

CARCINOMA MEDULAR DE LA MAMA

COMPORTAMIENTO CLÍNICO TERAPÉUTICO

BLANCA GORDILLO, GABRIEL ARRIECHE, YAMILET PÉREZ, VENANCIO BARRIENTOS,
RAFAEL ACOSTA, MAIKER MEDINA

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, ESTADO MÉRIDA, VENEZUELA

RESUMEN

Se realizó un estudio de corte transversal sobre la incidencia y manejo del cáncer medular de mama en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Estado Mérida, Venezuela. Se revisaron 624 historias clínicas de pacientes femeninas con el diagnóstico de cáncer de mama en el período comprendido de 1999 hasta 2008. Se halló una incidencia del 0,8 %. La edad promedio fue 47 años. El tamaño medio fue entre 1 cm- 2 cm y >2 cm-3 cm al diagnosticarlas. El 80 % de las pacientes se encontraban en estadios clínicos IIA y IIB 40 % cada una. Los ganglios linfáticos axilares fueron microscópicamente positivos en 80 % de las pacientes. El 60 % de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente, el 80 % se sometió a tratamiento con quimioterapia y 40 % a radioterapia y quimioterapia, el 100 % de las pacientes viven y las operadas no presentan recidiva tumoral.

PALABRAS CLAVE: Mama, carcinoma, medular, ductal, infiltrante, radioterapia, quimioterapia.

SUMMARY

We realized across sectional study on the incidence and management about the medullar carcinoma and to determinate its incidence and management in our media. This disease was study and performed at the Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida state, Venezuela. We review 624 clinical charts with breast cancer from 1999 to 2008. The 0.8 % of incidence of this disease was found. The average age was 47 years old. Average size was between 1 cm - 2 cm and >2 cm - 3 cm. The 80 % of the patients were at IIA and IIB clinical stages, 40 % each one. Axillaries lymphatic lymph nodes were microscopically positive in 80 % of the patients, 60 % of the patients undergone surgery, 80 % were treated with chemotherapy and 40 % with radiotherapy and chemotherapy. 100 % of patients still live and the surgically treated have no tumor recurrence.

KEY WORDS: Breast, carcinoma, medullar, ductal, infiltrante, radiation therapy, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El término “carcinoma medular” (CM) data desde el siglo XIX en que fue inicialmente descrito por Geschickter, pero la entidad moderna introducida en 1949 por Moore y Foote, quienes describieron un carcinoma con un infiltrado linfoide, un pronóstico favorable y baja frecuencia de metástasis ⁽¹⁾. Tres décadas después varios

Recibido: 05/05/20010 Revisado: 16/06/2010

Aceptado para publicación: 18/ 07/2010

Correspondencia: Dra. Blanca Gordillo. Hospital Central. Dr. Plácido D Rodríguez. Calle 38-Carrera 27-28N. San Felipe, Estado Yaracuy. Tel:04247052274. E-mail: blancidmed@hotmail.com.

autores en 1977 propusieron criterios histopatológicos específicos para su diagnóstico y al establecer diferencias entre los carcinomas medulares típicos (CMT) y atípicos (CMA) se ha observado una menor incidencia del CMT⁽²⁾. Entre los criterios histológicos aplicados existe una combinación de 5 características⁽¹⁻⁴⁾

- a. Tumor bien circunscrito
- b. Una arquitectura sincitial en al menos el 75 % de las áreas examinadas
- c. Infiltración estromal difusa con linfocitos y células plasmáticas
- d. Ausencia de diferenciación tubular y/o componente intraductal, es decir, formas de patrones glandulares.
- e. Anisonucleosis moderada o marcada.

