



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2023;66:66-70

Práctica Clínica

Metástasis de cáncer de mama en cérvix uterino

Breast cancer metastasis in uterine cervix

M.^ª Isabel Reyes Rodríguez¹, Ludmila Ocón Padrón¹, Manuel Cazorla Betancor¹, Concepción Jiménez Medina¹, Joel Aranda Sánchez² y José García Hernández¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

Palabras clave:

Mama. Carcinoma lobulillar.
Metástasis. Tracto genital. Cérvix.

La afectación metastásica del tracto genital inferior en pacientes con antecedentes de cáncer de mama debe ser considerada cuando se presente sangrado genital anómalo, examen pélvico patológico o hallazgos radiológicos sospechosos. La metástasis cervical por cáncer de mama es rara, y su frecuencia se estima entre el 0,8-1,7%; siendo necesaria la distinción histológica con el carcinoma primario de cérvix, lo cual determinará la elección de la pauta terapéutica y el pronóstico. Describimos el caso de una mujer de 51 años, con antecedentes personales de carcinoma lobulillar infiltrante de mama, que tras seis años libres de enfermedad presentó dolor en cadera izquierda y episodios de sangrado genital, siendo diagnosticada tras estudio radiológico e histológico de metástasis óseas múltiples en el esqueleto axial y metástasis en cérvix uterino.

Abstract

Key words:

Breast. Lobular carcinoma.
Metastasis. Genital tract. Cervix.

Metastatic involvement of the genital tract should be screened in women with a history of breast cancer who have abnormal genital bleeding, pathological pelvic examination or suspected radiological findings. Cervical metastasis from breast cancer is rare, and its frequency is estimated between 0.8-1.7%; histological distinction between metastatic carcinoma and primary carcinoma of the cervix is necessary for treatment and prognosis. We describe the case of a 51-year-old woman with a history of lobular infiltrating carcinoma of the breast; and that after 6 years free of disease, there was a pain in the left hip and an episode of genital bleeding, being diagnosed by means of a radiological and histological study of metastasis in the axial skeleton and metastasis in the uterine cervix.

Recibido: 10/08/2021
Aceptado: 24/01/2023

Reyes Rodríguez MI, Ocón Padrón L, Cazorla Betnacor M, Jiménez Medina C, Aranda Sánchez J, García Hernández J. Metástasis de cáncer de mama en cérvix uterino. Prog Obstet Ginecol 2023;66:66-70.

Correspondencia:

M.^ª Isabel Reyes Rodríguez
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Complejo Hospitalario Universitario Insular
Materno Infantil de Canarias
Avenida Marítima del Sur, s/n
35016 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas
e-mail: elireyrodr@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es en la actualidad el tumor más frecuente en la población femenina y la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer. La aplicación de los programas de detección precoz y las mejoras en el tratamiento de los tumores primarios han contribuido significativamente a reducir las tasas de mortalidad. Sin embargo, el manejo clínico de las pacientes con progresión metastásica está mucho menos estructurado. Los lugares más comunes de afectación metastásica por carcinoma de mama son los ganglios linfáticos, el tejido óseo, los pulmones, el cerebro, el hígado y la piel, siendo poco frecuente la diseminación al tracto genital femenino (1). La más frecuente es la metástasis ovárica, siendo la participación del cuello uterino muy rara (2), aunque se debe considerar en mujeres con antecedentes de cáncer de mama que presenten sangrado vaginal o cambios sospechosos del cuello uterino en la exploración clínica o ecográfica transvaginal. Presentamos un caso clínico acontecido en nuestro centro de trabajo.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 51 años con antecedentes familiares de cáncer de mama en la madre y abuela materna en edad posmenopáusica, que a los 46 años fue diagnosticada de carcinoma lobulillar moderadamente diferenciado de mama derecha (cT2N1M0). Receptores de estrógenos (RE) +++ (> 50% núcleos positivos), receptores de progesterona (RP) +++ (> 50% núcleos positivos), Ki67 mayor del 20%, p53 negativo, CK19 positiva y HER2 negativo. Recibió tratamiento sistémico primario con quimioterapia (esquema 5-fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida [FEC] x 4 seguido de taxotere) y tras valorar la respuesta clínica-radiológica se practicó tumorectomía de mama y linfadenectomía axilar derecha, informando el estudio histológico de la presencia de carcinoma residual disperso en forma de hileras y células sueltas con bordes quirúrgicos libres de tumor y 20 ganglios linfáticos sin afectación metastásica. Posteriormente se completó tratamiento adyuvante con radioterapia externa (50 Gy) y hormonoterapia antiestrogénica con tamoxifeno durante cinco años, y realizó controles clínicos y radiológicos periódicos sin evidencia de recidiva tumoral, así como test genético para los genes BRCA1 y BRCA2, cuyo resultado fue no informativo. A los seis años del diagnóstico, tras valoración clínica y radiológica mamaria normal, la paciente presentó episodios de sangrado genital de escasa cantidad tras un periodo de amenorrea de seis años y dolor en la cadera izquierda, por lo que se solicitó examen ginecológico y estudio de extensión para descartar metástasis. A la exploración física la paciente presentaba buen estado general con un índice de masa corporal (IMC) 27,34, y el abdomen

