

CASOS CLÍNICOS

Carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma lobulillar de mama*

Peritoneal carcinomatosis secondary to lobular breast cancer

Drs. PABLO PRIEGO J.¹, GLORIA RODRÍGUEZ V.², M^a EUGENIA REGUERO C.³, JACOBO CABAÑAS M.², EDUARDO LISA C.¹, ROBERTO PEROMINGO F.², VIRGILIO FRESNEDA M.⁴

¹Residente de Cirugía General. ²Facultativo Especialista Área de Cirugía General.

³Residente de Anatomía Patológica. ⁴Jefe de Servicio Cirugía General y Digestivo.

Departamento de Cirugía General y Digestivo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

RESUMEN

Introducción: Aunque el cáncer de mama metastatiza con mayor frecuencia en ganglios linfáticos, hueso, pulmón e hígado, también se puede extender hacia el tracto gastrointestinal, peritoneo y órganos ginecológicos. *Material y Método:* Describimos tres casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a la diseminación metastásica de un carcinoma lobulillar infiltrante de mama. En los tres casos el diagnóstico se hizo varios años después del descubrimiento del tumor primario y en dos de ellos se observa remisión de la enfermedad al año y cuatro años respectivamente tras la administración de quimio y hormonoterapia postoperatoria. *Conclusión:* La carcinomatosis peritoneal en cáncer de mama es poco frecuente, pero cuando aparece casi siempre es secundaria a un carcinoma lobulillar infiltrante con receptores hormonales positivos. Los síntomas son inespecíficos y normalmente existe un intervalo largo desde el diagnóstico inicial del tumor, de ahí que en muchos casos sea difícil diferenciar entre un tumor primario de la cavidad peritoneal y la presencia de metástasis de un carcinoma de mama, no solo a nivel clínico, sino también histológico. El diagnóstico resulta fundamental para el oncólogo, pues con tratamiento quimio y hormonoterápico se han descrito remisiones parciales o completas del tumor durante períodos prolongados de tiempo.

PALABRAS CLAVE: **Peritoneal carcinomatosis, lobular breast cancer.**

SUMMARY

Introduction: Although breast cancer most frequently metastasizes to the lymphatic nodes, bones, lungs and liver, it can also affect the gastrointestinal tract, peritoneum and gynecology organs. *Material and methods:* We describe three cases of peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic dissemination of an infiltrating lobular breast cancer. In the three cases diagnosis was realized many years after the delivering of the primary tumour and in two cases we observed tumour remission at one and four years respectively after administration of chemotherapy and hormonal therapy postoperative. *Conclusion:* Peritoneal carcinomatosis in breast cancer is rare, but when appears it is usually secondary to infiltrating lobular breast cancer

*Recibido el 8 de noviembre de 2006. Aceptado para publicación el 30 de Enero de 2007.

Correspondencia: Dr Pablo Priego J.

Ctra Colmenar Viejo Km 9,100. 28034. Madrid. España.

e mail: papriego@hotmail.com

with positive hormonal receptors. The symptoms are unspecific and normally exists a long term after the initial diagnosis of the tumour, therefore in many cases it is difficult of differentiate between a primary tumour of peritoneal cavity and metastases of a breast cancer. The diagnosis is fundamental, because with the chemotherapy and the hormonal therapy, partial or complete tumour remissions, have been described during long time.

KEY WORDS: **Lobular breast cancer, peritoneal carcinomatosis.**

INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis peritoneal secundaria al carcinoma de mama es infrecuente, y cuando aparece suele relacionarse con el carcinoma lobulillar infiltrante. Los síntomas son inespecíficos y pueden aparecer varios años después de la detección del tumor primario, de ahí que resulte tremendamente difícil diferenciar entre un tumor primario de la cavidad peritoneal y metástasis de un carcinoma de mama^{1,2}.

