

SARCOMA OSTEOGÉNICO DE LA MAMA.

A PROPÓSITO DE UN CASO

FERNANDO GODAYOL D, CARMEN DE OLIVAL, KAROL DE AGUIAR, ADRIANA PESCI-FELTRI, ELÍAS NAKHAL HAKIN

SERVICIO DE CIRUGÍA III HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los sarcomas de la mama son patologías muy infrecuentes, de diagnóstico difícil y de curso menos agresivo que en sarcomas de partes blandas en otras localizaciones; su tratamiento es quirúrgico y, consiste en la resección amplia del tumor hasta obtener márgenes libres de tumor; las recurrencias son frecuentes y siempre se asocian a un pronóstico pobre presentando sobrevida promedio de 18 meses⁽¹⁾, siendo la sobrevida aparentemente relacionada al tamaño tumoral. Los sarcomas de la mama son difíciles de diagnosticar cuando se evidencian en estadios tempranos porque pueden confundirse con un fibroadenoma grande o un tumor Phylloides. La punción-aspiración con aguja fina puede ser de ayuda para el diagnóstico temprano de la lesión aunque el diagnóstico diferencial con el carcinoma mamario con metaplasia pseudosarcomatosa es muy difícil⁽²⁾. El sarcoma osteoclástico de la mama, productor de osteoide, es infrecuente; hay publicados menos de doscientos casos. El presente reporte que presentamos es extraordinario por su tamaño, su agresividad, y la edad de la paciente. Documentamos la evolución del tumor con fotografías y su respuesta a la radioterapia.

PALABRAS CLAVE: Mama, sarcoma, osteoide.

SUMMARY

Sarcomas of the breast are very infrequent pathologies of difficult diagnoses and generally, with less aggressive course than other soft tissue sarcomas; the treatment of breast's sarcomas is always surgical and consists in a tumor full resection until clear margins are obtained; the recurrences are frequent and always associated with poor prognosis with a 18 months mean survival rate⁽¹⁾, the overall survival rate is relate to tumoral size. Diagnosis of breast's sarcomas is very difficult in early stages because can be confused with a big fibroadenoma or Phylloid tumors. Puncture-aspiration small needle cytology can be helpful to early diagnose of the lesion, but the differential diagnoses with carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia is difficult⁽²⁾. Osteoclastic sarcoma of the breast with production of osteoid is very rare; there are published less than two hundred cases. The present report is extraordinary because it's huge size, aggressivity, and patient's age. We documented the tumor evolution with pictures and it's response to radiotherapy.

KEY WORDS: Breast, sarcoma, osteoid.

INTRODUCCIÓN

L

os sarcomas de la mama por definición se originan del tejido conectivo mamario, y no deben contener elementos malignos de epitelio mamario, piel, músculo esquelético, vascular o linfático.

Un subgrupo de estos tumores contiene gran número de células gigantes multinucleadas

Recibido: 15/08/2001 Revisado: 30/11/2001

Aceptado para Publicación: 15/02/2002

Correspondencia: Dr. Fernando Godayol Disario
Centro Médico de Caracas, Av. Eraso, Plaza El
Estanque, San Bernardino, Anexo A, Consultorio 178,
Tel.: 5520771-5768992 mail: fergodayol@cantv.net