El carcinoma medular se presenta en el 3 % de todos los cánceres mamarios excepto en las familias con mutaciones del BRCA-1 en las cuales puede incidir hasta un 13 %⁽⁵⁻⁶⁾. Se habla de una paradoja biológica al ser considerado el cáncer medular de la mama como un subtipo de cáncer ductal infiltrante (CDI) con un pronóstico más favorable que otros subtipos de CDI, a pesar de esto contrasta con su morfología anaplásica, es decir, con la presencia de un grado nuclear alto correlacionado con la aneuploidia del DNA y un elevado índice mitótico correlacionado con la fracción elevada de la fase S a través de la citometría de flujo⁽⁷⁻⁹⁾. El comportamiento del perfil inmunofenotípico del CM explica en parte los mejores resultados clínicos de esta enfermedad⁽¹⁰⁻¹³⁾. El carcinoma medular representa 5 % de todos los cánceres de mama y puede presentarse en mujeres jóvenes o mayores (30 a 70 años)^(14,15). Es posible que se confunda con una lesión benigna porque su manifestación ecográfica consiste en una lesión sólida, redondeada, bien definida, con ecogenicidad interna homogénea y quizá reforzamiento posterior. El fibroadenoma presenta las mismas características ecográficas del carcinoma medular y es indistinguible por

este método de imagen^(16,17). El carcinoma medular de la mama, desde el punto de vista patológico se caracteriza por células tumorales aberrantes y anaplásicas, rodeados por un infiltrado linfocítico notorio con escaso estroma fibroso, aunque el componente epitelial es indiferenciado, este fenotipo al parecer tiene una ventaja pequeña aunque significativa en lo que se refiere a la supervivencia, cuando se compara con el carcinoma ductal infiltrante⁽¹⁸⁻²⁰⁾. El tejido de color grisáceo con focos amarillos opacos o rojo oscuro debido a necrosis o hemorragias. Los CM son pobres en receptores estrogénicos. Recientemente se ha visto que el uso de marcadores bioquímicos tales como Her 2/neu, p53, MIB1, bcd-2 y receptores hormonales pueden potencialmente ayudarnos en el diagnóstico diferencial de estas variedades diferentes de CM y en el manejo de estas pacientes. De esta manera podemos decir que cánceres mamarios asociados a mutaciones de BRCA 1, con alto grado histopatológico, acumulación de p53 y negatividad de los receptores de estrógeno inequívocamente corresponde a carcinoma medular típico⁽²¹⁻²³⁾. La citología por aspiración con aguja fina en los casos de CMT muestra más atipia nuclear severa y macronucleolos que en los casos de carcinomas ductales no medulares y que en los CMA⁽²⁴⁾. Al estudio ultra estructural se observan células grandes voluminosas, de núcleo prominente, con ligeras escotaduras, a veces tienen microvellosidades en la superficie y en otras ocasiones están desprovistas de ellas. Estas microvellosidades suelen ser cortas y de distinto grosor. Se caracterizan por numerosas luces intracitoplasmáticas^(23, 25, 26) Figura 1.

Entre los hallazgos sonográficos en el CM Típico de la mama se encuentran:

- a. Contornos uniformes, circunscritos en el 75 % de los casos
- b. Reforzamiento posterior hasta en el 50 % de los casos⁽²⁷⁾

La mamografía pudiera no ayudar a distinguir

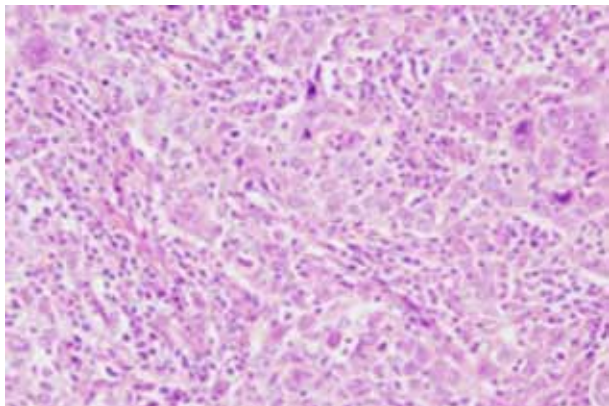


Figura 1. Cáncer medular de la mama.

entre los CMT de los CMA. Se han descrito micro calcificaciones y bordes espiculados pero la histopatología siempre será requerida para confirmar el diagnóstico ⁽²⁸⁾.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo de las pacientes que ingresaron en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, con el diagnóstico de cáncer de mama, en el período comprendido entre enero de 1999 a junio de 2008, encontrándose 5 pacientes con la confirmación clínica y anatomopatológica de CM, que fueron tomados de un universo de 624 mujeres que ingresaron por cáncer mama, en dicho intervalo de tiempo en la referida institución. Los datos se tomaron de las historias clínicas y de los informes de anatomía patológica. Se consideraron como variables de estudio: edad, tamaño del tumor, estadio clínico en el momento del diagnóstico, la presencia o no de metástasis a ganglios linfáticos axilares, el procedimiento quirúrgico empleado y la supervivencia; se realiza además una revisión de la literatura mundial que aborda el tema.

