enfermedad de la paciente en el momento actual de 5 años.

Discusión

Las metástasis de neoplasias extragenitales al útero son raras y habitualmente concurren como metástasis de una enfermedad avanzada. El carcinoma lobulillar es el tipo histológico de cáncer de mama que metastatiza en útero con más frecuencia^{1,2}.

El tamoxifeno es un modulador de los receptores estrogénicos que se utiliza como tratamiento adyuvante de la

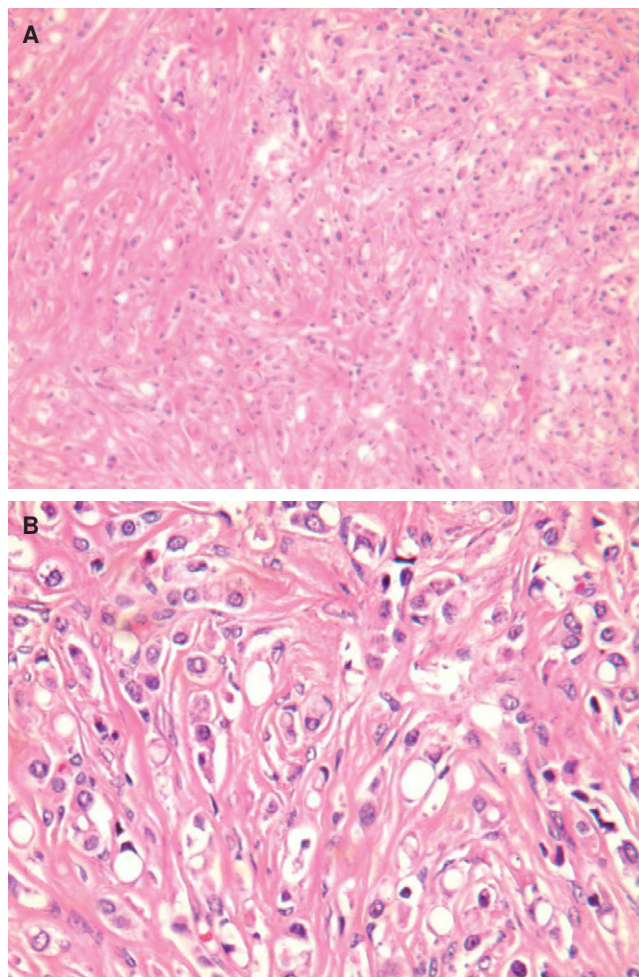


Figura 1 Tejido conectivo fibroso con proliferación neoplásica de aspecto epitelial. A. H-E (×10). B. H-E (×20).

cirugía por cáncer de mama, ya que actúa como antagonista de los receptores de estrógenos en la mama. A nivel de endometrio, actúa en sentido inverso y es agonista de los receptores estrogénicos. Se asocia a diferentes porcentajes de enfermedad endometrial, y la más frecuente es el pólipo endometrial, que raramente puede contener cánceres primarios o metastásicos^{2,14}. También se han descrito casos de metástasis uterinas de cáncer de mama en pacientes que recibían tratamiento hormonal con anastrozol¹⁵.

En la bibliografía se describen 14 casos de metástasis única en un pólipo endometrial¹⁻¹³. En el último caso publicado en 2011, por Hooker et al¹³, aparecen mencionados 15 casos de metástasis sobre un pólipo endometrial, pero tres de los casos presentan afectación difusa metastásica (2 casos publicados por Martínez et al en 1999, donde en un caso presenta metástasis que afectaba a todo el espesor del miometrio y en el segundo caso había carcinomatosis peritoneal y extensión a útero y ovarios; en el tercer caso, publicado por Kennebeck et al en 1996, había afectación de cérvix y de un pólipo endometrial), por lo que no se han incluido en nuestra recopilación, que sólo incluye los casos con metástasis limitada a un pólipo endometrial.