(osteoclastos) y son productores de osteoide, menos de 200 casos se han reportado en la literatura mundial.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, con antecedentes de menarquía a los 12 años, una biopsia mamaria por patología benigna en ambas mamas, un embarazo a término, sin antecedentes familiares de patología maligna; quien acudió a la Maternidad “Concepción Palacios” por presentar un tumor que ocupa toda la mama derecha de un año de evolución, y el cual, es no doloroso, no está fijo a planos profundos y sin presentar infiltración la piel. Se le realizó estudio mamográfico (Figura 1), que sugiere la presencia de un tumor que ocupa toda la mama izquierda y presenta en su interior una calcificación gruesa, central al parénquima mamario. Se plantea el diagnóstico de tumor *Phyllodes* y se hospitaliza para realizar mastectomía parcial con biopsia peroperatoria; es intervenida en noviembre de 2000, el resultado de la biopsia peroperatoria reporta “tumor maligno mesenquimático; sarcoma”, por lo que se realiza mastectomía simple con resección de la aponeurosis del pectoral mayor y se resecta un fragmento del pectoral que impresionaba infiltrado por tumor, el reporte definitivo de anatomía patológica sugiere la realización de pruebas de inmunohistoquímica, los cuales reportan sarcoma osteogénico tipo osteoclástico (osteoclastoma). La paciente permanece asintomática por 3 meses cuando comenzó a presentar nódulos satélites en la cicatriz de la mastectomía, los cuales aumentan rápidamente su tamaño, se realizó biopsia a los nódulos que reportó sarcoma y se consideró una recurrencia tumoral; dado el crecimiento extraordinariamente rápido del tumor, la lesión logró un tamaño de 30 cm x 30 cm de diámetro ocupando todo el lecho de la cicatriz de la mastectomía y proyectándose hacia la axila (Figura 2).

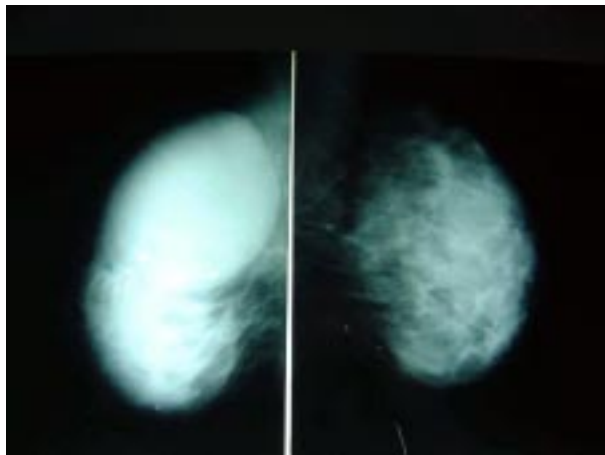


Figura 1. Mamografía preoperatoria (Proyección mediolateral derecha).

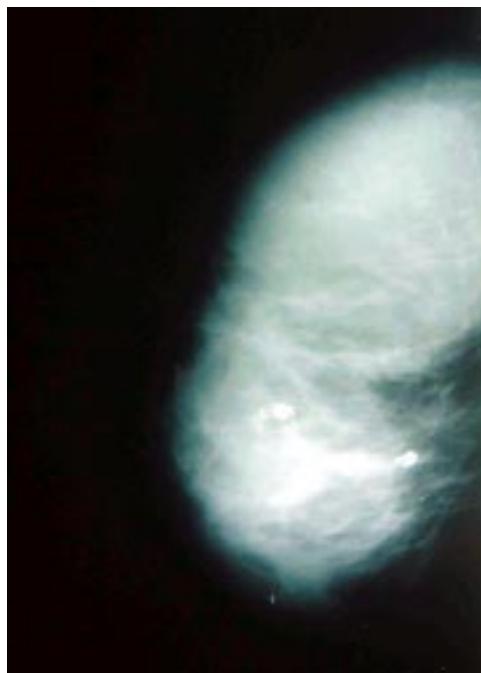


Figura 2. Mamografía de la recurrencia local, demostrando calcificaciones gruesas, correspondientes a la formación de hueso.

La paciente fue considerada inoperable, por lo que se administró quimioterapia en dos ciclos

de doxorubicina y cisplatino, que produjeron necrosis tumoral y secreción fétida por el tumor, razón por la que consulta al Servicio de Cirugía 3 del Hospital Universitario de Caracas, donde es evaluada, y considerada inoperable, se aplicó radioterapia paliativa con una dosis de 4 000 cGy., con buena respuesta, con una disminución del tamaño tumoral de un 60 % y necrosis del tumor con la consecuente exposición de la pared torácica (Figura 3). La paciente permaneció hospitalizada para cumplir una nueva dosis de 1 000 cGy, y posteriormente, cirugía paliativa y reconstructiva de la pared torácica.



