



Cáncer de mama de tipo medular. Experiencia en el Hospital Juárez de México

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma de mama, variante medular, es poco frecuente y de buen pronóstico.

Objetivo: conocer las características epidemiológicas y clínicas de la población atendida en el Hospital Juárez de México, saber si se asemejan a las descritas a nivel mundial y si los tratamientos propuestos internacionalmente son aplicables para este centro hospitalario.

Material y métodos: estudio retrospectivo y descriptivo de 41 expedientes de pacientes con cáncer de mama tipo medular atendidas entre febrero de 1993 y febrero 2011.

Resultados: se encontró que la incidencia de cáncer de mama de tipo medular fue de 3.04% en pacientes originarias de 11 estados mexicanos, con edad promedio de 50 años, nivel socioeconómico medio bajo para 39.02%, sin antecedentes familiares pero sí personales patológicos para: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y cáncer de mama previo. Eran postmenopáusicas 63.41%. El promedio del tamaño clínico del tumor fue 58 mm, localizado en 63% de los casos en la mama izquierda. Los estadios clínicos fueron: 53.1% en I y II, 46.3% en III y 9.6% no etapificable. El 47% de las pacientes tenía ganglios linfáticos axilares positivos al momento del diagnóstico. La inmunohistoquímica sólo se reportó en 14 de las 41 pacientes; de acuerdo con la clasificación molecular para cáncer de mama: 8 fueron triple negativo, 2 luminal A, 1 luminal B y 3 Her2Neu.

Conclusión: la población mexicana tiene características epidemiológicas y clínicas similares a las de las pacientes descritas en estudios internacionales.

Palabras clave: carcinoma, medular, cáncer de mama, incidencia.

Medullary carcinoma experience in breast oncology unit of Hospital Juarez Mexico

ABSTRACT

Background: Medullary breast cancer is a rare type, considered of good prognosis.

Objective: To know the epidemiological and clinical characteristics of the population attended in the Hospital Juarez de Mexico, to know if they are alike to described worldwide and if the treatments proposed internationally are applicable for this hospitable center.

Xicoténcatl Jiménez-Villanueva
Ángela Hernández-Rubio
Francisco Mario García-Rodríguez
Rebeca Gil-García
Mario Moreno-Eutimio
Analy Herrera-Torres

Servicio de Oncología Adultos, Hospital Juárez de México

Recibido: 10 de abril 2013

Aceptado: 24 de septiembre 2013

Correspondencia

Dra. Analy Herrera Torres
Unidad de Oncología Adultos
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07760 México DF
Tel.: (55) 57477560 al 89 Ext. 7455
analyherrera@yahoo.com

Methods: We performed a retrospective analysis. Reviewing the records with histopathologic diagnosis of medullary breast cancer from February 1993 to February 2011. Finding 41 patients in the oncology unit of the institution.

Results: We report an incidence of 3.04%, originating in 11 Mexican States, with a low to middle socioeconomic level in 39.02%. The average age at the time of diagnosis was 50 years. No family history was reported but some patients had medical history for type 2 diabetes, hypertension and previous breast cancer. 63.41% were menopausal. The average clinical size of the tumor was 58 mm. The 63% of the cases were located in the left breast. The 53.1% were clinical stages I and II, 46.3% were clinical stages III and in 9.6% of the cases primary tumor could not be assessed. Only 47% of the patients had positive axillary lymph nodes at diagnosis. The immunohistochemistry was only reported in 14 of the 41 patients, according to the molecular classification of breast cancer: 8 were triple negative, 2 luminal A, 1 luminal B and 3 Her2neu.

Conclusions: The Mexican population presents epidemiological and clinical characteristics similar to those patients described in other studies worldwide.

Key words: carcinoma, medullary, breast cancer, incidence.

ANTECEDENTES

El carcinoma de mama variante tipo medular es poco frecuente y de mejor pronóstico que las formas más comunes de carcinoma canalicular infiltrante.^{1,2}

De acuerdo con Geschickter,³ Ewing se refería a algunos carcinomas como medulares, y no fue sino hasta 1940 cuando este término se aplicó a una entidad patológica específica. Moore y Foote definieron la lesión en un reporte publicado en 1949 y notaron que durante muchos años estas pacientes eran referidas al Memorial Hospital como carcinoma voluminoso.