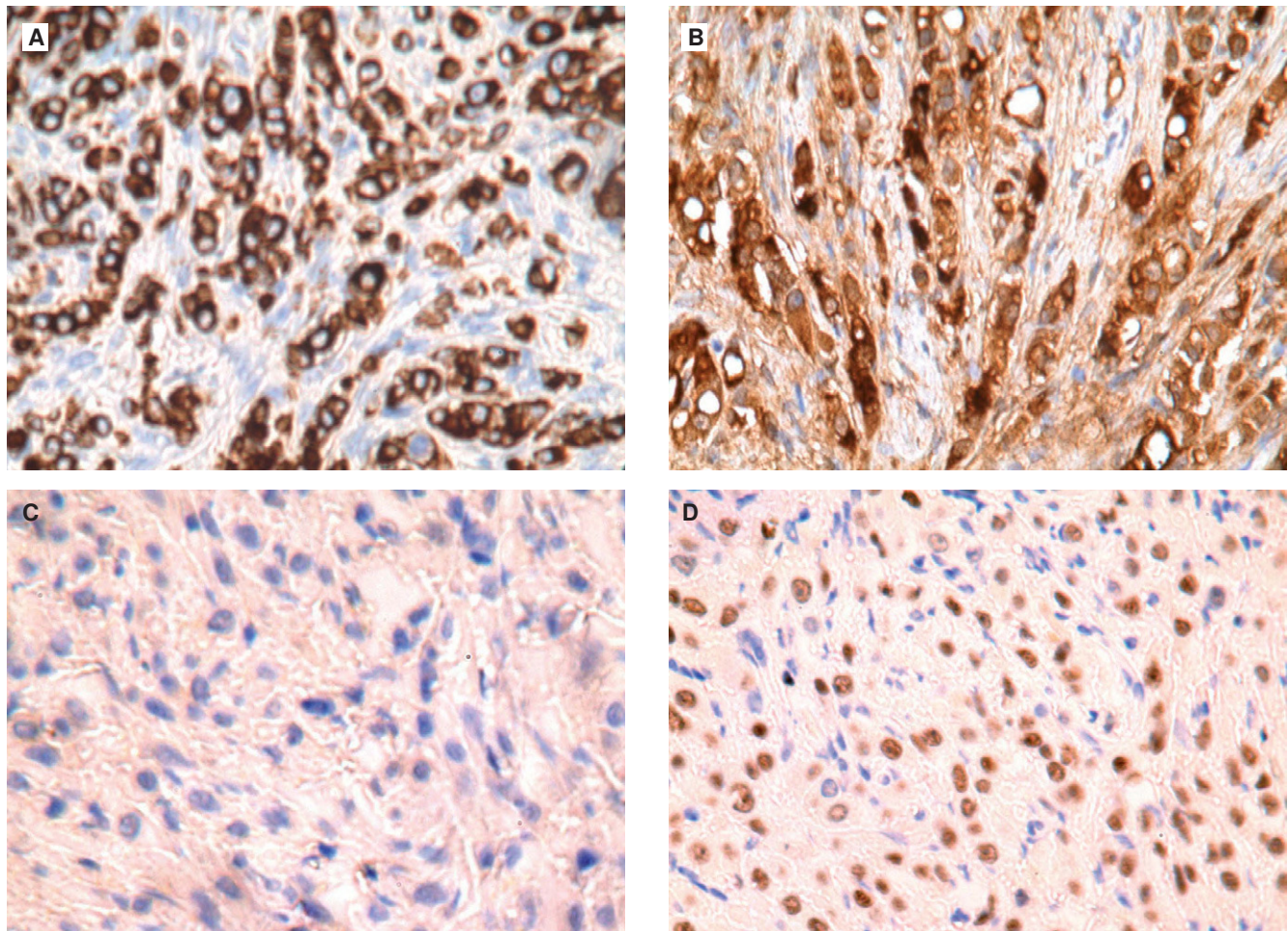


Figura 2 Panel de inmunohistoquímica. A. Positividad para CKAE1-AE3 ($\times 20$). Confirma naturaleza epitelial de la neoplasia. B. Positividad para GCDP-15 ($\times 20$). Confirma el origen mamario de la metástasis. C. Negatividad para E-cadherina ($\times 20$). Confirma la naturaleza lobulillar de la metástasis. D. Positividad para receptores estrogénicos.