Figura 3. Aspecto tumoral posterior a la aplicación de radioterapia preoperatoria (4 000 cGy.)

Estudio anatomopatológico

El diagnóstico preoperatorio de la lesión sugiere un “sarcoma osteogénico de tipo osteoclástico en un grupo de fragmentos que en conjunto miden 12 cm x 12 cm de diámetro, además hay abundante necrosis y coágulos sanguíneos. El reporte definitivo describió una pieza de mastectomía de 16 cm x 10 cm x 10 cm, con piel, areola y pezón sin lesiones, al corte se evidencia una cavidad tumoral bien circunscrita que se encontraba ocupando todos los cuadrantes

de la mama, de borde irregular con abundante tejido necrótico. La evaluación microscópica reportó un sarcoma osteogénico de tipo osteoclástico con extensas áreas de necrosis; además reportó las siguientes patologías: fibroadenoma, adenosis, hiperplasia ductal típica, metaplasia y ectasia ductal. Se sugiere la realización de pruebas inmunohistoquímicas para realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma con metaplasia sarcomatosa, carcinoma sarcomatoide monofásico, histiocitoma fibroso maligno de tipo células gigantes, tumor phyllodes maligno y carcinoma indiferenciado. Los estudios inmunohistoquímicos se realizaron mediante la técnica de la estreptavidina biotina peroxidasa y se realizaron inmunorreacciones para los anticuerpos citoqueratina AE1/AE3, actina de músculo liso específica, vimentina, CD68. Se observó negatividad para citoqueratinas y positividad para vimentina y actina en células fusiformes y células multinucleadas con una fuerte positividad para CD68 y células gigantes multinucleadas. En todos los casos se emplearon controles positivos. El diagnóstico definitivo fue de sarcoma osteogénico de tipo osteoclástico (osteoclastoma).



Figura 4. Aspecto tumoral posterior a la recurrencia local de la lesión.

DISCUSIÓN

Los sarcomas de la mama son tumores excepcionalmente raros, representan el 1,1 % de los tumores malignos de la mama⁽³⁾. Son tumores que provienen del tejido mesenquimático que se encuentra entre los lobulillos y ductos de la glándula mamaria y, por definición, no deben tener ningún componente maligno de tejido mamario; por tanto, los criterios diagnósticos para el sarcoma osteogénico de la mama son: la identificación de formación ósea con estroma celular de aspecto maligno y ausencia de elementos epiteliales neoplásicos, Murrafij y Feiner⁽¹⁾, en su estudio acerca de los sarcomas de la mama sugieren que, para el diagnóstico de sarcoma osteogénico de la mama deben cumplirse los siguientes parámetros: a. ausencia de cualquier carcinoma o carcinoma *in situ*, b. presencia de áreas de fibrosarcoma, c. ausencia de metástasis a ganglios linfáticos, pero sí, a pulmón como nódulos pulmonares múltiples.

Los sarcomas de la mama son muy poco frecuentes, encontrándose raramente su descripción en la literatura; en un estudio realizado por Berg y col.⁽⁴⁾, se introdujo por vez primera el término sarcoma estromal para denominar a los sarcomas de la mama, éste, es un término inespecífico que no debe utilizarse⁽⁵⁾ y, que se reserva solamente para sarcomas que se originan en el único tejido estromal sensible a hormonas que se encuentra en los lobulillos mamarios.

El estudio de las pacientes con sarcomas de la mama debe demostrar que, el sarcoma se origina en el tejido conectivo mamario y no en tejidos adyacentes como el músculo, piel o el tejido conectivo axilar; en el caso de sarcoma osteogénico de la mama, éste está compuesto por células mesenquimales malignas que producen osteoide calcificado o no mineralizado organizado en trabéculas o como material intercelular amorfo.

Desde el punto de vista clínico, las pacientes con sarcomas de la mama evidencian clínicamente la presencia de la lesión desde mucho más tiempo antes que las pacientes con carcinomas de la mama. Según un estudio de Barnes y Pietruska⁽⁶⁾, quienes evaluaron 100 pacientes, encontraron que el 50 % de éstas presentaban el tumor en un promedio de 6 meses antes de la primera consulta, y de igual manera, el tamaño tumoral al momento del diagnóstico, es mayor, con un promedio de 5,3 cm.