Según los artículos escritos por Bloom⁴ y Wilson⁵ propusieron criterios histopatológicos específicos para determinar el pronóstico.

El carcinoma medular de mama representa 3% de las variantes de carcinoma canalicular infiltrante, excepto en mujeres con mutación del gen BRCA-1 para quienes se reporta en 13% de los casos.^{6,7} Desde el punto de vista macroscópico es un tumor esférico, blando, con superficie de corte friable, bien definido, que parece estar encapsulado y se confunde con tumores benignos.⁸⁻¹⁰ En la perspectiva microscópica se observan sinciales con células grandes en forma de hoja y núcleo pleomórfico, con marcado infiltrado linfoplasmocitario alrededor y márgenes aprisionados.^{8,9}

A pesar de que el carcinoma medular de mama tiene una morfología anaplásica, mayor grado nuclear correlacionado con aneuploidía del ADN y elevado índice mitótico en relación con la fracción elevada de la fase S por citometría de flujo; la

bibliografía mundial lo reporta como una entidad aparte, con mejor pronóstico, debido en parte a su perfil inmunofenotípico y a investigaciones que reportan mejores resultados clínicos cuando se diagnostica en estadios clínicos tempranos.^{9,11}

En el Hospital Juárez de México el cáncer de mama representa la primera causa de cáncer, que es más frecuente en mujeres de 41 a 65 años de edad, con una tasa de crecimiento anual de 9.4% en un seguimiento a 10 años (material no publicado). Es importante conocer las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población para saber si son semejantes a las descritas en otros países y si los tratamientos propuestos internacionalmente son aplicables en nuestro centro hospitalario. Con ese propósito se realizó este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado en el Hospital Juárez de México. Se revisaron todos los reportes de patología informados entre el 1 de febrero 1993 y el 28 de febrero de 2011 de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. En un universo de 1677 mujeres se encontraron 51 con confirmación anatomo-patológica de carcinoma medular, que ingresaron por cáncer mamario en ese periodo a la Unidad de Oncología de la institución.

De las 51 pacientes con carcinoma tipo medular se excluyeron 10 por no contar con expediente clínico. Al final sólo se incluyeron al estudio 41 pacientes. Los datos se tomaron de los expedientes clínicos y de los informes de anatomía patológica, y de ahí se conformaron las diferentes variables de estudio: origen, estado socioeconómico, edad, antecedentes personales patológicos y heredofamiliares, estado hormonal, promedio del tamaño clínico del tumor, estadio clínico en el momento del diagnóstico, existencia o no de metástasis a ganglios linfáticos, grado histológico, inmunohistoquímica, supervivencia y sitios de metástasis.

RESULTADOS

De 1677 mujeres tratadas por cáncer de mama en la unidad de Oncología del Hospital Juárez de México en un periodo 18 años, se encontraron 51 con diagnóstico histológico de carcinoma medular de mama, de acuerdo con los registros del servicio de Patología, lo que representa una incidencia de 3.28% (51/1677); sin embargo, se excluyeron 10 casos por falta de expediente clínico, por lo que para el porcentaje final sólo se contaron 41 casos, lo que cambia el porcentaje global a 2.4% (4100/1677).

Las 41 pacientes estudiadas eran originarias de 11 estados mexicanos, 34.15% del Distrito Federal. (Figura 1) El nivel socioeconómico fue

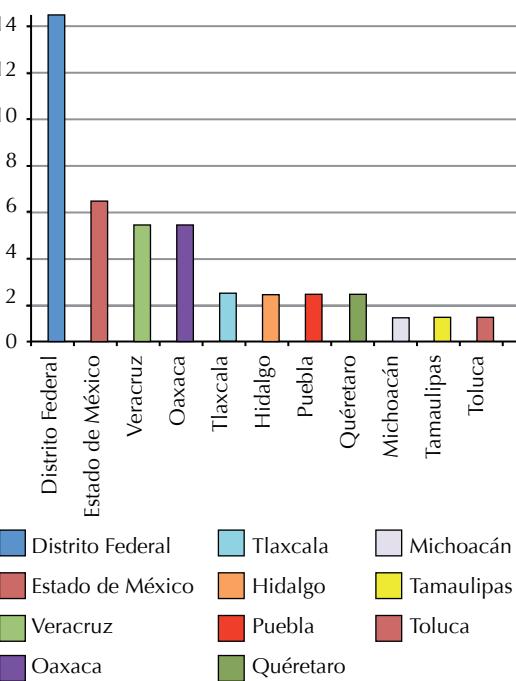


Figura 1. Pacientes originarios de once estados mexicanos.

medio bajo en 39.02% de los casos (Figura 2). La edad promedio al diagnóstico fue 50 años, con límites de 30 y 80 años.

