

Carcinoma mamario con células gigantes osteoclasticas

Juan Antonio Pérez P, María Teresa Poblete S, Marco Schulz S.

RESUMEN

Los carcinomas mamarios con células gigantes osteoclasticas son tumores extremadamente infrecuentes habiendo muy pocos casos reportados en la literatura médica. La mayoría están asociados con un carcinoma ductal invasor moderada o pobremente diferenciado, siendo su conducta biológica y pronóstico impredecibles. Muchos trabajos han confirmado la naturaleza histiocítica de las células gigantes. Reportamos el caso de una mujer de 37 años que consultó por presentar un tumor de la mama derecha, ubicado en el cuadrante superoexterno, indoloro, de 6 cm de diámetro mayor, y cuyo estudio citológico y posteriormente histopatológico concluyó un carcinoma ductal infiltrante con células gigantes de tipo osteoclastico. Fue tratada mediante mastectomía parcial más disección axilar y posteriormente recibió radioterapia y quimioterapia complementaria. Evolucionó en forma satisfactoria hasta 21 meses posterior a su tratamiento, fecha en que se constató una metástasis en la cabeza femoral izquierda del mismo tipo histológico del tumor primario, que fue tratada con radioterapia focalizada. Al momento de esta comunicación, con 52 meses de seguimiento, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, sin evidencias de enfermedad, y en evaluación para ser sometida a una artroplastia con prótesis total de cadera. Se analizan algunos aspectos relevantes de este infrecuente tipo histológico de carcinoma mamario con especial énfasis en el diagnóstico, histopatología y terapéutica. (Palabras claves/Key words: Carcinoma mamario con células gigantes osteoclasticas/Breast carcinoma with osteoclastic giant cells).

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas mamarios con células gigantes osteoclasticas (CMCO) son tumores poco habituales¹⁻⁶. Fueron descritos por Robb (1958) y Haagensen (1971), quienes la describieron como una neoplasia de mal pronóstico, sin embargo otros autores difieren respecto a que estos tumores tengan este tipo de conducta biológica³.

La primera serie de estos carcinomas fue reportada el año 1979, si bien es cierto que previamente existían reportes de casos aislados¹.

Los CMCO constituyen entre el 0,5 a 1,2% de todos los carcinomas de mama. El promedio de edad de las pacientes afectadas es de 53

años variando en un rango entre 32 y 84 años². La mayoría de los tumores se ubica en el cuadrante superoexterno de la glándula y el tamaño del tumor habitualmente fluctúa entre 0.5 a 10 cm. En la mamografía los tumores se observan como un nódulo denso de contornos bien circunscritos y que por lo tanto sugiere una lesión benigna como un quiste simple o un fibroadenoma¹.

Histológicamente la mayoría de estos tumores corresponden a carcinomas ductales invasores moderada o pobremente diferenciados asociados con células gigantes osteoclasticas. Estas células se ubican en el espesor del estroma del tumor o en el lumen glandular, y a menudo están asociadas con zonas de

hemorragia, reacción linfocitaria e incremento de la vascularización. Estudios con microscopía electrónica e inmunohistoquímica han mostrado que las células gigantes no poseen rasgos epiteliales sino más bien propiedades histiocíticas.

El objetivo de esta comunicación es dar a conocer el caso clínico de una paciente portadora de un carcinoma ductal infiltrante con células de tipo osteoclastico tratado en nuestro hospital y discutir algunos aspectos de esta infrecuente e interesante patología.

CASO CLÍNICO

Mujer, de 37 años, procedente de La Unión, derivada a policlínico de cirugía del hospital de Valdivia en Octubre de 1997 para estudio de un nódulo mamario derecho. La paciente refirió haber notado un aumento de volumen mamario derecho desde hacía un año, el cual no le provocaba molestias, sin embargo en los últimos 3 meses advirtió un crecimiento progresivo y doloroso de la masa. Entre sus antecedentes no consigna cáncer de mama familiar, menarquia a los 12 años, y 2

gestaciones que no llegaron a término por lo cual se encontraba en estudio por infertilidad.