era blando, depresible y sin masas patológicas palpables. Los genitales externos eran normales, la vagina atrófica y el cérvix normal a la inspección pero pétreo al tacto, los parametrios no presentaban signos de infiltración y en el útero y anejos no se palpó patología. El estudio ecográfico transvaginal identificó un útero en anteversión de contorno regular y tamaño 98 x 67 x 56 mm, con miometrio de ecogenicidad homogénea y endometrio de 10 mm de sección y unos anejos sin alteraciones. Se tomó muestra para estudio histológico de exocérvix y endocérvix y se intentó realizar una biopsia endometrial, pero las características del cérvix dificultaron la introducción de la cánula, por lo que se practicó una histeroscopia diagnóstica, en la que se visualizó un canal cervical atrófico con orificio cervical interno sin alteraciones y una cavidad uterina regular tapizada por endometrio con aspecto de atrofia quística y vascularización reactiva del que se toma muestra y cuyo estudio histológico informó de endometrio atrófico. El estudio histológico de la biopsia exocervical describe la presencia de minúsculos fragmentos de epitelio escamoso insuficiente para diagnóstico; y en la biopsia endocervical se apreciaron hallazgos sugestivos de carcinoma de origen mamario RE +++ (90% de tinción nuclear), RP +++ (80% de tinción nuclear), CK19 positiva, HER2 negativo y GATA3 y mamaglobina positivos (Fig. 1). Asimismo, en la gammagrafía ósea se apreció un único acúmulo patológico y focal de elevada intensidad en soma de D3, y en la tomografía axial computerizada (TAC) lesiones óseas milimétricas blásticas repartidas de forma difusa por la columna y pelvis compatibles con metástasis óseas múltiples, sin otros hallazgos significativos (Fig. 2). La analítica mostró un perfil hormonal premenopáusico y aumento de los valores de marcadores tumorales y fosfatasa alcalina (CEA 4,7 ng/ml, Ca 15,3 28,8 U/ml, FA 411 U/l). Con el juicio diagnóstico de afectación metastásica en cérvix y huesos del esqueleto axial, se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) la cual no presentó captaciones metabólicas que sugirieran malignidad, y tras comentar el caso clínico en el comité multidisciplinar de patología mamaria se pautó tratamiento con palbociclib-letrozol-goserelina y ácido zoledrónico, el cual ha sido recibido con muy buena tolerancia, salvo mucositis grado I como única toxicidad. Tras doce meses del diagnóstico, la paciente no ha vuelto a presentar sangrado, pero sí dolor óseo en cadera, los marcadores tumorales se han negativizado y en el PET-TAC de control se apreció progresión metabólica de la metástasis ósea en D3, por lo que se ha administrado radioterapia a ese nivel.