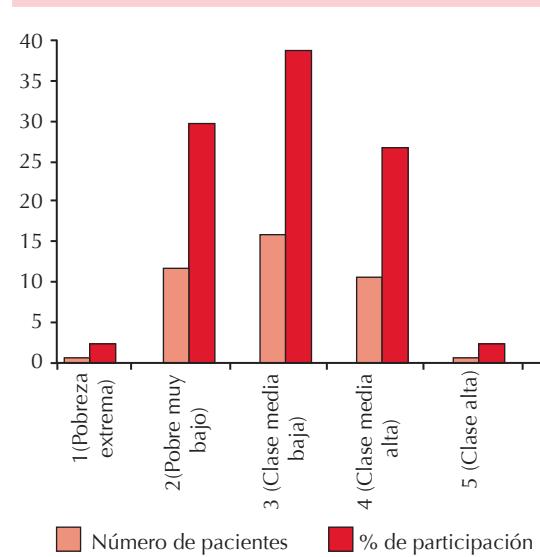


Figura 2. Pacientes según su estatus socioeconómico.

Sólo una paciente tenía antecedentes familiares de cáncer de mama. Respecto a los antecedentes personales patológicos, 21.9% refirieron tener: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cáncer de mama previo en una paciente, meningioma y bocio coloide (Figura 3). En cuanto al estado hormonal 63.41% eran postmenopáusicas, 34.15% perimenopáusicas y 2.44% se ignora el estado hormonal (Figura 4). El tamaño tumoral promedio fue 58 mm con límites de 10-190 mm (Figura 5).

Localización tumoral: 51.2% de los casos se ubicaron en el cuadrante superior externo, 63% en la mama izquierda y 37% en la mama derecha.

Estadios clínicos: 53.7% en estadios I y II y 46.3% en estadio III, no hubo casos en estadio IV, y 9.6% no fueron estadificables de acuerdo con la AJCC (Figura 6).

Los ganglios axilares se identificaron por clínica en 60% de los casos, y sólo en 47% de los casos se confirmó mediante el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica obtenida de la mastectomía.

Inmunohistoquímica, sólo se reportó en 14 pacientes; de acuerdo con la clasificación molecular del cáncer de mama 8 fueron triple negativo, 2 luminal A, 1 luminal B y 3 Her2neu positivo.

Hubo metástasis en 17.1% de las pacientes y el sitio más afectado fue el pulmón en 14.6% de los casos, seguido por el sistema nervioso central, hígado y mediastino.

El 12.2% de las mujeres estudiadas tuvo un segundo primario. Los sitios anatómicos fueron: 3 casos en mama, y uno en ovario, riñón y endometrio.

En cuanto a la supervivencia la mayoría de las pacientes se perdió en el seguimiento al encon-

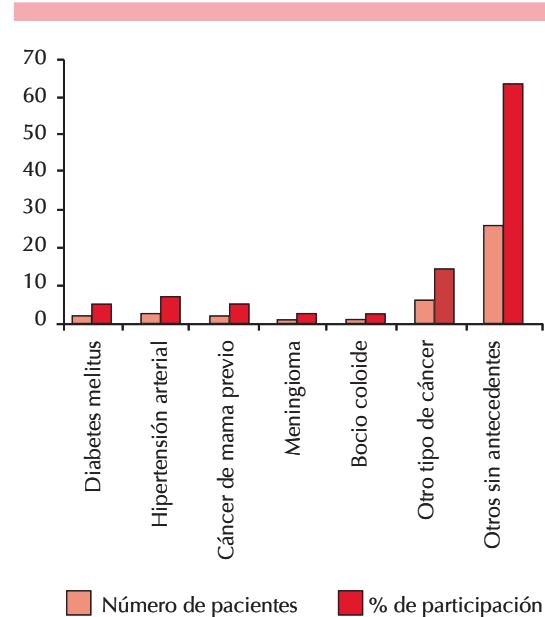


Figura 3. Pacientes según sus antecedentes personales.