En el examen físico se constató una paciente con mamas voluminosas palpándose en la periferia del cuadrante supero externo de la mama derecha un tumor de aproximadamente 6 cm de diámetro, bien delimitado, duro y móvil. No se detectó descarga por pezones ni linfadenopatías regionales sospechosas de malignidad. La mamografía reveló una imagen nodular lobulada en el cuadrante superior externo de la mama derecha con aspecto sospechoso de neoplasia maligna (Figuras 1 y 2) y la ecografía mamaria mostró una masa sólida de bordes poco definidos (Figura 3). Se practicó citología por punción aspirativa cuyo informe describió un aspirado rico en grupos epiteliales con moderada atipía nuclear, en un fondo sucio,

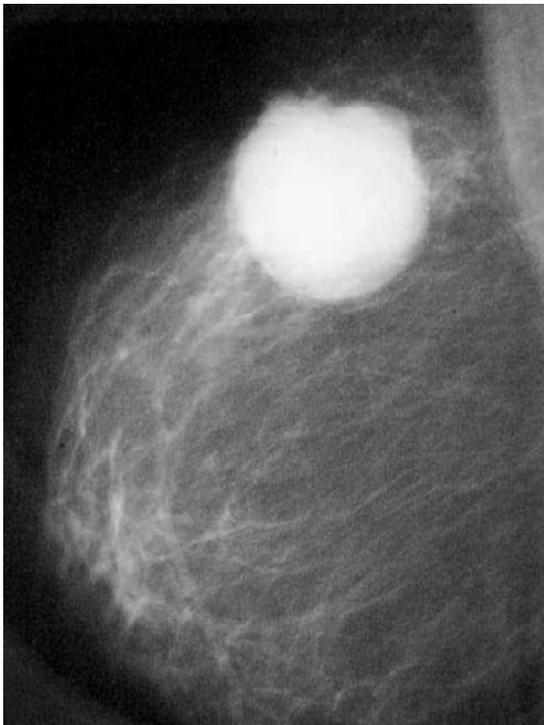


FIGURA 1. Mamografía centro lateral con imagen densa con bordes mal definidos.

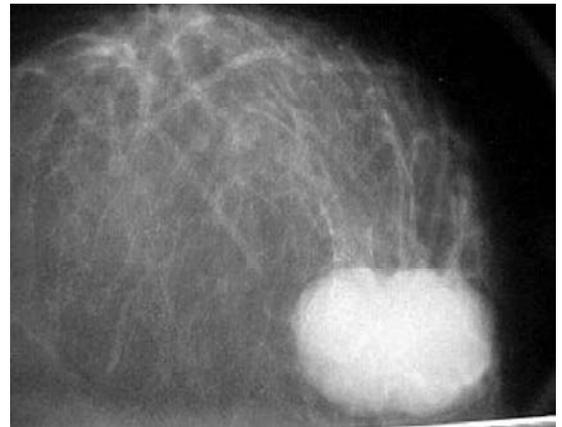


FIGURA 2. Mamografía craneo caudal en que se observa imagen bilobulada.

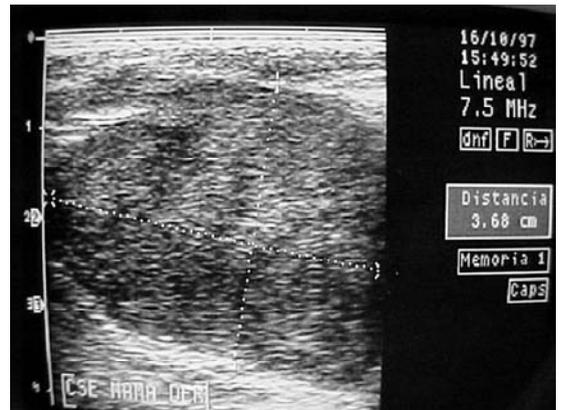


FIGURA 3. Ecografía mamaria muestra nódulo sólido con límites poco precisos.

con núcleos atípicos dispersos y numerosas células gigantes, posiblemente de tipo osteoclastico, concluyendo que los caracteres citológicos corresponden a un carcinoma con importante componente de células gigantes (Figura 4).