En la tabla 1 se recogen estos 14 casos publicados y el que presentamos, donde se puede ver que hay un amplio rango de edad de los 53 a los 92 años. En la estadificación del tumor primario, en su mayoría son tumores no localmente avanzados, pero que en 9 de los 14 casos sí presentan afectación ganglionar. La metástasis se suele presentar en todos los casos en un plazo inferior a 5 años, con excepción de un caso que presenta una metástasis tardía 15 años después del tumor primario⁸. En todas las pacientes la recidiva del tumor se presentó con metrorragia, excepto en 3 casos que fueron un hallazgo casual en la ecografía ginecológica. De estas pacientes, todas excepto 2 recibieron tratamiento con tamoxifeno^{4,7}. De todos los casos publicados, el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma lobulillar, presente en 9 de los 15 casos. Le siguen en frecuencia el carcinoma ductal^{1,5,10-12} y un carcinoma apocrino³. De los casos que se recogen en la tabla 1, sólo hay 4 casos^{1,11,12}, incluido el nuestro, que aportan datos de seguimiento de estas pacientes. El tiempo máximo de seguimiento libre de enfermedad lo publicó Horn et al¹² con 26 meses, por lo que nuestro caso (con 5 años sin evidencia de recidiva) es el caso con una supervivencia mayor publicado hasta el momento en la bibliografía.

En el caso que presentamos, el tumor primario fue un carcinoma lobulillar de mama y la metástasis limitada en el pólipo mostraba células en anillo de sello con células con carcinoma lobulillar. La inmunohistoquímica demostró positividad para CKAE1-AE3 —lo cual confirma el carácter epitelial del tumor (fig. 2A)— y para GCDP-15, que nos confirma el origen mamario (fig. 2B) y receptores de estrógenos y progesterona (fig. 2D). Presentaba negatividad para E-cadherina, lo que confirmaba que el tumor era lobulillar, ya que los tumores ductales presentan positividad para este marcador (fig. 2C). En los casos revisados en los que había células en anillo de sello como línea celular única, el diagnóstico puede ser difícil. Para el diagnóstico definitivo, es esencial la historia médica de la paciente, los hallazgos de laboratorio, imágenes y, lo más importante, la inmunohistoquímica^{14,15}. La GCDP-15 se considera como un marcador altamente sensible y específico de cáncer de mama y es una herramienta útil en el diagnóstico de metástasis de carcinoma con células en anillo de sello de origen mamario, ya que un 55% de los cánceres de mama son positivos, de los cuales un 95% es carcinoma lobulillar con diferenciación en células en anillo de sello^{1,15}.

Tabla 1 Revisión de los casos publicados en la bibliografía de metástasis única de cáncer de mama en un pólipo endometrial