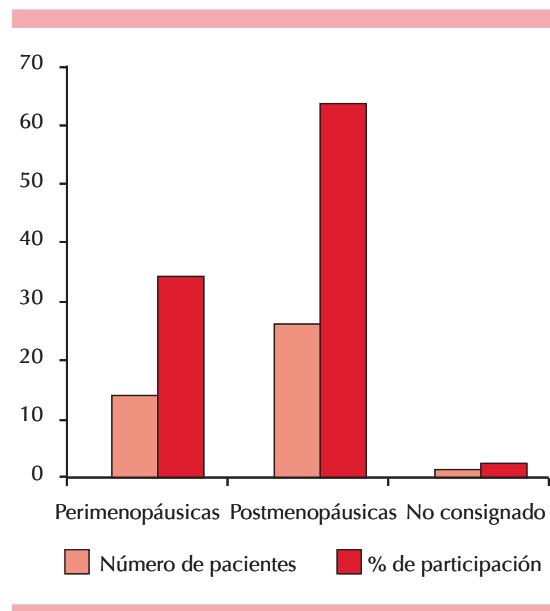


Figura 4. Pacientes según su estado hormonal.

Los ganglios axilares se identificaron por clínica en 60% de los casos, y sólo en 47% de los casos se confirmó mediante el estudio histopatológico.

trarse libres de enfermedad, por eso la tasa de supervivencia fue de 39% a 5 años. De estas mujeres, 56% están vivas, sin actividad tumoral (hasta el momento del estudio), y 7% fallecieron con actividad tumoral.

DISCUSIÓN

Geschickter³ (1945) describió estas lesiones como carcinoma neo mamario y concluyó que “el grado de malignidad en este grupo de cánceres es menor que el esperado para su tamaño y apariencia microscópica”.

Moore y Foote¹² (1949) definieron la lesión y notaron que estos tumores habían sido referidos durante años al Memorial Hospital como “carcino-voluminoso”. La supervivencia a 5 años de 52 pacientes con carcinoma medular fue de 82.7%, un resultado considerablemente mejor que

el 50% obtenido para las pacientes con carcinoma canalicular infiltrante no específico (CCI-NE).

Las metástasis axilares coexistieron en la mastectomía en 43% de los casos.

En un seguimiento a cinco años Moore y Foote (1949) encontraron que 11.5% de las pacientes murieron por cáncer de mama y concluyeron que: “El desajuste entre el tumor y el anfitrión era responsable de la mayor supervivencia en estas pacientes”.¹²

En 1956, Richardson¹³ reportó en 117 pacientes carcinoma medular y llegó a la conclusión de que Moore y Foote¹² tenían razón respecto a sus informes. Además, propusieron la mastectomía radical como tratamiento ideal para estas pacientes y reportaron una supervivencia a 10 años de 64%. También describieron que la supervivencia de pacientes con metástasis axilares era menor que la de pacientes sin metástasis axilares 72 vs 87%. Además, descubrieron que las pacientes con tumores menores de una pulgada tenían mejor pronóstico.¹³

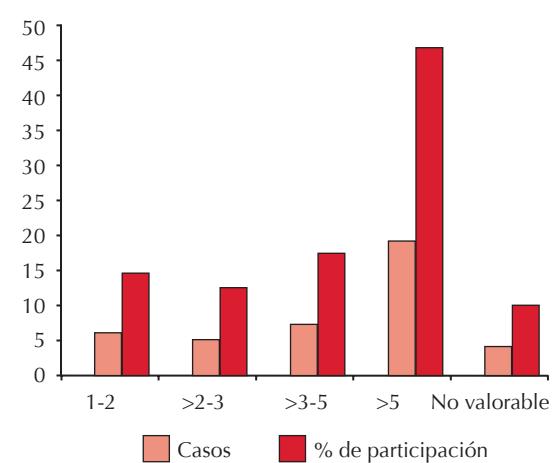


Figura 5. Pacientes según el tamaño del tumor al diagnóstico.

