

SARCOMAS PRIMARIOS DE MAMA

ANA M. CHIRIFE, LORENA BELLO, FRANCISCO CELESTE, LILIANA GIMÉNEZ, SUSANA GOROSTIDY

*Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Oncología Angel H Roffo,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Resumen Los sarcomas primarios de mama son extremadamente raros y representan menos del 1% de los tumores mamarios comunicados en la literatura. Entre los años 1999 y 2004 se diagnosticaron en nuestra institución 1315 tumores malignos de mama, entre ellos nueve correspondieron a sarcomas primarios: tres angiosarcomas, un leiomyosarcoma, un sarcoma fibromixoid de bajo grado, un dermatofibrosarcoma, un liposarcoma, un osteosarcoma y un tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos. Se revisaron los preparados histológicos, teñidos con técnicas de rutina y de inmunoperoxidasa, estableciéndose la fracción de crecimiento (FC) y sobre-expresión de proteína p53. Se estudiaron también las historias clínicas de las pacientes para determinar tipos de evolución (favorable y desfavorable). La incidencia observada (0.7%) es similar a las ya publicadas por otros autores. La FC se correlacionó con la evolución, siendo un factor pronóstico desfavorable cuando fue mayor o igual al 30%. La mayoría de los tumores (67%) mostró sobre-expresión de proteína p53 (mayor o igual al 20% de tinción nuclear) pero esto no demostró tener una relación directa con la evolución de cada neoplasia.

Palabras clave: sarcoma, mama, factores pronósticos

Abstract *Primary sarcomas of the breast.* Primary sarcomas of the breast are extremely rare with less than 1% of all malignant tumours of the breast reported in literature. At our Institution 1315 malignant tumours of the breast were diagnosed between 1999-2004; nine of them corresponded to primary sarcomas: angiosarcoma (3), leiomyosarcoma (1), low-grade fibromyxoid sarcoma (1), dermatofibrosarcoma protuberans (1), liposarcoma (1), osteosarcoma (1), malignant peripheral nerve sheath tumour (1). Histopathological specimens stained with routine techniques and immunoperoxidase were reviewed; proliferation index and p53 over-expression were also determined. Patients' clinical reports were also reviewed to determine prognosis (favorable and unfavorable). The incidence observed (0.7%) is similar to those already published by others authors. Proliferation index was correlated with type of evolution, being an unfavourable prognosis factor when it was equal or major to 30%. Most of the tumours (67%) showed p53 (mayor or equal to 20% of nuclear staining) over-expression but this did not show a direct relationship with the evolution of each neoplasm.

Key words: sarcoma, breast, prognosis

El cáncer de mama es actualmente la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, afectando a una de cada doce en el mundo occidental, correspondiendo esto al 30% de la totalidad de los tumores malignos en la población femenina¹. Si bien la mayoría de estas lesiones surgen del epitelio, el estroma también puede dar origen a neoplasias, las cuales en general son similares en apariencia a las lesiones mesenquimáticas vistas en cualquier otro órgano. Particularmente, los sarcomas primarios de mama presentan una prevalencia baja, ocurriendo en menos del 1% de las mujeres con tumores malignos mamarios². Los objetivos de este trabajo retrospec-

tivo son presentar la incidencia de estos tumores en el Instituto de Oncología Angel H. Roffo; definir el inmunofenotipo y evaluar la fracción de crecimiento (FC) y expresión de proteína p53 con relación a la evolución clínica de las pacientes.

Materiales y métodos

Se revisó el archivo institucional en el período comprendido desde enero de 1999 hasta abril de 2004, seleccionándose las pacientes que habían presentado sarcoma primario de mama. Se incluyó un dermatofibrosarcoma *protuberans* que involucraba a la glándula mamaria. Si bien este tipo de sarcoma se origina en la dermis, frecuentemente del tronco, ocasionalmente se origina en el estroma mamario y se lo considera tumor primario de la mama²⁻⁵. Tanto los tumores *phyllodes* como los carcinomas metaplásicos y carcinomas sarcomatoides fueron excluidos de este estudio. Se evaluaron las historias clínicas de las pacientes para determinar la

Recibido: 21-VI-2005

Aceptado: 11-I-2006

Dirección postal: Dra. Lorena Bello, Av San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina.