DISCUSIÓN

La progresión metastásica del cáncer de mama es altamente impredecible y depende de la heterogeneidad intertumoral e intratumoral y la evolución fenotípica

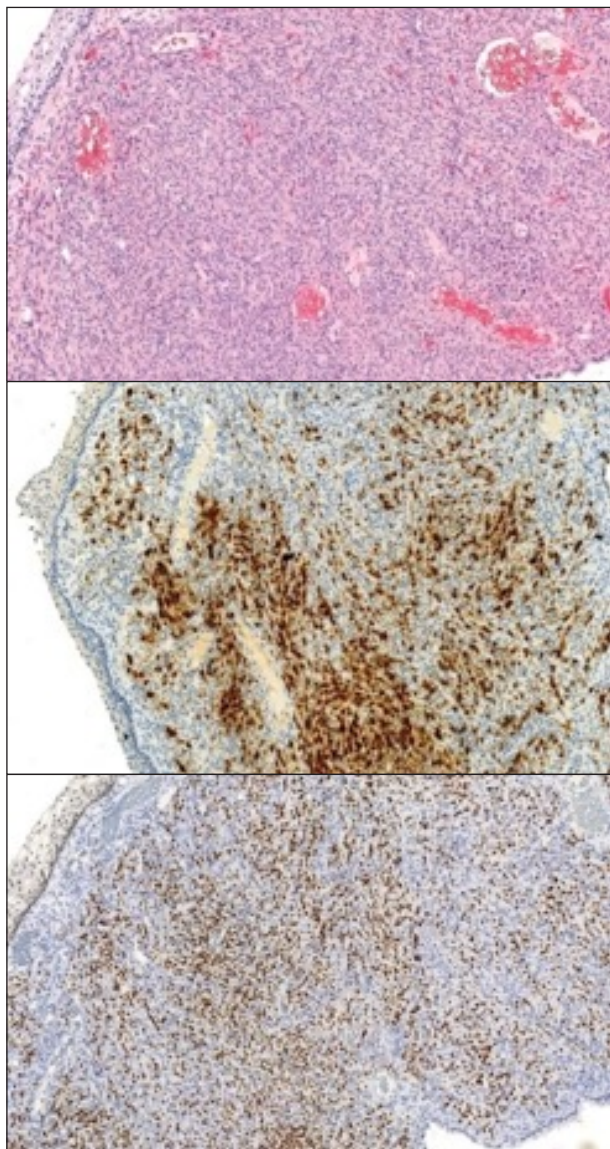


Figura 1. Estudio histológico e inmunohistoquímico. a) (H-E): Exocervix cuyo estroma está densamente infiltrado por células ovales, pequeñas y uniformes, eclipsando el estroma fibromuscular normal. b) Mamoglobina (+): tiñe el citoplasma de las células de origen mamario, especialmente las del carcinoma lobulillar. c) RE (+): tiñe los núcleos de las células tumorales, y el carcinoma lobulillar casi invariablemente presenta positividad intensa.

durante la progresión de la enfermedad. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el subtipo histológico más frecuente del carcinoma de mama invasor, constituyendo el 70-80% del total; mientras que el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) representa el segundo en frecuencia con un 10% (3). Entre ellos existen importantes diferencias histológicas, biológicas y del patrón metastásico. Mientras el CDI tiende a metastatizar más comúnmente en hígado, pulmón y cerebro, el CLI metastatiza más en tejido óseo, peritoneo, retroperitoneo, tracto gastrointestinal y tracto genitouri-