Referencia (año)	Edad	Metástasis en ganglios linfáticos	Intervalo primario-metástasis	Tipo histológico	Metrorragia	Tamoxifeno	Período libre de enfermedad
Sullivan et al ⁵ (1990)	83	Sí	6 años	Ductal	Sí	Sí	No consta
Corley et al ¹¹ (1992)	58	Sí	> 3 años	Ductal		Sí	No consta
Aranda et al ⁴ (1993)	76	No	3 años	Lobulillar	No	N	No consta
Nomikos et al ⁸ (1998)	74	No consta	15 años	Lobulillar	Sí	Sí	No consta
Horn et al ¹² (2000)	73	No	5 años	Ductal	No	Sí	26 meses
Lambot et al ³ (2001)	70	Sí	4 años	Apocrino	Sí	Sí	No consta
Houghton et al ² (2003)	62	Sí	14 meses	Lobulillar	Sí	Sí	No consta
Houghton et al ² (2003)	92	No consta	5 años	Lobulillar	Sí	Sí	No consta
Álvarez et al ⁶ (2003)	69	Sí	4 años	Lobulillar	Sí	Sí	No consta
Acikalin et al ¹ (2005)	58	Sí	4 años	Ductal	No	Sí	11 meses
Al-Brahim et al ⁹ (2005)	53	Sí	4 años	Lobulillar	Sí	Sí	No consta
Manipadam et al ⁷ (2008)	70	Sí	8 meses	Lobulillar	Sí	No	No consta
Aydin et al ¹⁰ (2008)	60	No consta		Ductal	Sí	Sí	No consta
Hooker et al ¹³ (2011)	83	Sí	5 años	Lobulillar	Sí	Sí letrozol TAM	1 año
Campos et al (2011)	58	No	5 años	Lobulillar	No	Sí	5 años

Muchas veces el intervalo entre el tumor primario y la aparición de metástasis uterina es de años, y en este caso el período libre de enfermedad fue de 5 años. Las metástasis uterinas suelen ser una manifestación de enfermedad diseminada, pero en algunos casos el útero puede ser el único sitio de metástasis del tumor, como lo es en el caso que presentamos. El hecho de que existan tan pocos casos publicados dificulta establecer el pronóstico de estas pacientes con este tipo de metástasis aisladas¹⁻¹³.

No hay una guía clara para el tratamiento de metástasis pélvicas y abdominales del cáncer de mama, y en su mayoría las revisiones publicadas son de metástasis ováricas. En publicaciones previas se discutía el papel de la cirugía y del tumor residual, pero el aumento de la supervivencia con la citorreducción estaba por determinar^{18,19}. En general, la supervivencia de las metástasis pélvicas y uterinas del cáncer de mama que son reportadas en las últimas series es pobre, y la mayoría de las pacientes mueren en el plazo de los 3 años siguientes al diagnóstico de las metástasis pélvicas, por ser una manifestación en su mayoría de enfermedad avanzada¹⁹. En un estudio sobre el papel de la cirugía, se demuestra una mejoría de la supervivencia en las pacientes intervenidas de metástasis pélvicas con cirugía óptima, aunque concluyen que se necesitan más estudios al respecto²¹. De ellos se deduce que quizá los casos con metástasis localizadas, como es el nuestro, en una enfermedad no localmente avanzada, tengan claramente mejor pronóstico y una larga supervivencia^{21,22}.

En las revisiones publicadas se ha comprobado que cuanto mayor es el intervalo entre el diagnóstico inicial de cáncer de mama y el diagnóstico de las metástasis pélvicas, mayor es la supervivencia después de la intervención quirúrgica^{19,22}. En nuestro caso, el intervalo entre el tumor primario y el diagnóstico de metástasis fue de 5 años, con una

supervivencia de 5 años sin evidencia de recidiva, que es la más larga que se ha publicado hasta el momento.

En conclusión, los pólipos endometriales raramente son una localización única de metástasis de cáncer de mama. Hasta el momento actual hay un total de 15 casos publicados en la bibliografía, incluido nuestro caso¹⁻¹⁴. Sin embargo, el cáncer de mama es el que con más frecuencia metastatiza en el útero y podría incluirse en el diagnóstico diferencial en las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno que presentan metrorragia o en las pacientes asintomáticas en las que en la revisión ginecológica se visualiza un pólipo endometrial que debe ser siempre biopsiado.

