

CARCINOMA MEDULAR DE LA GLÁNDULA MAMARIA. NUESTRA EXPERIENCIA

JOSÉ R PRINCE D, VILMA S MUÑOZ, EDDY V MORA, BAHIA MAHMOUD S, JOSÉ E MORO B, DANIEL A GUERRERO T.

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, CIMBUC.

RESUMEN

OBJETIVO: El carcinoma medular de la glándula mamaria es un subtipo poco común de carcinoma invasivo que representa cerca del 3 % al 5 % de todos los casos de cáncer de mama. La Organización Mundial de la Salud lo define como un carcinoma bien circunscrito formado por células pobremente diferenciadas con estroma escaso y prominente infiltración linfoide. Es un carcinoma ductal infiltrante, con mejor pronóstico que la variante habitual. **MÉTODO:** La muestra estuvo representada por todas aquellas pacientes con diagnóstico carcinoma medular infiltrante de la glándula mamaria del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño durante el período enero 2005-diciembre 2015. **RESULTADOS:** Se identificaron un total de 8 pacientes con diagnóstico histopatológico carcinoma medular infiltrante de la glándula mamaria lo cual representó el 1,28 % del total de pacientes manejadas en nuestra institución. 50 % de las pacientes en el grupo de 41-50 años. Imaginológicamente presentados en su mayoría como masas bien circunscritas sin microcalcificaciones. 3 casos (37,5 %) categorizados como carcinoma medular atípico y el resto de la muestra con criterios microscópicos típicos del carcinoma medular. Un 62,5 % de los casos fueron del subtipo molecular triple negativo. **CONCLUSIÓN:** No hubo evidencia de progresión local o a distancia ni mortalidad en nuestra serie durante las consultas de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Mama, carcinoma, medular, triple negativo, biopsia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The medullary carcinoma of the mammary gland is a rare subtype of invasive carcinoma accounts for about 3 % to 5 % of all cases of the breast cancer. The World Health Organization defines it as a "well circumscribed carcinoma composed of poorly differentiated cells with scant stroma and prominent lymphoid infiltration". It is an invasive ductal carcinoma, with better prognosis than the usual variant. **METHOD:** For this research, the sample was represented by all those patients diagnosed with the medullary carcinoma infiltrating of the mammary gland, in the Mammary Pathology Service of the Institute of Oncology "Dr. Miguel Perez Carreño" during the period January 2005 - December 2015. **RESULTS:** A total of identified 8 patients with histopathologic diagnosis of the medullary carcinoma infiltrating of the mammary gland which represent the 1.28 % of all patients managed at our institution. 50% of patients in the group were between 41-50 years. Radiologically this tumor has the characteristic as a well circumscribed mass without the micro calcifications. In 3 cases (37.5 %) categorized as atypical medullary carcinoma and other typical sample with medullary carcinoma microscopic criteria were reported. 62.5 % of cases were triple negative molecular subtype. **CONCLUSION:** There was no evidence of local or distant progression or mortality in our series during the follow-up visits.

KEY WORDS: Breast, medullary, carcinoma, triple negative, biopsy.

Recibido: 22/01/2018 Revisado: 18/03/2018

Aceptado para publicación: 22/05/2018

Correspondencia: Dr. José Prince Duno. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Valencia, Estado

Carabobo. Tel: 04166419676. E-mail: prineduno1@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de la glándula mamaria es un subtipo poco común de carcinoma invasivo que representa cerca del 3 % al 5 % de todos los casos de cáncer de mama que afecta con más frecuencia a mujeres que tienen una mutación del gen BRCA1 ⁽¹⁾.

Durante aproximadamente 50 años, el término carcinoma medular fue empleado clínica y patológicamente para carcinomas sólidos, con apariencia macroscópica pulposa. En este grupo estuvieron incluidos tumores caracterizados por una marcada reacción linfoidea y un pronóstico favorable, a los cuales se refirió Geschickter como carcinoma neomamario quístico ⁽¹⁾. En el *Memorial Hospital*, estos tumores fueron denominados “adenocarcinomas protuberantes” hasta que se propuso el nombre de carcinoma medular en los años cuarenta ⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como un “carcinoma bien circunscrito formado por células pobremente diferenciadas con estroma escaso y prominente infiltración linfoide” ⁽³⁾. Se denominó en principio “carcinoma sólido circunscrito” ⁽⁴⁾. Es un carcinoma ductal infiltrante, con mejor pronóstico que la variante habitual ⁽⁵⁾.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de todas aquellas pacientes diagnosticadas y tratadas bajo los protocolos del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” durante el período enero 2005-diciembre 2015.

Para la presente investigación, la muestra estuvo representada por todas aquellas pacientes con diagnóstico de carcinoma medular infiltrante de la glándula mamaria.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 8 pacientes con diagnóstico histopatológico carcinoma medular infiltrante de la glándula mamaria lo cual representó el 1,28 % del total de pacientes manejadas en nuestra institución, con diagnóstico de tumores malignos de la mama, durante el período de estudio.