Fax.: (54-11) 4580 2811

e-mail: lvbello@yahoo.com.ar

evolución clínica. Se consideró de evolución favorable a los casos libres de enfermedad por un período máximo de cinco años y mínimo de tres años después del diagnóstico. Se definió evolución desfavorable a aquellos pacientes que mostraron recidivas locales, metástasis a distancia o muerte por enfermedad dentro del período de tres años después del diagnóstico. Se reconoce que los pacientes con sarcoma de mama tienen alto índice de recurrencias o metástasis dentro del año del diagnóstico², es por esto que incluimos en el estudio como pacientes con evolución favorable a aquellos libres de enfermedad por un período de por lo menos tres años después del diagnóstico. Las diferencias entre los grupos se valoraron por medio de la prueba de T de Student. Se estudiaron los preparados histológicos, procesados con técnica de rutina y teñidos con hematoxilina-eosina y con técnicas de inmunoperoxidasa con anticuerpos para la determinación de vimentina (dilución 1:100; *Dako*); actina músculo liso (1:100; *Bio-Genex*); desmina (1:70; *Bio-Genex*); proteína S100 (1:150; *Dako*); CD34 (1:100; *Dako*); CD31 (1:70; *Dako*); colágeno IV (1:40; *Dako*); factor XIII a (1:150; *Bio-Genex*); calponina (1:100; *Dako*); sinaptofisina (1:70; *Bio-Genex*); neurofilamento (1:70; *Novocastra*); CD57 (1:100; *Bio-Genex*); proteína p53 (1:100; *Dako*) y Ki 67 (1:100; *Dako*) para la determinación de la FC. Se consideró positiva la tinción nuclear en estos dos últimos marcadores y citoplasmática en el resto. Se midió con estos marcadores el porcentaje de células marcadas. Se consideró expresión de p53 cuando por lo menos 20% de las células presentaron tinción nuclear. El anticuerpo Ki67 reacciona con el antígeno nuclear expresado en todas las fases del ciclo celular (G1, S, M y G2) excepto en G0. La FC por lo tanto corresponde al porcentaje de células Ki67 positivas.

Resultados

Desde enero de 1999 hasta abril de 2004 se diagnosticaron en nuestra institución 1315 tumores malignos de mama. Fueron sarcomas primarios nueve, correspondiendo a un 0.7% sobre el total de las neoplasias. La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 41 años (con un rango de 24 a 58 años). Ninguna de ellas tenía antecedentes de tratamiento radiante. Los tamaños tumorales variaron desde 2 a 15 cm de diámetro mayor (media: 8.5 cm).

El estudio histológico de los sarcomas mostró: tres angiosarcomas, dos de alto grado histológico (tipo III) y

uno de bajo grado (tipo I); un leiomioma, un sarcoma fibromixóide de bajo grado, un liposarcoma, un dermatofibrosarcoma *protuberans*, un osteosarcoma y un tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos. Uno de los angiosarcomas de alto grado fue bilateral. Todos los diagnósticos fueron confirmados con técnicas de inmunohistoquímica, siendo los fenotipos los mostrados en la Tabla 1.

Todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente. A seis pacientes se les realizó mastectomía simple; a dos, mastectomía radical modificada con ganglios linfáticos negativos y una paciente tuvo una excisión local amplia. Los márgenes de resección quirúrgica fueron negativos en todos los casos, excepto en el tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos. Cuatro pacientes recibieron terapia radiante y tres, quimioterapia, con esquemas: adriamicina, ifosfamida. Durante el período de seguimiento cinco pacientes evolucionaron desfavorablemente en el primer año. Una de nueve pacientes desarrolló enfermedad recurrente a los seis meses de la cirugía. Cuatro pacientes presentaron metástasis a distancia además de recurrencia local. Los sitios afectados por metástasis fueron pulmón, hígado y sistema nervioso central, y se observaron entre uno y 11 meses post diagnóstico. De las pacientes que presentaron recidiva local junto con metástasis, dos de ellas habían sido tratadas con cirugía, radio y quimioterapia; una paciente había sido tratada con cirugía y quimioterapia y la restante tuvo tratamiento quirúrgico únicamente. Cuatro pacientes tuvieron una evolución favorable. Dos de estas pacientes tuvieron tratamiento quirúrgico solamente y las dos restantes recibieron además terapia radiante (Tabla 2). La FC en los sarcomas que presentaron una evolución favorable dio un valor medio de 7.5% (rango entre 5% y 10%). Mientras que en los pacientes con evolución desfavorable el valor medio fue de un 30.6% (rango entre 30% y 33%) ($P=0.00012$).