El diagnóstico de esta entidad resulta fundamental para el oncólogo, pues se han descrito casos de remisión parcial o completa de la enfermedad con el tratamiento quimio y hormonoterápico adecuado¹.

Presentamos 3 casos de carcinomatosis peritoneal diagnosticados varios años después del carcinoma de mama, y en dos de los mismos se observa desaparición de los implantes peritoneales tras el tratamiento quimioterápico y/o hormonoterápico adyuvante.

Caso 1: Mujer de 77 años con antecedentes personales de carcinoma lobulillar infiltrante de mama izquierda (T3N2M0) en agosto de 2003, realizándose mastectomía radical modificada y tratamiento adyuvante con quimioterapia (6 ciclos de CMF: Ciclofosfamida, Metotrexate y 5 FU), radioterapia (50,4 Gy) y hormonoterapia (Tamoxifeno 20 mg/día). Presenta receptores de estrógenos positivos y de progesterona negativos.

Dos años después (marzo de 2005) consulta por un cuadro de plenitud postprandial, vómitos, estreñimiento y pérdida de 5 kg de 2 meses de evolución.

En la exploración física encontramos un abdomen distendido, mate a la percusión, cicatrices de cirugías previas (colecistectomía y ulcus duodenal), dudosa masa hipogástrica y sin signos de ascitis.

En las exploraciones complementarias se encuentra una analítica de sangre y marcadores tumorales normales (CEA: 3,82 ng/ml, Ca 15.3: 19 U/ml). Endoscopia digestiva alta: estenosis duodenal en probable relación con compresión extrínseca y

biopsia normal. TAC abdominal: líquido libre perihéptico en goteras y entre asas, engrosamiento de paredes de colon sigmoides, discreto aumento de densidad de la grasa mesentérica pero sin evidencia de nódulos que sugieran carcinomatosis peritoneal. Colonoscopia: estenosis colon a unos 20 cm, sin signos infiltrativos; siendo la biopsia: mucosa cólica con edema de la lámina propia y aspecto atrófico, que podría corresponder a isquemia crónica.

Se realiza laparotomía exploradora encontrando múltiples adherencias de cirugía previa, epiplón engrosado y rígido, mesenterio de intestino delgado rígido y retraído en su totalidad con retroperitoneo también engrosado. Retracción y rigidez de mesosigma, recto intraperitoneal y colon descendente, de estructura tubular, rígido y estenosado. Se toma biopsia intraoperatoria del meso, que es informada como carcinomatosis por carcinoma lobulillar de mama y se desestima cualquier manobra quirúrgica.

Informe anatomopatológico definitivo: tejido adiposo peritoneal infiltrado por un tumor epitelial maligno, compatible con primario de mama (carcinoma lobulillar).

La paciente evoluciona tórpidamente en el postoperatorio sin recuperación del peristaltismo, falleciendo al mes de la cirugía.

Caso 2: Mujer de 50 años con antecedentes personales de carcinoma lobulillar de mama izquierda (T2N2M0) en junio de 1996, realizándose mastectomía radical modificada, con un estudio inmunohistoquímico positivo para receptores de estrógenos y progesterona, así como c-erbB2 y sobreexpresión de p53 negativos. Recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia (6 ciclos de FEC: Ciclofosfamida, Epirrubicina, 5 FU; junto con 6 ciclos de CMF), radioterapia (50 Gy) y hormonoterapia (Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años).

Ocho años después (junio de 2002) acude a urgencias por aumento de perímetro abdominal y diarrea. En la exploración física encontramos una masa en epigastrio, otra en FII y signos de ascitis. Los marcadores tumorales se encuentran elevados

[CEA: 4,1 ng/ml (0-4,5), Ca 125: 141 U/ml (0-35), Ca 15,3: 100 U/ml (0-31,3)].

