

## CASO CLÍNICO

# Metástasis cutáneas a distancia en el cáncer de mama: presentación de un caso

A. Fernández-Frías, P. Cansado, A. Rodríguez-Lescure<sup>1</sup>, A. Orduña<sup>2</sup>, F. J. Lacueva, R. Calpena

*Servicios de Cirugía General, <sup>1</sup>Oncología Médica y <sup>2</sup>Anatomía Patológica. Hospital General Universitario. Elche, Alicante*

## RESUMEN

La aparición de lesiones cutáneas aparentemente benignas puede traducirse en un signo de enfermedad sistémica en pacientes oncológicos. En mujeres, el cáncer de mama es el que con mayor frecuencia metastatiza en la piel, a nivel locorregional, siendo excepcionales y de mal pronóstico las lesiones cutáneas a distancia. Presentamos el caso de una paciente tratada de un cáncer de mama, que presenta metástasis en piel y tejido celular subcutáneo tras un periodo de dos años libre de enfermedad.

**Palabras clave:** Metástasis cutáneas. Cáncer de mama. Factores pronósticos.

## ABSTRACT

Benign-like skin lesions could be a sign of systemic disease in oncologic patients. In women breast cancer is the tumor which develops loco-regional skin metastases more frequently, being exceptional and a poor prognostic factor the presence of distant skin lesions. We present a clinical case of a treated breast cancer's woman, who shows skin metastases after two years free of disease.

**Key words:** Skin metastases. Breast cancer. Prognostic factors.

*Recibido:* 10-03-09.

*Aceptado:* 27-04-09.

*Correspondencia:* Ana M<sup>a</sup> Fernández Frías. Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario. Camí de l'Almazara, 11. 03202 Elche, Alicante. e-mail: ferfri2002@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

La aparición de lesiones cutáneas en pacientes con historial oncológico, ya sea antiguo o reciente, debe alertarnos sobre la posibilidad de enfermedad metastásica. Según las distintas series, entre el 1 y el 10,4% (1) de los carcinomas de cualquier localización producen metástasis cutáneas en algún momento de su evolución. Un metaanálisis realizado recientemente por Krathen y cols. revela que la incidencia global de metástasis cutáneas es del 5,3%, y el tórax su localización más frecuente (2). En varones, el tumor primario que más frecuentemente metastatiza en piel es el de pulmón (entre un 20 y un 28,6%) (3,4), mientras que en mujeres es el carcinoma de mama el que ocupa el primer lugar (22,5-65%) (3,5). La mayor parte de estas lesiones malignas cutáneas y/o subcutáneas suelen producirse a nivel locorregional, siendo excepcionales las metástasis a distancia (6). Estas últimas van asociadas a mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año tras su aparición (1).

Presentamos el caso de una mujer tratada por un cáncer de mama estadio II, cuya primera manifestación de su enfermedad metastásica avanzada fue un nódulo en piel y tejido celular subcutáneo a nivel de la espalda.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, que se intervino en el 2005 por un carcinoma en la mama derecha realizándose cirugía conservadora con linfadenectomía axilar derecha (niveles I y II de Berg) por metástasis en el ganglio centinela. El tumor resultó ser un carcinoma ductal infiltrante (CDI) (Fig. 1) de 15 mm grado II, con receptores de estrógenos y progesterona negativos y c-erb-B2 negativo. Sólo una de las veinticuatro adenopatías axilares aisladas presentaba metástasis de carcinoma mamario (ganglio centinela). El es-

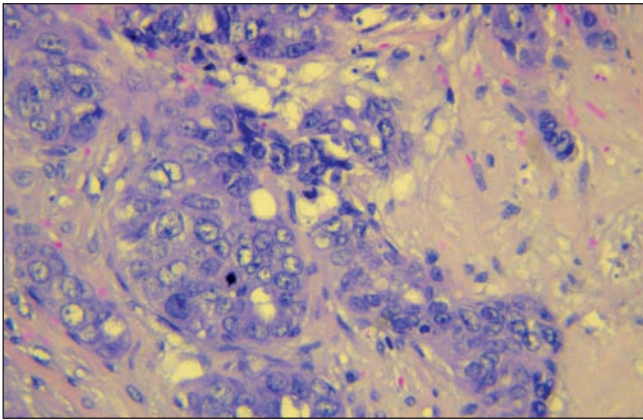


Fig. 1. Tumor primario. Hematoxilina-eosina. Carcinoma ductal infiltrante.

tudio de extensión fue negativo (pT1c pN1a M0). Después de un periodo postoperatorio sin complicaciones, la paciente inició tratamiento adyuvante con quimioterapia (epirubicina + ciclofosfamida x 4 y docetaxel x 4) más radioterapia sobre el volumen mamario residual (50 Gy).