La expresión de proteína p53 se observó en seis de nueve sarcomas (67%) (Tabla 2).

TABLA 1.- Perfil inmunohistoquímico de los sarcomas mamarios.

Tipo Tumoral	Fenotipo
Leiomioma	Vimentina, Actina músculo liso
Liposarcoma	Vimentina, Proteína S100
Sarcoma fibromixóide de bajo grado	Vimentina, CD34, Factor XIIIa
Angiosarcoma	Vimentina, CD34, CD31, colágeno IV
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	Vimentina, CD34, calponina
Tumor maligno de la vaina de los nervios	Vimentina, Proteína S100, colágeno IV, Factor XIIIa
Osteosarcoma	Vimentina

TABLA 2.— Tipos de evolución según histología y relación con p53 y KI67.

Hist	GH*	Tto	EF	ED	Tpo(m)	Evento	p53(%)	KI67(%)
LMS		MS	*		60		30	10
LS		MRM;RT	*		36		40	5
SFM bg		MS;RT	*		48		5	10
AS	alto (III)	MRM;RT		*	6	RL	2	33
AS	bajo (I)	MS		*	3	RL y MTS	0	30
DFS P		Exc.A	*		36		40	5
TMVNP		MS;RT;QT		*	1	RL y MTS	30	30
OS		MS;QT		*	3	RL y MTS	95	30
AS	alto (III)	MS;RT;QT		*	11	RL y MTS	30	30

Tto: tratamiento; Tpo: tiempo; m: meses; EF: evolución favorable; ED: evolución desfavorable; LMS: leiomiomasarcoma; LS: liposarcoma; SFMbg: sarcoma fibromixóide de bajo grado; AS: angiosarcoma; DFS P dermatofibrosarcoma protuberans; TMVNP: tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos; OS: osteosarcoma; RL: recidiva local; MTS metástasis a distancia; MS: mastectomía simple; MRM: mastectomía radical modificada; EXC.A: excisión local amplia. Hist: histología; GH*: grado histológico sólo aplicado a los angiosarcomas.

Discusión

La prevalencia y características clínico-patológicas de los sarcomas mamarios en nuestra serie fueron similares a las comunicadas en la literatura³. En un estudio realizado en la *Mayo Clinic* (EE.UU.) donde recopilaron todos los sarcomas primarios de mama desde 1910 hasta 2000 presentes en sus archivos, se identificaron 25 casos, los cuales correspondieron a fibrosarcomas, angiosarcomas, leiomiomasarcomas, mixofibrosarcomas, sarcomas pleomórficos, un hemangiopericitoma y un osteosarcoma⁶. De la misma forma, en el Departamento de Oncología de la Universidad de Toronto (Canadá) analizaron 78 casos registrados allí entre 1958 y 1990, observándose los mismos tipos histológicos de sarcomas que en la *Mayo Clinic* y en nuestra institución. Se establecieron además como factores pronósticos tanto el grado histológico tumoral como los márgenes quirúrgicos de resección⁷. A la misma conclusión llegaron especialistas del *Institut Gustave-Roussy* (Francia) quienes diagnosticaron estos tipos de sarcomas en 83 pacientes en un período de 47 años⁸. El manejo terapéutico y pronóstico de los sarcomas depende en gran parte de una clasificación histológica certera que hasta ahora no fue sustituida en general por los métodos de gradación que incluyen el concepto de atipias y conteo mitótico, y que presentan errores subjetivos individuales.