En el TAC abdominal: líquido intraperitoneal con afectación de la grasa mesentérica y posible neoformación anexial izquierda. La colonoscopia sólo muestra colitis inespecífica y pólipos adenomatosos. La gammagrafía ósea es normal y la citología de líquido ascítico es positiva para adenocarcinoma.

Se realiza laparotomía exploradora encontrando infiltración retroperitoneal de la raíz del mesocolon y mesenterio con carcinomatosis y aumento de tamaño de ovario izquierdo. Se extirpa anexo izquierdo, epiplón y se toma biopsia de meso.

En la histopatología se observa infiltración ovárica, tubárica, ganglionar y epiploica (Figuras 1 y 2) por carcinoma lobulillar infiltrante mamario y el estudio inmunohistoquímico muestra intensa positividad para estrógenos y progesterona (Figura 3).

La paciente es remitida al servicio de oncología donde se confirma afectación ósea (sacro, crestas ilíacas y columna dorso lumbar) y se realiza tratamiento quimioterápico de segunda línea con Paclitaxel a dosis de 175 mg/m² cada 21 días, durante 10 ciclos (junio 2002) y hormonoterápico con un inhibidor de la aromatasa (Anastrozol 1c/día). En los sucesivos controles se objetiva normalización de marcadores tumorales y ausencia de implantes en las pruebas de imagen.

Dos años después (mayo 2004) y como consecuencia de la identificación de una masa en pelvis de probable origen ovárico, se realiza cirugía "second look" encontrándose el ovario derecho aumentado de tamaño de aspecto tumoral y fibrosis retroperitoneal sin observarse implantes tumorales. Se efectúa histerectomía y anexectomía derecha.

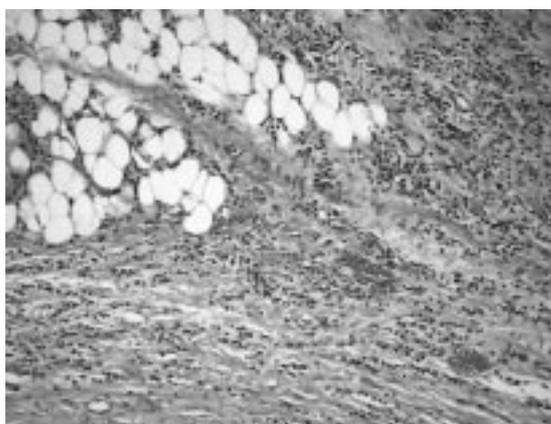


Figura 1. Infiltración difusa del epiplón por células tumorales de pequeño tamaño, con patrón en "fila india", característico del carcinoma lobulillar de tipo clásico.

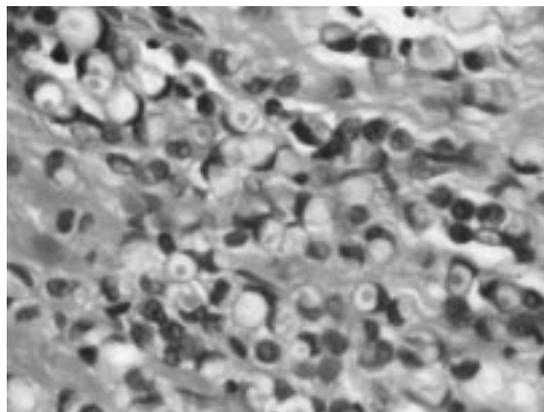


Figura 2. Células neoplásicas con vacuola citoplasmática e inclusiones eosinófilas características. Morfología de células tumorales en anillo de sello.

El informe anatomopatológico fue de metástasis en ovario derecho por un carcinoma lobulillar de mama. El útero mostraba un endometrio atrófico y cérvix sin alteraciones.

Tras la cirugía se administra de nuevo Anastrozol a la misma dosis.