En el diagnóstico diferencial de las metástasis del cáncer de mama, la inmunohistoquímica con el marcador GCDPF-15 es útil, sobre todo cuando las metástasis presentan una única línea celular de células en anillo de sello. Aunque la supervivencia de las pacientes con metástasis pélvicas de cáncer de mama clásicamente es pobre, en los casos como el que presentamos —con metástasis con una localización limitada a un pólipo endometrial—, probablemente tendrán un pronóstico mucho mejor.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Acikalin MF, Öner Ü, Tekin B, Yavuz E. Metastasis from a breast carcinoma to a tamoxifen-related endometrial polyp. *Gynecol Oncol*. 2005;97:946-8.

2. 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;16:395-8.
3. Lambot MA, Eddafali B, Smon P, Fayt L, Noel JC. Metastasis from apocrine carcinoma of breast to an endometrial polyp. *Virchows Arch*. 2001;438:517-8.
4. Aranda FI, Laforga JB, Martinez MA. Metastasis breast lobular from carcinoma to an endometrial polyp. Report of a case with immunohistochemical study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:585-7.
5. Sullivan LG, Sullivan JL, Fairey WF. Breast carcinoma metastatic to endometrial polyp. *Gynecol Oncol*. 1990;39:96-8.
6. Alvarez C, Ortiz-Rey JA, Estevez F, De la Fuente A. Metastatic lobular breast carcinoma to an endometrial polyp diagnosed by hysteroscopic biopsy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:1149-51.
7. Manipadam MT, Walter NM, Selvamani B. Lobular carcinoma metastasis to endometrial polyp unrelated to tamoxifen APMIS. 2008;116:538-40.
8. Nomikos IN, Elemenoglou J, Papatheophanis J. Tamoxifen-induced endometrial polyp. A case report and review of the literature. *Eur Gynaecol Oncol*. 1998;19:476-8.
9. Al-Brahim N, Elavathil LJ. Metastatic breast lobular carcinoma to tamoxifen-associated endometrial polyp: a case report and literature review. *Ann Diagn Pathol*. 2005;9:166-8.
10. Aydin O, Bagci P, Akyildiz EU, Ozguroglu M, Ilvan S. Metastasis from breast carcinoma to endometrial polyp. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29:666-8.
11. Corley D, Fowe J, Curtis MT, Hogan WM, Noumoff JS, Livolsi VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstetric Gynecol*. 1992;79:111-6.
12. Horn LC, Emenkel J, Bater D. Endometrial metastasis from breast cancer in a patient receiving tamoxifen therapy. *Gynecol Obstetric Invest*. 2000;50:136-8.
13. Hooker AB, Radder CM, Van der Wiel B, Geenen MM. Metastasis from breast cancer to an endometrial polyp: treatment options and follow-up. Report of a case and review of the literature. *Eur Gynaecol Oncol*. 2011;32:228-30.
14. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, De Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78:181-6.
15. Basak BO, Bilici UA, Seker M, Salman T, Gumus M. Metastasis of lobular breast carcinoma to the uterus in a patient with anastrozole therapy. *Oncology*. 2009;32:424-6.
16. Dabbs DJ MD. Diagnostic immunohistochemistry. Carcinomas: differentiation and metastatic carcinoma of unknown primary. 1st ed. New York: Ed Churchill Livingstone; 2002.
17. Monteagudo C, Merino MJ, LaPorte N, Neumann RD. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinoma among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol*. 1992;22:368-72.
18. Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Venkatram ES. Metastatic breast carcinoma to the abdomen and pelvis. *Gynecol Oncol*. 1997;66:41-4.
19. Ayan A, Tuncer S, Bukelmez O. Malignant tumors metastatic to the ovaries. *J Surg Oncol*. 1995;60:268-76.
20. Petru E, Rickel H, Herdayfadaï M, Lahousen H, Hass J. Non genital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol*. 1992;44:83-6.
21. Etan R, Gemignani ML, Venkatraman ES, Barakat RR. Breast cancer metastatic to abdomen and pelvis: role of surgical resection. *Gynecol Oncol*. 2003;90:397-401.
22. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC, Ozyuncu O, Sakinci M, Basaran M. The role of the cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol*. 2005;98:235-41.