RESULTADOS

De un total de 624 pacientes valoradas con diagnóstico de cáncer mamario durante el período en estudio de 10 años, 5 pacientes presentaron CM representando una incidencia global del 0,8 % (5/624). La edad promedio para el momento del diagnóstico fue 47 años. El tamaño del tumor se encontraba entre 1 cm- 2 cm y > 2 cm-3 cm con un 40 % cada uno. En el momento del diagnóstico el 80 % de las pacientes se encontraban en estadio IIA y IIB con 40 % cada uno. 20 % estadio IV. Los ganglios linfáticos axilares fueron microscópicamente positivos en el 80 % de las pacientes. El 60 % de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente el resto no. Actualmente todas las pacientes se encuentran vivas, dos reciben tratamiento adyuvante con quimioterapia, dos con radioterapia y quimioterapia, una no aceptó tratamiento.

DISCUSIÓN

La incidencia en nuestra serie (0,8 %) es menor a la de otros autores revisados ^(1-10,11). Se examinan trabajos como los de Cook y col. ⁽⁷⁾, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Vermont en Burlington, EE.UU que informan una incidencia del 1,5 % (20/1365) y trabajos como los de Tisserand y col., de París, Francia que refiere que los carcinomas mamarios que se asocian con mutaciones del BRCA 1 puede elevar la incidencia de CMT hasta un 13 % ⁽⁵⁾.

En el presente trabajo la edad promedio fue de 47 años, similar a la informada por Dendale y col., del Instituto Curie de París, Francia quien informa una edad media de 51 años con un rango de 27-81 años y a la informada por Khomsi y col. del instituto Salah-Azaiz de Tunes que obtuvieron una edad media de 47,5 años ^(12,15).

En nuestro estudio el tamaño del tumor estuvo entre 1 cm - 2 cm y > 2 cm - 3 cm. Lo que difiere del tamaño promedio de 25 mm con un rango de 0

mm a 70 mm⁽¹⁰⁾. En el momento del diagnóstico, el 80 % de las pacientes se encontraban en los estadios IIA y IIB, similar a otros resultados reportados⁽²⁵⁻²⁸⁾, que encontraron un 90 % de las pacientes en esos estadios. Los ganglios linfáticos axilares fueron microscópicamente positivos en el 80 % de las pacientes en nuestro estudio. En la serie de Mitre y col., en Hamburgo, Alemania, las metástasis a ganglios linfáticos se demostró solamente en el 31 % de todos los CM⁽²⁹⁾. Del total de las pacientes el 60 % fueron intervenidas quirúrgicamente, el 40 % restante no. El 80 % se sometió a tratamiento con quimioterapia (40 %) y radioterapia y quimioterapia (40 %), una paciente

(20 %) no aceptó tratamiento. Todas las pacientes actualmente se encuentran vivas y las sometidas a cirugía no presentan recidiva tumoral.

Para concluir podemos decir que el cáncer medular de la mama es un tipo histológico favorable de carcinoma de mama, considerado por la organización mundial de la salud como un tipo especial de cáncer de mama, con un pronóstico relativamente favorable a pesar de su grado nuclear alto (96 %, grado III) y elevado índice mitótico, con infiltrado linfocítico difuso para los pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos.