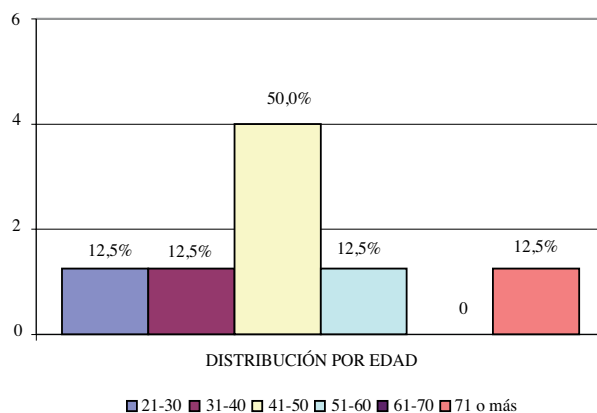


Figura 1. Carcinoma medular de la glándula mamaria. Distribución por edades (*).

(*) Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

Al ser evaluados ecográficamente, se presentaron como nódulos de contornos regulares y en un 85 % de los casos sin atenuación del sonido.

En cuanto a la presentación mamográfica, el hallazgo fue el de masas bien circunscritas, sin microcalcificaciones y en un 50 % de los casos con espículas.

Al categorizar las pacientes por estadios TNM de acuerdo a los lineamientos de la AJCC, obtuvimos la siguiente distribución: 3 pacientes en estadio IIA (37,5 %), 3 en estadio IIIA (37,5 %), uno en estadio IIIB (12,5 %) y un

caso (12,5 %) en el cual fue imposible establecer las dimensiones del tumor y que fue catalogado como Tx.

Desde el punto de vista anatomopatológico, hubo 3 casos (37,5 %) que fueron categorizados como carcinoma medular atípico. Por otra parte se reportó alto grado nuclear e histológico en el 62,5 % de las pacientes, de acuerdo a los parámetros establecidos en el score de Nottingham.

La cantidad de figuras mitóticas definidas en 10 campos de gran aumento (CGA), o índice mitótico fue reportado por encima de 15 en una sola paciente. El resto (87,5 %), mostraron un índice mitótico bajo (0 a 7 mitosis en 10 CGA).

En la totalidad de las pacientes se evidenció la presencia de necrosis y reacción inflamatoria linfoplasmocitaria dispuesta en forma periférica y difusa en todo el tumor. La distribución según el tipo molecular fue la siguiente: Triple negativo 62,5 %, Luminal B 12,5 %, Her 2 25 %, Luminal A 0 %.

En 5 pacientes se hizo detección de la proteína p53, resultando positiva en 4 de ellas, Ki67 con un mínimo de 17,56 y un máximo de 60 %, con una media de 38,78 %. Se realizó mastectomía parcial oncológica en el 62,5 % de los casos. No se reportaron casos de progresión local o a distancia, ni mortalidad en nuestra serie durante el período de seguimiento.

DISCUSIÓN

En la mayoría de las series, los carcinomas medulares constituyen menos del 5 % de los tumores malignos de la glándula mamaria, no obstante se han reportado frecuencias tan altas como de 7 % ⁽⁶⁾. En nuestra experiencia, la frecuencia fue bastante baja con un 1,28 % del total de pacientes con diagnóstico de tumores malignos de la mama en el período estudiado.

Las pacientes con carcinoma medular tienden

a ser relativamente jóvenes y este tipo de carcinoma constituye por lo menos 10 % de los carcinomas diagnosticados en mujeres de 35 o menos años de edad. Moore y col. ⁽³⁾ encontraron que 59 % de sus pacientes eran menores de 50 años de edad. En nuestra serie, las pacientes menores de 50 años constituyeron el 75 % de la muestra.

Como tienen márgenes circunscritos y consistencia firme, los carcinomas medulares pueden ser confundidos clínicamente y radiológicamente con fibroadenomas. En 1989 Meyer y col. ⁽⁸⁾, describieron los hallazgos mamográficos y ecográficos del carcinoma medular. Con frecuencia la lesión simula un tumor benigno: redondo u oval con contornos bien definidos y lobulados en mamografía y ecografía. En ecografía la forma de presentación más habitual es una lesión hipoecoica, generalmente sin atenuación del sonido y a veces con áreas quísticas.

Más recientemente Yilmaz y col. ⁽⁹⁾ revisaron los hallazgos en mamografía y ecografía de los carcinomas medulares. En este estudio la presencia de un borde bien definido en la mamografía y en ecografía fue más frecuente en el carcinoma medular típico con diferencia estadísticamente significativa. En nuestra experiencia, la mayoría de las pacientes se manifestaron como nódulos bien delimitados, sin sombra acústica posterior y sin presencia de microcalcificaciones a la mamografía.

Las primeras descripciones del carcinoma medular enfatizaron el tamaño grande, caracterización ejemplificada en el término "carcinoma protuberante" que fue empleado también para este tipo de tumor. En la actualidad, la distribución por tamaño de los carcinomas medulares no es apreciablemente diferente al de los carcinomas ductales infiltrantes, con una mediana de tamaño de 2 cm a 3 cm ⁽⁷⁾. En el presente trabajo, los tamaños tumorales variaron desde T1 hasta T4, sin ninguna tendencia

predominante.