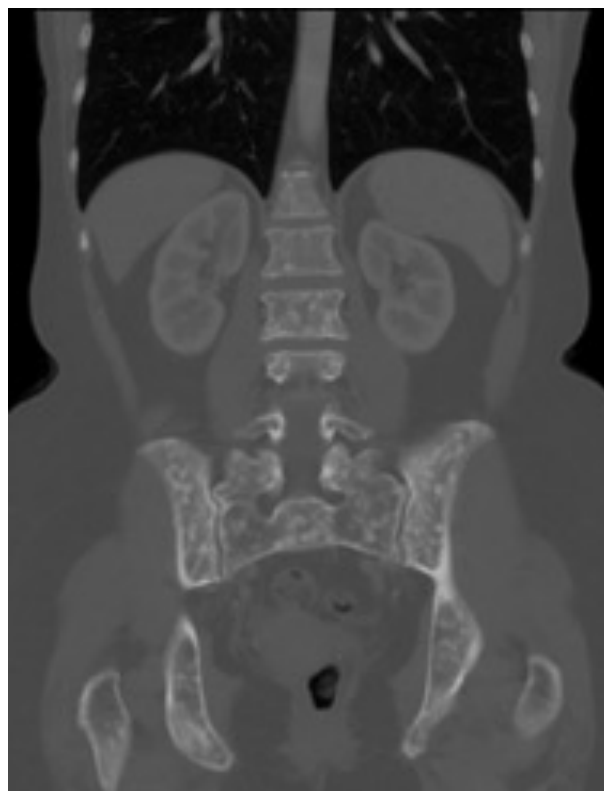


Figura 2. Estudio radiológico.TAC: lesiones óseas milimétricas blásticas repartidas de forma difusa por la columna y pelvis compatibles con metástasis óseas múltiples

nario (4), manifestándose de forma difusa o como pequeños nódulos de 1 a 2 mm de tamaño. El mecanismo exacto que explique este patrón metastásico inusual en el CLI no se conoce, pero se postula que la pérdida de la expresión de la proteína E-cadherina en la membrana de la célula tumoral (5,6), lo cual es un rasgo característico del 90% de las pacientes con CLI, juega un papel importante. Esta pérdida resulta de la inactivación del gen CDH1 en 16q22 y conduce a la pérdida de la adhesión célula a célula y la señalización intracelular e intercelular. Así mismo, el cáncer mama con receptores hormonales (RH) positivos, especialmente el tipo lobulillar, se puede presentar con metástasis a distancia muchos años e incluso décadas después del diagnóstico inicial, quedando aún por dilucidar el mecanismo exacto de latencia del tumor que explique este fenómeno de recidiva tras un intervalo libre de enfermedad prolongada.

Las metástasis en el tracto genital femenino de un tumor primario extragenital son infrecuentes. Mazur y cols. (2) analizaron 325 casos de metástasis al tracto genital femenino y describieron que los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal y los cánceres de mama son los tumores primarios extragenitales que metastatizan con mayor frecuencia en los órganos ginecológicos, siendo los ovarios seguidos de la vagina, los lugares con mayor afectación (75,8% y 13,4%, respectivamente), metastati-

zando en el útero solo el 8,1% (4,7% en el endometrio, 3,4% en el cérvix). La rareza de la metástasis extragenital en el cuello uterino se ha explicado por ser un órgano diana pequeño, constituido predominantemente por tejido fibroso, con suministro sanguíneo limitado y con solo drenaje linfático aferente, lo que lo hace un sitio poco favorable para metástasis (7); así como por la ausencia de estudio sistemático del cuello en busca de la lesión y a la tendencia a considerar la existencia solo de carcinomas primarios cervicales. La mayoría de los tumores presentes en el cuello uterino son carcinomas primarios o el resultado de la extensión directa de tumores de sitios cercanos como ovario, endometrio, miometrio, vagina, trompa de Falopio, vejiga y recto (8). Los carcinomas primarios extragenitales, que con mayor frecuencia afectan secundaria-mente al cuello uterino, son los tumores gastrointestinales, mama, pulmón y melanoma maligno (2); sin embargo, se han comunicado casos originados en diversos sitios anatómicos como riñón, páncreas y vesícula biliar entre otros. En la literatura hay descritos 54 casos de metástasis cervical de cáncer de mama, por lo que se desconoce la incidencia real; se estima que la frecuencia de metástasis cervical por cáncer de mama oscila entre el 0,8 y el 1,7% (9). En el 78,72% de estas pacientes el tumor primario se diagnosticó antes de la metástasis; siendo de 43,9 meses el intervalo medio descrito entre el carcinoma primario de mama y la aparición de la metástasis cervical; y se suele presentar en el contexto de una enfermedad diseminada, siendo rara su manifestación como primer evento clínico. La presentación clínica más frecuente es el sangrado vaginal anormal, lo cual tiene lugar en el 57,4% de los casos publicados; pudiendo manifestarse también con dolor o malestar abdominal, dispareunia y flujo vaginal, aunque en ocasiones no presenta síntomas. La respuesta del cérvix a la enfermedad metastásica en forma de proliferación fibrosa y de reacción inflamatoria celular puede explicar la induración cervical presente al tacto en nuestra paciente.