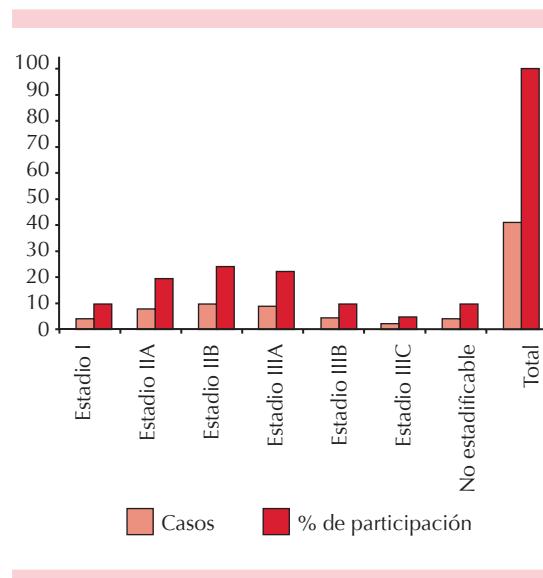


Figura 6. Pacientes según el estadio clínico al diagnóstico.

En los últimos 15 años se han realizado varias publicaciones en las que cuestionan las conclusiones de Moore y Foote¹² (1949) y Richardson¹³ (1956) porque en las estadísticas obtenidas mostraban que las pacientes con carcinoma medular de mama no tienen mejor pronóstico y, sin embargo, al revisar el estudio no todas las pacientes cumplían los criterios para definir el carcinoma medular de mama histológicamente.¹⁴

Schwartz² (1969) reportó 80 pacientes con carcinoma medular de mama bien circunscrito y concluyó que la supervivencia a 10 años en pacientes con ganglios axilares negativos era de más de 60%.

Los resultados de este estudio reportan que la incidencia de carcinoma medular de mama es de 2.4%, porcentaje similar al de la bibliografía internacional que es de 3%.^{15,16}

De las 41 pacientes analizadas se observó:

Edad y estado hormonal

En la mayoría de las poblaciones reportadas las pacientes con carcinoma medular de mama son postmenopáusicas al momento del diagnóstico, excepto en las mujeres japonesas; aunque para ello no existe una explicación satisfactoria.¹⁷⁻¹⁹

En nuestra población observamos que 63.41% de las pacientes eran postmenopáusicas, quizás debido a que la edad promedio de las pacientes de nuestro estudio, al momento del diagnóstico, fue 50 años.

Tamaño tumoral y supervivencia

Los reportes de Moore y Foote, descritos en 1949, insisten en los tumores voluminosos. Sin embargo, en 1959 Foote observó que los carcinomas medulares de mama tendían a ser más pequeños que los reportados previamente;^{12,20} por eso la característica de "voluminoso" no podría aplicarse. En el estudio de Ridolfi y colaboradores se encuentra que los carcinomas menores de 3 cm de diámetro tienen un pronóstico significativamente mejor.²¹

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que las pacientes tienen un tamaño tumoral promedio de 58 mm quizás debido a que 46.3% se encuentran en estadios avanzados al momento del diagnóstico. Esto se vio reflejado en una pobre supervivencia reportada en 39% a 5 años; sin embargo, muchas de nuestras pacientes se pierden durante el seguimiento al encontrarse libres de manifestaciones, circunstancia que impide determinar una adecuada curva de Kaplan Meier.

Inmunohistoquímica

Estos tumores comparten los marcadores de CCI-NE que casi siempre son triple negativos.²²

En nuestro estudio sólo a 14 pacientes se les realizó inmunohistoquímica y se observó un patrón triple negativo en 8.

Segundos primarios

De acuerdo con Schwartz,² 12.5% de las pacientes tienen cáncer de mama contralateral. Flores y colaboradores¹ describieron un carcinoma contralateral metacrónico en 9 pacientes. Seis fueron CCI-NE y 3 carcinoma medular de mama.²⁻¹¹ En nuestro estudio 12.2% tuvieron un segundo primario; 7.3% de estos fueron cáncer de mama contralateral.