El diagnóstico microscópico del carcinoma medular debe ser preciso. Se han descrito cinco criterios para efectuarlo ⁽¹⁰⁾.

1. Patrón sincitial: más del 75 % de la proliferación debe tener las células tumorales dispuestas en planchas o islas. Pueden observarse focos necrosis o metaplasia escamosa.
2. Ausencia de estructuras glandulares o tubulares.
3. Reacción inflamatoria linfoplasmocitaria.
4. Grado nuclear y mitótico alto.
5. Márgenes bien definidos que empujan el tejido circundante, sin infiltrarlo, y delimitan un área fibrosa que rodea al tumor.

Revisando la descripción microscópica de las pacientes de nuestro estudio, observamos que criterios tales como el infiltrado linfoplasmocitario y el pleomorfismo nuclear se cumplieron en la totalidad de las biopsias. Sin embargo, en relación a la tasa mitótica, un 87,5 % de los casos mostraron un índice bajo de acuerdo al *escore de Scarft-Bloom-Richardson*.

La denominación "carcinoma medular atípico" puede utilizarse para tumores medulares que no cumplen los requisitos histológicos antes mencionados ⁽¹⁰⁾. Al realizar revisiones de series de carcinoma medular los casos con signos típicos van del 56 % ⁽¹¹⁾ 7 o 40 % ⁽¹²⁾ 8, al 27 % ⁽¹⁰⁾. En nuestros reportes de anatomía patológica se catalogaron como atípicos 3 casos (37,5 %).

Diversos estudios se han orientado a la búsqueda de hallazgos radiológicos que permitieran la diferenciación del carcinoma medular típico de los casos que no cumplen criterios estrictos. En la mayoría de las series los autores no encuentran datos que permitan esta diferenciación. En el estudio de Liberman y col. ⁽¹¹⁾ realizado en 1996 con mamografías, el hallazgo de una masa con bordes bien definidos fue más frecuente en el carcinoma medular

típico que en el atípico, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, Cheung y col. ⁽¹²⁾, encontraron que todos los carcinomas medulares atípicos de su serie presentaban irregularidad focal o contornos mal definidos en la ecografía. El hallazgo de sombra acústica fue más frecuente en lesiones atípicas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los estudios inmunohistoquímicos de expresión de oncogenes han mostrado que la mayoría de los carcinomas medulares mostraron expresión nuclear p53 y que la reactividad de membrana para Her-2-neu, faltaba por lo general. De esta forma, el inmunofenotipo característico del carcinoma medular es p53 (+) /Her2neu (-). Menos del 10 % de los carcinomas medulares son positivos en cuanto a receptores de estrógeno y progesterona; este hallazgo es consistente con la experiencia clínica de que el carcinoma medular metastásico no responde relativamente a la terapia endocrina ⁽¹³⁾.

En nuestra serie, un 62,5 % de los casos resultaron del tipo molecular triple negativo. Sin embargo, en un 25 % de las pacientes hubo expresión del Her-2neu, así como un caso del tipo Luminal B.

No evidenciamos progresiones de enfermedad local o distancia en nuestra investigación, lo cual se correlaciona con los distintos análisis de supervivencia del carcinoma medular, estos en general reportan que una alta proporción de pacientes tratadas con este diagnóstico sobreviven sin recurrencia después del tratamiento con mastectomías total o preservadora.

REFERENCIAS

1. Geschickter CF. Disease of the breast: Diagnosis, pathology, treatment. 2ª edición. Filadelfia: JB Lippincott; 1945.p.565-575.
2. Foote FW Jr, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery. 1946;19:74-99.

3. [No author's list]. Histological typing of breast tumors. *Tumori*. 1982;68(3):181-198.
4. Schwartz GF. Solid circumscribed carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1969;169:165-173.
5. Sewell CW. Pathology of benign and malignant breast disorders. *Radiol Clin North Am*. 1995;33:1067-1080.
6. Mitra NK, Rush BF Jr, Verner E. A comparative study of breast cancer in the black and white populations of two inner-city hospitals. *J Surg Oncol*. 1980;15:11-17.
7. Maier WP, Rosemond GP, Goldman LI, Kaplan GF, Tyson RR. A ten year study of medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144:695-698.
8. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: Mammographic and US appearance. *Radiology*. 1989;170:79-82.
9. Yilmaz E, Lebe B, Balci P, Sal S, Canda T. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin Radiol*. 2002;57:640-645.
10. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer*. 1988;61:2503-2510.
11. Liberman L, La Trenta LR, Samli B, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD. Overdiagnosis of medullary carcinoma: A mammographic-pathologic correlative study. *Radiology*. 1996;201:443-446.
12. Cheung YC, Chen SC, Lee KF, Wan YL, Ng SH. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *J Clin Ultrasound*. 2000;28:325-331.
13. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemically detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer*. 1995;5:1320-1326.