En marzo de 2006 la paciente acude a urgencias por un cuadro de dolor abdominal, malestar general, vómitos, estreñimiento y pérdida de peso que se cataloga como suboclusión intestinal y se resuelve de forma conservadora. En el TAC se observa aumento de calibre de asas de intestino delgado con engrosamiento parietal de las mismas y agrupamiento a nivel de pelvis menor, junto con dos lesiones hiperecoicas hepáticas (dudosas metástasis).

En el momento actual, 4 años después del diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, la pa-

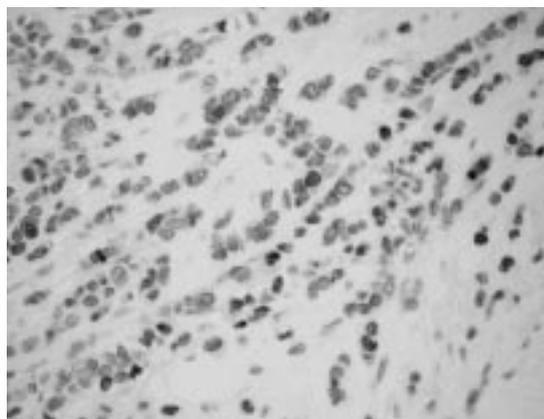


Figura 3. Inmunohistoquímica para receptores de progesterona. Intensa actividad nuclear.

ciente continúa con vida a pesar de observarse una progresión bioquímica (aumento del Ca 15-3) y clínica de su enfermedad.

Caso 3: Mujer de 58 años con antecedentes personales de carcinoma lobulillar infiltrante de mama derecha (T2N1M0) realizándose mastectomía radical modificada y tratamiento adyuvante con quimioterapia (6 ciclos de CMF) y hormonoterapia (Tamoxifeno) en 1988 (intervenida en otro centro).

Acude 10 años después (marzo 1998) por un cuadro de dolor y distensión abdominal tras realización de colonoscopia (el día anterior) en la que se visualiza una estenosis a nivel del ángulo hepático del colon, con una mucosa de aspecto normal. En los últimos meses estaba siendo estudiada por molestias abdominales inespecíficas, realizándose varias pruebas. Ecografía abdominal muestra hidronefrosis bilateral e imagen en "donut" sobre vejiga. Gammagrafía ósea: captación zona lumbar. RMN abdominal: ascitis. Eco vaginal: imagen sugestiva de neoplasia de ovario derecho. Urografía intravenosa: obstrucción de ambos uréteres. Enema opaco: estrechamiento de ángulo hepático de colon. Colonoscopia: compresión extrínseca. Mucosa normal.

Al comprobarse neumoperitoneo en la radiografía de abdomen se decide laparotomía urgente con diagnóstico de perforación de colon en paciente con sospecha de neoplasia de ovario, encontrándose una peritonitis fecaloidea, estenosis de colon derecho y perforación diastásica de ciego junto con intensa mesenteritis retráctil carcinomatosa de predominio colónico y ovarios aumentados de tamaño. Se realiza hemicolectomía derecha, anexectomía bilateral e ileostomía, siendo enviada al servicio de oncología para valorar tratamiento quimioterápico (Epirubicina 6 ciclos) y hormonoterápico (Tamoxifeno).

Anatomía patológica: teratoma quístico maduro de ovario derecho. Metástasis peritoneales, ováricas y en trompas por carcinoma lobulillar compatible con origen mamario.

Varios meses después (septiembre 1998) es intervenida nuevamente por un cuadro de obstrucción intestinal (volvulación por brida y hernia paraestomal encarcerada), demostrándose la persistencia de mesenteritis, pero ausencia de implantes peritoneales.

El servicio de oncología reinstaura tratamiento hormonoterápico con Tamoxifeno, observándose una remisión de la enfermedad, tanto en las pruebas de imagen como en los marcadores tumorales (CEA y Ca 15.3).