Tras un intervalo libre de enfermedad de 24 meses, la paciente refiere la aparición de un nódulo en la espalda, a nivel supraescapular izquierdo, de un mes de evolución y rápido crecimiento. En la exploración física encontramos una tumoración de 3 x 2 cm, de aspecto inflamatorio, bien delimitado, pero de consistencia dura y poco móvil. Se realizó un TAC toracoabdominal, donde podemos ver la lesión descrita (Fig. 2) acompañada de otras lesiones en partes blandas (Fig. 3), además de nódulos subcentimétricos pulmonares y hepáticos, compatibles con enfermedad metastásica diseminada. Se decide exéresis quirúrgica de la lesión, cuya biopsia confirma la sospecha de metástasis en piel y tejido celular subcutáneo de cáncer de mama triple negativo. La biopsia de una de las lesiones hepáticas resultó ser metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado compatible con primario de



Fig. 2. Nódulo cutáneo y subcutáneo supraescapular izquierdo.

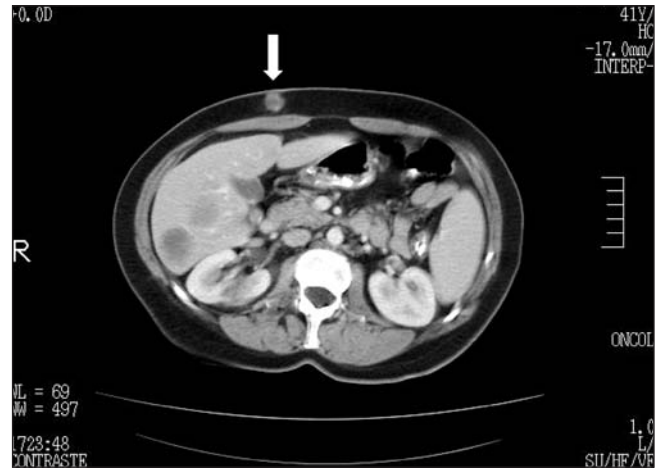


Fig. 3. Nódulo subcutáneo a nivel del recto anterior derecho del abdomen. Metástasis hepáticas.

mama triple negativo, con un Ki 67 positivo en el 80% de las células tumorales (Fig. 4). A pesar de varias líneas de tratamiento con quimioterapia de 1ª (oxaliplatino + vinorelbina x 8) y 2ª línea (capecitabina), y radioterapia holocraneal tras la aparición de metástasis en SNC, la paciente fallece a los 12 meses del diagnóstico de la metástasis cutánea por progresión de la enfermedad.

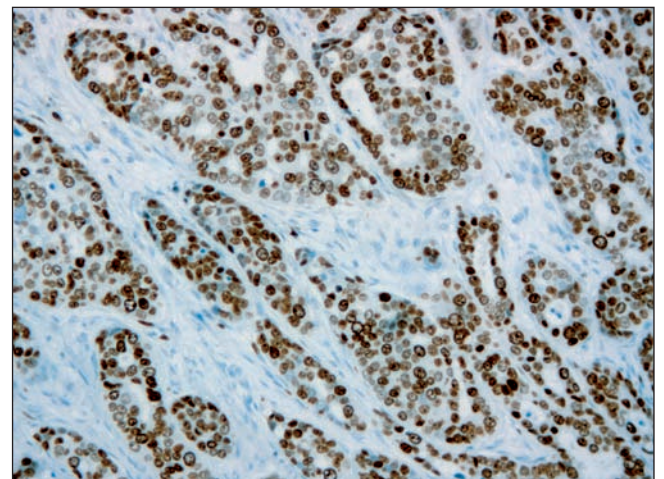


Fig. 4. Metástasis hepática. Tinción nuclear de Ki 67.

