

M. Posada*,
P. España***,
E. Mendizábal*,
J. Palancarejo**,
I. Mata**

Cáncer de mama con niveles elevados de beta-HCG

Breast cancer with high beta-HCG levels

SUMMARY

*Servicio de Obstetricia y Ginecología.
**Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid).
***Servicio de Oncología Médica. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Although ectopic secretion of human chorionic gonadotrophin (beta-HCG) by breast tumoral cells is a well-know fact, the serum levels are often insufficient to produce clinical manifestations. Beta-HCG has not yet been established as a useful tumoral marker. However, cases similar to the one reported and newly opened research lines could change our opinion about its benefit turn and beta-HCG into a potential diagnostic tool. The differential diagnosis with pregnancy is mandatory in women with breast cancer and increased beta-HCG values before considering an aggressive therapy, though this option should not be withdrawn.

Correspondencia:
M. Posada Sánchez.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital El Escorial.
Ctra. de Guadarrama, s/n.
San Lorenzo de El Escorial (Madrid).
E-mail: mposadas@meditex.es

Palabras clave
Beta-HCG, Cáncer de mama, Diagnóstico.
Key words
Beta-HCG, Breast cancer, Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Aun siendo conocida la producción de beta-HCG por las células de tumoraciones mamarias, es excepcional que dicha producción alcance niveles séricos con traducción clínica.

Aunque no existe un claro consenso sobre su utilidad como marcador, casos como el que nos ocupa y nuevas líneas de investigación que se están abriendo podrían hacer que nos replanteáramos su utilidad.

La aparición de cifras elevadas de beta-HCG cercanas a las del embarazo en pacientes con cáncer de mama obligan a un diagnóstico cierto de gestación antes de tomar actitudes agresivas, no eliminando estas últimas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Desde el Servicio de Oncología de referencia nos es remitida una paciente de 41 años, en el segundo

ciclo de quimioterapia, con test de gestación positivo y con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo.

Historia clínica

Edad: 41 años. Nuligesta. Menarquía: 13 años. TM 3-4/28-30, tratada de cuadro maniacodepresivo en remisión actual.

Cuatro meses antes presentó tumoración mamaria >5 cm, de tiempo de evolución desconocido, situada en cuadrantes inferiores de mama izquierda, con adenopatías homolaterales palpables.

Diagnosticada de cáncer de mama (T3, N1a, M0) y tras estudio de extensión con radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y analítica, que resultó negativo, se realiza mastectomía total (Patey) con linfadenectomía axilar.

El informe anatomopatológico revela la existencia de un carcinoma ductal infiltrante, mayor de 5 cm (T3), de grado II histológico, grado nuclear III, con

componente ductal *in situ*, alto grado, comedo, micropapilar, necrosis en componente invasivo. Metástasis en 8/24 ganglios, con invasión vascular. Enfermedad de Paget del pezón. Receptores de estrógenos y progesterona negativos.

Se estadia como T3, N2, Mo (FIGO).

Con estos datos se decide instaurar quimioterapia adyuvante con adrimicina y ciclofosfamida. Tras el segundo ciclo presenta un cuadro de amenorrea con test de gestación positivo.

Al ingreso en nuestro Servicio se realiza ecografía ginecológica que resulta negativa, determinación de beta-HCG, con resultado de 285 unidades.

Ante la falta de evidencia ecográfica de embarazo en curso y con el fin de hacer diagnóstico diferencial entre embarazo incipiente, ectópico o aborto completo, aunque la paciente en este momento no presenta metrorragia, decidimos realizar seguimiento ecográfico y monitorizar beta-HCG cada 48 horas.

En todas las sucesivas exploraciones la ecografía resultó negativa y la monitorización de gonadotropina coriónica evolucionó de la siguiente forma: 466, 667, 1.000 unidades; en la última toma inició leve metrorragia.

Ante la no existencia de signos ecográficos de embarazo y la evolución del marcador hormonal decidimos realizar laparoscopia y legrado diagnóstico.

En el acto quirúrgico se encuentra un aparato genital normal, sin signos de gestación, realizándose salpinguectomía bilateral a petición de la paciente. El análisis del material obtenido en el legrado revela un endometrio inactivo.

En esta situación se remite de nuevo al Servicio de Oncología con el diagnóstico de sospecha de elevación de beta-HCG dependiente de la neoplasia.

Antes de reiniciar la quimioterapia se realiza nuevo estudio de extensión con el siguiente resultado: tórax: metástasis múltiple en suelta de globos; hígado: nódulos metastásicos múltiples; TAC craneal: metástasis múltiples.

En esta situación deciden administrar seis ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido, realizando tras finalizar el tratamiento nuevo estudio de extensión con los siguientes hallazgos: gonadotropina coriónica: 5,32 u; tórax: nódulo único pulmonar en lóbulo inferior izquierdo; hígado: clara disminución de los nódulos metastásicos; TAC craneal: sin imágenes de afectación ósea.

Para conocimiento de la existencia de células positivas para beta-HCG como marcador inmunohisto-

químico se realiza biopsia de adenopatía cervical y marcaje del tumor primitivo, revelando que un 70% de las células son positivas para este marcador.

La paciente falleció en los meses posteriores, señalándose como causa una trombocitopenia grave.