REFERENCIAS

- Eichhorn JH. Medullar carcinoma, provocative now as then. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(1):65-73.
- Pedersen L, Zedeler K, Holck S, Schiødt T, Mouridsen HT. Medullar carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factor in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A(13-14):2289-2295.
- Contesso G, Rapin-Marion V, Mauriesse H. Medullary carcinoma of the breast. What remains of this entity today? *Arc Anat Cytol Pathol.* 1995;43(1-2):44-50.
- Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, et al. Medullar carcinoma of the breast inter observer variability in histopathologic diagnosis. *Med Pathol.* 1995;8(1)31-38.
- Tisserand P, Fouquet C, Barrois M, Gallou C, Dendale R, Stoppa-Lyonnet D, et al. Lack of HIN-1 methylation defines specific breast tumor subtypes including medullar carcinoma of the breast and BRCA-1 like tumor. *Cancer Biol Ther.* 2003;2(5):564-565.
- Moattar T, Kausar T, Aban M, Khan S, Pervez S. Medullar carcinoma of breast with a novel germline mutation 1123T >G in exon 11 of BRCA1. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16(9):606-607.
- Cook DI, Wearver DI. Comparison of DNA Content, S-phase fraction, and survival between medullar and ductal carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol.* 1995;04(1):7-22.
- Tamiolakis D, Simopoulos C, Cheva A. Immunophenotypic profile of tumor infiltrating lymphocytes in medullar carcinoma of the breast. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(5):433-436.
- Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adélaïde J, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Research.* 2006;66:4636-4644.
- Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, Jensen V, Melsen F. Prognostic comparison of three classifications for medullar carcinomas of the breast. *Histopathology.* 1997;30(6):523-532.
- Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP, et al. Mutations at BRCA-1 the medullar breast carcinoma revisited. *Cancer Res.* 1998(15);58(8):1588-1592.
- Dendale R, Vincent-Salomon A, Mouret-Fourme E, Savignoni A, Medioni J, Campana F, et al. Medullar breast carcinoma: Prognostic implications of p53 expression. *Int J Biol Markers.* 2003;8(2):99-105.
- Malyuchik SS, Kiyamova RG. Medullar breast carcinoma. *Exp Oncol.* 2008;30(2):96-101.
- Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(10):1899-1905.
15. Khomsi F, Ben Bachouche W, Bouzaïene H, Chargui R, Ben Hassouna J, Mtaalah MH, et al. Typical medullar carcinoma of the breast: A retrospective study about 33 cases. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(11):1117-1122.
 16. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullar carcinoma of the breast: Mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170(1 Pt 1):79-82.
 17. Lorente Ramos RM, del Valle Sanz Y, Alcaraz Mexía MJ, Jareño Dorrego E. Medullar carcinoma of the breast: A malignant lesion mimicking a benign one. *Radiology.* 2006;48(3):165-168.
 18. Dixon JM, Page DL, Anderson TJ, Lee D, Elton RA, Stewart HJ, et al. Long-term Survivor after breast cancer. *Br J Surg.* 1985;72:445.
 19. Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: Their prognosis. *Cancer.* 1984;(1)53(3 Suppl):623-629.
 20. Guo X, Fan Y, Lang R, Gu F, Chen L, Cui L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullar carcinoma of breast. *Mod Pathol.* 2008;21(9):1101-1107.
 21. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, MacGrogan G, Dendale R, Sigal-Zafrani B, et al. Identification of typical medullar breast carcinoma as a genomic subgroup of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Research.* 2007;9(2) R24.
 22. Honrado E, Bentez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(1):27-39.
 23. Milde S, Gaedcke J, Wasielewski R, Bruchardt H, Wingen L, Gadzicki D, et al. Diagnosis and immunohistochemistry of medullar breast cancer. *Der Pathologe.* 2006;7(5):358-362.
 24. Kleer CG, Michael CW. Fine-needle aspiration of breast carcinomas with prominent lymphocytic infiltrate. *Diag Cytopathol.* 2000;23(1):39-42.
 25. Sainz Ballesteros J, Ancheta Niebla O. Ultraestructura de los fibroblastos en lesiones de la mama, tumorales y no tumorales. Tesis para la obtención del grado científico de candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Ciudad Habana, Cuba. 1987.
 26. Racz MM, Pommier RF, Troxell ML. Fine-needle aspiration cytology of medullar breast carcinoma: Report of two cases and review of the literature with emphasis on differential diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 2007;35(6):313-318.
 27. Cheung YC, Chen SC, Lee KF, Wan YL, Ng SH. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullar carcinoma of the breast. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(7):325-331.
 28. Yilmaz E, Lebe B, Balci P. Comparison of mamographic and sonographic findings in typical and atypical medullar carcinoma of the breast. *Clin Radiol.* 2002;57(7):640-645.
 29. Mitre M, Goupel E. Prognostic factors in medullar breast cancer. *Gebrütershilfe Frannenhilf.* 2000;9(7):635-641.