La tasa de sobrevida de las pacientes fue mejor en algunas series⁽⁷⁾, que la de otros sarcomas de tejidos blandos, al comparar tumores de igual tamaño, sin embargo, es una entidad usualmente fatal, con una sobrevida de solo 18 meses luego del diagnóstico⁽¹⁾.

El diagnóstico de las lesiones es difícil dado que suelen confundirse con fibroadenomas grandes, tumores Phyllodes e inclusive con carcinomas con metaplasia pseudosarcomatosa, probablemente la biopsia por aguja fina sea de utilidad en orientar el diagnóstico, sin embargo, el citopatólogo debe tener gran experiencia en patología mamaria; en los casos en los que se usó biopsia con aguja fina el diagnóstico retrospectivo de sarcoma de la mama fue posible; se ha sugerido que para lesiones menores de 3 cm se realicen biopsias escisionales de la lesión y, que para tumores mayores de 3 cm se realice biopsia incisional con criterio oncológico para realizar la incisión en la piel y esperar biopsia intraoperatoria.

La mamografía ha sido de escasa utilidad en el diagnóstico de estos tumores, se sugiere que ante la presencia de calcificaciones gruesas en la mama se realice biopsia de la lesión para descartar la presencia de un sarcoma osteogénico⁽⁸⁾, en nuestro caso se puede observar (Figuras 1 y 2) la presencia de un gran tumor que ocupa toda la mama derecha, de bordes bien delimitados y que sustituye en su totalidad el parénquima mamario. Dentro de la lesión se evidencia la presencia de calcificaciones

gruesas, irregulares, con abundante contenido cálcico. La variación en la presentación de los diferentes sarcomas de la mama reportados⁽⁹⁾, sugiere que, la presencia de calcificaciones gruesas irregulares dentro de una lesión bien circunscrita quizás sea la única característica mamográfica relevante (Figuras 1 y 2).

El estudio retrospectivo de los sarcomas de la mama se dificulta como consecuencia del escaso número de pacientes con esta patología y la interpretación muy variada entre los patólogos, lo que ha hecho que se cambie la clasificación histológica con demasiada frecuencia, comenzando por la denominación de sarcomas estromales de Berg⁽³⁾, que está en desuso hasta la utilización rutinaria de la inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial de estos tumores, por lo que, la clasificación histológica de los sarcomas de la mama ha cambiado considerablemente en las últimas décadas. Con el arribo de la inmunohistoquímica se ha podido realizar el diagnóstico diferencial de los sarcomas entre sí y con el carcinoma con metaplasia pseudosarcomatosa de manera más confiable.

González-Licea y col.⁽¹⁰⁾, han sugerido un origen común entre los tumores osteogénicos del hueso y de la mama, dada la relación íntima al microscopio electrónico y de luz de los diversos tipos celulares, como lo es la producción de hueso. Otros autores sugieren que los tumores productores de hueso en la mama se originan del tejido conectivo de un fibroadenoma preexistente⁽¹¹⁻¹⁵⁾, lo cual, no ha sido demostrado en otros estudios.

Histológicamente el sarcoma osteogénico se asocia a la presencia de pleomorfismo celular, atipias nucleares y mitosis abundantes. Células gigantes multinucleadas se encuentran comúnmente en los bordes del tumor, donde se encuentra mayor contenido osteoide y calcificación.

Los sarcomas de la mama en general presentan negatividad para la presencia de

proteínas receptores de estrógenos y progesterona, lo cual, sugiere que no existe relación entre las células tumorales de estos tumores y el tejido epitelial mamario.

Los hallazgos inmunohistoquímicos de positividad a la vimentina y la ausencia uniforme de inmunorreactividad a la citoqueratina y, a los antígenos de membrana epiteliales en las células tumorales dan el inmunofenotipo propio de las células sarcomatosas. La inmunohistoquímica se encuentra dentro de los mejores métodos para caracterizar y clasificar neoplasmas, y se considera que ante la ausencia histológica e inmunohistoquímica de diferenciación epitelial el diagnóstico de sarcoma para este tipo de tumores es inequívoco.