Las neoplasias no mamarias más frecuentes, según Ridolfi y sus colaboradores, fueron en ovario y encontraron 6 en 192 pacientes.²¹ Para nuestro análisis sólo encontramos 3 neoplasias no mamarias en 41 pacientes: 1 caso de cáncer de ovario, otro de cáncer de endometrio y 1 de cáncer renal.

Recaída

Según Ridolfi y colaboradores,²¹ la recaída inicial ocurría localmente: en la pared torácica, axila o supraclavicular en 25% de los casos; en el otro 75% ésta ocurría a distancia.

En nuestro estudio sólo tuvieron recaída 17.1% de los casos; el sitio más frecuente de metástasis fue el pulmón en 14.6% de los casos, seguido por el sistema nervioso central, hígado y mediastino.

En nuestras pacientes no se reportaron recaídas locales quizás debido al tratamiento multimodal aplicado en la actualidad con quimioterapia, cirugía y radioterapia a estas pacientes.

CONCLUSIÓN

La población femenina mexicana tiene características epidemiológicas y clínicas similares a

las de las pacientes descritas en otros estudios mundiales, por lo que se considera que los tratamientos descritos en estas poblaciones son aplicables a las pacientes mexicanas.

Referencias

1. Flores L, Arlen M, Elguezabal A, Livingston SF, Levowitz BS. Host tumor relationships in medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:683-688.
2. Schwartz GF. Solid circumscribed carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1969;169:165-173.
3. Geschickter CF. Diseases of the breast: Diagnosis, Pathology, Treatment. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1945;565-575.
4. Bloom HJG, Richardson WW, Fields JR. Host resistance and survival in carcinoma of breasts. A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1411 cases of breast cancer followed 20 years. *Br Med J* 1970;3:181-188.
5. Wilson AF, Bailey-Wilson JE, Cleton FJ, Elston RC, King MC, Linkage analysis of Dutch families at high risk for breast cancer. *Genet Epidemiol* 1986;3(suppl 1):87-92.
6. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002;34:309-314.
7. Shousha S. Medullary carcinoma of the breast and BRCA1 mutation. *Histopathology* 2000;37:182-185.
8. Ben-Ezra J, Sheibani K. Antigenic phenotype of the lymphocytic component of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1987;59:2037-2041.
9. Harris M, Lessells AM. The ultrastructure of medullary, atypical medullary and non-medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1986;10:405-414.
10. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Eiometrika* 1965;52:203-223.
11. Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, Jensen V, Melsen F. Prognostic Comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Hystopathology* 1997;30:523-532.
12. Moore OS, Foote FW. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1949;2:635-642.
13. Richardson WW. Medullary Carcinoma of the Breast. A Distinctive Tumor Type with a Relatively Good Prognosis following Radical Mastectomy. *Br J Cancer* 1956;10:415-423.
14. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, et al. The pathology of invasive breast cancer A Syllabus Derived from Findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1975;36:1-85.
15. Crotty TB. Medullary carcinoma: it is a reproducible and pronostically significant type of mammary carcinoma? *Adv Anat Pathol* 1996;3:179-184.



16. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr., Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, et al. Medullary carcinoma of the breast: Interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol* 1995;8:31-38.
17. Macmahon B, Morrison AS, Ackerman LV, Lattes R, Taylor HB, Yuasa S. Histologic characteristics of breast cancer in Boston and Tokyo. *Int J Cancer* 1973;11:338-344.
18. Rosen PP, Ashikari R, Thaler H, Ishikawa S, Hirota T, Abe O, et al. A comparative study of some pathologic features of mammary carcinoma in Tokyo, Japan and New York, USA. *Cancer*. 1977;39:429-434.
19. Wynder EL, Kajitani T, Kuno J, Lucas JC, DePalo A, Farrow J. A comparison of survival rates between American and Japanese patients with breast cancer. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:196-200.
20. Foote FW. *Surgical Pathology of Cancer of the Breast*. In: Parsons WH ed. *Cancer of the Breast*. Springfield III, CC. Thomas, 1959;38-40.
21. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 years follow up. *Cancer* 1977;40:1365-1385.
22. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 10th ed. China: Elsevier, 2011;1670-1671.