## DISCUSIÓN

Las metástasis a distancia en la enfermedad sistémica debida a un carcinoma de mama aparecen con mayor frecuencia en pulmones, hueso, hígado y SNC, seguido de otras localizaciones, entre las que se encuentran la piel y el tejido celular subcutáneo (7). Las metástasis cutáneas pueden producirse por extensión directa, por disemina-

ción hemática, linfática o mediante implantación quirúrgica de las células tumorales (8). Suelen aparecer en el intervalo libre de enfermedad, en los primeros 36 meses tras el tratamiento de la lesión primaria, y a menudo acompañadas de metástasis sincrónicas en otros órganos (9).

La forma más frecuente de presentación de la enfermedad metastásica cutánea a distancia en el cáncer de mama es –al igual que en nuestro caso– como uno o varios nódulos subcutáneos indoloros y rodaderos (6). Crecen de manera rápida hasta un tamaño determinado y se estabilizan, siendo fácil confundirlos con quistes o con lesiones benignas cutáneas (10). Aparecen con más frecuencia en tórax, abdomen y espalda (3,4). Otra forma de presentación infrecuente pero característica de este tumor en la piel es el denominado “cáncer en coraza”, denominado así por la intensa reacción esclerótica que le acompaña (11), que puede llegar a producir a nivel del cuero cabelludo una alopecia neoplásica difícil de distinguir de la alopecia areata y de otras lesiones dérmicas banales (12,13). De manera excepcional se han descrito presentaciones que simulaban un eritema anular centrífugo, una púrpura, un herpes zóster o una dermatomiositis. Por lo tanto, debemos considerar las metástasis cutáneas en el diagnóstico diferencial de nuevas erupciones cutáneas en pacientes con historia de cáncer.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia y análisis anatomopatológico de la lesión o de la punción de la misma. Determinar el origen primario de la metástasis cutánea puede ser un problema para el patólogo, especialmente si no tiene historia previa de cáncer o la desconocemos. La escasa especificidad de la evaluación morfológica microscópica hace que, en ocasiones, las lesiones malignas sean indistinguibles de patología dérmica benigna, o impide discernir entre varios posibles tumores primarios en un examen histológico habitual (14). En muchas ocasiones el patrón histológico y citológico de la metástasis puede orientarnos hacia el tumor primitivo, por ejemplo, es muy típico del carcinoma de mama la distribución lineal de las células tumorales “en fila india” entre los haces de colágeno, aunque se ha descrito también en próstata y páncreas. La diferenciación glandular suele ser poco evidente y, de hecho, si esta lo es, debe hacernos pensar en otro origen (colon, recto). En los tumores pobremente diferenciados el uso de técnicas como el azul alcian y el ácido peryódico de Schiff pueden poner en evidencia la presencia de mucina (15).

En la actualidad se recomienda el uso rutinario de técnicas de inmunohistoquímica en el examen de las metástasis cutáneas (3,14). Estas técnicas revelan la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales y sustituyen en nuestro medio a las técnicas de biología molecular, más costosas y de elevada complejidad (16). Así, la expresión de receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona, de c-erb-B2, de p-53 y de Ki-67 –índice de proliferación celular–, han permitido definir una nueva clasificación pronóstica del cáncer de mama

basada en el perfil genético de los tumores. Según las diferencias pronósticas observadas, se ha propuesto la existencia de subgrupos de tumores que parecen tener diferente comportamiento biológico así como respuesta variable a los tratamientos oncológicos actuales, lo que puede condicionar la actitud terapéutica (17,18). Los tumores que expresan receptores hormonales son tumores más diferenciados y con un mejor pronóstico que los que sobreexpresan c-erb-B2 o los triple negativos y se benefician del tratamiento hormonal. Los subgrupos sin expresión de receptores hormonales (Her2neu y triple negativo) se relacionan con tumores mal diferenciados y con sobreexpresión del factor de proliferación celular y de p53, siendo los de peor pronóstico; ambos responden a la quimioterapia y el grupo Her2neu se beneficia de la terapia biológica con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (herceptina) (19,20). En nuestro caso, la paciente presentó un tumor triple negativo muy agresivo y multirresistente al tratamiento quimioterápico, con un elevado índice de proliferación celular. A pesar de no tratarse de un estadio avanzado según la clasificación TNM, cumple con el peor pronóstico relacionado con los factores biológicos del propio tumor.