Fue intervenida quirúrgicamente el 14 de Octubre de 1997 practicándose una mastectomía parcial más disección del primer nivel de Berg. En el protocolo operatorio se describió un tumor de 5 x 4,5 cm con límites bien definidos (Figura 5). Biopsia contemporánea mostró al corte una lesión redondeada con márgenes bien delimitados, coloración rojiza y grisácea con extensas áreas de aspecto hemorrágico y el análisis microscópico concluyó carcinoma ductal con células gigantes de tipo osteoclastico, existiendo márgenes libres de tumor entre 1,4 y 2,2 cm.

La biopsia diferida informó carcinoma ductal infiltrante con células de tipo osteoclastico, con volumen tumoral de 4.5 x 3.2 x 2.4 cm, grado histológico II de Scarff Bloom Richardson (moderadamente diferenciado), grado nuclear 2 de Black (moderado), esclerosis no presenta, infiltración linfocitaria negativa. Llamó la atención la evidencia de necrosis y hemorragia: en aproximadamente el 20% del tejido tumoral, también se apreció macrófagos con hemosiderina en células del estroma, lo cual demostró la presencia de hemorragia antigua. Permeación vascular linfática: (++) positiva y componente *in situ* menos del 10% (Figuras 6 y 7).

El estudio posterior de las placas histológicas mostró que, en adición al componente tumoral de tipo canalicular moderadamente diferenciado, se podía identificar un extenso componente de adenocarcinoma con un patrón de crecimiento que asemejaba al carcinoma del colon, las células gigantes se disponían en la periferia de las glándulas y en el estroma tumoral.

El estudio de receptores estrogénicos en el tumor primario presentó positividad débil en el 5% de las células tumorales y los receptores de progesterona fueron intensamente positivos en zonas de tumor infiltrativo.

En el tejido adiposo axilar se identificaron 16 linfocitos, de los cuales 5 presentaron metástasis con compromiso de cápsula en dos de ellos.

Evaluada en el Comité de Tumores con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante con células de tipo osteoclastico de mama derecha

T3 N0 M0 Estadio II b (p T3 N1 M0) se decidió realizar radioterapia y quimioterapia postoperatoria.

El 01 de Diciembre de 1997 inició radioterapia, dosis total 5000 cGy a glándula mamaria y 4500 cGy a regiones ganglionares ipsilaterales y sobreimpresión a cicatriz operatoria, terapia que concluyó el 22 de Enero de 1998.

El 02 de Abril de 1998 inició quimioterapia completando 6 ciclos CMF (Ciclofosfamida-5-Fluoracilo-Adriamicina) el 03 de Septiembre de 1998. Evolucionó satisfactoriamente.

En control con cintigrama óseo, el 10 de Junio de 1999, se constató foco de actividad osteoblástica en la articulación coxofemoral izquierda sospechosa de metástasis.

El 14 de Julio se realizó biopsia ósea por punción de cabeza femoral. Se obtiene múltiples cilindros óseos, los que presentan metástasis de un carcinoma descrito como carcinoma tubular lo cual traduce en la biopsia ósea la similitud de parte del tumor con los adenocarcinomas de tipo tubular del colon. El estudio inmunohistoquímico de receptores de estrógeno y progesterona fue intensamente positivo (Figura 8). Conocido este resultado la paciente queda con tamoxifeno 20 mg día.

Evaluada en Comité de Tumores se decidió realizar radioterapia paliativa a la región de cabeza femoral izquierda planificándose una dosis diaria de 300cGy y dosis total de 3000 cGy, la que se efectuó entre el 26 de Julio de 1999 y el 11 de Agosto de 1999.