De las pacientes revisadas, la mayoría no tenía evidencia de enfermedad en el examen físico y la metástasis no se hubiera diagnosticado de no realizarse una evaluación completa, incluyendo frotis de Papanicolaou, colposcopia y biopsia; y en las pacientes asintomáticas, sus tumores fueron diagnosticados en forma temprana con la prueba de Papanicolaou, y en ocasiones solo por autopsia. La citología puede ser de ayuda diagnóstica aunque tiene sus limitaciones, ya que la presencia de hemorragia, necrosis e inflamación en el frotis, así llamada diátesis tumoral, puede oscurecer el hallazgo de células tumorales. Por ello, Hepp y cols. (10) sugirieron que en estas pacientes se debe realizar una biopsia cervical por el bajo valor predictivo negativo de las pruebas de Papanicolaou. Desde el punto de vista histológico, la localización profunda en el estroma cervical, la presencia de embolias neoplásicas y la ausencia de carcinomas cervicales clásicos, apoyan el origen metastásico. El reconocimiento histológico del

carcinoma lobulillar en los sitios metastásicos puede ser difícil. Microscópicamente, las metástasis del CLI se manifiestan como células con patrón de crecimiento en forma de huso sin masa dominante, siendo sus marcadores más importantes el GCDFP-15, la pérdida de E-Cadherina, los receptores de estrógenos y progesterona positivos, y la sobreexpresión de la proteína HER-2 en menos del 1%-6,2%; siendo pocos los casos de CLI (1,5%) que exhiben un fenotipo triple negativo (6). Asimismo, se ha visto que el carcinoma lobulillar infiltrante tiene una significativa menor avidéz por la FDG en la PET-TAC, comparado con los carcinomas ductales, y son considerados como una causa de falsos negativos en el PET-TAC en cáncer de mama.

La distinción entre el tumor primario del metastásico a nivel cervical es crucial, dado sus implicaciones en el tratamiento y pronóstico; pero esta diferenciación puede ser difícil debido a los síntomas inespecíficos en la presentación, largo intervalo sin enfermedad, hallazgos radiológicos no concluyentes e histopatología del adenocarcinoma; por lo que para realizar un correcto diagnóstico se requiere un adecuado análisis histológico e inmunohistoquímico. La expresión positiva para queratina 7, receptor de estrógeno, progesterona, GCDFP-15, mamoglobina y GATA3 permiten sostener el origen mamario; mientras que la expresión positiva para CEA, queratina 20 y CDX2, apoyan el origen digestivo. El p63 es uno de los marcadores de carcinomas de células escamosas y p16 se sobreexpresa en carcinomas relacionados con virus del papiloma humano, tales como el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma de cérvix; por lo que la ausencia de expresión de p63 y p16 excluye estas entidades.