Hasta en un 27%, según las series, las metástasis cutáneas pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad tumoral (3), pero con más frecuencia representan un signo de enfermedad avanzada y pronóstico incierto (4). Las metástasis cutáneas pueden aparecer varios años después de la extirpación del tumor primario, la progresión puede ser lenta y no acortar significativamente la expectativa de vida, aunque, por lo general, se asocian con un pronóstico desfavorable, dado que a menudo son evidencia de la diseminación del tumor a otras localizaciones (14). En un estudio sobre la supervivencia tras enfermedad cutánea a distancia en distintos tipos de tumores, Schoenlaub y cols. concluyen que la mitad de los pacientes con metástasis cutáneas fallecen en los 6 primeros meses tras el diagnóstico, siendo el carcinoma primario de pulmón el de peor pronóstico (5). En pacientes con primario en la mama la supervivencia media fue de 13,8 meses.

En cuanto al tratamiento, si existe una lesión solitaria o pocas lesiones, y si las condiciones generales del paciente son estables, estaría indicada la escisión quirúrgica (14). Debido a que es una manifestación cutánea de un proceso sistémico, estaría indicado además el tratamiento quimioterápico. La nueva clasificación basada en el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama nos permitirá seleccionar el tratamiento más adecuado en función de la respuesta al mismo en los distintos subgrupos, evitando terapias excesivas, con sus correspondientes efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-36.

2. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96(2): 164-7.
3. Plaza JA, Pérez-Montiel D, Mayerson J, Morrison C, Suster S. Metastases to soft tissue: a review of 118 cases over a 30-year period. *Cancer* 2008; 112(1): 193-203.
4. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastases: a clinical, pathological and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31(6): 419-30.
5. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastases: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(12): 1310-5.
6. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer* 1972; 29: 1298-307.
7. Veronesi U. *Senologia Oncologica*. Masson; 1999.
8. Lehman JS, Benacci JC. Cutaneous metastases of invasive ductal carcinoma of the breast to an infusaport site. *Cutis* 2008; 81(3): 223-6.
9. Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimies RM, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(1): 1-14.
10. McKee PH. Cutaneous metastases. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 239-50.
11. Audeguy Ph, Leclech C, Lortholary A, Mège M, Berrot G, Croué A, et al. Dyspnée et dysphagie compressives par métastase cutanée scléreuse cervicale rélévant un carcinome mammaire. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 245-7.
12. Carson HJ, Pelletiere EV, Lack E. Alopecia neoplastica simulating alopecia areata and antedating the detection of primary breast carcinoma. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 67-70.
13. Haas N, Hauptmann S. Alopecia neoplastica due to metastatic breast carcinoma vs extramammary Peget's disease: mimicry in epidermotropic carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(6): 708-10.
14. Azoulay S, Adem C, Pelletier FL, Barete S, Francès C, Capron F. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol* 2005; 32(8): 561-6.
15. Ollague-Torres J, Zapata Poveda E. Cáncer mamario metastásico en piel. *Revista Científica. Sociedad Ecuatoriana de Dermatología* 2003; 2(1).
16. Piñero A, Polo L, Alonso JL, Salinas J, Canteras M, Sola J, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? *Cir Esp* 2008; 84(3): 138-45.
17. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer. Tumor subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2667-75.
18. Marco V. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte II. Factores inmunohistoquímicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21(5): 198-203.
19. Schneider J, Tejerina-Gómez A, Sánchez J, Perea C, Tejerina-Bernal A, Lucas AR. Clasificación molecular simplificada del carcinoma ductal infiltrante unifocal pT1: identificación de subgrupos biológicamente diferenciados. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21(2): 62-6.
20. Checa T, Ardiaca MC, Isern J, Modolell A. De la anatomía patológica convencional a los nuevos perfiles genéticos del cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21(4): 162-9.