En la actualidad, los métodos inmunohistoquímicos permiten el diagnóstico del tipo de tumor cuando la clasificación histológica es dificultosa, y determinan los factores pronósticos de proliferación que son más objetivos y eficaces. La utilización de técnicas de inmunohistoquímica para determinar cada fenotipo tumoral fue muy útil, no sólo para certificar la clasificación histológica, sino al momento de descartar un carcinoma sarcomatoide,

ya que éste requiere un vaciamiento ganglionar axilar adicional.

En lo que respecta a los angiosarcomas (AS), son considerados en general tumores fatales⁹ con poca sobrevida. Donnell RM y col.⁹ estudiaron 40 pacientes con AS de la mama y encontraron que el grado tumoral fue el factor pronóstico más importante. Los clasificó en tres grados: bajo, intermedio y alto, y encontró que todos los pacientes que tuvieron AS de alto grado fallecieron dentro de los 5 años después del diagnóstico. En nuestro estudio tuvimos tres AS; uno de bajo y dos de alto grado. Los tres evolucionaron desfavorablemente con recidivas y metástasis dentro del año del diagnóstico. Esta falta de correlación puede explicarse por la dificultad de establecer una gradación reproducible que también depende del tamaño de las muestras utilizadas. Estos inconvenientes que ya han sido observados en la literatura¹⁰ se evitarían con metodologías más objetivas y exactas como la que ofrece la FC¹¹.

La FC se ha estudiado en sarcomas de tejidos blandos¹² y se observó que valores superiores o iguales al 10% son considerados de mal pronóstico, siendo un factor pronóstico independiente de metástasis a distancia y mortalidad tumoral. No hemos encontrado que la FC haya sido evaluada en los sarcomas de mama. En este trabajo pudimos observar que la medición de la FC correlacionó con la evolución clínica ($P = 0.00012$).

En las biopsias de los pacientes que evolucionaron favorablemente la FC fue menor o igual al 10%. En cambio, en aquellos pacientes que presentaron una evolución desfavorable la FC fue mayor o igual al 30%, indicando una gran actividad proliferativa. Por otra parte, si bien la expresión de proteína p53 se demostró en el 67% de los sarcomas esto no mostró ser un factor determinante en el pronóstico de cada paciente.

En síntesis, este estudio muestra una incidencia muy baja de sarcomas primarios de mama en nuestra institución, similar a la observada en otras instituciones internacionales.

Como puede verse en nuestros estudios estadísticos, aun considerando el pequeño número de pacientes estudiados, la FC resultó ser un índice significativo predictivo de la sobrevida libre de enfermedad en los sarcomas de mama.

Bibliografía

1. Tavassoli FA, Devilee P. (ed) Tumors of the breast. In: Pathology and Genetics of tumors of the Breast and Female Genital organs. Lyon: WHO; IARC Press, 2003.
2. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2nd Ed, 2001.
3. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary non-phyllodes breast sarcomas. *Am J Surg* 2003; 186: 359-61.
4. Valli R, Rossi G, Natalini G, Losi L. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: a case report. *Pathologica* 2002; 94: 310-3
5. Karcnik TJ, Miller JA, Fromowitz F, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: a rare malignant tumor simulating benign disease. *Breast J* 1999; 5: 262-263.
6. Adem C, Reynolds AC, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004; 9: 237-41.
7. Mc Gowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2000; 46: 383-90.
8. Zelek L; Llombart-Cussac A; Ternier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2583-58.
9. Donnel RM, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 629-42.
10. Meister P. Soft tissue sarcomas. Classifying and/or grading?. *Zentralbl Allg Pathol* 1988; 134: 355-62.
11. Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 77-85.
12. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 683-97.

Above all else I have learned that there is no single path to creativity, not even within the stern halls of science. We are constrained not by the necessary discipline of rigor, but by the limits to our imaginations and to our intellectual daring.

Por encima de todo, he aprendido que no hay un solo camino hacia la creatividad, aun dentro de los severos corredores de la ciencia. Estamos restringidos no por la necesaria disciplina del rigor, sino por los límites de nuestra imaginación y de nuestra audacia intelectual.

J. Michael Bishop

How to Win the Nobel Prize: An unexpected Life in Science.
Cambridge MA: Harvard University Press, 2003, p 58