En marzo de 1999, la paciente acude a urgen-

cias por un cuadro de cefalea occipital, vómitos, sensación vertiginosa y disminución de audición en oído derecho. En la RMN se observa deformidad de hueso frontal derecho sin signos de metástasis meningoencefálicas y pequeños focos hiperintensos corticales en ambos hemisferios cerebrales por microangiopatía. La punción lumbar presenta células con caracteres citológicos de malignidad, compatible con adenocarcinoma de origen mamario (carcinomatosis meníngea). El deterioro es progresivo, falleciendo en abril de 1999.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer^{1,2}. Se estima que durante el año 2005 se diagnosticaron en los EEUU, 211.240 nuevos casos de cáncer de mama, falleciendo por este motivo 40.410 mujeres².

En el año 2006, fueron intervenidas en el Servicio de Cirugía General del Hospital Ramón y Cajal 124 mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama, siendo un 87% de tipo ductal, un 8% lobulillar y un 3,2% mixto (ductal y lobulillar).

Las metástasis del tracto gastrointestinal extrahepáticas (estómago, colon, recto, peritoneo...) secundarias a un tumor primario de mama son raras (8-10%)³, si bien, en series de necropsias se han encontrado tasas de hasta un 35%, lo que indica la gran dificultad que supone el diagnóstico de esta patología²⁻⁵.

Diversos estudios señalan que la distribución de metástasis de cáncer de mama presenta diferencias significativas según su tipo histológico, ya sea ductal o lobulillar. Así, mientras los carcinomas ductales infiltrantes metastatizan con más frecuencia a ganglios linfáticos, pulmón y pleura, los carcinomas lobulillares lo hacen en el tracto gastrointestinal (estómago, intestino y recto), en órganos ginecológicos, hígado, médula ósea y de forma característica en el peritoneo y retroperitoneo^{1,2,4,5,7-10}.

Dentro de las metástasis gastrointestinales, la carcinomatosis peritoneal presenta una baja incidencia, habiéndose descrito pocos casos en la literatura. En el presente artículo, presentamos 3 casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma lobulillar de mama, diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 7 años.

En términos globales, el intervalo entre el diagnóstico de cáncer de mama y la aparición de metástasis gastrointestinales oscila entre 3 meses y 30 años, con una mayor incidencia entre los 4 y 5 años⁴. Este dato se confirma en nuestra serie, pues el intervalo entre el diagnóstico del cáncer de

mama y la carcinomatosis osciló entre 19 meses-10 años, con una media de 78 meses (6-7 años).

La aparición tardía de las metástasis, junto con la inespecificidad de los síntomas, hace que resulte tremendamente difícil su diagnóstico, de ahí que en muchos casos sea difícil diferenciar entre un tumor primario de la cavidad peritoneal (fundamentalmente de ovario) y la presencia de metástasis de un carcinoma de mama¹.

A pesar del gran número de pruebas de que disponemos (TAC, RMN, tránsito gastrointestinal, colonoscopia...), éstas van a ayudarnos muy poco a la hora de realizar un correcto diagnóstico preoperatorio. Lo mismo ocurre con los marcadores tumorales (CEA, Ca 125, Ca 15-3), pues son bastante inespecíficos y solo tendrían utilidad en el seguimiento postoperatorio de las pacientes.

Sin embargo, la identificación de esta patología tiene gran importancia, pues va a condicionar no sólo el pronóstico de la paciente sino también el posterior tratamiento adyuvante que en algunos casos ha conseguido remisiones prolongadas de la enfermedad.

En pacientes con antecedentes de cáncer de mama en los que se realiza el diagnóstico de una neoplasia del tracto gastrointestinal, Scharwz et al¹¹ recomienda realizar una comparación entre el estudio histológico e inmunohistoquímico de la pieza (implantes peritoneales), y el del tumor de mama primario, pues una concordancia entre ambos estudios nos orientaría hacia el posible origen mamario de la carcinomatosis peritoneal.