Se mantiene en controles periódicos en policlínicos de oncología y cirugía evolucionando asintomática. Ultimo control el 18 de Marzo de 2002, sin evidencias de enfermedad. Se está evaluando la posibilidad de instalar una prótesis total de cadera izquierda.

COMENTARIO

Los carcinomas con células gigantes osteoclasticas son tumores muy inusuales. A pesar de su rareza han suscitado gran interés por sus caracteres histopatológicos, los que tienen que ver principalmente con la presencia de células gigantes no tumorales que conforman parte importante de dichas neoplasias. Han sido descritos en el páncreas, tiroides, intestino (carcinoide) pulmón y mamas¹. Las células gigantes osteoclasticas son parte integrante de tumores mesenquimáticos como los tumores óseos de células gigantes, llamados por lo mismo

osteoclastomas y de lesiones pseudotumorales como el quiste óseo aneurismático⁷ y el granuloma de células gigantes⁸. También se ha descrito células gigantes de tipo osteoclastico en otros tumores mesenquimáticos tales como el leiomioma uterino¹.

Los osteoclastos son células que se movilizan en la superficie del hueso y se unen a éste para realizar su función de reabsorción ósea. Estarían derivados de una célula madre hematopoyética que es formadora también de macrófagos y granulocitos.

Presentan receptores para calcitonina, hormona que inhibe la resorción ósea por los osteoclastos. Los efectos de la calcitonina en los osteoclastos incluyen el bloqueo de la motilidad celular, retracción de pseudópodos, reducción de

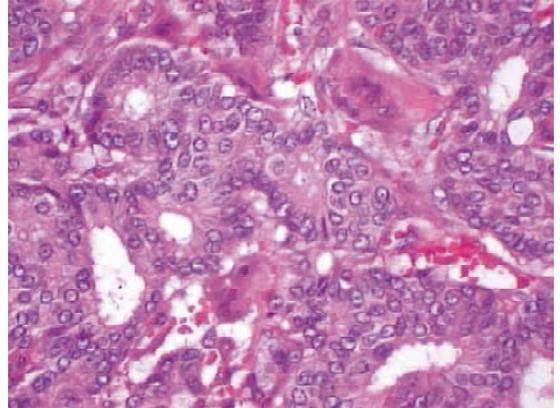


FIGURA 6. Zona del carcinoma que presenta aspecto similar al carcinoma tubular de colon. Las células de tipo osteoclastico se ubican en la periferia de las glándulas. Hematoxilina-eosina. X 25.

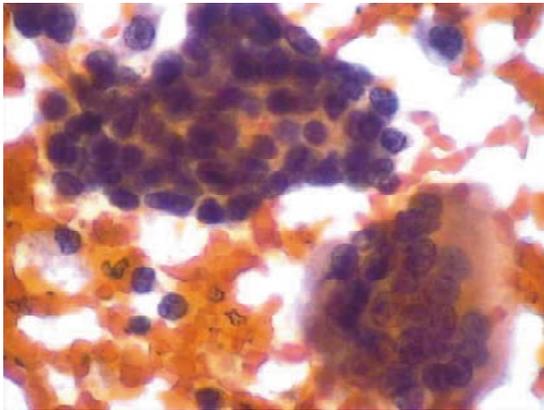


FIGURA 4. Punción con aguja fina en que se ven células epiteliales atípicas y células osteoclasticas. Tinción de Papanicolaou. X 40.

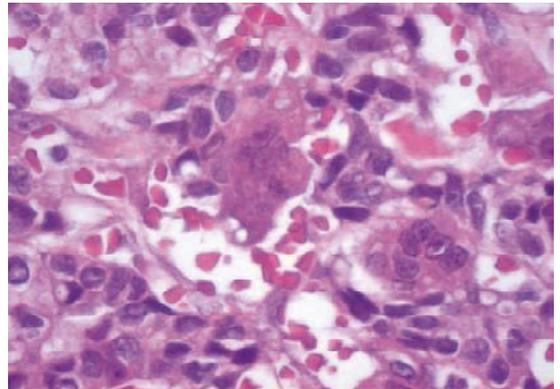


FIGURA 7. Dos células gigantes en la vecindad de capilares sanguíneos. Hematoxilina-eosina. X 25.