En cuanto al manejo quirúrgico de los sarcomas osteogénicos de la mama, es común a todos los sarcomas de la mama; en tumores mayores de 2 cm se sugiere la realización de biopsia incisional, en los menores se realiza biopsia escisional. El tratamiento primario de los sarcomas de la mama es la escisión amplia del tumor, lo cual, frecuentemente determina una mastectomía total. Obviamente los principios de la cirugía del sarcoma no deben comprometerse por la intención de evitar la mastectomía. En las pacientes evaluadas por Berg y col.⁽⁴⁾, se evidenció una tasa de 53 % de recurrencia en las mujeres tratadas con mastectomía parcial versus un 8 % de recurrencia para las tratadas con mastectomía total. El pronóstico no está íntimamente relacionado al tamaño tumoral, pero ciertamente empeora si los márgenes de resección están afectados por tumor, si la lesión afecta tejidos adyacentes, si se evidencian más de 8 mitosis por campo de alto aumento, o si hay atipias estromales de moderadas a severas⁽⁵⁾.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia ha sido poco esperanzador en el tratamiento de esta patología; desde años se han tratado de utilizar diversos tratamientos médicos, dentro de los cuales se han contado la

thiotepa, testosterona, prednisolona⁽¹⁶⁾, cytoxan y cortisona⁽¹⁷⁾, con respuesta parcial y recurrencias que produjeron la muerte, igual experiencia se ha obtenido con el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia⁽¹⁸⁾. Se han descrito diversos tratamientos con resultados variables.

La aplicación de radioterapia, como parte del tratamiento de los sarcomas de la mama, se ha realizado en todos los tipos de sarcoma, obteniendo una respuesta limitada. El pequeño número de pacientes con esta patología ha hecho difícil la realización de estudios cuyos resultados estadísticos al comparar tumores de igual tamaño constituyan una evidencia sólida. En el *MD Anderson Cancer Center*⁽¹⁹⁾, se realizó un estudio retrospectivo de 59 casos con sarcomas de la mama, evidenciaron que la posibilidad de tener fracasos en el control local de la enfermedad era mayor en pacientes no irradiados que en los que recibieron dosis de 5 000 cGy en el lecho tumoral, el 75 % de las recurrencias locales ocurrió en pacientes tratadas con cirugía solamente, el 60 % de las pacientes con márgenes positivos que no recibieron radioterapia tuvieron recurrencias locales de la enfermedad, la mayor morbilidad posradioterapia ocurrió en las pacientes a las cuales se realizó disección axilar, debido a que, dado el tamaño, generalmente grande de estas lesiones, para poder obtener un campo de irradiación adecuado, en la mayor parte de los casos, es necesario incluir la axila por lo que la morbilidad aumenta; por otra parte ninguno de los ganglios axilares resecados tuvo metástasis. Ninguna de las pacientes con márgenes de resección negativos y, en las cuales, se aplicó radioterapia, tuvo recurrencias locales. No encontramos estudios que reporten resultados de la aplicación de la radioterapia como tratamiento neoadyuvante o para el tratamiento de recurrencias locales, sin embargo, en el caso que presentamos hubo una respuesta importante al tratamiento radiante, con disminución del tamaño de la recurrencia, lográndose la operabilidad de la paciente.

CONCLUSIONES

Los tumores que impresionan como fibroadenomas o tumores Phyllodes grandes con crecimiento rápido, larga duración de los síntomas y sin evidencia de enfermedad axilar, son sugestivos de sarcomas de la mama. La presencia en la mamografía de calcificaciones gruesas dentro del parénquima mamario, hace indispensable el estudio exhaustivo de estas pacientes para descartar la posibilidad de un sarcoma de la mama.