DISCUSIÓN

Aunque en la década de los ochenta comienzan a encontrarse publicaciones que ponen en relación cáncer de mama y beta-HCG, no existe ninguna en la que aparezcan valores cercanos a los del embarazo, dándose, además, la circunstancia de que la mayoría de ellas¹⁻³ rechazan dicha hormona como marcador útil y siendo verdad que Tonilo⁴ publica un estudio pronóstico y evolutivo de la enfermedad, en relación con la gonadotropina, en el que aprecia valores más altos para aquellos casos con peor evolución; concluye que la escasa significación estadística los hace de difícil aplicación.

En los últimos 8 años y con la aparición de múltiples líneas de investigación sobre posibles marcadores en otros tipos de tumor, pulmonares, colon, melanoma, sarcoma de Kaposi, etc.,⁵⁻⁸ se ha retomado la reevaluación de la beta-HCG como marcador, ya conocida en enfermedad trofoblástica, seminoma y cáncer de próstata, apareciendo dos líneas de investigación, beta-HCG como marcador inmunohistoquímico celular^{9, 10} y como marcador sérico,¹¹ concluyendo que la detección de beta-HCG en las células de tejido mamario, nódulos linfáticos o células sanguíneas es un método específico para la identificación del cáncer de mama y, por otro lado, que la capacidad para producir beta-HCG es una rara pero importante característica biológica de los carcinomas metastásicos de pulmón que indica quimiorresistencia.⁵

Sería importante, en el caso que nos ocupa, valorar la procedencia de la beta-HCG sérica que encontramos, y aunque tras revisar diversas publicaciones no hemos encontrado ningún caso con una progresión tan rápida de la gonadotropina coriónica sérica, recordemos que en 8 días se convierte de 255 en 1.000 U si hemos constatado algunos hechos:

- Existen múltiples tipos tumorales capaces de producir beta-HCG.
- Parece que la producción es más alta en casos avanzados.

¿Podríamos deducir, examinando nuevamente el caso, y dado que tenemos dos estudios de extensión con diferencia de 4 meses, y tras dos ciclos de quimioterapia sensiblemente diferentes, que la elevación de la beta-HCG proviene de una diseminación rápida de la enfermedad, sobre todo tras observar que con la segunda línea de quimioterapia disminuyen marcadamente las metástasis y desaparece casi totalmente la gonadotropina?

Posiblemente sería muy pretencioso afirmarlo con el análisis de este único caso, pero nos abre una línea de observación en el cáncer de mama para hacer seguimiento tisular y sérico de la beta-HCG, de fácil realización y poco coste, que pudiera orientarnos sobre su utilidad.

No queremos concluir sin afirmar que en ocasiones, como en el caso que nos ocupa, cifras de beta-HCG elevadas en la enfermedad cancerosa no significan embarazo ni enfermedad trofoblástica, y aunque ello no nos evite descartar su diagnóstico, como primera opción, y tampoco tomar actitudes agresivas, debemos de recordar que cifras altas de gonadotropina coriónica en el curso de enfermedades tumorales están dentro de lo posible.

RESUMEN

La excepcionalidad del caso que presentamos impide hacer valoraciones maximalistas sobre él y tampoco conocer la exacta procedencia de la beta-HCG.

Sólo nos gustaría señalar que en el caso de enfermedades tumorales debemos tener presente que la gonadotropina coriónica no tiene que proceder obligatoriamente de un embarazo.

Valoramos su posible utilidad como marcador evolutivo y pronóstico en el cáncer de mama, reconociendo que es obligatorio realizar un estudio de seguimiento de muchos más casos.

REFERENCIAS

1. Loganath A, Peh KL, Gunasegaram R, Thiagaraj D, Cheah E, et al. Comparison of AFP and beta-HCG levels in infiltrating duct mammary carcinoma at different stages of malignancy. *Pathology* 1988;20:275-8.
2. Caffier H, Brandau H. Serum tumor markers in metastatic breast cancer and course of disease. *Cancer Detect Prev* 1983;6:451-7.
3. Monteiro JC, Ferguson KM. Ectopic production of human chorionic-gonadotrophin like material by breast cancer. *Cancer* 1984;53:957-62.
4. Tolino A, Di Serco C. Significance of serum determination of beta-HCG in patients with breast cancer. *Minerva Ginecologica* 1988;40:629-33.
5. Szturmowicz M, Slodkowska J, Zych J, Rudzinski P, Sakowicz A, Rowinska-Zakrzewska E. Frequency and clinical significance of beta-subunit human chorionic gonadotrophin expression in non-small cell lung cancer patients. *Tumor Biol* 1999;20:99-104.
6. Lung ME, Lottersberger C, Roth B, Rock G, Kecheis H. Induction of apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cell cultures by the subunits of human chorionic gonadotrophin. *AIDS* 1997;11:1333-40.
7. Gebauer G, Muller-Ruchholtz W. Tumor marker concentrations in normal and malignant tissues of colorectal cancer patients and their prognostic relevance. *American Res* 1997;17(4B):2939-42.
8. Doi F, Chi DD, Charuworn BB, Conrad AJ, Russell J. Detection of beta-human chorionic gonadotrophin in RNA as a marker for cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* 1996;65:454-9.
9. Hoon DS, Sarantou T, Doi F, Chi DD, Kuo C, Conrad AJ, et al. Detection of metastatic breast cancer by beta-HCG polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1996;69:369-74.
10. Wachner R, Wittekind C, Von Kleist S. Immunohistological localization of beta-HCG in breast carcinomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1994;20:679-84.
11. Fan F, Einhorn L, Saxman S, Katz B, Abonuor R, Cornetta K. Detection of germ cell tumor cells in apheresis products using polymerase chain reaction. *Cin Cancer Rea* 1988;4:93-8.