FIGURA 5. Pieza operatoria seccionada en que se aprecia el tumor (flecha) con margen de tejido sano.

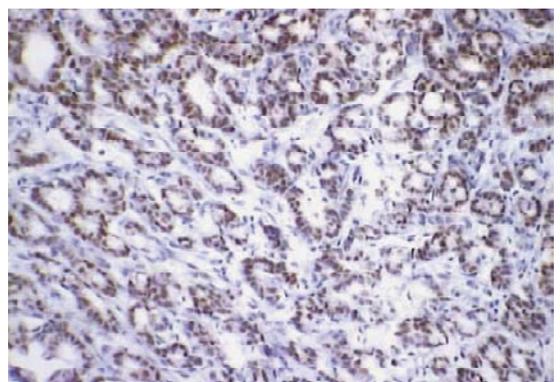


FIGURA 8. Metástasis ósea con receptores de estrógenos positivo. Inmunohistoquímica. X 10.

la secreción de fosfatasa ácida y finalmente inhibición de la actividad resorptiva del hueso. Los osteoclastos son también afectados en su función por citoquinas y factores de crecimiento.

La semejanza histológica entre los osteoclastos y las células gigantes estromales que se han identificado en varios tipos de tumores de sitios extraesqueléticos como tiroides, páncreas, mama, etc., ha permitido catalogar a estas células gigantes como "de tipo osteoclastico" o "similar a osteoclasto". Sin embargo, la semejanza histológica no necesariamente va correlacionada con las características funcionales. Para tratar de dilucidar este punto se ha estudiado casos de este tipo de tumores con técnicas de inmunohistoquímica e histoquímica, demostrándose fuerte reactividad para fosfatasa ácida tartrato resistente la cual es un marcador específico de células osteoclasticas⁹. También presentan tinción positiva con marcadores histiocíticos como alfa-1-antitripsina y lisosima.

Athanasou y cols. en 1989, incubaron células gigantes multinucleadas procedentes de un carcinoma de mama con pequeños bloques de hueso cortical procedentes de muestras de necropsias de pacientes fallecidos sin evidencias de enfermedad ósea. Gracias a su meticuloso e ingenioso trabajo se demostró que estas células aisladas de tumores, compartían con los osteoclastos la facultad de reabsorber hueso. Sin embargo, estos autores establecieron también que, a diferencia de los osteoclastos, las células aisladas realizaban resorción ósea bajo el estímulo directo de parathormona, y esta acción no era inhibida por la calcitonina¹⁰, por lo cual postulan que se trataría de un tipo específico de macrófago con características funcionales de osteoclasto.

La existencia de una célula parecida al osteoclasto, la cual es directamente estimulada por parathormona para efectuar resorción ósea, puede contribuir a dilucidar los mecanismos celulares de osteolisis que están asociados con tumores malignos.

En nuestro caso de CMCO la edad de la paciente estuvo dentro de los rangos habituales descritos para este tipo de carcinomas. La presentación clínica del tumor primario también fue acorde con las características que están descritas en los CMCO, al evidenciarse un nódulo bien delimitado, móvil y sin evidencias de compromiso de linfonodos regionales, todo lo cual apuntaba a una probable lesión clínicamente benigna como fibroadenoma, tumor

filodes o quiste. Al respecto, hay que destacar que al momento del diagnóstico de un CMCO alrededor de un tercio de los casos presentan metástasis en linfonodos axilares. El estudio imagenológico que incluyó mamografía y ecotomografía mamaria evidenciaron que el nódulo podría ser maligno al exhibir una imagen densa lobulada, sólida y de bordes poco precisos. La citología por punción aspirativa proporcionó el fundamento preoperatorio más específico para postular que el tumor mamario correspondiera a un CMCO. Como resultado de este estudio se llevó a cabo una mastectomía parcial que resecó el tumor y un amplio margen de tejido microscópicamente sano y, al mismo tiempo, una disección axilar parcial homolateral.