La mamografía como diagnóstico es útil en los casos en que hay presencia de hueso dentro de la mama, sin embargo, dada la densidad aumentada de la mama producida por este tumor, el diagnóstico mamográfico puede sugerir un fibroadenoma o un tumor Phyllodes.

Dada la naturaleza sarcomatosa de esta lesión, la diseminación de las metástasis ocurre por vía hemática o por invasión directa, no se considera necesario realizar disección axilar, excepto en los casos en que el tejido axilar esté directamente invadido por tumor, y en este caso, se realizaría la resección solo con intención de extirpar solo el tejido afectado. La disección axilar formal está contraindicada en este grupo de pacientes por la necesidad de irradiar la axila posteriormente, lo que acarrearía una morbilidad muy aumentada. Dependiendo del tamaño del tumor, es posible realizar una cuadrantectomía si la lesión es pequeña, sin embargo, se asocia a un mayor número de recurrencias locales. En general y debido a que estos tumores tienden a ser de gran tamaño, es necesaria la realización de una mastectomía simple.

El pronóstico de estas pacientes es pobre con una mortalidad muy elevada, el tratamiento con quimioterapia no ha reportado resultados alentadores, la radioterapia local fraccionada puede disminuir la frecuencia de recurrencias locales en pacientes con márgenes positivos, así como también, produce una disminución del

tamaño tumoral que permite la realización de una adecuada resección de las recurrencias locales.

REFERENCIAS

1. Mufarrij AA, Feiner HD. Breast sarcoma with giant cells and osteoid. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1987;11(3):225-230.
2. Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. *Cancer* 1984;53:1908-1917.
3. Barbarelli JJ, Bartolomei JC, Verdecchia JJ. Sarcomas de la mama. *Sarcoma of the breast. Rev Argent Cir* 1984; 47(5):206-212.
4. Berg JW, DeCrosse JJ, Fracchia AA, Hutter RV. Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1962;13:418-424.
5. Kirby Bland, Edward Copeland III. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* W.B. Saunders Co. 1991.
6. Barnes L, Pietruska M. Sarcomas of the breast: A clinicopathological analysis of ten cases. *Cancer* Kaufman M, Marti J, Gallager 1977;40:1577-1585.
7. Curran RC, Dodge DG. Sarcoma of the breast with particular reference to its origin at fibroadenoma. *J Clin Pathol* 1962;15:1-16.
8. Teich S, Brecher IN. Osteogenic sarcoma of the breast: A case report. *Breast* 1985;11:11.
9. Watt CA, Haggard AM, Krasicky GA. Extraosseous osteogenic sarcoma of the breast, mammographic and pathologic findings. *Radiology* 1984;150:34.
10. González-Licea A, Yardley J, Hartmann W. Malignant tumor of the breast with bone formation. Studies by light and electron microscopy. *Cancer* 1967;8:1234-1247.
11. Allen AC. So called mixed tumors of the mammary gland of dog and man, with special reference to the general problem of cartilage and bone formation. *Arch. Path* 1940;29:589-624.
12. Jernstrom P, Lindberg AI, Meland ON. Osteogenic sarcoma of the mammary gland. *Am J Clin Path* 1963; 40:521-526.
13. Oberman HA. Sarcomas of the breast. *Cancer* 1965; 18:1233-1243.
14. Rottino A, Howlev C P. Osteoid sarcoma of the breast—A complication of fibroadenoma. *Arch Path* 1945; 40:44-50.
15. Cole-Beuglet C, Kirk ME, Selouan R, Arzoumanian A, Brown RA. Bone within the breast. *Radiology* 1976; 119:643.
16. Aubrey DA, Andrews GS. Mammary osteogenic sarcoma. *Br J Surg* 1971;58:472.
17. Kolarsick A J. Primary sarcoma of the breast. *J Med Soc N J* 1972;69(3):243.
18. Freitas Neto AA. de, Barreto E, Rondinelli V, Souza MA, Nestarez JE. Sarcoma de mama: relato de caso / Sarcoma of the breast: case report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1992;14(5):253-254.
19. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H, Benjamin RS, Allen P, Romsdahl MM, et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast—a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 1999; 52(2):173-178.