Con respecto al tratamiento, la literatura biomédica tiene un enfoque limitado, dada la escasez de casos. El tratamiento sistémico es el usado en la mayoría de los casos. En general, el tratamiento endocrino debería ser usado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico y RH positivos, dado que responden bien a la terapia antiestrogénica, y si la paciente es posmenopáusica, el agente de elección es un inhibidor de la aromatasa. Otra opción de tratamiento endocrino incluye el fulvestrant y la combinación del exemestano con el everolimus (11). En los casos en que se requiera una rápida citorreducción como es ante una crisis visceral, en una enfermedad metastásica rápidamente progresiva o en enfermedad resistente a la hormonoterapia, se puede optar por administrar quimioterapia; recomendándose el tratamiento secuencial con monoquimioterapia sobre el tratamiento combinado. Alternativamente se puede considerar el uso de un inhibidor de CDK4/6 en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico avanzado con RH positivos y HER2 negativo. Esta combinación fue recientemente estudiada (12) en un ensayo clínico fase

III (PALOMA-2), en el que la combinación letrozol con palbociclib extendió la mediana de supervivencia sin progresión casi 10 meses en comparación con el uso de letrozol más placebo.

Los tratamientos locales como la cirugía (conización o histerectomía), embolización arterial o la radioterapia pueden ocasionalmente ser usados de forma paliativa para tratar los síntomas, como puede ser ante un sangrado uterino no controlado. No obstante, en el 1-3% (13) de las pacientes con enfermedad mamaria metastásica es posible conseguir la curación; siendo la resección de la metástasis una buena opción si la enfermedad metastásica está limitada a una única lesión operable o múltiples lesiones en un mismo órgano. La extirpación quirúrgica de las metástasis cervicales verdaderamente aisladas en las pacientes con cáncer de mama es beneficiosa, pues si no hay evidencia de otra enfermedad metastásica, estas pacientes tienen una supervivencia significativa a largo plazo. Y aunque el pronóstico suele ser malo, se ha descrito una supervivencia que va desde los 2 meses hasta 12 años dependiendo del momento del diagnóstico.

En conclusión, ante mujeres con antecedentes de cáncer de mama que presenten sangrado vaginal anormal o alteraciones cervicales a la exploración o al estudio radiológico, se debería considerar una posible afectación metastásica del cuello uterino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taxy JH, Trujillo YP. Breast cancer metastatic to the uterus. Arch Pathol Lab Med 1994;118:819-21.
2. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. Cancer 1984;53:1978-84.
3. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumour characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res 2004;6:R149-56.
4. Cao AY, Huang L, Wu J, Lu JS, Liu GY, Shen ZZ, Shao ZM, Di GH. Tumor characteristics and the clinical outcome of invasive lobular carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma in a Chinese population. World J Surg Oncol 2012;10:152.
5. Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. Breast Cancer Res 2012;38:541-9.
6. Guiu S, Wolfer A, Jacot W, Fumoleau P, Romieu G, Bonnetain F, Fiche M. Invasive lobular breast cancer and its variants: How special are they for systemic therapy decisions? Crit Rev Oncol Hematol 2014;92:235-57.
7. Pérez-Montiel D, Serrano-Olvera A, Salazar LC, Cetina-Pérez L, Candelaria M, Coronel J, Montalvo LA, de León DC. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix: a case series. J Obstet Gynaecol Res 2013;38:541-9.
8. McCluggage WG, Hurrell DP, Kennedy K. Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ. Am J Surg Pathol 2010;34:735-41.
9. Pauer HU, Viereck V, Burfeind P, Emons G, Krauss T. Uterine cervical metastasis of breast cancer: a rare complication that may be overlooked. Onkologie 2003;26:58-60.
10. Hepp HH, Hoos A, Leppien G and Wallwiener D. Breast cancer metastatic to the uterine cervix: analysis of the rare event. Cancer Invest 1999;17:468-73.
11. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Ann Oncol 2014;25:2357-2362.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and letrozol in advanced breast cancer. N. Engl J Med 2016;375:1925-1936.
13. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F, ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010;102:456-63.