Algunos reportes señalan que al corte el tumor tiene un aspecto característico. El tumor es de color café oscuro o café rojizo y hace prominencia hacia el parénquima mamario circundante, del cual puede separarse puesto que habitualmente presenta un margen bien definido. En una primera inspección esta lesión puede confundirse con una metástasis de un melanoma maligno, pero ésta tiende a ser de coloración más negra que café².

Aunque histológicamente la mayor parte de los CMCO son ductales invasores también han sido reportados algunos casos de carcinoma lobulillar infiltrante⁵, papilar, mucinoso, tubular y metaplásico. También puede encontrarse una variante en la cual el carcinoma presenta aspecto reminiscente de un carcinoma colónico infiltrativo. Una parte importante del tumor que estudiamos presentó este aspecto (Figuras 6 y 7).

Células osteoclasticas gigantes multinucleadas se han observado como embolias tumorales linfáticas, en linfonodos regionales y en metástasis a distancia; pero no todos los focos metastásicos contienen estas células gigantes. En nuestro caso las metástasis óseas estaban constituidas exclusivamente por el componente epitelial. Se ha postulado que una o más sustancias producidas por las células neoplásicas en esos tumores inducen la formación de las células gigantes y también originarían la gran vascularización y hemorragias.

La mayoría de CMCO tiene bajos niveles de receptores de estrógeno, sin embargo un gran porcentaje de ellos tiene altos niveles de receptores de progesterona. En nuestro caso este patrón de tinción se comprobó exactamente en el tumor primario.

El tratamiento del CMCO debe seguir pautas similares al cáncer de mama en general e involucra a un grupo multidisciplinario de trabajo. La base del tratamiento es la mastectomía y la disección axilar. Datos sobre radioterapia como tratamiento primario y terapia sistémica están actualmente en discusión.

En un reducido número de casos se han descrito recurrencia local y metástasis en el hígado, ojo y otros órganos. Cerca de dos tercios de los pacientes portadores de esta neoplasia han tenido una sobrevida de buena calidad; pero muy

pocos tienen un seguimiento mayor de cinco años o más¹.

Tomando como referencias nuestro caso y la literatura revisada, podemos sostener que el CMCO es una neoplasia mamaria infrecuente, cuya presentación clínica puede simular una lesión benigna, por lo cual en mujeres en edad de riesgo de cáncer de mama, resulta indispensable complementar su evaluación con un estudio imagenológico, citológico y biopsia por punción, el que podría permitir una orientación preoperatoria específica y de este modo planificar la terapia más apropiada.

REFERENCIAS

- Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. In: Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 449-56
- Rosen PP. Invasive mammary carcinoma. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds). Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996; 417-8
- Grases PJ: Tipos especiales de carcinomas. En: Fernández Cid A (ed). Mastología. Barcelona, Masson S A, 2000; 527
- Mukkamala A, Blight C, Azher Q, Danish R: Breast carcinoma with osteoclastic giant cells. *Breast J* 1999; 5: 149-50
- Iococca MV, Maia DM: Bilateral infiltrating lobular carcinoma of the breast with osteoclastic-like giant cells. *Breast J* 2001; 7: 60-5
- Pantanowitz L, Harton A, Fraser JL: Breast carcinoma with osteoclastic-like giant cells. *Breast J* 2001; 7: 199
- Martinez V, Sissons HA: Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer* 1988; 61: 2291-304
- Vigorita VJ: Orthopaedic Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 17-21
- Chilosi M, Bonetti F, Menestrina M: Breast carcinoma with stromal multinucleated giant cells. Letters to the editor. *J Pathol* 1987; 152: 55-7.
- Athanasou NA, Wells CA, Quinn J, Ferguson DP, Heryet A, McGee JO: The origin and nature of stromal osteoclast-like multinucleated giant cells in breast carcinoma: implications for tumour osteolysis and macrophage biology. *Br J Cancer* 1989; 59: 491-8