Dentro de los marcadores inmunohistoquímicos más importantes encontramos los receptores de estrógenos y de progesterona, la proteína 15 del flujo de los quistes mamarios (GCDFF-15), la expresión de la citoqueratina 7 y 20, la proteína p53 y el oncogen c-erbB2.

Desde el punto de vista histológico en el carcinoma lobulillar, es característica la presencia de hileras de células tumorales, formando una "fila india", dispersas en la matriz fibrosa¹, así como células con grandes vacuolas citoplasmáticas, que recuerdan a las células en anillo de sello del carcinoma difuso gástrico, apendicular o colónico.

En términos generales, las mujeres con enfermedad metastásica secundaria a cáncer de mama presentan una supervivencia entre 24-36 meses². En nuestra serie la supervivencia (para la carcinomatosis peritoneal secundaria al cáncer de mama) es de 19,6 meses, si bien una de las pacientes permanece con vida en la actualidad.

En un reciente estudio realizado en la Clínica Mayo por la doctora Mc Lemoire², se relaciona con buen pronóstico el tratamiento con quimioterapia

sistémica y hormonoterapia, mientras que el mal pronóstico lo va a determinar la edad avanzada y la afectación gástrica. Se considera también de buen pronóstico la presencia de receptores hormonales positivos^{5,6}.

Existen estudios que demuestran remisiones de la enfermedad metastásica con tratamiento médico entre un 32-53% de los pacientes^{3-5,10}. Nuestras pacientes fueron tratadas inicialmente con una combinación de un agente quimioterápico y hormonoterapia (en un caso Epirrubicina+ Tamoxifeno y en el otro Paclitaxel+ Anastrozol) obteniéndose remisiones de la enfermedad de uno y dos años respectivamente. En caso de progresión de la enfermedad, se decidió no volver a aplicar quimioterapia, administrando exclusivamente hormonoterapia. Sin embargo otros autores prefieren iniciar el tratamiento de primera línea con Tamoxifeno o Anastrozol, reservando la quimioterapia en casos de progresión tumoral¹.

En conclusión, la afectación peritoneal secundaria a una neoplasia de mama es muy rara, es más frecuente en carcinomas lobulillares, siendo muy importante el diagnóstico para poder efectuar un tratamiento adecuado, observándose casos de remisión de la enfermedad durante períodos prolongados de tiempo.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Muñoz A, Mendiola Fernández C, García Velasco A, Hernando Polo S, Hernández Sánchez L, Pérez-Regadera J, y col. Metástasis peritoneales en el cáncer de mama: un patrón típico de diseminación del carcinoma lobulillar infiltrante. *Oncología* 2003; 26: 168-172.
2. Mc Lemoire EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernández JL, Grant CS, et al. Breast Cancer: Presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 886-894.
3. Rydel L, Chebil G, Jonson PE. Small bowel obstruction caused by intestinal metastases from undiagnosed breast cancer: report of two cases. *Eur J Surg* 2002; 168: 648-650.
4. Gegúndez C, Paz JM, Mata I, Cao J, Conde J, Couselo JM, y cols. Obstrucción de intestino delgado por metástasis de carcinoma mamario lobulillar. *Cir Esp* 2005; 77: 102-104.
5. Pla V, Safont MJ, Buch E, Pallas A, Roig JV. Metástasis de carcinoma ductal infiltrante de mama simulando un cáncer de colon obstructivo primario. *Cir Esp* 2002; 71: 257-258.
6. Alba MA, Piedrafita E, Chivite de León A, Allende L, Sáinz S. Metástasis gástrica de carcinoma de mama. *Rev Esp Enf Dig* 1997; 89:647-649.
7. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive

- lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993; 114: 637-641.
8. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48: 28-33.
 9. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell R, Hudson M, Schllwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50: 23-30.
 10. Taal BG, Boot H, Peterse H. Gastrointestinal metastases in lobular breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1765-1766.
 11. Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull AD. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 111-4.